

RÉUSSIR L'ÉCEN

collection dirigée par J.-S. Hulot

NÉPHROLOGIE

8^e édition

COLLÈGE UNIVERSITAIRE
DES ENSEIGNANTS DE NÉPHROLOGIE

Ouvrage coordonné par
Bruno MOULIN et Marie-Noëlle PERALDI
Professeurs de Néphrologie



réussir
L'IECN

collection dirigée
par J.-S. Hulot

Dans la même collection



Retrouvez tous les titres sur www.editions-ellipses.fr

ISBN 9782340-025998
©Ellipses Édition Marketing S.A., 2018
32, rue Bargue 75740 Paris cedex 15



Le Code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5.2° et 3°a), d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

www.editions-ellipses.fr

ENSEIGNANTS DU COLLÈGE UNIVERSITAIRE DE NÉPHROLOGIE

Amiens :	G. Choukroun	Nancy :	L. Frimat	Poitiers :	F. Bridoux
Angers :	J.F. Subra		D. Hestin		G. Touchard
	J.F. Augusto	Nantes :	M. Hourmant		A. Thierry
Besançon :	D. Ducloux		F. Fakhouri		V. Javaugue
	C. Courivaud		M. Giral	Reims :	P. Rieu
Bordeaux :	C. Combe	Nice :	V. Esnault		F. Touré
	P. Merville	Paris :			V. Vuiblet
	L. Couzi	<i>Bichat</i>	E. Daugas	Rennes :	C. Vigneau
Brest :	Y. Le Meur		F. Vrtovsnik	Rouen :	D. Guerrot
	E. Cornec-Le Gall		M. Flamant	Saint-Etienne :	E. Algamartine
Caen :	B. Hurault de Ligny	<i>Créteil</i>	V. Audart		C. Mariat
	T. Lobbedez		P. Grimbert	Strasbourg :	B. Moulin
	N. Bouvier		P. Lang		S. Caillard
Clermont-Ferrand :	AE. Heng		D. Sahali		T. Hannedouche
Dijon :	C. Mousson	<i>Kremlin-Bicêtre</i>	A. Durrbach	Toulouse :	D. Chauveau
	J.M. Rebibou		H.K. Lorenzo		N. Kamar
Grenoble :	L. Rostaing	<i>La Pitié</i>	G. Deray	Tours :	J.M. Halimi
	P. Zaoui		C. Bagnis-Isnard		M. Buchler
Lille :	C. Noël		J. Tourret		P. Gatault
	M. Hazzan	<i>Necker</i>	D. Anglicheau	La Réunion :	H. Vacher-Coponat
	F. Glowacki		B. Knebelmann		
	M. Frimat		D. Joly		
Lyon :	D. Fouque		C. Legendre		
	M. Laville		J. Zuber		
	J.P. Fauvel		G. Canaud		
	P. Cochat	<i>A. Paré</i>	Z. Massy		
	E. Morelon		M. Essig		
	C. Pouteil-Noble	<i>HEGP</i>	E. Thervet		
	L. Juillard		A. Karras		
	O. Thaunat		P. Houillier		
	F. Guebre-Egziabher	<i>Saint-Louis</i>	M.N. Peraldi		
	L. Koppe		D. Glotz		
Marseille :	P. Brunet		C. Lefaucheur		
	B. Dussol	<i>Tenon</i>	P. Ronco		
	S. Burtey		J.J. Boffa		
	M. Tsimaratos		E. Plaisier		
	V. Moal		E. Rondeau		
	N. Jourde-Chiche		A. Hertig		
Montpellier-Nîmes :	G. Mourad		L. Mesnard		
	M. Le Quintrec		H. François		
	O. Moranne		P. Galichon		

PRÉFACE

Dans cette 8^e édition du livre du CUEN nous poursuivons notre objectif d'offrir aux étudiants de deuxième cycle un référentiel couvrant tous les items de la néphrologie rassemblés principalement dans l'UE 8. La 7^e édition avait été revue en profondeur mais « le diable est parfois dans les détails » et les rédacteurs ont repris chaque chapitre pour préciser et éventuellement corriger ou simplifier en fonction de l'actualité de la spécialité un certain nombre d'items.

Les thématiques traitées restent les mêmes incluant les chapitres sur les troubles hydro-électrolytiques, les pathologies rénales, l'insuffisance rénale aiguë et chronique, la polykystose rénale, les atteintes rénales de maladies systémiques (lupus, amylose, vascularites), certaines situations particulières (rein et... grossesse, sujet âgé, médicaments...) et enfin la transplantation. Le chapitre sur l'hypertension a été revu en profondeur tenant compte des nouvelles recommandations HAS 2016.

La colorisation offre toujours une amélioration de la lecture et anticipe les joies du surlignage. La fiche flash ponctuant chaque chapitre permet une revue rapide et synthétique pour les derniers tours de révisions.

Vous trouverez les QRM d'entraînement en fin de chapitre et les paragraphes « Pour en savoir plus » pour les plus curieux.

Cet ouvrage reste le fruit d'un travail collectif construit au fil d'éditions successives. Il fait office de **document de référence national** pour l'élaboration des grilles de correction des examens de faculté mais aussi de celles des dossiers de l'iECN proposées par le collège des enseignants de néphrologie. À l'aube de la nouvelle réforme du deuxième cycle qui devrait aboutir à une réduction significative des programmes, heureux détenteurs de ce fascicule ne vous en séparez pas, il vous suivra utilement dans votre exercice médical...

Le rein est la cible de beaucoup de maladies « systémiques » ou « métaboliques » ce qui fait de la Néphrologie une spécialité très interniste au carrefour de nombreuses disciplines et explique probablement son caractère attractif confirmé par les choix à l'ECN.

Chers étudiants, n'ayez pas peur ! La Néphrologie est une discipline qui apparaît ardue car elle repose beaucoup sur des connaissances physiopathologiques. Plongez-vous à fond dans les subtilités des troubles hydro-électrolytiques et des pathologies rénales qui vous feront accéder à une forme de bonheur médical.

Pr Bruno MOULIN (Strasbourg)
et Pr Marie-Noëlle PERALDI (Paris)

Pour le groupe d'Ottrott*

*Ottrott: petit village alsacien au pied du Mont Sainte-Odile où des enseignants du collège de néphrologie se retirent quelques jours chaque année pour écrire et mettre à jour le livre de référence du collège.

Ont participé (par ordre de ville de CHU) aux dernières réunions de travail du collège à Ottrott pour la rédaction et la mise à jour de ce livre (7^e et 8^e éditions): G. Choukroun, C. Combe, P. Merville, B. Hurault de Ligny, B. Dussol, L. Frimat, V. Esnault, E. Daugas, F. Vrtovsnik, M. Flamant, H. François, D. Anglicheau, P. Houillier, M.N. Peraldi, J.-J. Boffa, A. Hertig, L. Mesnard, J. Tourret, F. Bridoux, F. Touré, P. Rieu, D. Guerrot, D. Chauveau et B. Moulin.

SOMMAIRE

1.	Éléments de physiologie rénale	9
2. Item 265	Anomalies du bilan de l'eau et du sodium.....	21
3. Item 265	Anomalies du bilan du potassium	43
4. Item 264	Les diurétiques	61
5. Item 265	Désordres de l'équilibre acide-base.....	71
6. Items 266 et 265	Hypercalcémie - hypocalcémie.....	91
7. Item 257	Hématurie.....	109
8. Item 256	Protéinurie et syndrome néphrotique.....	115
9. Item 254	Syndromes œdémateux	131
10. Item 258	Néphropathies glomérulaires.....	147
11. Item 245	Néphropathies diabétiques	171
12. Item 190	Lupus érythémateux disséminé.....	183
13. Item 255	Élévation de la créatininémie	201
14. Item 343	Insuffisance rénale aiguë.....	213
15. Item 261	Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques	237
16. Items 317 et 217	Atteintes rénales du myélome et amylose AL.....	263
17. Item 263	Polykystose rénale	275
18. Item 260	Néphropathies vasculaires	287
19. Item 221	Hypertension artérielle de l'adulte	301
20. Items 22, 23 et 339	Complications vasculo-rénales de la grossesse	327
21. Item 157	Infections urinaires de l'adulte et de l'enfant.....	339
22. Item 262	Lithiase urinaire.....	361
23. Items 119 et 126	Rein du sujet âgé	375
24. Items 318 et 326	Iatrogénie en néphrologie. Diagnostic et prévention.....	383
25. Item 259	Néphropathies interstitielles chroniques.....	393
26. Item 197	Transplantation d'organes.....	399
27.	Synthèse : la classification des néphropathies	423

ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE

UE 8. Circulation - Métabolismes

Le néphron

Le **néphron** est l'unité fonctionnelle du rein ; chaque rein en contient environ **400 à 800 000**. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui le suit. Le tubule est composé de différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire (par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires), aboutissant à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

I. LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

A. Glomérule et filtration glomérulaire

- La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) par le passage de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire, séparant le plasma dans le capillaire glomérulaire de la chambre urinaire, par phénomènes mixte de convection et de diffusion. La barrière de filtration glomérulaire est constituée de 3 couches juxtaposées, qui sont, en allant de la lumière vasculaire à la chambre urinaire :
 - la **cellule endothéiale** qui a la particularité d'être fenêtrée;
 - la **membrane basale** glomérulaire constituée de substances amorphes collagène de type 4, de protéoglycane, de laminine, de podocalixine, et de petites quantités de collagène de type 3 et de type 5, de fibronectine et d'entactine ;
 - des **prolongements cytoplasmiques** (pédicelles) des podocytes, cellules d'origine épithéliale qui reposent sur la membrane basale glomérulaire, l'espace formé entre les pédicelles définissant la fente de filtration.

Les glycoprotéines de la membrane basale chargées négativement confèrent une sélectivité de charge qui modifie la diffusion des substances chargées (permselectivité). Des glycoprotéines (néphrine, podocine) présentes dans les espaces de filtration déterminés par les pédicelles limitent le passage des plus grosses protéines.

B. Constitution de l'urine primitive

Le débit sanguin rénal représente **20 à 25 % du débit cardiaque** et est transmis en quasi-totalité aux glomérules. Ceci correspond à environ 1 L/min soit un débit plasmatique rénal (DPR, pour un hématocrite moyen de 40 %, d'environ 600 ml/min, réparti sur les deux reins. L'ultrafiltrat glomérulaire (urine primitive) est formé par phénomène mixte de convection du plasma (mécanisme majoritaire pour les électrolytes et substances dissoutes de faible poids moléculaire) et de diffusion (mécanisme minoritaire de façon globale mais qui est exclusif pour les molécules de taille intermédiaire telles les protéines de bas poids moléculaire). Le pourcentage du débit plasmatique rénal (DPR) qui est filtré (fraction de filtration = DFG/DPR) est de l'ordre de **20 %**. Le Débit de Filtration Glomérulaire est donc d'environ $20\% \times 600 \text{ ml/min} = 120 \text{ ml/min} = 180 \text{ L/j}$.

La filtration des substances dissoutes dépend, pour la diffusion, de leur taille et de leur charge (une molécule diffusant d'autant mieux qu'elle est chargée positivement et qu'elle est de petite taille), et pour la convection des gradients de pression en présence. Le passage des protéines dans l'urine est négligeable au-delà d'un poids de **68 000 Dalton** (= PM de l'**albumine**).

- +
- Les protéines filtrées sont pour l'essentiel réabsorbées en aval dans le tubule rénal ; leur concentration dans l'urine définitive est inférieure à 200 mg/L. La protéinurie physiologique apparaît constituée à parts égales de protéines d'origine plasmatique (fragments d'immunoglobulines et albumine) et de la protéine de Tamm-Horsfall, mucoprotéine produite par les cellules de l'anse de Henle.

C. La filtration glomérulaire (FG)

Les deux déterminants physiques de la filtration glomérulaire sont la perméabilité de la barrière glomérulaire et la force motrice de pression de part et d'autre de la barrière, suivant la relation (Loi de Starling)

$$\text{DFG} = \text{Kf} \times \text{Puf.}$$

- +
- Kf, coefficient de filtration, produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration ;
- +
- Puf, pression d'ultrafiltration (Puf) : $P_{UF} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_u) - (\pi_{CG} - \pi_u)$ [somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P) et oncotiques (P) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (U)].
- +
- La concentration de protéines dans la chambre urinaire est habituellement minime et la pression oncotique résultante virtuellement nulle ; la pression hydrostatique dans la chambre urinaire est sensiblement constante. En situation normale, la P_{UF} dépend essentiellement de la pression hydrostatique intraglomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires (figure 1).

L'autorégulation rénale maintient constants le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire lors de variations de la pression artérielle moyenne entre 70 et 140 mmHg. L'autorégulation répond à deux mécanismes, le tonus myogénique (phénomène physique de contraction artériolaire afférente en réponse à l'augmentation de pression) et le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (phénomène biologique conduisant à la contraction de l'artériole afférente lorsque le débit de Na dans le tubule distal augmente, ce qui intervient en cas d'augmentation de pression dans l'arbre vasculaire rénal).

- Au total, les **facteurs modulant la filtration glomérulaire** sont :
 - les **pressions hydrostatiques et oncotiques** dans le capillaire glomérulaire ;
 - la **pression hydrostatique dans la chambre urinaire** (augmentée en cas d'obstacle sur la voie excrétrice) ;
 - le **débit plasmatique** glomérulaire ;
 - la **perméabilité et la surface glomérulaires** (qui peuvent varier sous l'influence de l'angiotensine II, par exemple) ;
 - le **tonus des artéioles afférentes et efférentes**.
- Grâce aux mécanismes d'autorégulation, le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire demeurent pratiquement constants pour une gamme très étendue de pressions artérielles systoliques (de 80 à 200 mmHg).
- En revanche, lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 80 mmHg, une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire survient.
- Chaque jour, les glomérules produisent environ **180 litres d'ultrafiltrat** (Débit de Filtration Glomérulaire), pour un débit urinaire d'environ 1 à 2 litres/j, la différence étant réabsorbée par le tubule au cours du transit de l'urine primitive depuis la chambre urinaire jusqu'au système excréteur.

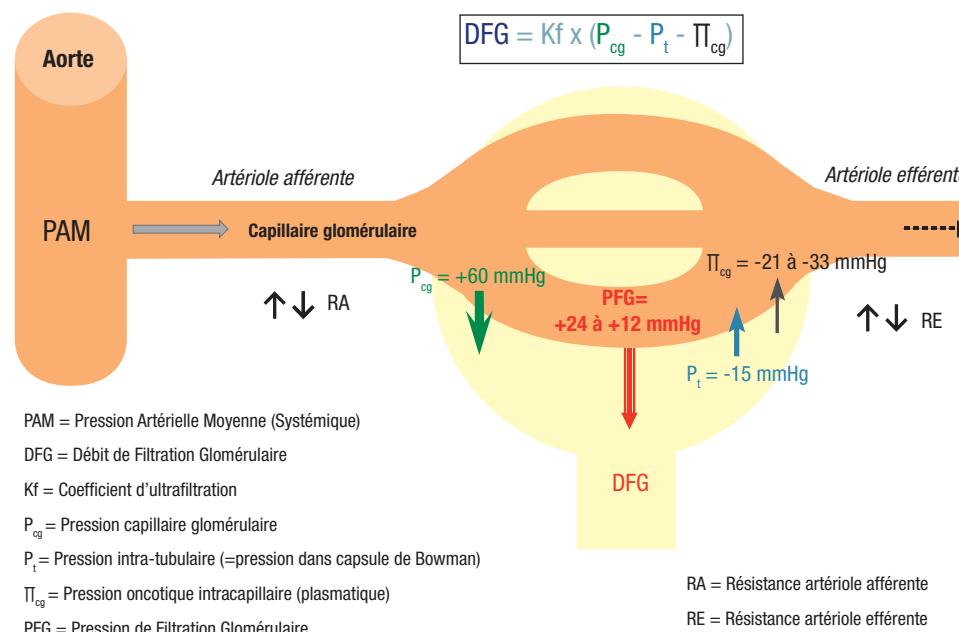


Figure 1. Hémodynamique glomérulaire

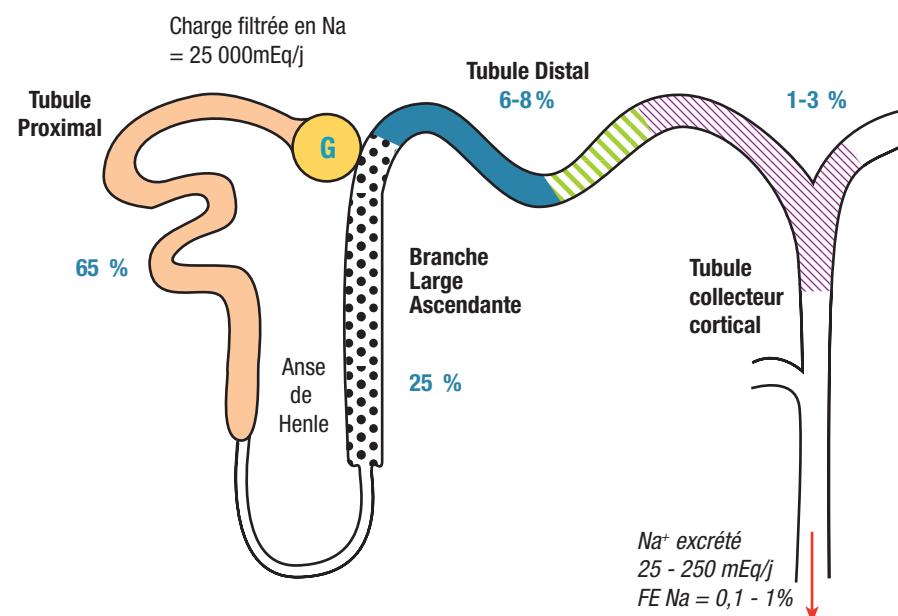


Figure 2. Sites de la réabsorption du sodium

II. LA TRAVERSÉE TUBULAIRE

A. Organisation du tubule rénal

La formation de l'urine résulte de la succession de phénomènes d'échanges de solvant ou de solutés entre le fluide tubulaire et le capillaire péri-tubulaire, à travers des épithéliums spécialisés. Les échanges se font diversement par les voies trans- et paracellulaires, et sont assurés par des systèmes de transport spécifiques, fonctionnant grâce aux gradients chimiques ou électriques générés par l'activité de la **NaK-ATPase**, ou directement par l'hydrolyse de l'ATP. Tout au long du néphron, la majeure partie de la consommation d'oxygène du rein est dédiée à la réabsorption du sodium qui sert de « force motrice » à la réabsorption ou à la sécrétion d'autres électrolytes ou substances (acides aminés, glucose...).

B. Les conditions de l'équilibre

La filtration glomérulaire de chaque soluté (débit de substance filtrée) n'est pas directement régulée, car elle est égale au produit de la concentration plasmatique de la substance par le DFG.

L'ajustement des sorties rénales aux entrées digestives de chaque soluté (condition de l'homéostasie) se fait finement grâce aux phénomènes tubulaires de sécrétion et de réabsorption, sous contrôle hormonal spécifique (aldostérone pour le Na, ADH pour l'eau par exemple...).

- Ajustement des entrées et sorties journalières :

Eau :	1,5 à 2 litres
Na :	100-200 mmol (6 à 12 g/j)
K :	70 mmol
Urée :	1 g prot/6 mmol d'urée
Acides :	1 mmol/kg
Osmoles :	600
Créatinine :	5-15 mmol (7-15 mg/kg/j)
pH_U :	5-7

- Quantités transportées : quelques exemples

	Plasma	Urine primitive		Urine définitive
	Concentration	Concentration	Débit journalier	Débit journalier
H₂O	—	—	180 L	1 à 2 L
GR	5 G/L	0	0	0
Albumine	40 g/L	0	0	0
Glucose	5 mM	5 mM	900 mmol	0
Créatinine	80 µM	80 µM	14 mmol	15 mmol
Na	140 mM	140 mM	2500 mmol	10-200 mmol
K	4 mM	4 mM	720 mmol	10-200 mmol

C. Les étapes de la formation de l'urine

1. Le Tube Proximal (TCP) (figure 3)

- Environ 2/3 de l'eau filtrée par le glomérule est réabsorbée pendant la traversée du tube proximal, soit près de 120 L/j. 2/3 du Na⁺ filtré est également réabsorbé, ce qui définit le caractère iso-osmotique de la réabsorption hydrosodée dans le TCP. Par conséquent, le fluide tubulaire est iso-osmotique au plasma à l'arrivée dans l'anse de Henle.
- Le glucose est activement et entièrement réabsorbé à ce niveau, sous réserve que la glycémie ne dépasse pas 10 mmol par litre (au-delà, la charge filtrée dépasse la capacité de réabsorption du glucose par le TCP, le transport du glucose étant saturable).
- Les bicarbonates sont entièrement réabsorbés, de façon couplé au Na, tant que leur concentration plasmatique est inférieure à 27 mmol par litre (transport saturable). Cette étape conditionne l'équilibre du bilan des acides réalisé plus en aval, dans le tube distal.
- Il en est de même pour les acides aminés et d'autres acides organiques.
- La réabsorption du phosphate se fait dans le TCP couplée au Na, et sous le contrôle hormonal de l'hormone parathyroïdienne (phosphaturante).
- La réabsorption du Ca⁺⁺ à ce niveau est passive, elle suit celle du Na⁺ et de l'eau et représente 65 % du calcium filtré. Il y a une forte corrélation entre l'état d'hydratation extracellulaire et la réabsorption de calcium à ce niveau, du fait des variations de transport du sodium.
- Dans cette partie du néphron, il existe une réabsorption importante d'acide urique, via des transporteurs spécifiques.

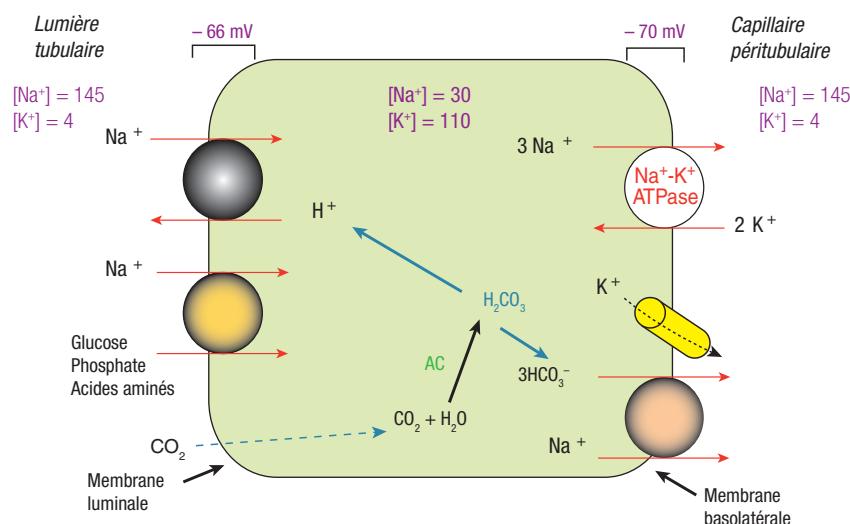


Figure 3. Processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale

Le phénomène moteur de la réabsorption est le transport actif de sodium réalisé par la NaK-ATPase présente au pôle basolatéral des cellules ; le gradient de sodium créé entre le milieu urinaire apical et le milieu intracellulaire est très favorable à une entrée de sodium dans la cellule. Le transport des substances dissoutes est couplé à celui du sodium ; il est réalisé par des protéines de transport spécifiques, qui fonctionnent dans le sens d'une réabsorption (co-transport) ou d'une sécrétion (contre-transport). La réabsorption de ces substances dissoutes crée un gradient osmotique très faible entre les milieux intra- et extracellulaires ; cependant, la perméabilité de cette partie du tubule est très élevée (épithélium « lâche », forte expression des canaux à eau) et ce faible gradient osmotique suffit à générer une réabsorption d'eau très importante, quasi iso-osmotique. Les quantités transportées dépendent du nombre d'unités disponibles ; le transport est donc limité et saturable. L'augmentation de la quantité d'un substrat au-delà d'un seuil (T_m ou capacité maximale de transport, normalement de l'ordre de 10 mmol/L pour le glucose, 27 mmol/L pour les bicarbonates) ou l'altération de la fonction de ce segment vont entraîner l'apparition dans l'urine d'une quantité anormale de ce substrat : la glycosurie, la bicarbonaturie, l'amino-acidurie traduisent l'atteinte tubulaire proximale, qui peut toucher l'ensemble des systèmes de transport (syndrome de Fanconi, complet ou incomplet).

2. Anse de Henle (figure 4)

- Dans ce segment du néphron, il existe réabsorption découpée du Na et de l'eau (réabsorption d' H_2O sans Na^+ dans la branche descendante et réabsorption active de Na^+ sans H_2O dans la branche ascendante). Le transport de NaCl est assuré dans l'anse large ascendante par un **co-transport Na-K-2Cl** (= NKCC2) dont l'activité est couplée à celle d'autres canaux ioniques. L'activité de ce système génère un faible gradient électrique qui permet la réabsorption de calcium. Le co-transport Na-K-2Cl est inhibé par les diurétiques de l'anse, bumétanide ou furosémide ; *des mutations de ce système de réabsorption sont observées dans le syndrome de Bartter*.
- La réabsorption dissociée de Na et d' H_2O , associée à un phénomène de multiplication à contre-courant, possible grâce à la disposition en épingle à cheveux de l'anse de Henle et des vasa recta qui l'accompagne, induit un gradient de concentration cortico-papillaire (osmolarité interstitielle corticale à 290 mOsM jusqu'à une osmolarité interstitielle et tubulaire à 1 200 mOsM)

- Ainsi, à la fin de l'anse de Henle
 - 25 % supplémentaires de la charge filtrée en Na et en H_2O ont été réabsorbés
 - le fluide tubulaire a subi un phénomène de concentration-dilution conduisant à l'établissement d'un gradient de concentration cortico-papillaire interstitiel, nécessaire à la réabsorption d' H_2O ADH dépendante dans le canal collecteur.

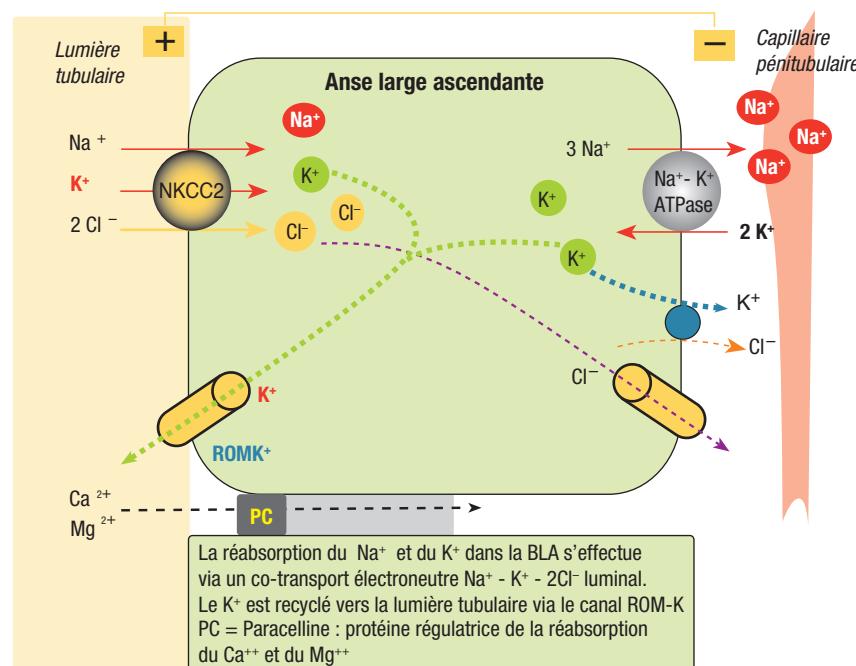


Figure 4. Réabsorption du sodium dans l'anse large ascendante de Henle

- Dans l'anse large ascendante de Henle les cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) sont réabsorbés par voie para-cellulaire (20 % de la charge filtrée),

3. Tube contourné distal (TCD) (figure 5)

- À l'entrée dans le TCD, le fluide tubulaire est isotonique au plasma. La réabsorption de sodium y est assurée par un co-transport NaCl, inhibé par les diurétiques thiazidiques (figure 5). **Le tube distal étant imperméable à l'eau, l'osmolarité du fluide tubulaire diminue pour atteindre ici sa valeur minimale, soit 60 mOsmol/L (le TCD est le segment dit de dilution).**

La mutation inactivatrice de ce transporteur est responsable du syndrome de Gitelman.

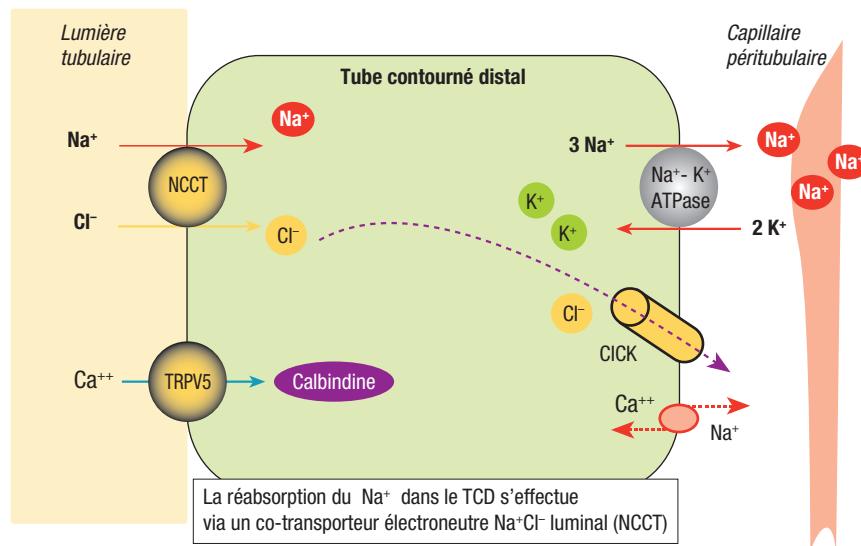


Figure 5. Réabsorption du sodium dans le tube contourné distal

- Dans le tube distal, le Ca^{++} est réabsorbé de façon active par voie transcellulaire par le canal épithéial au Ca^{++} -ATPase (ou TRPV5), il est séquestré dans la cellule et finalement transporté au pôle baso-latéral par une Ca^{++} -ATPase ou un échangeur $\text{Ca}^{++}/\text{Na}^+$.

4. Canal collecteur (figure 6)

C'est dans cette partie du néphron que se fait l'ajustement final de l'excrétat urinaire aux entrées (fonction d'homéostasie), sous la dépendance de diverses influences hormonales. Ceci concerne la concentration de l'urine (bilan de l'eau), la sécrétion de potassium (bilan du K^+), l'acidification de l'urine (bilan des H^+), et la réabsorption de sodium (bilan du Na^+).

- La réabsorption de sodium est assurée dans le tube collecteur par le canal sodium (ENac) apical des cellules principales, stimulée par l'aldostérone et inhibée par l'amiloride (figure 6). Une sécrétion de potassium est couplée à la réabsorption de sodium par ENac. À la différence des diurétiques agissant plus en amont dans le tubule, les diurétiques inhibant ce canal n'augmentent pas la sécrétion de potassium et sont dits « épargneurs de potassium » (ils sont même à risque d'hyperkaliémie).

La mutation activatrice des sous-unités du canal sodique a été identifiée comme étant responsable du syndrome de Liddle qui réalise un tableau d'hyperaldostéronisme primaire avec hypertension artérielle, hypokaliémie et aldostéronémie basse, très sensible à l'amiloride mais résistant aux inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone.

- La réabsorption de l'eau permettant l'ajustement de l'osmolalité finale de l'urine est sous la dépendance de l'hormone antidiurétique ADH (bilan de l'eau) :
 - en cas de déshydratation intracellulaire (situation de privation hydrique) :
 - l'hormone antidiurétique est sécrétée et entraîne une augmentation de la perméabilité à l'eau du tube collecteur
 - l'eau est alors réabsorbée de façon passive dans l'interstitium le long d'un gradient entre l'intérieur du tubule et l'interstitium environnant, lui-même favorisé par le gradient cortico-papillaire,
 - les urines définitives sont concentrées.
 - en cas d'hyperhydratation intracellulaire (situation d'excès d'eau) :
 - la sécrétion d'hormone antidiurétique est supprimée,
 - le tube collecteur reste imperméable à l'eau,
 - et les urines définitives sont donc diluées.

- Cet ajustement homéostatique final de l'excrétion du sodium d'une part et de l'eau d'autre part se fait de façon indépendante, permettant une régulation dissociée du VEC (dépendant du bilan du Na) et du VIC (dépendant du bilan de l'eau).

► La réabsorption de NaCl dans le TCD abaisse l'osmolalité urinaire jusqu'à un minimum de 60 à 100 mOsm/kg d'eau. En aval, en l'absence d'ADH, le canal collecteur est imperméable à l'eau ; l'urine éliminée a alors une osmolalité très basse. L'ADH provoque l'insertion d'aquaporines-2 dans les cellules de ce segment ; du fait du gradient osmotique entre l'intérieur du tubule et l'interstitium, il se crée alors un flux osmotique d'eau du tubule vers l'interstitium. Les diurétiques de l'anse, en inhibant la réabsorption de Na dans l'anse de Henle, limite l'établissement du gradient cortico-papillaire et donc la capacité du rein à concentrer les urines (altération du pouvoir de concentration). *A contrario*, les diurétiques thiazidiques, en inhibant la réabsorption de Na dans le TCD, limite la capacité du rein à diluer les urines (trouble des fonctions de dilution), exposant au risque d'hyponatrémie en cas d'apports hydriques élevés.

- Le canal collecteur assure également l'homéostasie des H^+ et donc la régulation de l'équilibre acido-basique, en assurant une sécrétion nette de protons H^+ dans le fluide tubulaire par les cellules intercalaires de type A (le TCP n'assurant que la réabsorption des bicarbonates filtrés par le glomérule, sans excrétion nette d' H^+).
- L'excrétion d' H^+ par le canal collecteur se fait
 - soit minoritairement sous forme d' H^+ libre (le pH urinaire normal est acide, entre 5 et 6, mais peut varier de 4,5 à 8)
 - soit pris en charge par des accepteurs de protons acides tels le phosphate (acidité titrable) et **surtout sous forme d'ion ammonium**

► Le NH_3 produit par les cellules du tube proximal diffuse facilement dans les différents compartiments capillaires et tubulaires ; après fixation d'un H^+ , le NH_4^+ formé reste « trappé » dans la lumière du tube distal, et contribue à l'élimination de la charge acide.

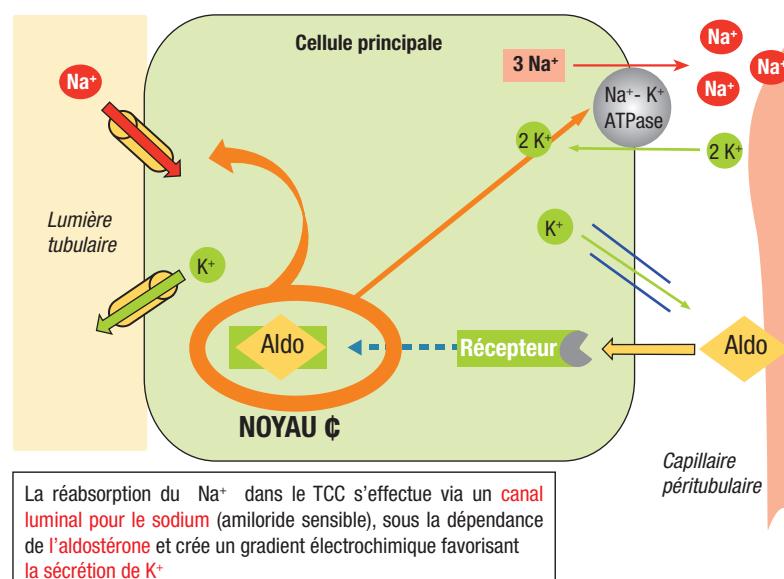


Figure 6. Réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical

III. FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet soit paracrine (fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales) soit systémique (endocrine).

A. Vitamine D

La forme active de la vitamine D [$1,25(\text{OH})_2$ – **vitamine D₃ ou calcitriol**] est produite dans les cellules tubulaires proximales, à partir de son précurseur hépatique, la 25(OH) vitamine D₃, sous l'effet d'une **alpha-hydroxylase**. L'activité de cette enzyme est augmentée par la **PTH**. La forme active de la vitamine D augmente l'absorption digestive et rénale de calcium, et l'absorption intestinale de phosphate.

B. Érythropoïétine (EPO)

C'est une glycoprotéine produite par des cellules interstitielles péri-tubulaires fibroblastiques en réponse aux variations de la pression partielle tissulaire en O₂. L'EPO produite **en réponse à l'hypoxie cellulaire**, physiologique (altitude) ou pathologique (pathologies respiratoires par exemple), et stimule la production des globules rouges par la moelle osseuse.

C. Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

- La **rénine**, sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I libérée en angiotensine II (figure 6).
- L'**angiotensine II** exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT₁) et stimule la sécrétion cortico-surrénalienne d'aldostérone, favorisant la rétention de Na et la sécrétion de K⁺ et de H⁺.
- Les stimuli de la sécrétion de rénine sont :
 - l'**hypovolémie** ou la baisse de la pression artérielle ;
 - le **système nerveux sympathique** ;
 - l'augmentation de la concentration en chlorure de sodium au niveau de la macula densa (= *feedback* tubulo-glomérulaire).
- L'inhibition du SRAA par des médicaments agissant à différents niveaux de la cascade d'activation (figure 7) est largement utilisée en clinique (HTA, insuffisance cardiaque, progression des néphropathies).

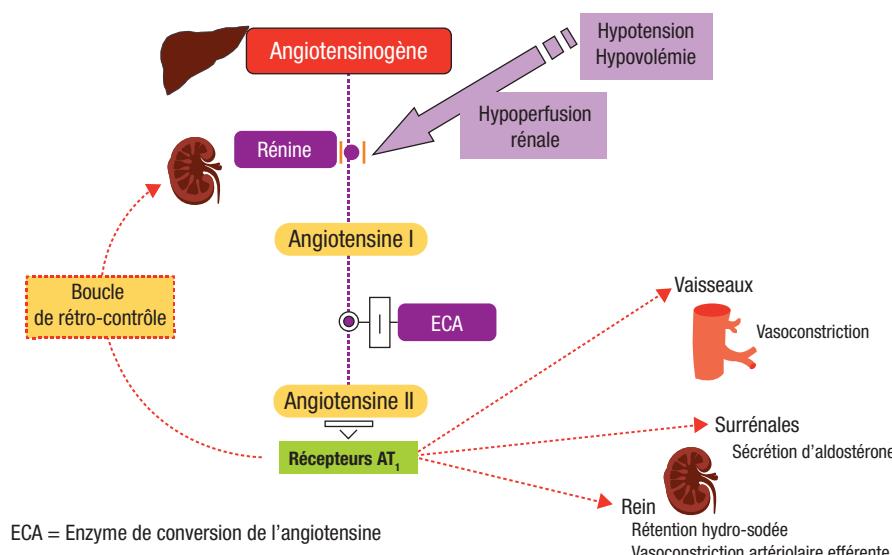


Figure 7. Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

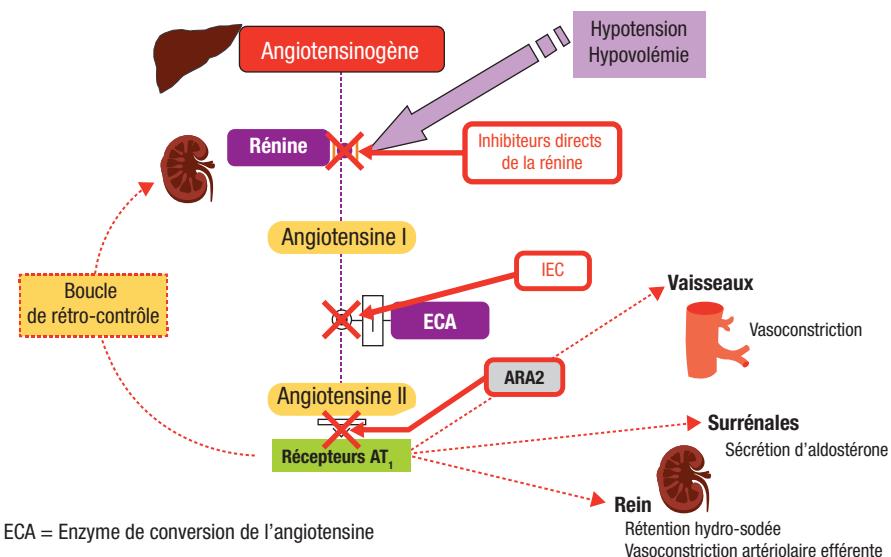


Figure 8. Médicaments inhibant le SRAA

IV. DIVERS

- **L'endothéline** est un peptide produit dans le rein par les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et tubulaires ; c'est le plus puissant peptide vasoconstricteur connu.
- **Prostaglandines PG** : le principal effet des PG est de moduler l'action de certaines hormones sur l'hémodynamique rénale ou les transports tubulaires. Les PG sont surtout produites par les cellules du canal collecteur médullaire et les cellules interstitielles, et à un moindre degré dans le cortex par les cellules mésangiales et artériolaires glomérulaires.
Certaines sont :
 - vasodilatatrices et hypotensives (prostacycline) ;
 - d'autres ont un effet vasoconstricteur (thromboxane).
- **Des facteurs de croissance** (*Epidermal growth factor*, HGF, IGF-1) sont produits dans le rein ; ils interviennent dans la croissance des cellules tubulaires.
- **Système kinine-kallicréine rénal** : les kinines sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal mais diminuent les résistances rénales et ne modifient pas la filtration glomérulaire. Les effets des kinines sont potentialisés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui empêchent leur dégradation.
- **Catabolisme rénal des hormones peptidiques** :
 - les peptides et petites protéines filtrées sont dégradées par les cellules tubulaires. Ce catabolisme tubulaire participe à la régulation de l'activité hormonale ; il permet aussi d'éviter la perte nette d'acides aminés qui résulterait de leur fuite urinaire ;
 - la concentration plasmatique de certaines hormones polypeptidiques (insuline) peut ainsi s'élever au cours d'une insuffisance rénale, par suite d'une augmentation de leur durée de vie.

ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE

- **Q1.** Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) vous semble(nt) correcte(s) ?
- A. Le rein reçoit 20 % du débit cardiaque
 - B. La pression oncotique est un des déterminants de la filtration glomérulaire
 - C. L'endotheline a un effet vasodilatateur sur les artéries rénales
 - D. La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine musculaire
 - E. La formule de Cockcroft est celle recommandée pour estimer le débit de filtration glomérulaire
- **Q2.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant la barrière de filtration glomérulaire ?
- A. La cellule endothéiale fenêtrée est un des constituants de cette barrière
 - B. La cellule mésangiale est un des constituants de cette barrière
 - C. Le podocyte, via ses prolongements cytoplasmiques, est un des constituants de cette barrière
 - D. Le principal collagène de la membrane basale glomérulaire est le collagène de type 1
 - E. Le passage des protéines dans l'urine est très faible au-delà de 68 kDa
- **Q3.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant le tube contourné proximal ?
- A. La réabsorption de l'eau dans ce segment est sous la dépendance de l'ADH
 - B. Les 2/3 du sodium filtré sont réabsorbés à ce niveau
 - C. Le glucose est entièrement réabsorbé à ce niveau tant que la glycémie reste inférieure à 10 mmol/L
 - D. Les bicarbonates sont entièrement réabsorbés à ce niveau tant que leur concentration plasmatique reste inférieure à 27 mmol/L
 - E. La réabsorption du phosphate a lieu dans ce segment et est régulée par la PTH
- **Q4.** Concernant les fonctions endocrines du rein :
- A. L'angiotensine II est sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire
 - B. L'hypovolémie stimule la sécrétion de rénine
 - C. L'érythropoïétine est produite par les cellules interstitielles rénales
 - D. La forme active de la vitamine D est produite sous l'effet de la 1- α hydroxylase des cellules tubulaires proximales
 - E. L'ADH est sécrétée par les cellules du canal collecteur
- **Q5.** Parmi les situations suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) où l'on observe une augmentation du débit de filtration glomérulaire ?
- A. Le diabète à sa phase initiale
 - B. Le vieillissement rénal
 - C. L'insuffisance surrénale aiguë
 - D. La grossesse
 - E. Le diabète insipide néphrogénique

Item 265

ANOMALIES DU BILAN DE L'EAU ET DU SODIUM

UE 8. Circulation - Métabolismes**N° 265. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectriques****OBJECTIFS**

- Prescrire et interpréter un **ionogramme sanguin** en fonction d'une situation clinique donnée
- Savoir diagnostiquer et traiter: une **hyponatrémie**, une **hypernatrémie**

Objectifs spécifiques :

- ➔ Savoir reconnaître et traiter un trouble de l'hydratation extracellulaire.
- ➔ Savoir reconnaître et traiter un trouble de l'hydratation intracellulaire.
- ➔ Savoir diagnostiquer et traiter une hyponatrémie.
- ➔ Savoir diagnostiquer et traiter une hypernatrémie.

INTRODUCTION

Schématiquement, **l'eau représente 60 % du poids du corps**: 40 % dans le secteur intracellulaire et 20 % dans le secteur extracellulaire, qui comprend lui-même le secteur interstitiel (15 %) et le secteur vasculaire (eau plasmatique 5 %). La teneur en eau est plus faible chez la femme et elle diminue avec l'âge.

L'osmolarité est exprimée en mOsm/L de plasma, alors que l'osmolalité, qui est le vrai reflet de la force osmotique des liquides extracellulaires, est exprimée en mOsm/kg d'eau. En pratique ces deux paramètres peuvent être utilisés indifféremment.

L'osmolalité de ces compartiments est équivalente (environ 285 mOsm/kg d'eau) (figure 1).

Il est facile d'avoir une estimation de l'osmolalité plasmatique par la formule suivante :

$$\text{Posm} = [\text{Na}^+ \times 2] + \text{Glycémie (mmol/L)} = 285 \text{ mOsm/kg d'eau}$$

(Dans cette formule qui évalue l'osmolalité efficace (= tonicité), l'urée n'est pas prise en compte. Du fait de son libre passage à travers les membranes cellulaires, elle augmente l'osmolalité sans entraîner de mouvements d'eau).

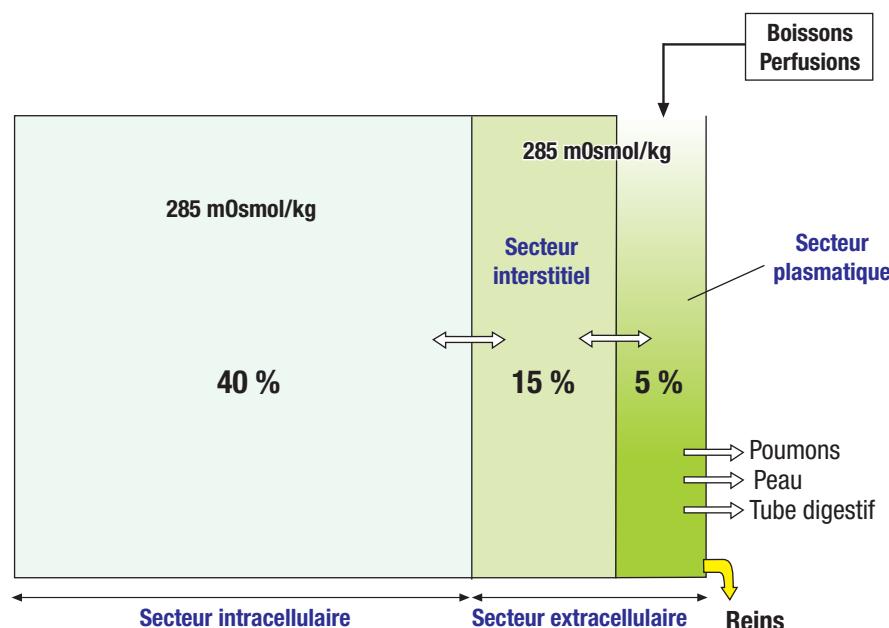


Figure 1.

La quantité d'eau dans un secteur est étroitement liée à la **concentration des solutés le composant** et ne diffusant pas librement dans le secteur adjacent. Ces substances sont appelées **osmopes**, et leur concentration est appelée **osmolarité** (lorsque rapportée au litre de plasma) ou **osmolalité** (lorsque rapportée au kg d'eau).

À l'état d'équilibre, l'osmolalité est identique entre le compartiment extracellulaire et le compartiment intracellulaire et égale à environ 285 mOsm/Kg (figure 1).

Un trouble de l'**hydratation intracellulaire** est la **conséquence d'un bilan hydrique non nul** (positif dans l'hyperhydratation intracellulaire [HIC] et négatif dans la déhydratation intracellulaire [DIC]), et s'accompagne obligatoirement d'une modification de l'osmolalité (hypoosmolalité dans l'HIC et hyperosmolalité dans la DIC). Il peut être isolé ou s'accompagner d'un trouble de l'hydratation extracellulaire.

Un trouble de l'**hydratation extracellulaire** est la **conséquence d'un bilan sodé non nul** (positif dans l'hyperhydratation extracellulaire et négatif dans la déhydratation extracellulaire). Au sein du secteur extracellulaire, les mouvements d'eau sont régis par les différences de pression hydrostatique et oncotique (correspondant au pouvoir osmotique des protéines, qui ne passent pas librement la paroi vasculaire).

I. DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE (DEC)

A. Définition

Diminution du volume du compartiment extracellulaire aux dépens des 2 secteurs vasculaire et interstitiel. Elle est due à une perte nette de sodium (bilan sodé négatif) et donc d'eau. En effet, pour maintenir la natrémie constante, toute perte de 140 mmol de Na s'accompagne d'une perte d'un litre d'eau plasmatique.

Si la DEC est pure (perte sodée iso-osmotique), l'osmolalité extracellulaire reste normale (285 mOsmol/kg) et le volume du secteur intracellulaire est inchangé (la natrémie est normale).

B. Causes de déshydratation extracellulaire

La perte iso-osmotique de sodium et d'eau peut être d'origine extrarénale, rénale, ou due à la constitution d'un « troisième secteur ».

■ **Les pertes extrarénales** (natriurèse adaptée < 20 mmol/24 h) sont d'origine :

➤ digestive :

- vomissements prolongés,
- diarrhées profuses,
- aspirations digestives non compensées,
- fistules digestives,
- abus de laxatifs.

➤ cutanée :

- sudation importante (fièvre prolongée, exercice physique intense),
- exsudation cutanée (brûlure étendue, dermatose bulleuse diffuse),
- anomalie qualitative de la sueur (mucoviscidose).

■ **Les pertes rénales** (natriurèse inadaptée > 20 mmol/24 h) peuvent être dues aux anomalies suivantes :

➤ maladie rénale intrinsèque :

- néphropathie interstitielle avec perte de sel obligatoire (néphrite interstitielle chronique, néphronophtise...),
- IRC sévère, à l'occasion d'un régime désodé,
- syndrome de levée d'obstacle.

➤ anomalie fonctionnelle (défaut de réabsorption tubulaire du sodium) :

- polyurie osmotique :
 - diabète sucré décompensé
 - perfusion de mannitol
- hypercalcémie,
- utilisation de diurétiques,
- insuffisance surrénale aiguë.

■ **Un « troisième secteur »** correspond à un compartiment liquidien qui se forme souvent brutalement aux dépens du compartiment extracellulaire et qui n'est pas en équilibre avec ce dernier. Ce phénomène est observé lors des péritonites, des pancréatites aiguës, des occlusions intestinales et des rhabdomyolyses traumatiques.

C. Physiopathologie

La perte de sodium et d'eau en quantité iso-osmotique entraîne une diminution du volume du compartiment extracellulaire sans modification de l'osmolalité et donc sans modification du volume du compartiment intracellulaire (figure 1). **L'osmolalité plasmatique et la natrémie sont normales.**

D. Diagnostic

1. Le diagnostic positif repose sur l'examen clinique

■ **Signes cliniques**

- Perte de poids parallèle au degré de déshydratation.
- Signe du pli cutané. Ce signe est difficilement interprétable par défaut, chez les enfants et les patients obèses et par excès, chez les patients âgés et dénutris dont l'élasticité cutanée est diminuée.
- Hypotension artérielle orthostatique, puis de décubitus.
- Tachycardie compensatrice réflexe.
- Choc hypovolémique lorsque les pertes liquidaines sont supérieures à 30 %.
- Aplatissement des veines superficielles.

- Baisse de la pression veineuse centrale.
- Oligurie avec concentration des urines en cas de réponse rénale adaptée à l'hypovolémie (ne s'observe que lorsque la perte sodée est d'origine extrarénale).
- Sécheresse de la peau dans les aisselles.
- Soif, fréquente mais moins marquée qu'au cours des déshydratations intracellulaires.

■ **Signes biologiques**

Aucun marqueur biologique ne permet d'apprécier directement une diminution du volume extracellulaire. Les signes biologiques sont indirects et traduisent :

- **Le syndrome d'hémoconcentration :**
 - Élévation de la protidémie ($> 75 \text{ g/L}$).
 - Élévation de l'hématocrite ($> 50 \%$) (à l'exception de situations d'hémorragie).
- **La réponse rénale de conservation du Na** (si perte extrarénale de Na) :
 - Natriurèse effondrée ($\text{UNa} < 20 \text{ mmol/24 h}$)
- **Les conséquences de l'hypovolémie :**
 - Insuffisance rénale fonctionnelle : élévation de la créatinine, et élévation proportionnellement plus importante de l'urée (rapport Urée plasmatique/Créatininémie > 100 en $\mu\text{mol/L}$, cf. chapitre 14)
 - Hyperuricémie
 - Alcalose métabolique de « contraction »

2. Le diagnostic étiologique

Il est en général simple. Il repose sur l'analyse du contexte, l'examen clinique et la mesure de la natriurèse qui permet de préciser l'origine rénale ou extrarénale des pertes sodées.

■ **Pertes sodées extrarénales**

- Oligurie (diurèse $< 400 \text{ ml/24 h}$).
- Natriurèse effondrée : $\text{UNa} < 20 \text{ mmol/L}$, rapport Na/K urinaire < 1
- Urines concentrées :
 - $\text{U/P urée} > 10$
 - $\text{U/P créatinine} > 30$
 - osmolalité urinaire $> 500 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$

■ **Pertes sodées rénales**

- Diurèse normale ou augmentée (diurèse $> 1000 \text{ ml/24 h}$).
- Natriurèse élevée ($\text{UNa} > 20 \text{ mmol/L}$), rapport Na/K urinaire > 1
- Urines non concentrées :
 - $\text{U/P urée} < 10$
 - $\text{U/P créatinine} < 20$

E. Traitement

Il est triple, symptomatique, étiologique et préventif.

1. Symptomatique

- Dans les situations d'hypovolémie sévère avec collapsus hémodynamique, le recours aux transfusions (en cas d'hémorragie) et/ou aux solutés de remplissage de type colloïdes permet l'augmentation rapide du volume du secteur plasmatique. L'utilisation de ces solutés de remplissage ne corrige généralement pas le déficit sodé. Elle ne dispense donc pas d'un apport de NaCl après amélioration de l'état hémodynamique.

- La correction symptomatique de la déshydratation extracellulaire repose sur l'apport de NaCl:
 - par voie orale : augmentation de la ration de sel de table sous forme d'aliments ou de bouillons salés complétée par l'apport de gélules de NaCl;
 - par voie parentérale intraveineuse : les apports sodés doivent être isotoniques au plasma sous forme de soluté salé à 9 g/L de NaCl. Le bicarbonate de sodium isotonique (HCO_3Na à 14 %) est réservée aux situations d'acidose associée. Les en cas d'acidose métabolique et les solutés balancés (Ringer lactate, Plasmalyte®, Isofundine®) peuvent également être utilisés.

La quantité de NaCl à administrer peut être estimée approximativement par la perte de poids (1 kg de poids corporel égale environ 1 litre de soluté salé à 9 g/L). La vitesse d'administration est variable, généralement de 1 à 2 litres dans les 6 premières heures (ou 50 % du déficit), mais doit être adaptée à la fonction myocardique et surveillée sur les paramètres cliniques (pression artérielle, pouls, diurèse, auscultation pulmonaire).

- + Le déficit extracellulaire peut être estimé par la formule suivante (non valable chez les patients anémiques) :

$$\text{Déficit extracellulaire (en litre)} = 20\% \times \text{poids actuel} \times ([\text{Ht actuel}/0,45] - 1)$$

2. Étiologique

Il suit directement la mise en route du traitement symptomatique. Il peut s'agir de l'arrêt d'un traitement diurétique, de l'instauration d'un traitement minéralocorticoïde, d'une insulinothérapie, d'un traitement ralentisseur du transit, de la correction d'une hypercalcémie...

3. Préventif

- On peut rappeler les règles suivantes :
 - utilisation prudente des diurétiques chez les patients âgés;
 - maintien d'un régime normosodé en cas de néphropathie interstitielle chronique et au cours de l'insuffisance surrénale chronique substituée, en l'absence d'insuffisance cardiaque.

II. HYPERHYDRATATION EXTRACELLULAIRE (HEC)

A. Définition

Augmentation du volume du compartiment extracellulaire, en particulier du secteur interstitiel, qui se traduit par des **œdèmes généralisés**. L'HEC pure est due à une rétention iso-osmotique de sodium et d'eau, et traduit **un bilan sodé positif**.

B. Causes d'hyperhydratation extracellulaire

- Les trois causes les plus fréquentes d'HEC sont liées aux conséquences rénales :
 - de l'insuffisance cardiaque;
 - de la cirrhose ascitique;
 - du syndrome néphrotique.
- Parmi les autres causes on retiendra certaines maladies primitives rénales :
 - glomérulonéphrites aiguës;
 - insuffisances rénales aiguë et chronique lorsque les apports en sel dépassent les capacités d'excrétion.

■ Causes diverses:

- hypoprotidémies secondaires à la dénutrition ou aux entéropathies exsudatives;
- vasodilatation périphérique excessive:
 - fistule artérioveineuse,
 - maladie de Paget,
 - grossesse,
 - traitements vasodilatateurs.

C. Physiopathologie

- Les mouvements d'eau et de sodium de part et d'autre de la paroi capillaire sont régis par la loi de Starling (résultante de la pression hydrostatique favorisant le passage d'eau du plasma vers l'interstitium et de la pression oncotique liée aux protéines favorisant le maintien de l'eau dans le capillaire). Les œdèmes généralisés traduisent l'expansion du volume interstitiel. Ils apparaissent pour une augmentation du volume interstitiel > 10 % soit 1 à 2 kg pour un adulte de 70 kg. Schématiquement, ils peuvent être dus à :
- une diminution de la pression oncotique intracapillaire : dans ce cas, le volume du secteur plasmatique est plutôt diminué. C'est le cas des hypoprotidémies sévères secondaires à une insuffisance de synthèse (insuffisance hépatocellulaire), d'apport (cachexie) ou à une fuite digestive (entéropathie) ou rénale (syndrome néphrotique). Le passage d'eau et de sodium vers le secteur interstitiel entraîne une hypovolémie efficace responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire et d'une réabsorption accrue de sodium par le rein aggravant les œdèmes;
 - une augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire : dans ce cas, l'ensemble du secteur extracellulaire est augmenté (plasmatique et interstitiel). Cette augmentation peut être expliquée par une insuffisance cardiaque ou une rétention de Na primitivement rénale;
 - une combinaison de ces différents mécanismes : en cas d'insuffisance cardiaque congestive, l'hypovolémie efficace induite par la diminution du volume d'éjection systolique entraîne une rétention rénale de sodium. En cas de cirrhose, les œdèmes sont la conséquence d'un obstacle veineux post-sinusoidal d'une part, et d'une vasodilatation splanchnique responsable d'hypovolémie efficace et de l'hypoalbuminémie.

D. Diagnostic

■ **Le diagnostic positif est essentiellement clinique.**

- L'augmentation rapide du volume du secteur vasculaire peut avoir des conséquences cliniques potentiellement graves (œdème aigu pulmonaire). L'augmentation du volume du secteur interstitiel se traduit par la formation progressive d'œdèmes.
- Les signes d'hyperhydratation extracellulaire comportent en fonction du siège de l'expansion hydrique :
- secteur interstitiel :
 - des **œdèmes périphériques généralisés**, déclives, blancs, mous, indolores et donnant le signe du godet
 - épanchement des séreuses : épanchement péricardique, pleural, péritonéal (ascite), on parle alors d'anasarque
 - secteur plasmatique (signes de **surcharge du secteur vasculaire**)
 - élévation de la pression artérielle
 - œdème aigu du poumon
 - quel que soit le siège : une prise de poids.

- Les signes biologiques sont pauvres : les signes d'hémodilution (anémie, hypoprotidémie) sont inconstants, dépendants des valeurs de base du patient, et qu'aucun signe biologique ne reflète le volume du secteur interstitiel.
- Le diagnostic étiologique est en général simple. Il repose sur l'analyse du contexte et les données de l'examen clinique (cf. causes des HEC).

E. Traitement

- Il est à la fois étiologique et symptomatique :
 - Le traitement symptomatique repose sur **l'induction d'un bilan sodé négatif** :
 - Un **régime alimentaire désodé** ($< 2 \text{ g}/24 \text{ h}$), d'efficacité lente.
 - Des **diurétiques** d'action rapide, généralement nécessaires.
 - **On distingue :**
 - **les diurétiques de l'anse** (furosémide [Lasix[®]], bumétanide [Burinex[®]]) qui inhibent le transport du Na dans la branche large ascendante de l'anse de Henle (co-transport apical $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$). Leur action est rapide (1 à 4 minutes par voie IV, environ 30 minutes *per os*), dure 4 à 6 heures, plus prolongée en cas d'insuffisance rénale et est proportionnelle à la dose utilisée;
 - **les diurétiques thiazidiques** (hydrochlorothiazide [Esidrex[®]]) qui inhibent le transport du Na dans le tube contourné distal (co-transport $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$). Ils sont moins puissants que les diurétiques de l'anse mais ont une durée d'action plus longue (voir chapitre 4) ;
 - **les diurétiques dits « épargneurs de potassium »** : l'amiloride [Modamide[®]], un inhibiteur du canal sodium apical de la cellule principale, et les antialdostérones type spironolactone [Aldactone[®]] peuvent être utilisés en association aux diurétiques précédents en cas d'œdèmes résistants aux diurétiques de l'anse à fortes doses.

III. DÉSHYDRATATION INTRACELLULAIRE (DIC)

A. Définition

La **diminution du volume intracellulaire** est due à un mouvement d'eau des cellules vers le secteur extracellulaire secondaire à une **hyperosmolalité plasmatique** efficace ($> 300 \text{ mOsm kg}$) (figure 2). Elle est due à une perte nette d'eau libre (= **bilan hydrique négatif**) et se traduit habituellement par une **hypernatrémie**.

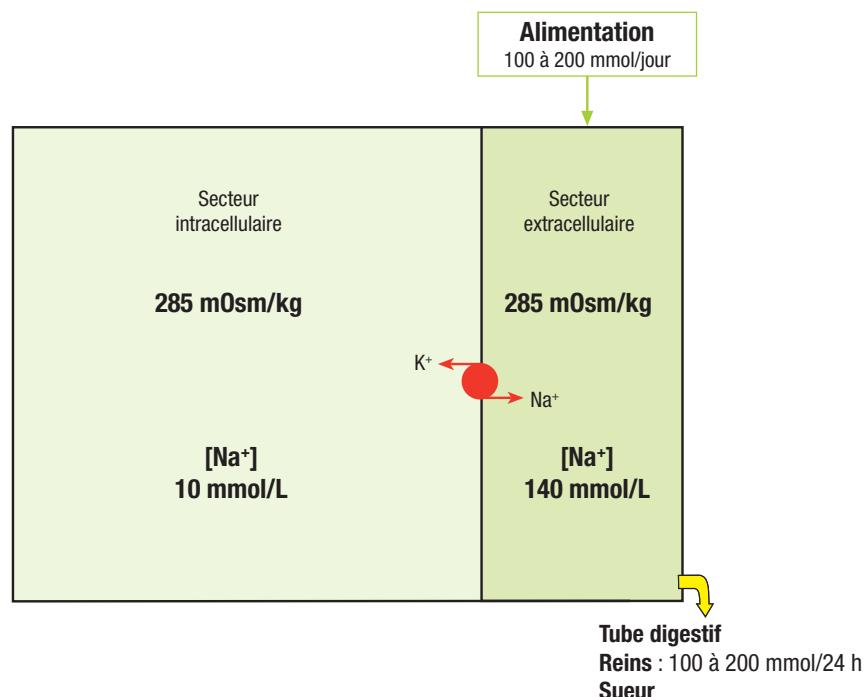


Figure 2.

En cas de bilan hydrique négatif, la soif induite permet de compenser la perte d'eau. Un trouble de concentration des urines se traduit donc beaucoup plus souvent par un syndrome polyuro-polydipsique que par une DIC. L'hyperosmolalité et l'hypernatrémie sont par conséquent des troubles métaboliques relativement rares, car n'apparaissant qu'en cas de trouble d'accès à l'eau (nourrisson, grabataire, situation de réanimation, conditions climatiques extrêmes, contexte psychiatrique), ou lorsqu'il existe un trouble de la soif associé.

B. Causes de déshydratation intracellulaire

1. Déshydratation intracellulaire avec hypernatrémie

- Elles sont liées à :

- **Une perte d'eau non compensée d'origine :**

- **extrarénale** « insensible » (la réponse rénale est ici normale, les urines sont concentrées ($U/\text{Posm} > 1$) et il n'y a pas de polyurie) :
 - cutanée: coup de chaleur, brûlure ;
 - respiratoire: polypnée, hyperventilation prolongée, hyperthermie ;
 - digestive : diarrhée osmotique.

• **rénale:**

- **polyuries osmotiques : diabète, mannitol etc.,**
- **polyurie hypotonique ($U/P \text{ osm} \leq 1$)** avec hyperosmolalité plasmatique, caractérisant le **diabète insipide (tableau 1)**. La polyurie induite est en général compensée par une polydipsie, l'hypernatrémie ne se déclenche que lorsque le patient n'a plus un libre accès à l'eau :
 - ▶ **diabète insipide d'origine centrale** liée à l'absence complète ou partielle de sécrétion d'ADH
 - ▶ **diabète insipide néphrogénique** caractérisé par une réponse rénale à l'ADH diminuée ou abolie. L'osmolalité urinaire est basse, et non modifiée par l'administration d'ADH

Tableau 1 : Causes des diabètes insipides

Diabète insipide central	Diabète insipide néphrogénique
1. Traumatique hypophysaire	
2. Post-chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> • Médicamenteux <ul style="list-style-type: none"> – lithium, déméclocycline, amphotéricine B
3. Ischémique	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale
4. Néoplasique <ul style="list-style-type: none"> – pinealome – métastases – craniopharyngiome 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathie interstitielle <ul style="list-style-type: none"> – amylose – syndrome de Gougerot- Sjögren – néphrocalcinose
5. Granulome hypophysaire <ul style="list-style-type: none"> – sarcoïdose – histiocytose 	<ul style="list-style-type: none"> • Altération du gradient cortico-papillaire <ul style="list-style-type: none"> – syndrome de levée d'obstacle – traitements diurétiques
6. Infectieuses <ul style="list-style-type: none"> – encéphalite – méningite 	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolique <ul style="list-style-type: none"> – hypercalcémie – hypokaliémie
7. Idiopathique	<ul style="list-style-type: none"> 2. Héréditaire (mutation du récepteur rénal de la vasopressine (ADH)) <ul style="list-style-type: none"> – lié à l'X dans 90 % des cas – autosomique récessif dans 10 % des cas

➤ **Déficit d'apport d'eau:**

- anomalies hypothalamiques : hypodipsie primitive
- par absence d'accès libre à l'eau : nourrissons, vieillards, patients dans le coma (accident vasculaire cérébral)
- conditions climatiques sévères (zones désertiques)

➤ **Apport massif de sodium:**

- en particulier chez l'enfant, en cas d'utilisation de soluté bicarbonaté hypertonique après réanimation d'un arrêt cardio-circulatoire ou en cas d'utilisation d'un bain de dialyse trop riche en sodium

2. Déshydratation intracellulaire sans hypernatrémie

L'hyperosmolalité plasmatique est secondaire à la présence anormale d'un soluté autre que le sodium, de bas poids moléculaire et osmotiquement actif. Ce soluté est responsable **d'un trou osmotique** que l'on définit par la différence entre l'osmolalité mesurée et calculée. Ce soluté peut être, le mannitol, l'éthylène glycol, etc.

Lorsque le soluté diffuse librement dans les cellules (urée, éthanol), il est dit osmotiquement inactif et il n'entraînera aucun trouble de l'hydratation intracellulaire.

C. Physiopathologie

- Physiologiquement, le bilan d'eau est équilibré, c'est-à-dire que les entrées (eau de boisson et des aliments, production d'eau par oxydation intracellulaire) sont équivalentes aux sorties (rénales précisément régulées, cutanées, respiratoires et digestives). **C'est la soif qui régule les entrées et le rein qui assure l'équilibre en régulant les sorties pour maintenir constante l'osmolalité aussi bien intra qu'extracellulaire.**
- **L'hormone antidiurétique (ADH)** est une hormone polypeptidique sécrétée par les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus. Elle est transportée jusqu'à la partie postérieure de l'hypophyse pour y être sécrétée. **La sécrétion d'ADH est régulée par les variations de l'osmolalité plasmatique** (de l'ordre de 1 %) et **du volume plasmatique** (entre 10 à 15 %).
- L'ADH agit sur les cellules principales du canal collecteur par fixation à ses récepteurs spécifiques V2 à leur pôle basal. Cette fixation entraîne l'expression à la membrane apicale de canaux à eau, les aquaporines de type 2. L'ADH permet ainsi de faire varier finement la perméabilité du canal collecteur à l'eau, et donc l'osmolarité urinaire finale. La deuxième condition nécessaire à la réabsorption d'eau est l'existence d'un gradient de concentration osmolaire entre le fluide tubulaire et l'interstitium, condition physiologiquement obtenue grâce à la création d'un gradient corticopapillaire.
- Lorsque l'ADH n'est pas sécrétée ou lorsqu'elle est inefficace, la sensation de soif évite la survenue d'un bilan d'eau négatif. Ceci est très important en clinique, car les situations de déshydratation intracellulaire ne surviennent que lorsque la soif est inopérante (coma, désordres psychiatriques, sédation en réanimation, patients âgés ou trop jeunes).
- On peut donc observer **un bilan d'eau négatif et une hyperosmolalité**:
 - en cas de perte d'eau extrarénale cutanée ou respiratoire;
 - en cas de perte d'eau rénale par absence de sécrétion d'ADH ou absence de sensibilité rénale à l'ADH;
 - en cas d'anomalie des centres de la soif ou des osmorécepteurs hypothalamiques.

D. Diagnostic

1. Diagnostic positif

- **Signes biologiques :**
 - Le diagnostic d'un trouble de l'hydratation intracellulaire est biologique
 - Osmolalité plasmatique élevée: Posm > 300 mOsm/kg d'eau.
 - Hypernatrémie: $[Na^+] > 145 \text{ mmol/L}$.
- **Signes cliniques associés :**
 - **Soif** parfois intense.
 - Troubles neurologiques:
 - non spécifiques et peu évocateurs;
 - corrélés avec le degré de l'hypernatrémie et sa rapidité d'installation:
 - somnolence,
 - asthénie,
 - troubles du comportement à type d'irritabilité,
 - fièvre d'origine centrale,
 - crise convulsive,
 - coma,
 - hémorragies cérébro-méningées hématomes sous-duraux (nourrissons, vieillards), thromboses veineuses cérébrales.
 - Sécheresse des muqueuses, en particulier à la face interne des joues.
 - Syndrome polyuro-polydipsique en cas de cause rénale.
 - Perte de poids.

2. Diagnostic étiologique

C'est celui d'une hypernatrémie ou d'un syndrome polyuro-polydipsique.

- En ce qui concerne l'hypernatrémie, la démarche à suivre consiste à évaluer, par l'examen clinique, l'état du compartiment extracellulaire. On disposera ainsi de renseignements précis à la fois sur le bilan de l'eau (en déficit) et sur celui du sodium (négatif en cas de déshydratation extracellulaire, normal en cas d'euvolémie, positif en cas d'hyperhydratation extracellulaire) :
 - en cas de **déshydratation globale** (déficit en sodium et en eau mais avec un déficit en eau plus important que le déficit en sodium), la mesure de la natriurèse permet de préciser l'origine rénale ou extrarénale de la perte en Na;
 - en cas de **déshydratation intracellulaire isolée**, il convient de définir par l'analyse du contexte si les pertes d'eau sont d'origine rénale ou extrarénale. La simple mesure de la diurèse est dans ce cas très utile;
 - en cas d'**hyperhydratation extracellulaire associée à une déshydratation intracellulaire** (excès de sodium et d'eau avec excès de sodium supérieur à celui d'eau), il faut rechercher une cause iatrogène (solutés salés hypertoniques).

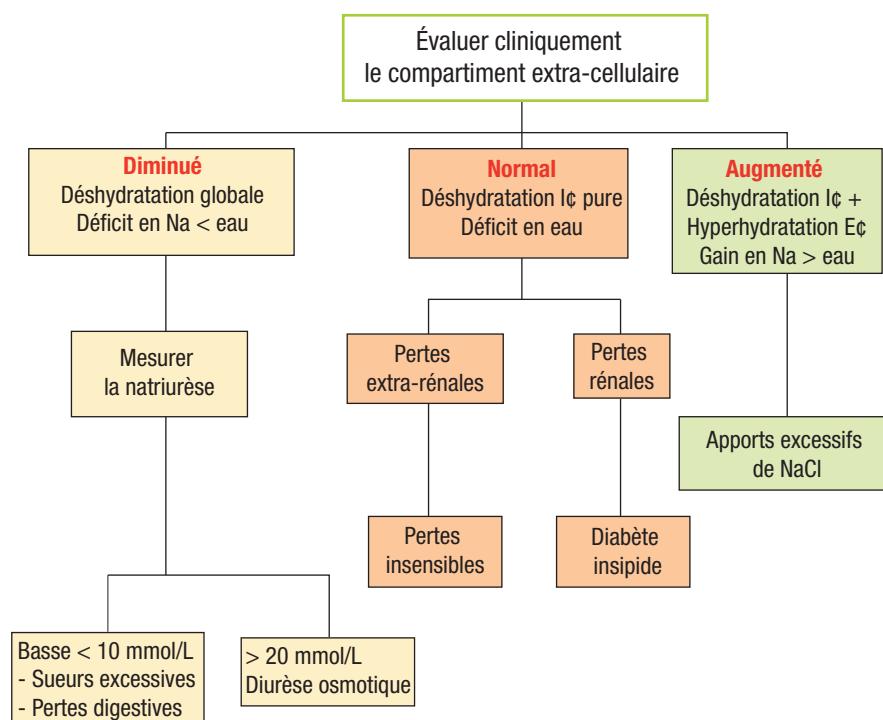


Figure 3. Diagnostic d'une hypernatrémie

- Devant un syndrome polyuro-polydipsique, le diagnostic de diabète insipide et son origine centrale ou néphrogénique peuvent être déterminés par la réalisation d'épreuves fines qui s'effectuent en milieu spécialisé et sous stricte surveillance médicale :

- + Il faut avoir écarté au préalable le diagnostic de polyurie osmotique (par présence d'une osmole en excès dans l'urine), évoqué devant :
 - le contexte (diabète sucré, traitement par mannitol)
 - une osmolalité urinaire $> 300 \text{ mOsm/kg}$
 - l'existence d'un trou osmolaire dans l'urine, défini par une différence importante entre l'osmolarité urinaire calculée [$\text{OsmU} = (\text{Na} + \text{K}) \times 2 + \text{Urée}$] et mesurée.

- test de restriction hydrique pendant 12 à 18 heures. L'hyperosmolarité qu'induit la restriction hydrique doit stimuler la sécrétion d'ADH. Les paramètres de surveillance sont: le poids, la diurèse, la natrémie, l'osmolalité plasmatique et urinaire (la concentration urinaire maximale atteinte chez l'homme est de 1 200 mOsm/kg H₂O). L'épreuve est interrompue lorsque l'osmolalité urinaire atteint un plateau ou lorsque l'osmolalité plasmatique atteint 320 mOsmol/kg, ce qui correspond à la stimulation maximale de l'ADH endogène;
- l'injection de ddAVP (Minirin® = ADH exogène) fait suite au premier test si celui-ci oriente vers le diagnostic de diabète insipide.

Schématiquement, en cas de **diabète insipide néphrogénique** complet, l'osmolalité urinaire ne se modifie pas pendant toute la durée de l'épreuve (elle reste < 700 mOsm/kg H₂O, le plus souvent de l'ordre de 100 à 200 mOsm/kg H₂O) et n'est pas modifiée par l'injection d'ADH exogène.

En cas de **diabète insipide central** complet, l'osmolalité urinaire ne s'élève qu'après l'injection d'ADH exogène.

E. Traitement

- Il est à la fois **étiologique** (arrêt d'un médicament, traitement d'un diabète sucré), **préventif**, surtout chez les patients qui n'ont pas un libre accès à l'eau, et enfin **symptomatique**.
- En cas d'hypernatrémie aiguë symptomatique chez l'adulte, la natrémie peut être abaissée de 2 mmol/L et par heure jusqu'à 145 mmol/L.
- Lorsque l'hypernatrémie est ancienne, la vitesse de correction ne doit pas dépasser 10 mmol/L/j pour ne pas induire d'œdème cérébral et des convulsions.
- La quantité d'eau à administrer peut être estimée par la formule suivante:

$$\text{Déficit en eau} = 60\% \times \text{poids} \times ([\text{Natrémie}/140] - 1)$$

- L'eau peut être administrée sous forme:
 - d'eau pure par voie orale ou par l'intermédiaire d'une sonde gastrique;
 - de soluté glucosé à 5 % (50 g par L) ou à 2,5 % (25 g par L) par voie intraveineuse;
 - de soluté de chlorure de sodium hypo-osmotique (NaCl à 4,5 %).
- La forme la plus adaptée sera choisie en fonction de l'état de conscience du patient et de l'état d'hydratation du compartiment extracellulaire. Schématiquement:
 - en cas de déshydratation globale, il faut privilégier la correction de la volémie par apport de soluté salé hypotonique à 4,5 g/L;
 - en cas de déshydratation intracellulaire pure, il faut apporter de l'eau pure (jamais par voie intraveineuse) ;
 - en cas d'hyperhydratation extracellulaire associée, il convient de prescrire un diurétique avec de l'eau pure (PO) ou un soluté hypotonique (IV).

IV. HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE (HIC)

A. Définition

Une HIC correspond toujours à un excès d'eau. L'augmentation du volume intracellulaire est due à un transfert d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire du fait d'une hypoosmolalité plasmatique. La traduction biologique en est toujours l'hyponatrémie ($[Na^+] < 135 \text{ mmol/L}$). L'hyponatrémie associée à une hypoosmolalité plasmatique s'explique par un contenu en eau relatif supérieur au stock en sodium, qui peut être normal, augmenté (HIC + HEC = hyperhydratation globale) ou diminué (HIC + DEC). L'hyponatrémie est donc la conséquence d'un excès d'eau et non, primitivement, d'un manque de Na.

B. Causes d'hyperhydratation intracellulaire

- Un bilan d'eau positif peut être dû à :
 - Une ingestion d'eau supérieure aux capacités d'excrétion physiologiques : c'est le cas de la potomanie ou lorsque les apports osmotiques (notamment azotés via les apports en protéines animales et sodés) sont faibles relativement aux apports hydriques (syndrome « *Tea and toast* »).
 - Un seuil de déclenchement de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) anormalement bas : c'est la situation dite de « *reset osmostat* », qui peut notamment se voir au cours de la grossesse.
 - Une excréption d'eau diminuée par altération du pouvoir maximal de dilution des urines. On distingue schématiquement 2 grandes situations :
 - **ADH basse** associée à un défaut rénal primaire d'excrétion d'eau comme dans l'insuffisance rénale chronique avancée ($DFG \leq 20 \text{ mL/min}$),
 - **ADH élevée** :
 - Par un stimulus volémique (**hypovolémie**) de la sécrétion d'ADH :
 - hypovolémie vraie (toutes les causes de déshydratation extracellulaire),
 - hypovolémie « efficace » (associée à une hyperhydratation extracellulaire) :
 - insuffisance cardiaque congestive,
 - cirrhose,
 - syndrome néphrotique,
 - Par **sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)** (tableau 2).

C. Physiopathologie

- La capacité d'excrétion d'eau libre par le rein est importante. Elle dépend d'une part de la capacité de supprimer la sécrétion hypothalamo-hypophysaire d'ADH et d'autre part des capacités maximales de dilution du rein. En situation normale, le rein est capable d'abaisser l'osmolalité urinaire jusqu'à un **minimum de 60 mOsm/Kg d'H₂O**. **L'eau pure ne peut être éliminée seule, un apport d'osmoles minimal dans les urines est nécessaire (en pratique 60 mOsm/Kg)**. On peut ainsi observer un bilan d'eau positif et une hypo-osmolalité :
 - quand la capacité maximale physiologique d'excrétion de l'eau est dépassée, par exemple dans le cas d'une potomanie.
 - Pour un apport osmolaire standard de 600 mOsm/jour, un bilan d'eau positif (hyponatrémie de dilution par incapacité à éliminer toute l'eau bue) apparaît pour un apport hydrique supérieur à 10 litres (potomanie). En effet, pour éliminer 1 litre d'eau avec une osmolarité urinaire de 60 mOsm/kg, 60 mOsm sont nécessaires. Pour éliminer 10 litres, 600 mOsm sont nécessaires.

- Pour un apport osmolaire de 120 mOsm/jour (apport faible, situation observée en cas d'alimentation pauvre en protéines animales et en sel, anorexie mentale), un bilan d'eau positif apparaît pour un apport hydrique supérieur à 2 litres (syndrome *tea and toast*).
- quand le pouvoir de dilution du rein est altéré (osmolalité urinaire minimum élevée) soit par une insuffisance rénale, soit par la prescription de diurétiques interférant avec les mécanismes de dilution des urines (thiazidiques), soit par hypersécrétion d'ADH. Celle-ci peut être secondaire à une hypovolémie vraie ou « efficace », ou inappropriée (elle ne dépend alors ni d'un stimulus osmotique, ni d'un stimulus volémique).

Tableau 2 : **Étiologies des sécrétions inappropriées d'ADH**

Sécrétion hypothalamique inappropriée d'ADH	
• Affections du système nerveux central:	<ul style="list-style-type: none"> – Infectieuses : méningite, méningo-encéphalite, abcès – Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques – Sclérose en plaques, polyradiculonévrites, porphyrie aiguë – Traumatisme crânien
• Affections pulmonaires :	<ul style="list-style-type: none"> – Pneumopathies bactériennes et virales – Insuffisance respiratoire aiguë – Tuberculose, cancers, asthme... – Ventilation assistée avec PEEP
• Période post-opératoire.	
• Syndromes nauséux importants	
• Médicaments (fréquence ++):	<ul style="list-style-type: none"> – Carbamazépine – Psychotropes : halopéridol, phénothiazines, antidépresseurs type IRS (fluoxétine ++) – antidépresseurs tricycliques, IMAO, drogues (amphétamines ou ecstasy) – Médicaments émétisants : cyclophosphamide, vincristine, vinblastine...
Sécrétion tumorale ectopique d'ADH (ou substance ADH-like)	
– Carcinomes bronchiques	
– Cancers prostatiques, digestifs, lymphomes...	
Endocrinopathies	
– Hypothyroïdie, insuffisance cortico-surrénalienne	
– Adénome à prolactine	
Potentialisation de l'effet de l'ADH par certains médicaments	
– Sulfamides hypoglycémiants (chlorpropamide)	
– Théophylline	
– Clofibrate	
Apport exogène d'ADH ou d'analogues de l'ADH (DDAVP, oxytocine)	

D. Diagnostic

1. Diagnostic positif

- **Signes biologiques**
 - Le diagnostic d'un trouble de l'hydratation intracellulaire est biologique
 - Osmolalité plasmatique diminuée: Posm < 280 mOsm/kg.
 - Hyponatrémie: $[\text{Na}^+] < 135 \text{ mmol/L}$; Hyponatrémie sévère (définition biologique) = $< 120 \text{ mmol/L}$.
- **Signes cliniques (ERBP 2014)**
 - non spécifiques et donc peu évocateurs,
 - corrélés à la sévérité de l'hyponatrémie et à sa rapidité d'installation
 - **Hyponatrémie avec symptômes modérément sévères**
 - Nausées (sans vomissements)
 - Confusion
 - Céphalées
 - **Hyponatrémie avec symptômes sévères**
 - Vomissements
 - Détresse cardio-respiratoire
 - Somnolence (anormale et profonde)
 - Comitialité
 - Troubles de conscience
 - Coma (Glasgow ≤ 8)

2. Diagnostic étiologique

- La figure 4 décrit la démarche diagnostique générale.
- **C'est celui d'une hyponatrémie hypotonique (ERBP 2014)**
- La **première étape** consiste à éliminer les fausses hyponatrémies, où l'hyponatrémie est associée à une **osmolalité plasmatique normale ou élevée** (intérêt de la mesure directe de l'osmolalité plasmatique par un osmomètre) :
 - les « **hyponatrémies factices** » en cas d'hyperprotidémie et hyperlipidémie sont **rarement** observées actuellement avec les nouvelles techniques de mesure (potentiométrie). Dans ces situations, **l'hydratation du secteur intracellulaire est normale** (osmolalité normale) et la natrémie mesurée est basse car le compartiment « *eau plasmatique* » est diminué (normalement l'eau plasmatique représente environ 93 % du volume plasmatique, la portion restante étant représentée par les lipides et les protides) ;
 - les **pseudo-hyponatrémies** (ou **hyponatrémies hypertoniques**) : au cours des **hyperglycémies majeures ou de l'intoxication par le méthanol ou l'éthanol**, il **existe une déshydratation du secteur intracellulaire et une hyperosmolalité plasmatique**. La natrémie mesurée est basse car la substance provoque un transfert d'eau du secteur intra vers le secteur extracellulaire, mais la mesure directe de l'osmolalité permet d'établir que l'hyponatrémie n'est pas hypoosmolaire.
- La **deuxième étape** consiste à évaluer, à l'aide de l'osmolalité urinaire, si les reins diluent les urines de manière adaptée au contexte d'hyponatrémie (Uosm $< 100 \text{ mOsm/kg d'H}_2\text{O}$, traduisant alors un déséquilibre majeur isolé des apports en eau et en osmoles) ou non (Uosm $> 100 \text{ mOsm/kg d'H}_2\text{O}$).

- La **troisième étape** nécessite l'évaluation clinique du compartiment extracellulaire qui renseigne sur le bilan de sodium (négatif en cas de déshydratation extracellulaire, normal en cas d'euvolémie extracellulaire, positif en cas d'hyperhydratation extracellulaire).
 - en cas de **déshydratation extracellulaire associée à l'hyperhydratation intracellulaire** il existe un déficit en sodium et en eau, mais une stimulation volodépendante de l'ADH créant une réabsorption et un excès relatif en eau. La mesure de la natriurèse permet de préciser l'origine rénale ($> 30 \text{ mmol/L}$) ou extrarénale ($< 30 \text{ mmol/L}$) de ces pertes. Cette situation est aussi appelée hyponatrémie de « déplétion ».
 - en cas de **d'hyperhydratation intracellulaire isolée** (excès d'eau pur), le secteur extracellulaire est normal. (En pratique il est fréquent d'estimer de manière erronée qu'un patient est euvolémique, l'estimation initiale doit donc pouvoir être remise en cause si besoin selon l'évolution).
 - En cas de **SIADH**, situation la plus fréquente, l'osmolalité urinaire est inappropriée ($> 100 \text{ mOsm/kg d'H}_2\text{O}$) (tableau 3).
 - Il peut également s'agir d'un déséquilibre majeur entre les apports d'eau et d'osmoles (potomanie, buveurs de bière, syndrome « tea and toast ») avec une Uosm appropriée ($< 100 \text{ mOsm/kg d'H}_2\text{O}$) puisque les capacités de dilution des reins sont dans ce cas préservées.
 - en cas de **hyperhydratation globale** (excès d'eau et de sodium avec excès d'eau supérieur à l'excès de sodium), il s'agit habituellement d'une insuffisance cardiaque, d'une cirrhose, d'un syndrome néphrotique, responsables d'une stimulation volodépendante de l'ADH par l'hypovolémie efficace. Il peut aussi s'agir d'une d'insuffisance rénale avancée. Ces situations sont parfois appelées hyponatrémies de « dilution ».
 - En pratique, il est possible que plusieurs causes associées contribuent à l'hyponatrémie. C'est principalement le cas chez les patients âgés et/ou présentant de lourdes comorbidités (ex: insuffisance cardiaque + insuffisance rénale + diurétiques + apports protéiques insuffisants). Il est donc utile, au-delà de l'application de l'arbre décisionnel qui identifie généralement la cause principale, de rechercher des facteurs associés pouvant contribuer au tableau et pouvant potentiellement bénéficier d'ajustements thérapeutiques.

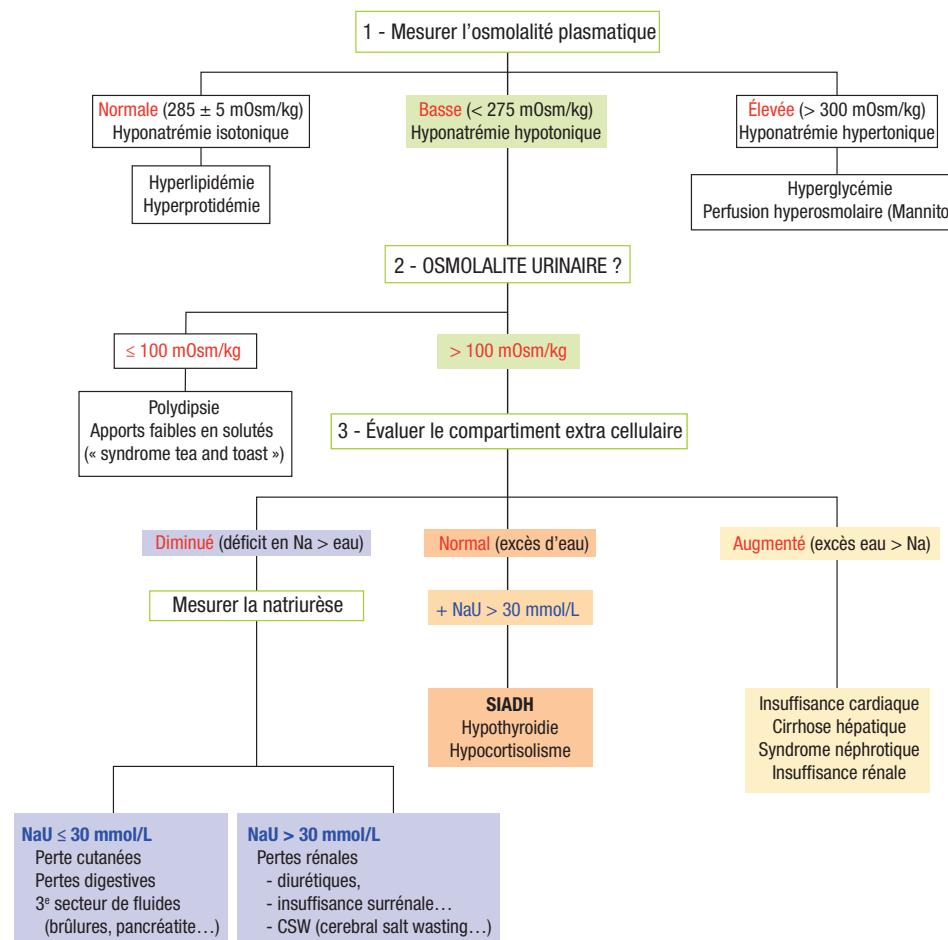


Figure 4. Diagnostic d'une hyponatrémie

Tableau 3 : Critères diagnostiques du SIADH

- Posm < 275 mOsm/kg
- Uosm > 100 mOsm/kg (en condition d'hyponatrémie)
- Evolémie clinique
- UNa > 30 mmol/L (en condition d'apports sodés et hydriques normaux)
- Absence d'hypothyroïdie
- Absence d'insuffisance surrénale
- Fonction rénale normale et absence de traitement diurétique récent
- Uricémie < 240 µmol/L

E. Traitement

Le traitement de l'hyponatrémie comprend le traitement étiologique et le traitement symptomatique qui consiste à réduire l'excès d'eau. La quantité d'eau en excès est estimée grâce à la formule suivante :

$$\text{Excès en Eau} = 60 \% \times \text{poids} \times ([\text{Natrémie}/140] - 1)$$

- Ce traitement symptomatique est basé sur les récentes recommandations de consensus européennes ERBP (European Renal Best Practice) 2014.
- Si l'hyponatrémie est chronique et asymptomatique, la correction du désordre doit être très prudente, car le risque de voir survenir une complication rare mais redoutable, la **myélinolyse centro-pontine ou démyélinisation osmotique est élevé. Ce risque est accru lorsqu'une hyponatrémie chronique a été corrigée trop rapidement (> 10 mmol/L/24 h) et que cette hyponatrémie évoluait dans un contexte d'hypoxie, de malnutrition et d'éthylosme.**

Dans les hyponatrémies chroniques, il faut privilégier :

- Le traitement étiologique (arrêt d'un médicament, traitement d'une cause de SIADH...).
- La **restriction hydrique (500 à 700 mL/j)** est toujours recommandée et permet de corriger progressivement sur plusieurs jours l'hyponatrémie.
- Le **traitement symptomatique** associé, qui dépend de l'état du secteur extracellulaire.
 - En cas de **déshydratation extracellulaire** associée ; un apport supplémentaire en NaCl (par voie orale ou par soluté salé isotonique à 9 g/L, 0,5 à 1/kg/h) est souvent suffisant (*la normalisation du secteur extracellulaire va freiner l'ADH et permettre au rein d'éliminer l'excès d'eau libre*).
 - En cas **d'euvolémie extracellulaire par SIADH**, la restriction hydrique seule peut permettre la correction de l'hyponatrémie. Si le trouble de dilution est très marqué (OsmU très élevée), la seule restriction hydrique peut être insuffisante. On peut alors envisager :
 - apport d'osmoles par administration d'urée *per os* (0,25 à 0,50 g/kg dilué dans du jus d'orange)
 - association diurétique de l'anse (**furosémide** 20 à 60 mg/j) et de sel *per os*, pour positiver la clairance de l'eau libre (et ramener l'osmolalité U à 300 mOsm/L par abolition du gradient cortico-papillaire).
 - En cas d'échec de ces approches, le recours à un antagoniste spécifique des récepteurs V2 de l'ADH (Tolvaptan 15 à 60 mg/j *per os*) peut être discuté et doit faire recourir à un avis spécialisé.
 - En cas d'euvolémie extracellulaire avec déséquilibre des apports en eau vs osmoles (syndrome « tea and toast »), la restriction hydrique et/ou l'augmentation des apports en osmoles (protéines animales, NaCl) sont généralement suffisants.
 - En cas **d'hyperhydratation extracellulaire** associée : restriction sodée et diurétiques de l'anse.
- **Rythme de correction** : dans ces cas la vitesse de correction de l'hyponatrémie ne doit pas dépasser 10 mmol/L/j les 24 premières heures et 8 mmol/L les 24 h suivantes (18 mmol/L au total en 48 h).
- En urgence, en cas **d'hyponatrémie** sévère ($\text{Na} < 120 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$) qu'elle soit aiguë ou chronique et responsable de **symptômes modérés à sévères** (troubles de conscience, comitialité, vomissements), on peut proposer le **schéma suivant**:
 - Perfusion rapide de NaCl hypertonique (NaCl 3 % 150 mL IV en 20 min, renouvelable 2 fois selon la natrémie de contrôle), avec un objectif initial d'augmenter la natrémie de 5 mmol/L.
 - Un relais peut alors être pris par du NaCl 9 %, avec l'objectif de ne pas dépasser **+10 mmol/L de natrémie dans les 24 premières heures et 8 mmol/L durant les 24 h suivantes (soit ≤ 18 mmol/L sur 48 h)** jusqu'à atteindre 130 mmol/L.
 - Une surveillance en unité de soins intensifs s'impose de même que la correction de toute hypoxie.
 - Dans un second temps, le traitement redevient celui d'une hyponatrémie asymptomatique.
 - Si l'hyponatrémie est corrigée trop rapidement, il est possible d'administrer du soluté glucosé 5 % voire de la desmopressine (AVP) pour faire baisser de quelques mmol/L la natrémie.
 - La correction d'une hypokaliémie associée doit être réalisée (apports de KCl). Elle augmente le risque de correction rapide de la natrémie notamment chez les patients avec déplétion volémique initiale (traitement par thiazidiques).

Fiche Flash

Troubles de l'hydratation

- ❑ Les compartiments liquidiens de l'organisme suivent la règle des 20/40/60:
 - compartiment extracellulaire = 20 %
 - compartiment intracellulaire = 40 %
 - eau totale = 60 %
- ❑ **L'osmolalité plasmatique normale est de 285 mOsm/kg d'eau. Elle s'évalue par la formule : Osmolalité = Natrémie x 2 + glycémie (mmol/L)**
- ❑ L'évaluation du compartiment extracellulaire se fonde sur l'examen clinique
- ❑ L'évaluation du compartiment intracellulaire se fonde sur l'osmolalité et donc le plus souvent sur la natrémie

Calcul du déficit ou du gain hydrique au cours des troubles de l'hydratation

- ❑ Déshydratation extracellulaire:
 - Déficit extracellulaire = 20 % x Poids x [(Ht observé/0,45) – 1]
- ❑ Déshydratation intracellulaire:
 - Déficit total en eau = 60 % x Poids x [(Na observé/140) – 1]
- ❑ Hyperhydratation intracellulaire:
 - Excès d'eau = 60 % x Poids x [(Na observé/140) – 1]

Synthèse des troubles de l'hydratation

	Mécanismes	Conséquences	Signes cliniques	Traitement (++ traiter étiologie)
Déshydratation extracellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du pool sodé 	<ul style="list-style-type: none"> Contraction du VEC Osmolalité normale si DEC pure 	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension (orthostatique ++), pli cutané, perte de poids 	<ul style="list-style-type: none"> Apports hydrosodés PO ou par voie veineuse (soluté salé isotonique ± remplissage vasculaire) Vitesse de correction habituelle: 50 % du déficit en 6 heures
Hyperhydratation extracellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Rétention de NaCl et d'eau 	<ul style="list-style-type: none"> Expansion du VEC 	<ul style="list-style-type: none"> Œdèmes, prise de poids (± HTA) 	<ul style="list-style-type: none"> Régime restreint en NaCl (< 2g/j) Contrôle des apports hydriques Diurétiques de l'anse (+thiazidiques si efficacité insuffisante)
Déshydratation intracellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Déficit hydrique 	<ul style="list-style-type: none"> Hyperosmolalité Hypernatrémie Contraction du secteur intracellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> Soif, perte de poids, troubles neurologiques 	<ul style="list-style-type: none"> Apports hydriques (PO ou perfusion solutés hypotoniques) Compensation du déficit hydrique Vitesse de correction: <ul style="list-style-type: none"> d'autant plus lente que la DIC est chronique DIC chronique: diminuer la natrémie de 0,5 mmol/L/h sans dépasser 10 mmol/L/j DIC aiguë: diminuer la natrémie de 1 à 2 mmol/L/h jusqu'à 145 mmol/L risque: œdème cérébral
Déshydratation globale	<ul style="list-style-type: none"> Perte d'eau et NaCl Pertes d'eau > pertes de NaCl 		<ul style="list-style-type: none"> Signes de DEC + DIC 	<ul style="list-style-type: none"> Apports hydro-sodés (Eau > NaCl = soluté salé hypotonique à 4,5 g %)
Hyperhydratation intracellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Capacités rénales d'élimination de l'eau altérées ou dépassées Anomalies rénales de la dilution des urines Augmentation de la sécrétion d'ADH 	<ul style="list-style-type: none"> Hypo-osmolalité Hyponatrémie 	<ul style="list-style-type: none"> Signes neurologiques (confusion, coma), prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> NaCl hypertonique (30%) si signes neurologiques de gravité HIC pure: <ul style="list-style-type: none"> restriction hydrique urée furosémide + NaCl tolvaptan après avis spécialisé HIC + HEC: <ul style="list-style-type: none"> restriction hydrique restriction sodée diurétiques HIC + DEC: <ul style="list-style-type: none"> NaCl isotonique (9 %) vitesse de correction d'une hyponatrémie: <ul style="list-style-type: none"> d'autant plus lente que l'hyponatrémie est chronique asymptomatique: augmentation natrémie de 0,5 mmol/L/h sans dépasser 10 mmol/L/j signes de gravité : + 5 mmol/L dans les 3 premières heures et ≤ 10 mmol/L/24 h et ≤ 18 mmol/L /48 h. risque de la correction rapide: myélinolyse centropontine

ANOMALIES DU BILAN DE L'EAU ET DU SODIUM – ITEM 265

- ▶ **Q1.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant la déshydratation extracellulaire pure ?
 - A. La natrémie est normale
 - B. Le capital sodé est diminué
 - C. L'osmolarité plasmatique est diminuée
 - D. La déshydratation extracellulaire pure induit un hyperaldostéronisme secondaire
 - E. La natriurèse est typiquement > 100 mmol/L
- ▶ **Q2.** Un homme de 45 ans sans antécédents est hospitalisé pour syndrome néphrotique. La prise de poids est de 7 kg et il existe de volumineux œdèmes des membres inférieurs. La natrémie est à 126 mmol/L, la créatininémie à 85 µmol/L, la natriurèse à 10 mmol/L et la kaliurèse à 35 mmol/L. Parmi les prescriptions suivantes, laquelle (lesquelles) vous semblent justifiées ?
 - A. Restriction sodée
 - B. Restriction hydrique
 - C. Diurétiques de l'anse
 - D. Perfusion de soluté salé isotonique (NaCl 9 g/L)
 - E. Association de soluté salé isotonique (NaCl 9 g/L) et de diurétiques de l'anse
- ▶ **Q3.** Une hypernatrémie peut être provoquée par :
 - A. Un régime riche en sodium
 - B. Des apports d'eau insuffisants
 - C. Des apports d'eau supérieurs à 3 litres par jour
 - D. Un défaut de concentration des urines
 - E. Une lésion hypophysaire
- ▶ **Q4.** Vous suspectez chez un patient le diagnostic de diabète insipide et prescrivez une épreuve au dDAVP (injection sous-cutanée d'un analogue de l'ADH). Quelle(s) est(sont) la(les) conclusion(s) que vous pourriez tirer des résultats de ce test ?
 - A. Ce test est inutile car la simple mesure de l'osmolarité urinaire permet de distinguer un diabète insipide central d'un diabète insipide néphrogénique
 - B. Ce test a pour objectif la mise en évidence d'une polyurie osmotique (présence d'une osmole en excès dans l'urine)
 - C. Ce test, réalisé après un test de restriction hydrique, permet de distinguer l'origine centrale ou néphrogénique du diabète insipide
 - D. En cas de diabète insipide central, l'osmolarité urinaire augmente après injection de dDAVP
 - E. En cas de diabète insipide néphrogénique, l'osmolarité urinaire augmente après injection de dDAVP
- ▶ **Q5.** Devant une natrémie à 126 mmol/L chez un patient de 70 ans, quel(s) est(sont) le(s) argument(s) compatible(s) avec un diagnostic de SIADH ?
 - A. Présence d'une hypotension orthostatique
 - B. œdèmes des membres inférieurs
 - C. Diurèse = 500 mL par 24 h
 - D. Natriurèse = 120 mmol par 24 h
 - E. Osmolarité urinaire = 500 mOsmol/L

Item 265

ANOMALIES DU BILAN DU POTASSIUM

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 265. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectriques

OBJECTIFS

- Prescrire et interpréter un **ionogramme sanguin** en fonction d'une situation clinique donnée.
- Savoir diagnostiquer et traiter: une **hypokaliémie**, une **hyperkaliémie**.

Hyperkaliémie

- ➔ Savoir définir l'hyperkaliémie et reconnaître ses principales complications.
- ➔ Connaître les principales causes d'hyperkaliémie et leurs caractéristiques diagnostiques.
- ➔ Connaître le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie menaçante.

Hypokaliémie

- ➔ Savoir définir l'hypokaliémie et reconnaître ses principales complications.
- ➔ Connaître les principales causes d'hypokaliémie et leurs caractéristiques diagnostiques.
- ➔ Connaître les principes du traitement de l'hypokaliémie.

INTRODUCTION

- Le potassium est le principal cation des liquides intracellulaires où sa concentration varie de 100 à 150 mEq/L. Le potassium représente chez un homme de 70 kg un stock d'environ 3 750 mmol, dont 98 % sont situés dans le compartiment intracellulaire. La cellule musculaire squelettique constitue la plus grande réserve potassique. Ainsi, pour un homme de 70 kg, 28 kg de cellules musculaires correspondent à 2 600 mmol de potassium.
- Le potassium est peu abondant dans le compartiment extracellulaire (moins de 2 % du potassium total) mais sa concentration plasmatique est très finement régulée. Les valeurs normales plasmatiques se situent entre 3,5 et 5,0 mmol/L. La régulation fine de la kaliémie passe par des systèmes régulateurs internes, liés à l'activité de la NaK-ATPase (voir section « pour en savoir plus ») et externes (rein, surrénales, foie et tube digestif principalement):
 - Les systèmes internes régulant le transfert intracellulaire du potassium via l'activité de la NaK-ATPase sont:
 - Les catécholamines stimulent l'entrée cellulaire du K⁺ (effet β-adrénergique) ;
 - L'insuline stimule l'entrée cellulaire du K⁺ ;

- L'état acido-basique : l'acidose métabolique bloque l'entrée cellulaire du K^+ (inhibition de la NaK-ATPase). Elle augmente aussi la fuite passive de potassium vers le secteur extracellulaire.

+ **Attention :**

- Les acidoses respiratoires n'induisent qu'une augmentation modérée de la kaliémie car l'hypercapnie stimule aussi le système sympathique provoquant la libération de catécholamine hyperactivant la NaK-ATPase et limitant le transfert de potassium vers l'extracellulaire (effet principalement β -adrénergique).
- Les acidoses métaboliques dites « organiques » (acido-cétose, acidose lactique, intoxication à l'éthylène glycol par exemple) n'induisent pas ou peu d'élévation de la kaliémie en raison de la libre diffusion des anions (lactate, acéto-acétate...) vers l'espace intracellulaire limitant la nécessité d'échanger un ion K^+ intracellulaire contre un ion H^+ extracellulaire.

- Systèmes régulateurs de l'homéostasie externe du potassium : Principalement l'**aldostérone** (voir section « pour en savoir plus »).

I. HYPERKALIÉMIE

A. Définition

- L'hyperkaliémie est définie par une concentration plasmatique du potassium **supérieure à 5,0 mmol/L**. Une hyperkaliémie de constitution brutale peut mettre rapidement en jeu le **pronostic vital** et nécessite une conduite diagnostique et thérapeutique rigoureuse et urgente.
- Des fausses hyperkaliémies sont dues à la libération de potassium du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire :
 - Hémolyse lors d'un prélèvement laborieux avec un garrot serré;
 - Centrifugation tardive du tube (prélèvement au domicile du patient);
 - Hyperleucocytose majeure ($> 100\,000/\text{mm}^3$) ou thrombocytémie ($> 1\,000\,000/\text{mm}^3$).

B. Symptomatologie

Les manifestations cliniques de l'hyperkaliémie résultent des modifications du gradient potassique entre les compartiments intra et extracellulaires responsables d'altérations des potentiels de membrane. L'effet cardiaque est lié à une **hypoexcitabilité myocardique**.

1. Signes cardiaques (Figure 1)

- Les symptômes cardiaques se manifestent par des **modifications électro-cardiographiques** d'apparition progressive que sont successivement et par ordre de gravité :
 - Repolarisation accélérée avec une augmentation **de l'amplitude des ondes T, pointues et symétriques** pouvant dépasser le sommet de l'onde R, bien vues dans les dérivations antérieures (V2 à V4) et postérieures (DII et DIII).
 - Des anomalies de la **conduction auriculaire** (diminution puis disparition de l'onde P), **auriculo-ventriculaire** (blocs sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires).
 - Puis des anomalies de la **conduction intraventriculaire** avec élargissement des complexes QRS.
 - Puis **d'une bradycardie à QRS large** (dites « sine wave pattern ») précédant l'**asystolie**.

► **Des arythmies ventriculaires** (rythme ventriculaire idiopathique, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) peuvent survenir si l'hyperkaliémie est associée à une ischémie myocardique, une hypocalcémie sévère, une hypothermie, une acidose sévère, une intoxication aux digitaliques ou une stimulation vagale importante.

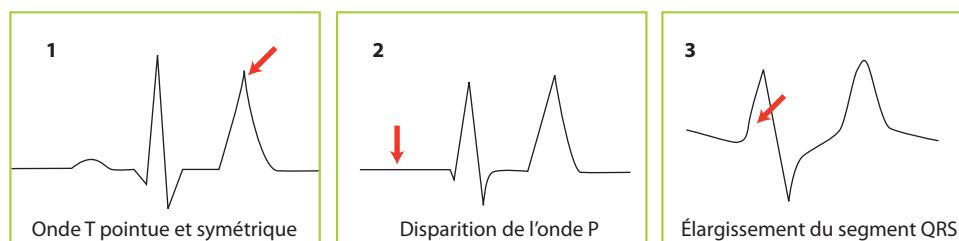


Figure 1.

- Ces anomalies cliniques justifient la **pratique immédiate d'un électrocardiogramme devant toute suspicion d'hyperkaliémie** avant même de confirmer le diagnostic par la mesure de la kaliémie. Il n'existe pas de parallélisme strict entre le niveau d'hyperkaliémie et la sévérité des manifestations électrocardiographiques ; l'absence de toute anomalie électrique pour une kaliémie supérieure à 6 mmol/L doit cependant faire rechercher une fausse hyperkaliémie.

2. Signes neuro-musculaires

Ils sont non spécifiques : anomalies de la sensibilité superficielle (pallesthésique et/ou thermoalgique) à type de brûlures ou de paresthésies des extrémités. Plus tardivement peuvent apparaître une faiblesse musculaire voire une **paralysie flasque** débutant aux membres inférieurs d'évolution ascendante pouvant s'étendre jusqu'aux muscles cervicaux avec l'impossibilité de maintenir la tête droite. Cette paralysie peut atteindre les muscles respiratoires dans les formes sévères, menant alors à une défaillance respiratoire. En pratique, l'apparition d'une paralysie flasque hyperkaliémique s'accompagne toujours d'anomalies ECG et annonce un arrêt cardiaque imminent.

3. Signes hémodynamiques

Dans les formes sévères : l'hyperkaliémie a des effets sur la contractilité cardiaque donnant lieu à une hypotension artérielle. La chute de pression artérielle dans l'hyperkaliémie est un signe de gravité.

C. Étiologies

- Une hyperkaliémie peut être liée :
 - à un **excès d'apport** ;
 - à un **transfert exagéré** du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire ;
 - à une **diminution de la capacité d'excrétion rénale**.

1. Excès d'apport

- L'hyperkaliémie par excès d'apport est rare en dehors du contexte d'insuffisance rénale.
- Une hyperkaliémie peut survenir après administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse, d'autant plus que le rythme d'infusion est rapide et que l'excrétion du potassium est limitée (traitement par un diurétique épargneur potassique, insuffisance rénale).

2. Transfert

- **Acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal :**
 - Ce type d'acidose aiguë est responsable d'une hyperkaliémie par transfert : les ions hydrogènes pénètrent dans les cellules, dans le même temps le potassium intracellulaire ressort vers le compartiment extracellulaire ;
 - L'augmentation de la kaliémie d'environ 0,5 mmol/L pour chaque baisse de 0,1 du pH
- **Catabolisme cellulaire accru :**
 - Une destruction tissulaire aiguë et massive conduit à la libération de potassium intracellulaire. Toutes les causes de lyse cellulaire peuvent être responsables d'une hyperkaliémie :
 - Rhabdomyolyse et écrasement musculaire
 - Brûlures étendues
 - Hémolyse intravasculaire massive
 - Lyse tumorale spontanée ou au cours d'une chimiothérapie
 - Syndrome de revascularisation post-opératoire
 - Hémorragie digestive sévère
 - Hyperthermie
- **Hyperosmolarité**, augmentation de la kaliémie 0,3 et 0,6 mEq/L pour chaque augmentation de 10 mOsm/kg (perfusion de mannitol, hyperglycémie).
- **Exercice physique intense**
L'exercice musculaire intense et prolongé est responsable d'une libération de potassium par les cellules musculaires, favorisée par la sécrétion de glucagon et l'inhibition de la sécrétion d'insuline induites par l'exercice.
- **Causes médicamenteuses et toxiques**
De nombreuses substances peuvent être responsables d'une hyperkaliémie par le biais d'un transfert extracellulaire de potassium :
 - **Les β -bloquants non sélectifs** constituent une cause d'hyperkaliémie, par le blocage du transfert intracellulaire mais aussi par l'induction d'un état d'hyporéinisme-hypoaldostéronisme ;
 - **L'intoxication digitale** au cours de laquelle l'inhibition de la pompe NaK-ATPase conduit à une augmentation du potassium extracellulaire et à un effondrement du potassium intracellulaire ;
 - **Les agonistes α -adrénergiques** limitent le passage intra-cellulaire de potassium.
 - **La succinylcholine** est un curare dépolarisant utilisé en anesthésie qui inhibe la repolarisation membranaire des cellules musculaires. Elle peut augmenter de façon brutale la perméabilité membranaire au potassium et être responsable d'hyperkaliémies sévères dans différentes situations cliniques : brûlures, traumatismes musculaires, aliments prolongés et neuromyopathie de réanimation...

3. Réduction de l'excrétion rénale

- **Insuffisance rénale :**
 - **Aiguë** : elle peut être responsable d'une hyperkaliémie sévère mettant rapidement en jeu le pronostic vital, particulièrement en cas d'anurie ou si l'insuffisance rénale aiguë est due à une cause génératrice d'hyperkaliémie *per se* telle qu'une rhabdomyolyse ou une hémolyse ;
 - **Chronique** : l'homéostasie du potassium est maintenue jusqu'à un degré avancé d'insuffisance rénale en raison d'une adaptation des excretions rénales et digestives du potassium. En pratique clinique, la survenue d'une hyperkaliémie avant le stade d'insuffisance rénale préterminale doit faire rechercher un facteur favorisant associé.

■ **Déficits en minéralocorticoïdes:**

- **Insuffisance surrénalienne** au cours de la **maladie d'Addison** ou de rares déficits enzymatiques (21-hydroxylase, 3 β -hydroxy-deshydrogénase);
- **Syndrome d'hyponatrémie-hypoaldostéronisme** se traduisant par une hyperkaliémie associée à une acidose métabolique hyperchlorémique. Ce syndrome est rencontré au cours de la néphropathie diabétique, de l'infection par le VIH...;
- Syndrome mimant un déficit congénital en aldostérone (exceptionnel) : pseudohypo-aldostéronisme de type I ou II [syndrome de Gordon]).
- **Les causes iatrogènes** sont de loin les plus fréquentes:
 - AINS (y compris inhibiteurs de COX 2) par inhibition de synthèse des prostaglandines avec hyponatrémie
 - ciclosporine, tacrolimus
 - Héparine, héparine de bas poids moléculaire, (baisse de la synthèse d'aldostérone)
 - **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), inhibiteur direct de la rénine.**
 - **Antagonistes compétitifs de l'aldostérone (Aldostérone, éplérénone) (Résistance à l'action de l'aldostérone)**
 - Blocage du canal sodium épithélial : diurétique épargneur de potassium (amiloride), triméthoprime, pentamidine.

Au total, les causes les plus fréquentes d'hyperkaliémie restent iatrogènes et sont liées à la prise **d'IEC ou d'ARA2**, le plus souvent chez un patient ayant **une hypovolémie efficace** (déshydratation extracellulaire, insuffisance cardiaque) ou une insuffisance rénale chronique sous-jacente. Il faut aussi rechercher des apports excessifs de potassium (sels de régime ou de supplémentation).

D. Diagnostic

- Toute suspicion d'hyperkaliémie impose la réalisation immédiate d'un **ECG**. L'évaluation du degré de gravité est indispensable pour décider du traitement symptomatique. L'existence de troubles de la conduction ou de signes neuromusculaires imposent un traitement en extrême urgence.
- Le diagnostic étiologique passe par:
 - La recherche d'une fausse hyperkaliémie;
 - L'évaluation des apports potassiques;
 - La recherche de cause évidente de transfert du secteur intracellulaire vers l'extra-cellulaire ;
 - La recherche d'une lyse cellulaire;
 - La mesure de la kaliurèse;
 - La recherche de facteurs favorisant l'hyperkaliémie.

E. Traitement

- La vitesse et les modalités du traitement dépendent:
 - De la vitesse d'installation et du niveau de l'hyperkaliémie;
 - Du retentissement électrocardiographique;
 - Et de l'état clinique du patient (signes neuro-musculaires);
 - Si l'hyperkaliémie dépasse 7 mmol/L, ou surtout si elle est responsable d'une disparition de l'onde P et/ou de troubles de conduction intra-ventriculaire, un traitement doit être entrepris en extrême urgence.
- L'arrêt des médicaments hyperkaliémiants est indispensable.

1. Correction des troubles de conductions myocardiques

- **Injection intraveineuse** en 2 à 3 minutes de **sels de calcium** : une ampoule de 10 ml de **gluconate de calcium** à 10 % (moins veinotoxique que le chlorure de calcium) permet une amélioration des anomalies de conduction cardiaque en 1 à 3 minutes (durée d'action maximale de 30 à 60 minutes).
- Nouvelle injection en cas d'inefficacité après 5 minutes (surveillance ECG).
- L'utilisation des sels de calcium est **contre-indiquée** en cas de traitement par **digita- liques** (Le chlorure de magnésium peut être alors utilisé) et ne doit pas être mélangé ou soluté bicarbonate de sodium.

NB : Les sels de calcium ne font pas baisser la kaliémie

2. Transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire

- **L'insuline** augmente la captation cellulaire du potassium (activation de la NaK-ATPase). Une perfusion de soluté glucosé est systématiquement associée pour éviter toute hypoglycémie. Le schéma proposé comporte l'administration de soluté glucosé à 10 % (500 mL) associé à 10 à 15 UI d'insuline ordinaire en IV (en 15-30 min). L'efficacité de l'insuline est assez constante et diminue la kaliémie de 0,5 à 1,2 mmol/L en 1 à 2 heures.
- **Les agents β -adrénergiques**, en particulier le **salbutamol** (activation de la NaK-ATPase). Son effet s'additionne avec celui de l'insuline. La dose recommandée est en théorie 4 fois celle de l'asthme (= 20 mg dans 4 ml de soluté salé isotonique 9 % en nébulisation sur 10 minutes).
- **L'alcalinisation plasmatique** est préconisée uniquement en cas d'acidose métabolique aiguë à trou anionique normal. Dans cette situation, l'alcalinisation favorise le transfert du potassium vers le compartiment intracellulaire. L'effet est négligeable chez les sujets en insuffisance rénale chronique avancée. Le bicarbonate de Na est administré par voie IV sous forme de soluté isotonique (14 g %) voire hypertonique (semi-molaire à 42 % ou molaire à 84 %). La dose à injecter est d'environ 50 mmol de HCO_3^- soit environ 300 mL de bicarbonate de Na isotonique. Le délai d'action se situe entre 4 à 6 heures. La perfusion ne doit pas être administrée concomitamment à l'injection de calcium (risque de précipitation de bicarbonate de calcium). **L'alcalinisation expose à un risque de surcharge hydrosodée (à éviter chez les patients en OAP) ou de veinotoxicité (bicarbonate de Na semi-molaire ou molaire)**

3. Élimination de la surcharge potassique

- **Diurétiques de l'anse** (furosémide, bumétanide) : ils augmentent l'excrétion rénale de potassium. Leur délai d'action est de 1 à 4 heures avec une efficacité inconstante. Ils sont **contre-indiqués en cas de déshydratation extracellulaire**.
- **Épuration extrarénale par hémodialyse** : moyen le plus rapide et le plus efficace pour traiter une hyperkaliémie sévère et symptomatique. Pendant la première heure d'hémodialyse et avec un bain pauvre en potassium, **30 à 40 mmoles** de potassium peuvent être soustraites permettant de baisser la kaliémie de plus de 1,5 mmol/L. L'indication de dialyse est impérative en cas d'insuffisance rénale anurique avec une hyperkaliémie menaçante sur l'ECG.
- **Résines échangeuses d'ions** (échange, au niveau de la muqueuse digestive colique, de potassium contre un autre ion). Le sulfonate de polystyrène sodique (KAYEXALATE®) échange un ion potassium contre un ion sodium. Il est administré soit *per os* (15 à 30 g) toutes les 4 à 6 heures mais n'agit qu'en quelques heures (traitement des hyperkaliémies chroniques). *L'administration en lavement est possible (50-100 g) mais n'est pas plus efficace et expose à un risque de complications digestives : nécrose et perforation. Les facteurs de risques de perforations digestives (après lavement ou traitement per os) sont : le contexte post-opératoire, l'hypotension artérielle et l'hypovolémie modifiant l'hémodynamique digestive et enfin la transplantation rénale.*

4. Principes de traitement

- L'**hyperkaliémie sévère** (kaliémie > 7 mmol/L) ou **menaçante** au plan électrocardiographique est une **urgence absolue** :
 - **en l'absence d'intoxication digitalique, un sel de calcium** doit être administré par voie intraveineuse ;
 - **puis soluté glucosé (10 %)** avec de l'**insuline IV (10-15 UI)** associés à du **salbutamol** en nébulisation ;
 - soluté bicarbonaté si acidose hyperchlorémique associée (et en absence d'OAP) ;
 - **en cas d'œdème aigu du poumon** associé : **furosémide** à fortes doses. En cas de non réponse au diurétique (insuffisance rénale organique associée), **l'épuration extrarénale** par hémodialyse doit être rapidement débutée. Les solutés contenant du sodium (bicarbonate de sodium) sont ici contre-indiqués.
- Le traitement d'une **hyperkaliémie aiguë modérée**, sans retentissement sur la conduction cardiaque, repose sur :
 - L'apport de soluté glucosé (10 %) avec de l'**insuline IV (10-15 UI)** et/ou associés à du **salbutamol** en nébulisation (Si Kaliémie entre 6 et 7 mmol/L) ;
 - la **diminution des apports potassiques** alimentaires et intraveineux ;
 - l'évitement des médicaments hyperkaliémiants ;
 - la correction d'une acidose métabolique modérée (bicarbonate de sodium *per os* 2 à 4 g/j) ;
 - L'administration des résines échangeuses d'ions peut compléter le traitement.
- (Les résines échangeuses d'ions sont indiquées dans la prévention ou le traitement des **hyperkaliémies modérées et chroniques** notamment au cours de l'insuffisance rénale chronique).
- Le cas particulier de l'intoxication par digitalique nécessite un traitement rapide par anticorps spécifiques (DIGIDOT®).
- Les cas d'hyperkaliémie avec hypoaldostéronisme (insuffisance surrénalienne) sont efficacement traités par le 9α-fluorohydrocortisone.

II. HYPOKALIÉMIES

A. Définition

- L'hypokaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium **inférieure à 3,5 mmol/L**. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital en raison de son retentissement cardiaque.
- Des fausses hypokaliémies dues au passage de potassium du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire sont décrites chez des malades leucémiques très hyperleucocytaires, si le prélèvement sanguin reste de façon prolongée à température ambiante.

B. Symptomatologie

Les signes cliniques sont essentiellement neuromusculaires et liés à l'hyperpolarisation membranaire.

1. Signes cardiaques (Figure 2)

- L'atteinte myocardique est liée à une augmentation de l'automaticité cardiaque et à un retard de repolarisation ventriculaire conduisant à une prolongation de la période réfractaire. Globalement s'installe un état d'hyperexcitabilité cardiaque.

- Les signes électrocardiographiques présents comportent successivement selon le degré de l'hypokaliémie :
 - **Dépression du segment ST (de V1 à V3 et en DII) ;**
 - Affaissement voire **inversion de l'onde T** ;
 - Augmentation de l'onde U physiologique (V1 et V2) et apparition d'une **onde U** « **pathologique** » en V3 et DII (**ralentissement de la repolarisation**) ;
 - Allongement de l'espace QT ;
 - **Troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire, tachycardie sinusales) ;**
 - **Troubles du rythme ventriculaires** (extrasystoles ventriculaire, tachycardie ventriculaire, **torsade de pointe**, fibrillation ventriculaire).

NB : Dans le contexte d'hypokaliémie chronique comme l'anorexie mentale, le rapport de potassium entre le secteur intracellulaire et extracellulaire est relativement conservé et explique l'absence de signes ECG même devant des kaliémies inférieures à 3 mmol/L

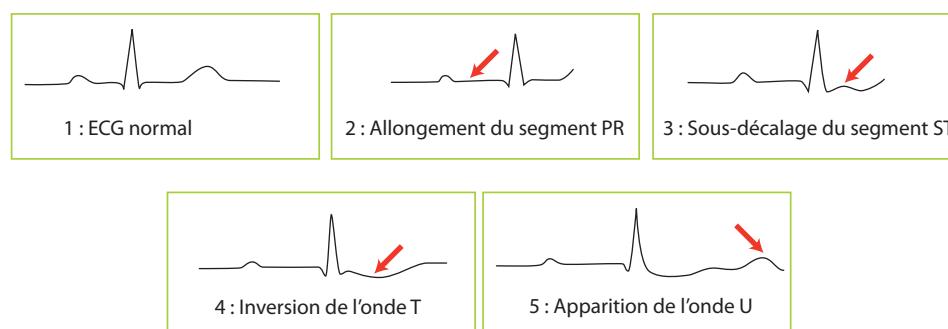


Figure 2.

- La survenue d'arythmie est favorisée par :
 - une cardiopathie ischémique sous-jacente ;
 - une hypertrophie ventriculaire gauche ;
 - une hypercalcémie ;
 - les traitements par digitalique ou anti-arythmiques ;
 - la survenue d'une torsade de pointe est favorisée par une hypomagnésémie.

2. Signes musculaires

- L'atteinte comporte :
 - des crampes ;
 - des myalgies ;
 - une faiblesse musculaire voire une paralysie survenant typiquement par accès, débutant aux membres inférieurs puis à progression ascendante, atteignant progressivement le tronc et le diaphragme.
- Une rhabdomyolyse peut survenir en cas de déplétion potassique sévère.

3. Signes digestifs

Il s'agit essentiellement d'une constipation, d'un iléus paralytique, (Syndrome d'Ogilvie), voire d'un retard à la reprise du transit post-opératoire.

4. Signes rénaux

- Une déplétion chronique sévère en potassium peut être responsable d'une néphropathie hypokaliémique se traduisant par:
 - un syndrome polyuropolydipsique (lié à une résistance tubulaire à l'ADH et à une réduction du gradient corticopapillaire);
 - une alcalose métabolique (liée à une augmentation de la réabsorption des bicarbonates par le tube contourné proximal, à la sécrétion de protons et à la production d'ammonium);
 - et à long terme, une néphropathie interstitielle chronique (souvent associée à des kystes dans la médullaire rénale).

C. Étiologies

Une hypokaliémie peut être liée à une **carence d'apport** en potassium, un **transfert exagéré** du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire ou un **excès de pertes**.

1. Carence d'apport

- Exceptionnellement responsable à elle seule d'une hypokaliémie, elle en facilite la survenue en cas de perte potassique supplémentaire. Elle peut survenir au cours de:
 - l'anorexie mentale où l'hypokaliémie doit alors faire rechercher également des vomissements, la prise de laxatifs ou de diurétiques;
 - de la nutrition artificielle exclusive si un apport de 3 g par jour de potassium n'est pas maintenu.

2. Transfert excessif du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire

- **Alcalose métabolique ou respiratoire** (responsable de l'entrée du potassium extracellulaire dans la cellule en échange de protons relargués par les tampons intracellulaires). La kaliémie baisse d'environ 0,5 mmol/L par élévation de 0,1 unité du pH extracellulaire.
- **Administration d'insuline** au cours de l'acidocétose diabétique ou après perfusion de grandes quantités de solutés glucosés (hyperinsulinisme réactionnel).
- **Agents β -adrénergiques**:
 - endogènes (phéochromocytome, ou situations pathologiques associées à un stress et une hypercatécholémie: cardiopathies ischémiques, traumatismes crâniens, delirium tremens);
 - ou exogènes (salbutamol au cours du traitement de l'asthme ou des menaces de fausse couche, dobutamine, intoxication à la théophylline).
- **Forte stimulation de l'hématopoïèse**:
 - après administration d'acide folique ou de vitamine B₁₂;
 - en cas d'anémie mégaloblastique;
 - au cours de leucémies d'évolution rapide;
 - ou au cours du traitement par G-CSF en cas de neutropénie.
- **Paralysie périodique familiale**:
 - affection autosomique dominante, caractérisée par l'apparition brutale de paralysie des membres inférieurs et du tronc, favorisée par un repas riche en glucose ou par l'exercice musculaire;
 - due à une anomalie de la sous-unité α -1 des canaux calciques sensibles à la dihydropyridine dans la cellule musculaire;
 - un tableau clinique similaire peut être provoqué par l'ingestion de sels de baryum ou la thyrotoxicose, en particulier chez des patients asiatiques.

3. Augmentation des pertes de potassium

- Pertes d'origine digestive
 - les pertes extrarénales de potassium sont caractérisées par une réponse rénale appropriée: diminution compensatrice de la kaliurèse < 20 mmol/L;
 - la concentration de potassium dans les liquides digestifs d'origine basse (diarrhées, fistule, drainage) est élevée, 40 à 80 mmol/L (alors qu'elle est basse dans le liquide gastrique : 10 mmol/L);
 - les principales causes sont:
 - **diarrhées aiguës**: associées à une acidose métabolique par perte digestive de bicarbonates,
 - **diarrhées chroniques**: VIPômes, tumeurs villeuses, maladie des laxatifs (plus souvent associée à une alcalose métabolique de contraction).
- Pertes d'origine rénale: kaliurèse > 20 mmol/L:
 - hypokaliémie avec fuite urinaire de potassium et **hypertension artérielle** évoquant une sécrétion excessive de stéroïdes surrénaux:
 - avec rénine plasmatique élevée:
 - **hyperaldostéronismes secondaires** à l'activation du système rénine-angiotensine: HTA maligne, sténose unilatérale de l'artère rénale, tumeur à rénine (rare);
 - avec rénine plasmatique basse:
 - **hyperaldostéronisme primitif** lié à l'excès de production d'un minéralo-corticoïde qui est l'aldostérone dans 90 % des cas. Il s'agit d'un adénome de la surrénale dans 2/3 des cas ou d'une hyperplasie bilatérale. L'HTA est dite volo-dépendante et la rénine est basse,
 - **hyperminéralocorticismes** sans hyperaldostéronisme: syndromes adrénogénitaux (hypersécrétion de désoxcorticostérone), syndromes de Cushing (notamment paranéoplasiques) et déficit en 11 β -hydroxy-déshydrogénase de type 2 (= syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes) soit **génétique** (syndrome d'Ulick, autosomique récessif) soit **acquis** [inhibiteur de l'enzyme 11 β HSD2 comme l'acide glycyrrhizique contenu dans la réglisse (zan, antésite...)],
 - **syndrome de Liddle** ou pseudo-hyperaldostéronisme (mutation activatrice du canal épithéial sodique de la cellule du tubule collecteur, mimant une hyperactivité de l'aldostérone).
 - Hypokaliémie avec fuite urinaire de potassium et **pression artérielle normale ou basse**:
 - s'il existe une acidose métabolique:
 - acidocétose diabétique,
 - acidose tubulaire rénale.
 - s'il existe une alcalose métabolique associée:
 - **la chlorurie est basse** (< 10 mmol/L) :
 - en cas de vomissements abondants ou prolongés ou d'aspiration gastrique, l'hypokaliémie est davantage liée à la perte urinaire de potassium (natriurèse et kaliurèse associées à la bicarbonaturie) et au transfert intracellulaire secondaire à l'alcalose métabolique qu'à une perte directe de potassium car le liquide gastrique est pauvre en potassium,
 - diarrhées chroniques à chlore : mucoviscidose.

- la chlorurie est élevée ($> 20 \text{ mmol/L}$) :
 - ▶ **diurétiques thiazidiques et de l'anse**, responsables d'un effet kaliurétique par :
 - l'inhibition directe de la réabsorption du potassium (diurétiques de l'anse),
 - l'augmentation du débit tubulaire distal de sodium,
 - l'hypomagnésémie associée,
 - l'induction d'un hyperaldostéronisme secondaire à la déplétion volémique,
 - l'acallose métabolique de contraction,
 - néphropathies avec perte de sel (néphropathies interstitielles chroniques, syndrome de Bartter, de Gitelman),
 - hypomagnésémies associées à des tubulopathies toxiques : amphotericine B, aminosides, cisplatine.

D. Démarche diagnostique

- Elle est indiquée dans l'arbre décisionnel (figure 3).
- Schématiquement, après avoir écarté une hypokaliémie liée à une redistribution du potassium entre les compartiments extra et intracellulaires, on s'interroge sur le comportement rénal du potassium.
- Face à une kaliurèse basse, la réponse rénale est considérée adaptée et le diagnostic s'oriente vers des pertes extrarénales notamment digestives.

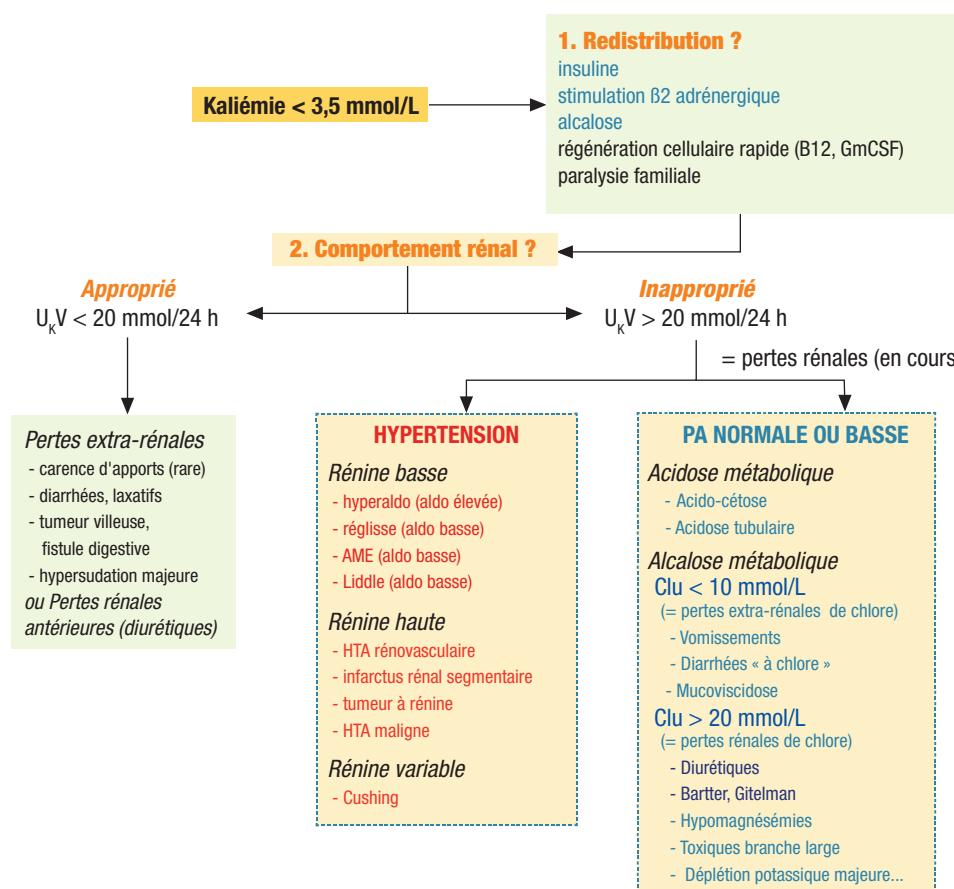


Figure 3. Arbre diagnostique des hypokaliémies

- Au contraire si la kaliurèse est maintenue, la réponse rénale est inadaptée. On distingue alors 2 situations:
 - la présence d'une hypertension artérielle orientant vers des causes endocriniennes ou vasculo-rénales de l'hypokaliémie. Le dosage de la rénine (ou de l'activité rénine plasmatique) et un écho-doppler rénal permettent alors de distinguer un certain nombre d'étiologies;
 - l'absence d'hypertension artérielle indique une fuite rénale de potassium liée à une néphropathie, à la prise de diurétiques voire à une anomalie génétique mimant la prise chronique de diurétiques thiazidiques (= syndrome de Gitelman) ou de l'anse (= syndrome de Bartter). Si la chlorurie est basse, une perte extrarénale de chlore est alors associée et la perte rénale de potassium est liée à l'alcalose métabolique secondaire à la perte de Cl^- .

E. Traitement

- Le traitement de l'hypokaliémie est avant tout étiologique. La prise en charge symptomatique impose d'apprécier en premier lieu le retentissement de l'hypokaliémie en particulier sur le myocarde (ECG).
- Pour corriger une hypokaliémie modérée sans signe ECG, une **supplémentation potassique** orale est en règle générale suffisante:
 - aliments riches en potassium (fruits frais et secs, légumes, viandes, chocolat);
 - prise de divers sels de potassium, le plus utilisé étant le chlorure de potassium sous forme de sirop ou de microcapsules à libération prolongée (KALEORID®, DIFFU-K®).
- En cas d'hypokaliémie sévère ou compliquée de troubles cardiaques, l'objectif est de rétablir rapidement une kaliémie supérieure à 3 mmol/L et la voie intraveineuse est alors recommandée. Le chlorure de potassium peut être administré par voie veineuse dilué dans du soluté salé. **Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 1,5 g par heure** sous surveillance répétée de la kaliémie, du rythme cardiaque et de la veine perfusée en raison de la veinotoxicité du KCl. Il faut éviter la perfusion de solutés glucosés surtout à la phase initiale du traitement en raison du risque de majoration de l'hypokaliémie (via la sécrétion d'insuline).

POUR EN SAVOIR PLUS

Systèmes régulateurs de l'homéostasie interne du potassium (muscle principalement).

■ La Na⁺ K⁺-ATPase cellulaire

La différence de répartition naturelle du sodium et du potassium induit une polarisation membranaire à l'origine d'un potentiel de repos membranaire (PRM) indispensable au fonctionnement cellulaire et à l'activité électrique des cellules excitables notamment musculaires. Ce gradient électrochimique est dû en partie à une pompe ubiquitaire électrogénique membranaire échangeuse de cation, la Na⁺ K⁺-ATPase qui contre balance la fuite passive de potassium de l'espace intracellulaire vers l'espace extracellulaire. Elle transporte 3 ions sodium dans l'espace extracellulaire en échange de 2 ions potassium dans l'espace intracellulaire. Lors de l'exercice physique jusqu'à 100 % des pompes Na⁺ K⁺-ATPase sont recrutées afin de maintenir une excitabilité membranaire. Chez un homme de 70 kg, un débit vers l'intracellulaire de potassium allant jusqu'à 134 mmol/min peut être entretenue par les seules Na⁺ K⁺-ATPases du tissu musculaire squelettique. Théoriquement, la kaliémie devrait alors passer à 0 mmol/L en 25 secondes s'il n'existe pas de fuite passive et permanente de potassium. La régulation de l'activité la Na⁺ K⁺-ATPase s'opère dans la minute et elle est principalement médiée par des seconds messagers intracellulaires, alors que la régulation de son niveau d'expression membranaire dépend d'évènements principalement transcriptionnels à régulation plus lente, fonction des conditions hormonales intégrées.

Systèmes régulateurs de l'homéostasie externe du potassium :

■ Principalement l'aldostérone

■ Système rénal/Surrénales : « Feedback » négatif : (figure 4)

Le rein filtre entre 600 et 850 mmol par jour de potassium, 95 % est réabsorbé par le tube proximal et l'anse de Henle. La régulation de l'excrétion urinaire du potassium est donc uniquement dépendante du ratio absorption/sécrétion des 5 % arrivant au niveau du tube distal et du tube collecteur via des canaux ROMK (renal outer medullary potassium channel). L'augmentation de la kaliémie active la production d'aldostérone par la zone glomérulée du cortex surrénalien permettant d'augmenter la kaliurèse indirectement via ROMK.

Dans le néphron distal, l'augmentation du flux urinaire, l'augmentation de la quantité de sodium voire l'utilisation d'agoniste des minéralocorticoïdes entraînent aussi une augmentation de la sécrétion urinaire de potassium.

■ Système de « feed forward » positif ou réflexe kaliurétique

Ce système est indépendant de l'aldostérone. Il est régulé par des « capteurs » situés dans l'intestin, le tronc porte et le foie détectent l'apport de potassium lors du repas. Ce système anticipe une élévation de la kaliémie et induit un effet kaliurétique. C'est le réflexe kaliurétique. Le nerf vague transmettrait l'information à la glande pituitaire qui libèrera alors un facteur kaliurétique encore inconnu. Le système insuline glucose peut aussi être considéré comme un système de « feed forward » régulant le potassium en retour par l'action indirecte de l'insuline stimulée par l'apport de glucose au cours des repas.

Système circadien additionnel

Une horloge centrale située dans les noyaux supra-optiques régule de nombreux processus cellulaires périphériques circadiens. La sécrétion du potassium est aussi circadienne, avec un pic maximum à midi et une vallée basse à minuit. Les gènes de certains transporteurs et canaux potassiques semblent avoir une expression rythmée par cette horloge centrale modifiant de facto l'effet des corticostéroïdes et des minéralocorticoïdes en fonction du jour ou de la nuit.

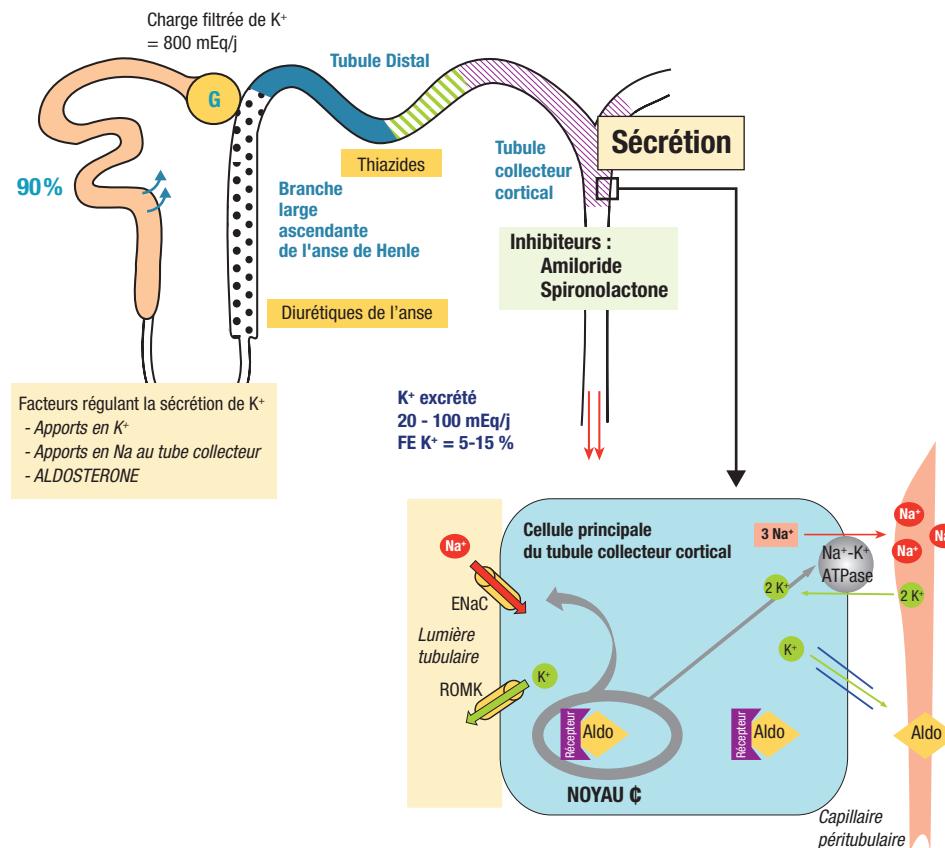


Figure 4.

Fiche flash

Hyperkaliémie

A. Définition

- Kaliémie plasmatique > à 5,0 mmol/L.

B. Symptômes

- Signes électrocardiographiques:
 - trouble de la repolarisation (ondes T amples et pointues)
 - troubles de la conduction auriculaire et ventriculaire (disparition de l'onde P, élargissement du QRS)
 - onde sinusoïdale et asystolie (formes sévères)
- Signes neuromusculaires:
 - paresthésies, faiblesse musculaire, paralysie membres inférieurs
- Signes hémodynamiques dans les formes sévères:
 - hypotension artérielle liée à l'hypoexcitabilité et l'hypo-contractilité cardiaque

C. Étiologies

Excès d'apport (++ si insuffisance rénale)	Apport en chlorure de potassium PO (++)
Hyperkaliémie de transfert	<ul style="list-style-type: none"> • Acidose métabolique (++) • Catabolisme cellulaire (lyse cellulaire) : <ul style="list-style-type: none"> – rhabdomyolyse et écrasement musculaire – brûlures étendues, hémolyse massive – lyse tumorale spontanée ou au cours d'une chimiothérapie – syndrome de revascularisation post-opératoire – hémorragie digestive sévère – hypothermie • Exercice physique intense • Causes médicamenteuses (++) : β-bloquants, intoxication digitalique
Réduction de l'excrétion rénale (± résistance à l'action de l'aldostéron)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale aiguë et chronique (++) • Déficit en minéralocorticoïdes : <ul style="list-style-type: none"> – insuffisance surréaliennne – hyporéninisme-hypoaldostéronisme (diabète) • Causes iatrogènes (les plus fréquentes) ++ : <ul style="list-style-type: none"> – antialdostérone (spironolactone) ou amiloride – Bloqueurs du SRA : IEC – ARA2 – Inhibiteur direct de la rénine – anti-inflammatoires non stéroïdiens – ciclosporine, tacrolimus – héparine, héparine de bas poids moléculaire

D. Traitement

1. Moyens

- Arrêt des médicaments hyperkaliémiants
- Antagoniste membranaire limitant l'hypoexcitabilité induite par l'hyperkaliémie :
 - sels de Calcium IV (10 à 30 ml), sauf si digitaliques (dans ce cas utiliser un sel de magnésium)
- Transfert du K vers le compartiment intracellulaire :
 - insuline-glucose (ex 500 ml de G10 % + 10–15 U d'insuline rapide sur 30 minutes)
 - agents β -adrénergiques (salbutamol) : 20 mg en nébulisation
 - alcalinisation discutée en cas d'acidose métabolique à TA normal (Bicarbonate de Na, 14 g %, 42 g % ou 84 g %). L'OAP est une contre-indication à ce traitement
- Élimination de la surcharge potassique :
 - épuration extrarénale par hémodialyse est le traitement de choix en cas d'anurie
 - diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) : si œdème pulmonaire
 - résines échangeuses d'ions (KAYEXALATE[®]) – PO si hyperkaliémie chronique asymptomatique

2. Indications

- Dépend de la sévérité de l'hyperkaliémie (ECG ++)
- Si kaliémie > 7 mmol/L et/ou signes ECG = urgence absolue

Hypokaliémie

A. Définition

- Kaliémie < à 3,5 mmol/L

B. Symptômes

- Signes électrocardiographiques:
 - aplatissement de l'onde T
 - apparition d'une onde U pathologique et allongement du QT
 - trouble du rythme auriculaire et ventriculaire
- Signes neuromusculaires:
 - crampes, myalgies
 - faiblesse musculaire voire paralysie (membres inférieurs puis progression ascendante)
 - rhabdomyolyse (déplétion potassique sévère)
- Signes digestifs (Constipation, iléus paralytique)
- Signes rénaux (hypokaliémie chronique)
 - syndrome polyuro-polydipsique (résistance tubulaire à l'ADH)
 - alcalose métabolique
 - néphropathie interstitielle chronique (long terme)

C. Étiologies

1. Carence d'apport	<ul style="list-style-type: none"> Anorexie mentale, vomissements, nutrition artificielle exclusive
2. Transfert excessif du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Alcalose métabolique ou respiratoire Insuline (traitement acidocétose diabétique) Agents β-adrénériques : <ul style="list-style-type: none"> endogènes (stress, phéochromocytome, infarctus du myocarde) exogènes (salbutamol, dobutamine) Forte stimulation de l'hématopoïèse : <ul style="list-style-type: none"> traitement par acide folique ou vit B12; anémie mégaloblastique leucémies aiguës; traitement par G-CSF Paralysie périodique familiale, thyrotoxicose
3. Augmentation des pertes de potassium	<ul style="list-style-type: none"> Pertes d'origine digestive : kaliurèse < 20 mmol/L <ul style="list-style-type: none"> diarrhées aiguës ou chroniques (++) fistules digestives Pertes d'origine rénale : kaliurèse > 20 mmol/L <ul style="list-style-type: none"> Avec HTA: <ul style="list-style-type: none"> Hyperaldostéronismes II : HTA maligne, Sténose artère rénale Hyperaldostéronismes I : hyperminéralocorticismes sans hyperaldostéronisme : syndromes adrénogénitaux, Cushing, déficits 11β-hydroxylase (= syndrome EAM) génétiques ou acquis (réglisse, zan) Syndrome de Liddle Sans HTA <ul style="list-style-type: none"> Diurétiques thiazidiques et de l'anse (++) N avec perte de sel (NIC, syndrome de Bartter, de Gitelman, hypercalcémie) Hypomagnésémies des tubulopathies toxiques (amphotéricine B, aminosides, cisplatin) Vomissements abondants (alcalose métabolique associée)

EAM = excès apparent de minéralocorticoïdes,

NIC = néphropathie interstitielle chronique

D. Traitement

- ❑ Supplémentation potassique orale en règle suffisante (aliments, KCl *po*).
- ❑ Si hypokaliémie sévère (troubles cardiaques, QT augmenté ou signes neuromusculaires), rétablir la kaliémie > 3 mmol/L (voie intraveineuse).
- ❑ Éviter les apports en glucose à la phase initiale de correction des hypokaliémies sévères (risque d'aggravation initiale par une sécrétion d'insuline induite par l'apport de glucosé).
- ❑ Administration de 0,5 à 1,5 g par heure : surveillance répétée kaliémie, rythme cardiaque et veine perfusée (veinotoxicité). Le malade doit être scopé.
- ❑ Correction systématique d'une hypomagnésémie associée.

ANOMALIES DU BILAN DU POTASSIUM – ITEM 265

- **Q1.** Parmi les items suivants, lequel(lesquels) est(sont) vrai(s) ?
- A. Le potassium est le principal ion extracellulaire
 - B. L'homéostasie interne du potassium est principalement régulée par le rein
 - C. 95 % du potassium filtré par le rein est réabsorbé au niveau du tube collecteur
 - D. Les troubles de conduction au cours d'une hyperkaliémie sévère sont liés à une diminution de la vitesse de dépolarisation
 - E. L'hypokaliémie aboutie à un état d'hyperexcitabilité cardiaque
- **Q2.** Parmi les suivantes, quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) possible(s) d'hyperkaliémie ?
- A. Insuffisance surrénale aiguë
 - B. Hyperaldostéronisme primaire
 - C. Insuffisance rénale aiguë
 - D. Vomissements
 - E. Acidose métabolique aiguë
- **Q3.** Un patient a une kaliémie à 3 mmol/L et une kaliurèse à 12 mmol/L. Quelle(s) est(sont) la(les) cause(s) possible(s) ?
- A. Un hyperaldostéronisme primaire
 - B. Une diarrhée aiguë
 - C. La consommation excessive d'acide glycyrrhizique (réglette)
 - D. La prise occulte de diurétiques de l'anse
 - E. Un syndrome de Gitelman
- **Q4.** Quels traitements sont en mesure d'aggraver une hypokaliémie sévère ?
- A. La perfusion de KCL dans du soluté salé isotonique
 - B. La perfusion de KCL dans du G5 %
 - C. La perfusion de soluté de bicarbonate molaire
 - D. L'association insuline-glucose
 - E. Le lactate de sodium molaire
- **Q5.** Quel(s) traitement(s) prescrivez-vous en urgence chez un patient présentant une hyperkaliémie sévère ($K^+ = 7,2 \text{ mmol/L}$, $HCO_3^- = 19 \text{ mmol/L}$) et un œdème pulmonaire aigu ?
- A. Administration de sels de calcium IV
 - B. Administration d'insuline associée à du glucose à 10 %
 - C. Furosémide
 - D. Kayexalate®
 - E. Alcalinisation par bicarbonate de sodium isotonique (1 litre à 14 g %)

Item 264

LES DIURÉTIQUES

UE 8. Circulation - Métabolismes**N° 264 (et 326). Prescription et surveillance des diurétiques****OBJECTIFS**

- Prescrire et surveiller un médicament appartenant aux principales classes de diurétiques

I. INTRODUCTION

- Les diurétiques ont en commun la propriété **d'augmenter l'élimination du sodium et de l'eau** par le rein. Ils exercent cet effet par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium.
- Cette capacité des diurétiques à négativer la balance hydrosodée explique qu'ils soient utilisés dans le traitement des **états oedémateux** et de l'hypertension artérielle.

II. CLASSIFICATION DES DIURÉTIQUES

Il existe quatre classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action.

- Les diurétiques proximaux:** ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes oedématueux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA.
- Les diurétiques de l'anse:** furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®), pirétanide (Eurelix®); ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle.
- Les diurétiques thiazidiques:** ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamidés: hydrochlorothiazide (Esidrex®), chlortalidone (Hygroton®), indapamide (Fludex®). Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.
- Les diurétiques du tube collecteur cortical:** ils regroupent l'amiloride (Modamide®) et les antialdostérones, spironolactone (Aldactone®), épérénone (Inspira®); ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K.

III. MODE D'ACTION DES DIURÉTIQUES**A. Mécanismes de transport du Na**

- Toutes les cellules qui transportent le sodium possèdent des **pompes NaK-ATPase** dépendantes sur leur membrane baso-latérale. Ces pompes sont indispensables au transport du sodium. Leurs fonctions sont résumées dans la figure 1.

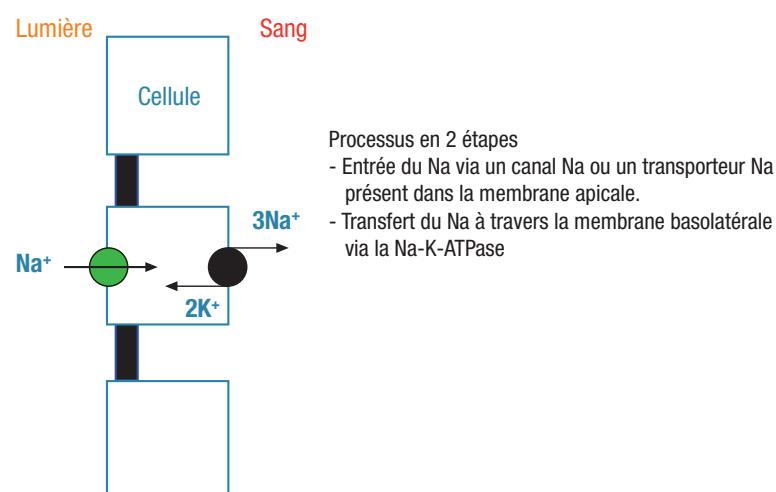


Figure 1. Mécanismes de réabsorption du Na dans le tubule rénal

- Chaque segment du néphron a un **mécanisme d'entrée du sodium unique** et la possibilité d'inhiber spécifiquement cette étape différencie les différentes classes de diurétiques (figure 2).

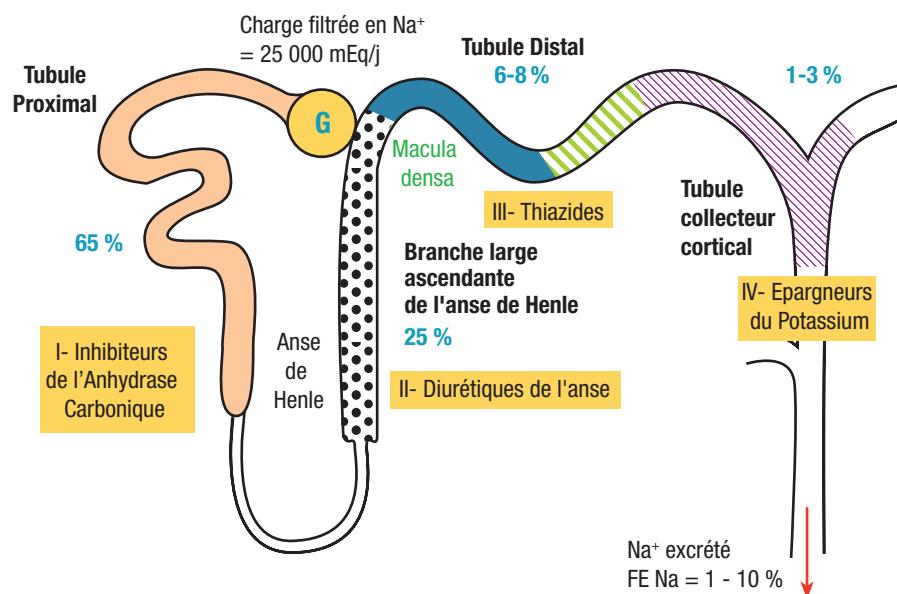


Figure 2. Site d'action des diurétiques

- La plus grande partie du Na filtré est réabsorbée au niveau du tube contourné proximal (TCP) (60-65 %) et de l'anse de Henle (20 %).

B. Mode d'action des diurétiques de l'anse (figure 3)

- L'entrée du NaCl filtré dans les cellules du segment ascendant de l'anse de Henle est médiée par un **co-transporteur Na-K-2Cl** situé sur la membrane apicale de la cellule. L'énergie pour ce transfert est fournie par le gradient électrochimique favorable de sodium (faible concentration intracellulaire, électronégativité de la cellule).
- **Les diurétiques de l'anse inhibent directement la réabsorption de Na, K, Cl par compétition avec le site Cl du co-transporteur.** Ils permettent ainsi une excrétion de 20 à 25 % de la quantité de Na filtré (= fraction d'excrétion du Na).

- Ces diurétiques ont également une action importante sur l'élimination du **calcium** (l'inhibition de la réabsorption de NaCl entraîne l'inhibition de la réabsorption du calcium).

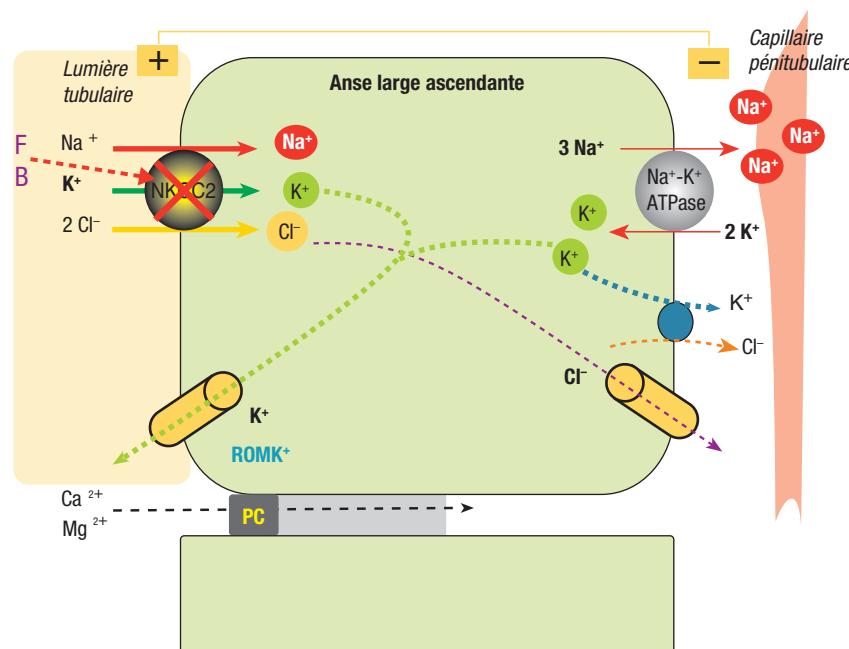


Figure 3. Mode d'action des diurétiques de l'anse

C. Mode d'action des diurétiques thiazidiques (figure 4)

- Au niveau du tube distal l'entrée dans la cellule du sodium filtré est médiée par un **co-transporteur NaCl** situé sur la membrane apicale.
- Les diurétiques thiazidiques inhibent directement la réabsorption de NaCl par compétition avec le site Cl du co-transporteur. Ils stimulent indirectement la réabsorption de calcium (augmentation de la réabsorption tubulaire proximale parallèle à celle du Na).
- Leur effet est faible ; ils permettent une excrétion de **5 à 10 %** du sodium filtré.

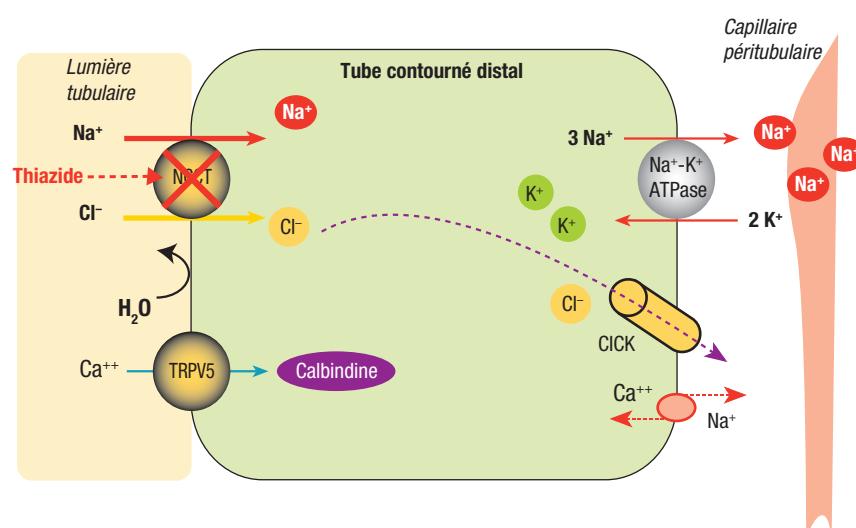


Figure 4. Mode d'action des thiazides

D. Mode d'action des diurétiques épargnant le potassium (figure 5)

Ils interviennent au niveau de la cellule principale dans le tube collecteur cortical.

- L'entrée du sodium filtré dans ces cellules est médiée par la présence d'un **canal épithéial sodique (ENaC)** sur la membrane apicale. L'énergie est fournie par le gradient favorable de Na. Le Na réabsorbé est ensuite excrété de la cellule par une pompe NaK-ATPase dépendante sur la membrane basolatérale.
- **L'aldostérone** augmente le nombre de canaux sodés et de pompes NaK-ATPase dépendantes.
- Parmi les diurétiques épargnant le K, on distingue :
 - l'amiloride qui bloque directement le canal épithéial sodique ;
 - les antialdostérones (spironolactone et éplérénone) qui s'oppose à l'action de l'aldostérone en entrant en compétition avec le récepteur intra-cytosolique aux minéralocorticoïdes.
- L'effet natriurétique de ces substances est faible, entraînant une excréption de **1 à 3 %** du sodium filtré. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K.

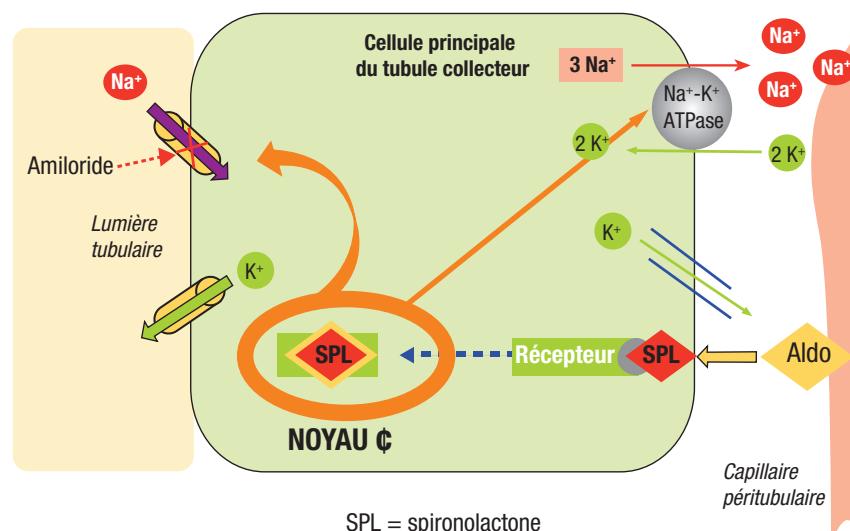


Figure 5. Mode d'action des diurétiques épargnant le potassium

IV. CONSÉQUENCES DE L'ADMINISTRATION DES DIURÉTIQUES

- La prise de **furosémide** s'accompagne d'une **importante natriurèse** au cours des **6 heures** qui suivent son administration; au cours des 18 heures suivantes la natriurèse est très faible à cause de l'hypovolémie et de la stimulation des mécanismes de rétention sodée qui y sont associés.
- **L'effet immédiat** des diurétiques est une réduction du volume plasmatique; cette réduction entraîne une baisse du débit cardiaque qui n'est qu'incomplètement compensée par une élévation de la résistance périphérique totale. De ce fait l'administration aiguë de diurétiques a un **effet anti-hypertenseur**.
- Les **mécanismes compensateurs** anti-natriurétiques après déplétion sodée sont l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'activation du système sympathique. L'angiotensine 2, l'aldostérone et la noradrénaline stimulent la réabsorption tubulaire du sodium.

- L'effet de l'**administration chronique** de diurétiques est plus discuté. La volémie reste abaissée, moins cependant que lors de l'administration aiguë; l'arrêt du traitement s'accompagne d'une remontée de la volémie.
 - ✚ La prise de diurétiques permet l'instauration d'un nouvel équilibre de la balance sodée. Après les premières prises de diurétiques, la natriurèse augmente, la balance sodée se négative, une hypovolémie s'installe; secondairement un nouvel équilibre apparaît, la natriurèse est égale aux apports, la poursuite du diurétique permet de maintenir l'hypovolémie. Le maintien de ce nouvel équilibre impose que la posologie de diurétiques et que les apports sodés soient constants.
- Pour induire une **balance sodée négative** il est donc nécessaire que:
 - les apports sodés sont faibles ce qui minimise la rétention sodée une fois l'activité du diurétique terminée;
 - le diurétique a une longue durée d'action;
 - la dose de diurétique soit suffisante pour induire une diurèse initiale responsable d'une hypovolémie.
- Il existe des **mécanismes de « résistance »**, notamment après prise chronique de diurétiques de l'anse (la grande quantité de sodium délivrée en aval de l'anse induit une hypertrophie des cellules tubulaires distales et une augmentation de leur activité NaK-ATPase).

V. INDICATIONS DU TRAITEMENT DIURÉTIQUE

A. Insuffisance cardiaque

- Le traitement de la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque fait appel à un **diurétique de l'anse** auquel peut être associé un **thiazidique** en cas d'œdèmes réfractaires.
- L'effet bénéfique des diurétiques a été renforcé par la démonstration que la **spironolactone** à la dose de 25-50 mg/jour améliore la survie des patients ayant une insuffisance cardiaque évoluée. Cet effet est probablement lié aux propriétés d'épargne potassique et anti-fibrosante de la spironolactone. **L'éplérénone**, plus récemment introduite, permettrait des bénéfices analogues avec des effets secondaires (gynécomastie, impuissance...) moindres.

B. Hypertension artérielle

- L'efficacité des diurétiques pour prévenir les complications cardiaques et vasculaires de l'HTA a été parfaitement démontrée par de multiples essais de prévention. Les **thiazidiques** figurent au rang des quatre classes médicamenteuses recommandées (ANAES, grade A) pour une utilisation en première intention dans l'HTA commune.
- Les diurétiques sont particulièrement efficaces chez les **sujets noirs** et chez les **personnes âgées**.
- Pour traiter l'HTA, la posologie d'hydrochlorothiazide préconisée est de 12,5 à 25 mg/jour. Il est nécessaire de surveiller la **kaliémie**. Les associations préférentielles sont les diurétiques épargneurs de potassium et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA2).
- Cas particuliers:
 - en cas d'**hyperaldostéronisme primaire** non chirurgical, la spironolactone est le traitement logique de l'hypertension;

- en cas d'**insuffisance rénale chronique**, les thiazidiques sont peu efficaces, et les épargneurs de potassium sont dangereux (hyperkaliémie). Les diurétiques de l'anse sont les seuls utilisés, à doses adaptées selon le degré d'insuffisance rénale (furosémide : 40 à 500 mg/jour).

C. Autres indications

1. États de rétention sodée

- Décompensation oedémato-ascitique du cirrhotique.
- Syndrome néphrotique.
- Sont utilisés préférentiellement les **diurétiques de l'anse** auquel peut être associée la **spironolactone**.

2. Hypercalcémie majeure

- Indication actuellement **rare** du furosémide.
- Nécessité d'une réhydratation parfaite et d'une surveillance clinique et biologique très attentive (la diurèse induite doit être très abondante pour que le traitement soit efficace).

3. Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique

- Les **diurétiques thiazidiques** augmentent la réabsorption rénale de calcium et sont donc hypocalciuriants.

4. Glaucome

- L'acétazolamide est largement utilisé dans le traitement du glaucome chronique.

VI. EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT DIURÉTIQUE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Ils sont liés à leur mode d'action et sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: Complications des diurétiques

- Déplétion volémique (tous)
- Hypokaliémie (ACTZ, DA, TZD)
- Hyperkaliémie (DEK+)
- Alcalose métabolique (TZD et DA)
- Acidose métabolique (ACTZ et DEK+)
- Hyponatrémie (TZD)
- Hyperuricémie (DA, TZD)
- Épilepsie partielle complexe (temporale)

ACTZ: acétazolamide;

DA: diurétiques de l'anse;

TZD : thiazides;

DEK+ : diurétiques épargneurs de potassium

A. Accidents hydroélectrolytiques

1. Hypokaliémie

- L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les **diurétiques de l'anse** et à un moindre degré les **thiazidiques**. Sous traitement par les thiazidiques la kaliémie ne s'abaisse que discrètement.
- Les sujets exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux **dont les apports sodés sont élevés** (échanges Na-K dans le tube collecteur) et présentant un hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire).
- La **mesure de la kaliémie est indispensable** avant tout traitement puis régulièrement au cours du suivi. Une kaliémie égale ou inférieure à 3,6 mEq/L impose une compensation (aliments riches en K) et surtout l'adjonction d'un diurétique épargnant le potassium.

2. Déshydratation et hyponatrémie

- L'**hyponatrémie** le plus souvent liée à l'utilisation de **diurétiques thiazidiques** chez le sujet âgé, ayant :
 - une prise de boissons trop abondante, en régime désodé ;
 - et/ou une autre cause d'hyponatrémie associée (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie) ;
 - elle peut être favorisée par la diarrhée, un syndrome infectieux et les fortes chaleurs.
- Une **insuffisance rénale fonctionnelle** secondaire à la déshydratation extracellulaire éventuellement aggravée par la coprescription d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC, ARA2).

3. Hyperkaliémie

- Plusieurs facteurs augmentent le risque d'hyperkaliémie lors de la prise de diurétiques épargneurs de potassium:
 - l'**insuffisance rénale** ;
 - la **néphropathie diabétique** ;
 - l'administration simultanée d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC, ARA2) ;
 - la prise d'**AINS** ;
 - une **supplémentation potassique**.

4. Hypomagnésémie

Elle s'observe essentiellement sous diurétiques de l'anse, et à un moindre degré après prise de thiazidiques.

B. Effets métaboliques

- Augmentation du taux des triglycérides et du cholestérol, modérée et transitoire.
- **Hyperuricémie**: toute thérapeutique diurétique (en dehors de la spironolactone) s'accompagne d'une élévation de l'uricémie. L'hyperuricémie au long cours s'accompagne rarement de crises de goutte ; elle n'est pas un facteur de risque vasculaire.

C. Autres effets secondaires

- La tolérance générale des diurétiques est en règle excellente.
- Cependant ont été décrits:
 - accidents allergiques sous thiazidiques;
 - gynécomastie chez l'homme et troubles menstruels chez la femme sous spironolactone.
- Enfin les diurétiques diminuent la clairance du lithium ce qui nécessite un contrôle de son taux plasmatique.

D. Diurétiques et insuffisance rénale

- Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn).
- Les diurétiques distaux exposent au risque d'hyperkaliémie grave et sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère.
- **Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité** et sont licites chez un patient ayant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/mn de clairance). Il peut être nécessaire d'utiliser une forte posologie de furosémide pour obtenir un accroissement de la natriurèse.

Fiche flash

Points forts à retenir de la question « Diurétiques »

Diurétiques	Site d'action	Mode d'action	FE Na	Effets secondaires	Indications
• Acétazolamide	• Tubule Proximal	• Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	• Faible	• Hypokaliémie, acidose métabolique	• Glaucome • Alcalose métabolique de reventilation
• Diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide)	• Anse large ascendante	• Inhibe le co-transport Na-K-2Cl	• 20-25 %	• Hypokaliémie • Hyperuricémie • hypomagnésémie	• Syndromes œdémateux • HTA (si IR)
• Thiazidiques (hydro-chlorothiazide, indapamide)	• Tube distal	• Inhibe le co-transport Na-Cl	• 5-10 %	• Hypokaliémie • Hyponatrémie • hyperuricémie	• HTA (sans IR) • Sd œdémateux: potentialise effets des diurétiques de l'anse
• Épargneurs de potassium	• Tube collecteur cortical	• Effet antialdostérone • Blocage du canal épithéial sodique	• 1-3 %	• Hyperkaliémie • Acidose métabolique • Gynécomastie (spironolactone)	• Sd œdémateux (avec hyperaldostéronisme secondaire)

FE Na : fraction excrétée de sodium

IR : insuffisance rénale

LES DIURÉTIQUES – ITEM 264

- **Q1.** Quel est(sont) le(s) indication(s) des diurétiques de l'anse ?
- A. Insuffisance cardiaque globale
 - B. HTA essentielle en première intention
 - C. Syndrome néphrotique
 - D. Hyperaldostéronisme primaire
 - E. Syndrome œdémateux chez un insuffisant rénal chronique
- **Q2.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant les modes d'action des diurétiques ?
- A. Les diurétiques de l'anse agissent en inhibant le co-transporteur Na-K-2Cl situé sur la membrane apicale des cellules du tube contourné proximal
 - B. Les diurétiques de l'anse permettent d'induire une excréition fractionnelle de 20 à 25 % du sodium filtré
 - C. Les diurétiques thiazidiques inhibent le co-transporteur NaCl situé sur la membrane apicale des cellules du tube contourné distal
 - D. La spironolactone et l'éplérénone s'opposent à l'action de l'aldostérone
 - E. En cas de prescription de traitement diurétique, il est inutile de diminuer les apports sodés
- **Q3.** Quel est(sont) le(s) effet(s) secondaire(s) des diurétiques de l'anse ?
- A. Hypokaliémie
 - B. Acidose métabolique
 - C. Hyperuricémie
 - D. Hypophosphatémie
 - E. Hypercalciurie
- **Q4.** Quel est(sont) le(s) effet(s) secondaire(s) des diurétiques thiazidiques ?
- A. Hyponatrémie
 - B. Alcalose métabolique
 - C. Hyperuricémie
 - D. Insuffisance rénale fonctionnelle
 - E. Hypercalciurie
- **Q5.** Quel est(sont) le(s) effet(s) secondaire(s) possible(s) des diurétiques anti-aldostérones ?
- A. Hyperkaliémie
 - B. Alcalose métabolique
 - C. Hyperuricémie
 - D. Hypercalcémie
 - E. Gynécomastie

Item 265

DÉSORDRES DE L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

UE 8. Circulation - Métabolismes**N°265. Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques.****OBJECTIFS**

- Prescrire et interpréter un examen des gaz du sang et un ionogramme sanguin en fonction d'une situation clinique donnée.
- Savoir diagnostiquer et traiter: une acidose métabolique, une acidose ventilatoire.

Acidoses

- ➔ Savoir définir l'acidose, son caractère métabolique ou ventilatoire, et son caractère isolé ou mixte, aigu ou chronique.
- ➔ Savoir conduire le diagnostic étiologique d'une acidose métabolique.
- ➔ Connaître les principales causes d'acidose métabolique et respiratoire, leurs caractéristiques diagnostiques et savoir appliquer la conduite thérapeutique en urgence.

Alcaloses (non incluses dans le programme de l'ECN mais traitées à titre indicatif)

- ➔ Savoir définir l'alcalose métabolique et établir son caractère isolé ou mixte.
- ➔ Savoir conduire le diagnostic étiologique d'une alcalose métabolique.
- ➔ Connaître les principales causes d'alcalose métabolique et leurs caractéristiques diagnostiques.

I. GAZ DU SANG ARTÉRIEL ET INTERPRÉTATION**A. Mesure du pH et de la gazométrie circulante sanguine**

- Sang prélevé sans air dans une seringue héparinée (seringue à gaz du sang)
- Dans une artère plutôt qu'une veine pour mesurer le pH extracellulaire (le plus commun étant l'artère radiale au poignet)
- Mesure de la pression partielle en O_2 et en CO_2 total, à partir duquel est calculée la bicarbonatémie (HCO_3^-)

Tableau 1: Valeurs normales des variables de l'équilibre acido-basique

	pH	H ⁺ (nmol/L)	PCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
Artériel	7,38 - 7,42	37 - 43	36 - 44	22 - 26
Veineux	7,32 - 7,38	42 - 48	42 - 50	23 - 27

B. Interprétation de la gazométrie

1. Acidose ou alcalose ?

- Sur prélèvement artériel :
 - Acidémie (ou acidose décompensée) : pH sanguin < 7,38 (augmentation de [H⁺]).
 - Alcalémie (ou alcalose décompensée) : pH sanguin > 7,42 (baisse de [H⁺]).

Les variations de H⁺ (donc de pH) sont induites par des modifications primitives de la PCO₂ (régulée par la ventilation) ou de la concentration plasmatique de HCO₃⁻ (régulée par le rein).

2. Métabolique ou respiratoire ?

- Anomalies primitives de la PCO₂ : acidose (PCO₂ élevée) ou alcalose (PCO₂ basse) dites « respiratoires ».
- Anomalies primitives de HCO₃⁻ : acidose ([HCO₃⁻] basse) ou alcalose ([HCO₃⁻] élevée) dites « métaboliques ».

3. Réponses compensatrices rénales ou respiratoires

- Le pH dépend du rapport HCO₃⁻/PCO₂ : si il est maintenu constant par la compensation, le pH ne varie pas
 - baisse de HCO₃⁻ si acidose métabolique → hyperventilation compensatrice pour diminution parallèle de la PCO₂;
 - augmentation de PCO₂ si acidose respiratoire → génération compensatrice de HCO₃⁻ par le rein;
 - augmentation de HCO₃⁻ si alcalose métabolique → hypoventilation compensatrice pour augmentation de la PCO₂;
 - diminution de la PCO₂ si alcalose respiratoire → diminution compensatrice parallèle de HCO₃⁻.

Tableau 2 : Désordres acido-basique simples (anomalie primitive en grisé)

	pH	HCO ₃ ⁻	PCO ₂
Acidose métabolique	↓	↓	↓
Alcalose métabolique	↑	↑	↑
Acidose respiratoire	↓	↑	↑
Alcalose respiratoire	↑	↓	↓

II. ACIDOSES MÉTABOLIQUES

A. Diagnostic des acidoses métaboliques

- Une acidose métabolique doit être recherchée dans les situations suivantes :
 - **Contexte évocateur**: insuffisance rénale sévère, diarrhée profuse, etc.;
 - **Anomalies biochimiques** au ionogramme: baisse des bicarbonates plasmatiques; hyperchlémie...
 - Manifestations cliniques (peu spécifiques):
 - en cas d'acidose aiguë sévère : polypnée (hyperventilation compensatrice), détresse respiratoire, bas débit cardiaque, coma;
 - en cas d'acidose chronique: lithiases et néphrocalcinose, amyotrophie, retard de croissance, ostéomalacie, fractures pathologiques.

1. Première étape: affirmer l'acidose métabolique

Acidose = pH sanguin artériel < 7,38 (ou veineux < 7,32)

Métabolique = $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$ (baisse secondaire de PCO_2 par compensation ventilatoire)

Attention, une anomalie du pH n'est pas nécessaire pour diagnostiquer un trouble acido-basique. En effet, une bicarbonatémie basse avec un pH normal peut correspondre à une acidose métabolique totalement compensée, ou à une alcalose respiratoire totalement compensée (mais la compensation est plus rarement totale).

La réponse compensatrice peut être prédictive :

- En cas d'acidose métabolique simple, la baisse de la $[\text{HCO}_3^-]$ entraîne une baisse prévisible de PaCO_2 estimée par la formule de Winter.

$\text{PaCO}_2 \text{ (mmHg) attendue} = 1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2$

De façon plus simple mais approximative, en cas d'acidose métabolique avec acidémie, la valeur de PCO_2 attendue est proche de la valeur des centièmes de pH (PCO_2 à 32 mmHg pour un pH à 7,32 par exemple).

- Si la PaCO_2 est plus basse ou plus élevée que la valeur calculée, il faut suspecter un désordre acido-basique complexe, respectivement une alcalose ou une acidose respiratoire associée (donc un trouble ventilatoire).

2. Deuxième étape: déterminer le trou anionique plasmatique

- Selon le principe de l'électroneutralité dans le plasma, la somme des concentrations des anions est égale à la somme des concentrations des cations.
- Si on considère spécifiquement les concentrations des cations Na^+ et K^+ et des anions HCO_3^- et Cl^- , il existe une différence appelée trou anionique (TA).

$\text{TA} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-] = 12 \pm 4 \text{ mmol/L}$
(ou 16 ± 4 si le K^+ est pris en compte)

Un $\text{TA} > 16 \text{ mmol/L}$ (20 mmol/L si prise en compte du K^+) est considéré comme élevé.

- Ainsi il existe physiologiquement plus d'anions indosés que de cations indosés. Les variations de TA vont permettre d'évaluer si l'anion accompagnant l' H^+ en excès (donc la perte de HCO_3^-) est le Chlore (anion dosé) ou des anions indosés (protéines plasmatiques, et dans une moindre mesure phosphates, sulfates et autres anions organiques).

- Acidose avec **trou anionique normal** (gain d'HCl) : perte rénale ou digestive de HCO_3^- → baisse du HCO_3^- compensée par une augmentation proportionnelle du Cl^- (gain d'HCl) → **acidose métabolique hyperchlorémique**.
- Acidose avec **trou anionique élevé** (gain d'AH) : addition d' H^+ associé à un anion indosé → baisse de $[\text{HCO}_3^-]$ remplacée par un anion non mesuré (par exemple le lactate).

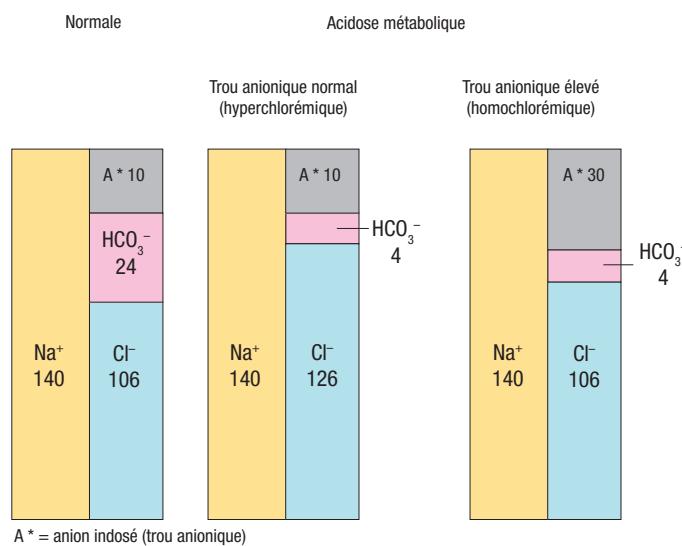


Figure 1. Le trou anionique plasmatique

B. Diagnostic physiopathologique et étiologique des acidoses métaboliques

Tableau 3: Principales causes d'acidose métabolique selon le mécanisme

Mécanisme	TA plasmatique augmenté	TA plasmatique normal
Accumulation aiguë d'acide	<ul style="list-style-type: none"> • Acidose lactique • Acidocétose • Intoxication acide exogène (salicylate, éthylène glycol, méthanol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxication aux acides chlorés (Chlorure d'ammonium, HCl)
Perte de bicarbonate		<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées • Anastomoses urétero-intestinales • Acidose tubulaire proximale (type 2)
Excrétion rénale d'acide diminuée	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidose tubulaire distale hyperkaliémique (type 4) par défaut de production de NH_4^+ (hypoaldostéronisme) ; • Acidose tubulaire distale (type 1) par défaut de sécrétion distale d'H^+

La principale forme d'élimination rénale des protons (H^+) en excès est l'ion ammonium (NH_4^+). C'est en outre la forme adaptable d'élimination d'acide (autrement dit, en cas de charge acide, la réponse rénale attendue est l'augmentation de l'excrétion de NH_4^+). En cas d'acidose à TA plasmatique normal, la réponse rénale peut être évaluée par le calcul du trou anionique urinaire qui est le reflet (inverse) de l'ammoniurie.

$$\text{TAu} = \text{U}_{\text{Na}} + \text{U}_{\text{K}} - \text{U}_{\text{Cl}} \text{ (figure 2)}$$

Physiologiquement le TAu est discrètement positif

En situation d'acidose métabolique à TA plasmatique normal

Si le TAu est < 0 (= concentration de NH_4^+ urinaire élevée = réponse rénale adaptée) → origine extrarénale de l'acidose

Si le TAu est > 0 (= concentration de NH_4^+ urinaire basse = réponse rénale inadaptée) → origine tubulaire rénale

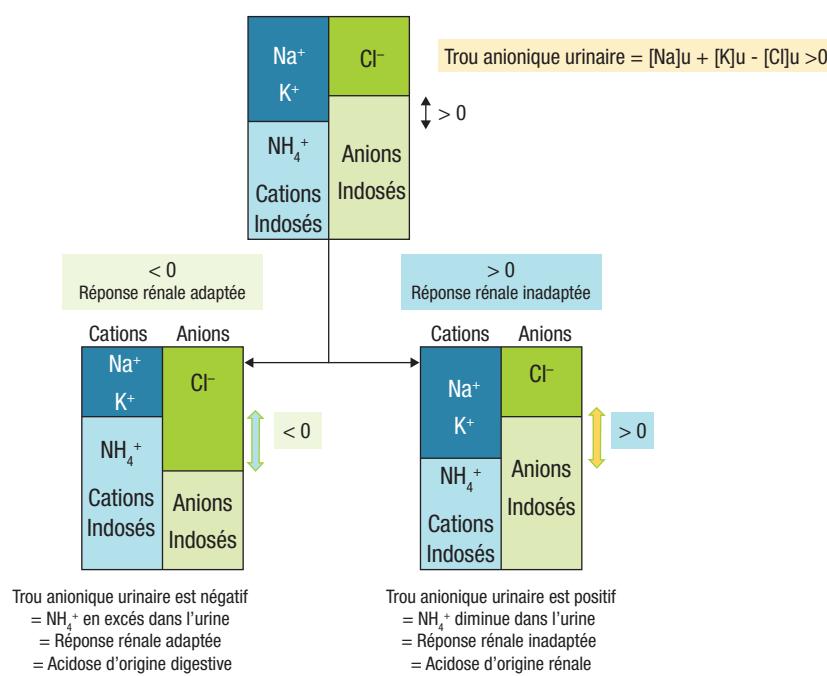


Figure 2. Trou anionique urinaire = méthode indirecte pour évaluer la réponse rénale

La figure 3 résume la démarche diagnostique devant une acidose métabolique.

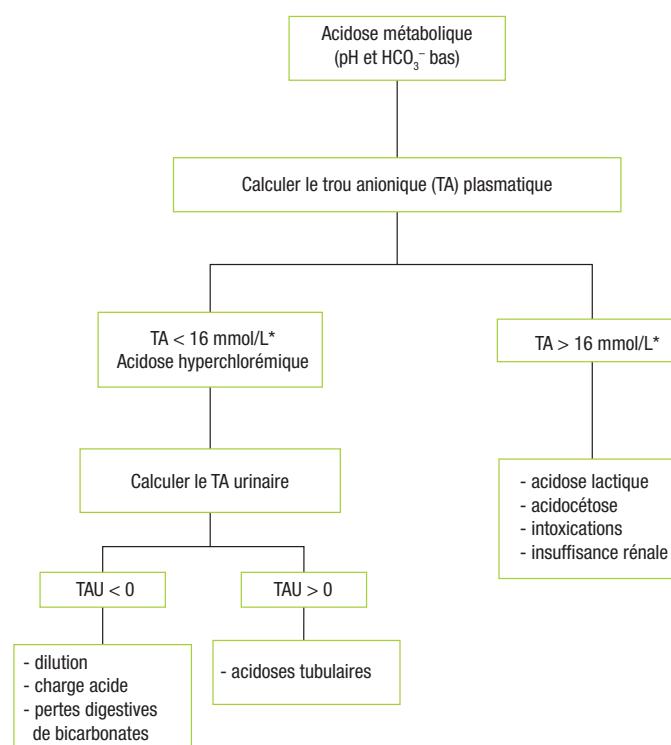


Figure 3. Démarche diagnostique devant une acidose métabolique

1. Acidoses métaboliques avec trou anionique plasmatique augmenté

- Production endogène ou surcharge exogène aiguë d' H^+ avec un anion indosé.
- Défaut d'élimination des H^+ : insuffisance rénale chronique avancée

Tableau 4 : Acidoses métaboliques avec TA plasmatique augmenté

Type	Causes	Anion indosé
Acidose lactique	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie tissulaire (choc) • Biguanides • Insuffisance hépatocellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Lactate
Acidocétoses	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Alcool • Jeûne 	<ul style="list-style-type: none"> • β hydroxy-butyrate
Intoxications	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirine • Éthylène glycol (antigel) • Méthanol 	<ul style="list-style-type: none"> • Salicylates • Glyoxalate, oxalate • Formate
Insuffisance rénale*		<ul style="list-style-type: none"> • Sulfates, phosphates, hippurate

* en cas d'insuffisance rénale, le TA plasmatique n'est que discrètement augmenté, car il y a également défaut d'excrétion d'acide par le rein

2. Acidoses métaboliques avec trou anionique normal (= acidoses hyperchlorémiques)

- Deux types de mécanismes:
 - perte de bicarbonate de sodium digestive (diarrhée) → trou anionique urinaire négatif;
 - défaut de réabsorption des bicarbonates filtrés (acidose tubulaire proximale) ou diminution de l'excrétion acide par le rein (acidose tubulaire distale type 1 ou 4)
→ trou anionique urinaire positif.

Tableau 5 : Mécanismes et causes des acidoses métaboliques à trou anionique normal

	Diarrhée	Acidose tubulaire rénale		
		Proximale (type 2)	Distale (type 1)	Distale hyperkaliémique (type 4)
Mécanisme et défaut	<ul style="list-style-type: none"> Perte digestive de HCO_3^- 	<ul style="list-style-type: none"> Perte de HCO_3^- par défaut de réabsorption tubulaire proximale 	<ul style="list-style-type: none"> Défaut d'acidification distale lié à une anomalie de la sécrétion d'H^+ par la pompe à protons (secretion defect) ou par rétrodiffusion des H^+ (gradient defect) 	<ul style="list-style-type: none"> Défaut de production de NH_4^+ par hypoaldostéronisme le plus souvent
NH_4^+ urinaire	↑↑↑	↓	↓↓	↓↓
TA urinaire	$\ll 0$	peu modifié ou discrètement > 0	> 0	$>> 0$
Signes associés		<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de Fanconi (diabète phosphogluco-aminé) Ostéomalacie 	<ul style="list-style-type: none"> Néphrocalcinose Ostéomalacie lithiasique, certaines formes génétiques (surdité) 	Signes d'insuffisance minérolécorticoïde
Causes		<ul style="list-style-type: none"> Myélome Cystinose Acétazolamide Ifosfamide Ténofovir 	<ul style="list-style-type: none"> Défaut sécrétion : <ul style="list-style-type: none"> Sjögren, Lupus Certaines hypercalciuries Drépanocytose Formes héréditaires Déficit gradient : <ul style="list-style-type: none"> Amphotéricine B 	<ul style="list-style-type: none"> Uropathie obstructive Hyporéninisme et hypoaldostéronisme (diabète) IEC/ARA2, AINS Spironolactone, Amiloride Insuffisance surrénale Héparines Anticalcineurines Triméthoprime Pentamidine
Fréquence chez l'adulte	Fréquent	Rare	Rare	Fréquent
Kaliémie	Basse	Basse, aggravée par l'apport d'alcalins	Basse, corrigée par l'apport d'alcalins	Élevée
pH urinaire	$< 5,5$	Variable	$> 5,5$	$< 5,5$ (particulièrement bas)

C. Traitement des acidoses métaboliques

1. Acidoses métaboliques aiguës

- Urgence vitale si $\text{pH} < 7,10$ ou bicarbonatémie $< 8 \text{ mmol/L}$: diminution des débits cardiaques et tissulaires, résistance aux catécholamines, arythmies ventriculaires, inhibition du métabolisme cellulaire, et coma.
- Moyens thérapeutiques disponibles:
 - traitement de la cause +++
 - élimination du CO_2 : correction d'un bas débit, ventilation artificielle.

► **alcalinisation:**

- discutée dans les acidoses lactiques,
- discutée dans les acidocétoses : insuline et réhydratation souvent suffisantes,
- indispensable dans les acidoses hyperchlémiques ou associées à certaines intoxications : bicarbonate de sodium IV pour remonter rapidement le pH > 7,20 et la bicarbonatémie > 10 mmol/L :
 - quantité HCO_3^- (mmol) = $\Delta [\text{HCO}_3^-] \times 0,5 \times \text{poids (en kg)}$;
 - l'alcalinisation doit être évitée en cas de surcharge hydro-sodée et/ou d'hypokaliémie.
- épuration extrarénale si insuffisance rénale organique associée (pour éviter une surcharge hydrosodée liée à la perfusion de bicarbonate de sodium).

2. Acidoses chroniques d'origine rénale

Traitements nécessaires pour prévenir la fonte musculaire, la lithiase rénale ou la néphrocalcinose, la déminéralisation osseuse et chez l'enfant le retard de croissance.

- Acidose tubulaire proximale et acidose tubulaire distale de type 1 : sels alcalins (sous forme de citrate plutôt que bicarbonate, pour prévenir la lithiase) de sodium ou de potassium selon l'anomalie prédominante.
- Acidoses tubulaires hyperkaliémiques : résine échangeuse d'ion (Kayexalate[®]), furosemide (Lasix[®]), et fludrocortisone en cas d'insuffisance surrénale.
- Insuffisance rénale : maintenir le taux de bicarbonates plasmatiques > 22 mmol/L par des apports de bicarbonate de sodium (1 à 6 g par jour en gélules).

III. ACIDOSES RESPIRATOIRES

A. Diagnostic biologique et clinique des acidoses respiratoires

- Déséquilibre entre ventilation alvéolaire et production de CO_2 entraînant une modification de PaCO_2 .
- Acidose respiratoire provoquée par une augmentation de la PaCO_2 qui diminue le rapport $[\text{HCO}_3^-]/\text{PaCO}_2$.
- En situation chronique, il existe une compensation rénale (augmentation des HCO_3^-) mais qui n'est jamais totale (pH légèrement inférieur à 7,38).
- L'hypoventilation alvéolaire associe hypoxémie et hypercapnie.
- Ces deux anomalies ont des effets vasculaires et neurologiques (vasodilatation cérébrale avec augmentation des pressions intra-crâniennes secondaire à l'hypercapnie)
 - céphalées, asterixis, confusion mentale voire coma (forme aiguë)
 - sueurs
 - hypertension artérielle
 - un ralentissement psychomoteur et une somnolence peuvent accompagner l'hypercapnie chronique

B. Diagnostic physiopathologique

L'hypoventilation alvéolaire peut être définie comme un défaut de renouvellement des gaz alvéolaires nécessaire au maintien d'une PaCO_2 normale : elle aboutit à une élévation de la PaCO_2 et donc à l'acidose.

C. Diagnostic étiologique

Il repose sur l'histoire clinique, l'examen neurologique et l'imagerie (tableau 6).

D. Traitement des acidoses respiratoires

Le traitement de l'hypoventilation alvéolaire aiguë ou chronique rejoint les questions 199, 204, 205 et 354. Il repose sur le traitement de la cause et/ou l'assistance respiratoire.

Tableau 6: Diagnostic étiologique

HYPOVENTILATION ALVÉOLAIRE NON PULMONAIRE		
Type de défaillance	Mécanisme physiopathologique	Étiologies
Contrôle ventilatoire	Dysfonction cérébrale	<ul style="list-style-type: none"> • Infections (encéphalite) • Traumatismes • Tumeurs • AVC (Tronc) • Sédatifs
	Dysfonction des centres respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de contrôle <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome d'Ondine – SAS type central – Hypothyroïdie – Alcalose métabolique – Sédatifs – Syndrome de Parkinson – Tétanos • Lésion des voies afférentes et efférentes <ul style="list-style-type: none"> – Traumatisme médullaire cervical ($> C5$) – Myélite transverse – Sclérose en plaques – Parkinson
	Dysfonction des récepteurs périphériques	<ul style="list-style-type: none"> • Endartérectomie carotidienne bilatérale • Syringomyélie • Dysautonomie familiale Neuropathie diabétique • Tétanos
Pompe ventilatoire	Altération fonction neuromusculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Corne antérieure médullaire <ul style="list-style-type: none"> – Poliomyélite – SLA • Nerfs périphériques <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de Guillain-Barré – Porphyrie aiguë intermittente – Toxiques • Jonction neuromusculaire <ul style="list-style-type: none"> – Myasthénie – Botulisme • Muscles respiratoires (diaphragme) <ul style="list-style-type: none"> – Myopathies et myosites inflammatoires – Poliomyélite – Troubles métaboliques (<i>hypokaliémie</i>, <i>hypophosphatémie</i>, <i>hypermagnésémie</i>)
	Pathologie de la cage thoracique	<ul style="list-style-type: none"> • Cyphoscoliose, • Spondylarthrite ankylosante • Thoracoplastie • Fibrose ou calcification pleurale, • Epanchement pleural liquide ou gazeux • Obésité
HYPOVENTILATION ALVÉOLAIRE D'ORIGINE PULMONAIRE		
<ul style="list-style-type: none"> • BPCO sévère • Emphysème pulmonaire sévère • Réduction parenchymateuse (résection chirurgicale, lésions cicatrielles étendues) • Pneumopathies inflammatoires avec myosite diaphragmatique (lupus, polymyosite) 		

POUR EN SAVOIR PLUS (ACIDOSES)...

Le maintien de l'équilibre acido-basique est assuré par le rein par deux mécanismes: la réabsorption de HCO_3^- et l'excrétion d'ion H^+ .

1. Le pH est une fonction du rapport $\text{HCO}_3^-/\text{PCO}_2$: équation de Henderson-Hasselbach

Le diagnostic de l'équilibre acide-base est souvent enseigné à partir de l'équation de Henderson-Hasselbach qui nécessite le recours au pH (l'anti-logarithme de la concentration de H^+).

La concentration de bicarbonate HCO_3^- peut être calculée à partir de l'équation de Henderson-Hasselbach ou mieux, être mesurée directement par colorimétrie. Cette méthode mesure en réalité le CO_2 total et inclut ainsi le CO_2 dissout (égal à $0,03 \times \text{PCO}_2$) ce qui ajoute 1 à 2 mmol/L à la concentration de HCO_3^- dans les concentrations physiologiques. Les différences entre les valeurs mesurées et calculées de concentrations plasmatiques de bicarbonate sont habituellement modestes.

2. La réponse compensatrice peut être prédite

Il peut être intéressant en pratique clinique de connaître la valeur de PaCO_2 attendue devant une acidose métabolique, pour détecter d'éventuels troubles complexes (mixtes)

Ainsi, en cas d'acidose métabolique simple, la baisse de la $[\text{HCO}_3^-]$ entraîne une baisse relativement prévisible de PaCO_2 , la prédiction pouvant être obtenue par la formule de Winter :

$$\text{PaCO}_2 \text{ (mmHg) attendue} = 1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2$$

Si la valeur de PCO_2 observée est supérieure à la PaCO_2 théorique, la compensation respiratoire doit être considérée comme inadaptée et le trouble acido-basique complexe (= acidose mixte).

Une façon simple d'estimer la PaCO_2 attendue est de la considérer comme équivalente aux 2 derniers chiffres après la virgule de la valeur du pH. Par exemple, si le pH artériel est à 7,30, la valeur attendue de la PaCO_2 est de 30 mmHg.

La compensation respiratoire peut prendre plusieurs heures et la réponse rénale encore plus longtemps ce qui nécessite le recours à des formules différentes pour l'adaptation aiguë et chronique. La réponse métabolique à une perturbation respiratoire aiguë est très minime, rarement plus de 3-4 mmol/L de HCO_3^- .

À l'exception de l'alcalose respiratoire chronique, la compensation n'est jamais complète.

Les relations entre le pH (ou H^+), PCO_2 et HCO_3^- peuvent être représentées sous forme de graphique avec les intervalles de confiance des compensations appropriées. Lorsque la réponse sort de ces intervalles de confiance, il existe un désordre acide-base complexe.

Par contre, la détermination in vitro du déficit ou excès de base, du pouvoir tampon et des bicarbonates « standard » n'apporte aucun élément diagnostique supplémentaire et ne sera pas discutée.

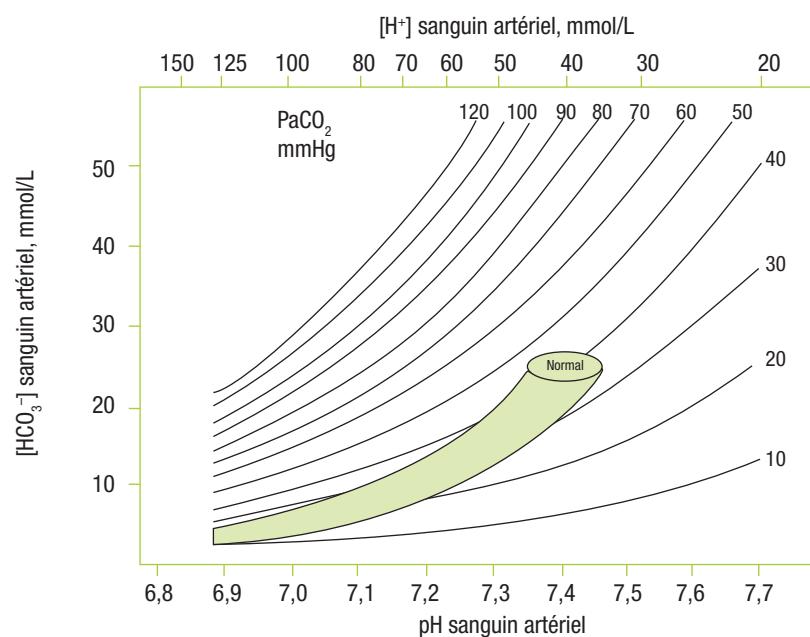


Figure 4. Intervalle de confiance de la compensation respiratoire au cours d'une acidose métabolique

3. Trou anionique

Le TA plasmatique doit être ajusté aux valeurs de l'albuminémie (réduction de 4 mmol/L du TA pour chaque 10 g/L en moins d'albuminémie).

Le TA élevé est utile au diagnostic différentiel d'une acidose métabolique mais il n'est pas toujours possible de caractériser les anions indosés, en particulier lorsque le TA n'est que modérément augmenté (< 20 mmol/L). Un TA normal n'exclut pas non plus totalement la présence d'un anion indosé (notamment le lactate).

4. Désordres complexes

De façon non exceptionnelle, deux ou plusieurs perturbations peuvent coexister et améliorer ou aggraver l'équilibre acido-basique.

Outre l'histoire clinique orientant vers des anomalies acido-basiques multiples, d'autres indices orientent vers un désordre acido-basique complexe :

- si la réponse compensatrice est en deçà ou au-delà des valeurs attendues (par le normogramme ou le calcul) ;
- si le pH est normal en présence d'une PCO_2 ou $[\text{HCO}_3^-]$ anormales ;
- si un trou anionique est présent même si pH, PCO_2 ou $[\text{HCO}_3^-]$ sont normaux (trop bonne compensation) ;
- si la compensation d'un désordre respiratoire aigu se traduit par une $[\text{HCO}_3^-]$ différente de plus de 3-4 mmol/L de la normale.

Si la compensation ventilatoire est adéquate, la PCO_2 diminue d'environ 1,25 mmHg (0,16 kPa) pour chaque baisse de 1 mmol/L de la bicarbonatémie. Si la PCO_2 est significativement plus basse ou plus élevée que cette valeur, il faut alors suspecter un trouble acido-basique complexe : respectivement une alcalose ou une acidose respiratoire associée.

5. Le trou anionique urinaire

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

$$TAu: U_{Na} + U_K - U_{Cl}$$

TAu > 0 (= concentration de NH_4^+ urinaire basse) = origine tubulaire rénale

TAu < 0 (= concentration de NH_4^+ urinaire élevée) = origine extrarénale de l'acidose.

6. Épuration extrarénale

Elle est nécessaire pour le traitement de l'acidose associée à certains cas d'insuffisance rénale ou cardiaque ou lors de certaines intoxications. L'épuration extrarénale (hémodialyse) permet d'augmenter la concentration plasmatique de bicarbonate sans risque de surcompensation ou de surcharge hydrosodée. L'épuration extrarénale permet aussi d'éliminer directement la charge acide exogène de certains toxiques ou de leurs métabolites.

7. Controverses quant aux indications de l'alcalinisation

L'administration de bicarbonate de sodium dans le traitement des acidoses métaboliques par excès d'acides organiques (acidoses lactiques, acidocétose) est controversée. La controverse tient au fait que :

- l'anion organique accumulé est rapidement oxydé en bicarbonate lorsque la cause de l'acidose est corrigée. L'alcalinisation supprime l'inhibition de la 6-phosphofructokinase, stimule la glycolyse et la production de lactate et des corps cétoniques ce qui peut s'avérer délétère en cas d'acidocétose ou d'acidose lactique ;
- le bicarbonate de sodium permet de corriger le pH plasmatique mais tend à augmenter la PCO_2 tissulaire et veineuse. Le CO_2 diffusant plus rapidement que les protons entraîne une acidose intracellulaire paradoxale potentiellement délétère ;
- les risques d'une « surcorrection » sont la survenue d'une alcalose métabolique « rebond », l'hypernatrémie et la surcharge hydrosodée chez des patients avec une insuffisance cardiaque ou rénale sous-jacente ;
- l'alcalinisation favorise l'installation ou l'aggravation d'une hypokaliémie et ses conséquences cardiaques potentielles.

IV. ALCALOSES MÉTABOLIQUES

(Bien que n'étant pas officiellement au programme, ce chapitre important est traité compte-tenu de ses interactions avec d'autres items, potassium, hydratation... et pour la culture des futurs médecins.)

A. Introduction

- Le développement d'une alcalose métabolique nécessite l'association de deux processus :
 - l'addition d'acalins en excès dans le liquide extracellulaire (génération);
 - une altération de l'excrétion rénale de bicarbonate (entretien ou maintien de l'alcalose), correspondant à une augmentation des capacités de réabsorption de bicarbonate par le TCP (augmentation du Tm/DFG).
- L'augmentation du Tm/DFG est favorisée par :
 - une diminution du débit de filtration glomérulaire sans perte néphronique (insuffisance rénale fonctionnelle);
 - l'hypovolémie (absolu par DEC ou efficace);
 - une déplétion en chlore (++) ou en potassium.

NB : une diminution du DFG par perte de néphron (IR organique) ne modifie pas le Tm/DFG

B. Principales causes d'alcalose métabolique

1. Alcalose métabolique de contraction

(correspond aux causes d'alcalose métabolique s'accompagnant d'une DEC, qui est le facteur de maintien principal), avec hypoTA

- Contraction volémique d'origine extrarénale :
 - rare adénome villeux du rectum ou achlorhydrie congénitale.
- Perte en sel d'origine rénale :
 - surtout **diurétique** ;
 - tubulopathies congénitales: syndrome de Bartter (qui mime un traitement par diurétique de l'anse) et de Gitelman (qui mime un traitement par thiazidique);
 - hypomagnésémie, hypercalcémie;
 - élimination urinaire d'anions non réabsorbables (hydroxybutyrate, carbenicillate).
- Perte en NaCl d'origine mixte
 - pertes digestives hautes (**vomissements, aspiration naso-gastrique**). La perte de Cl est extra-rénale mais la perte de Na est essentiellement rénale (associé au bicarbonate)

2. Alcalose métabolique avec expansion volémique, hypertension artérielle et excès de minéralocorticoïdes (dans ce cas, le facteur de maintien est l'hypokaliémie)

- **Hyperaldostéronisme primaire** : HTA, hypokaliémie, aldostérone élevée, rénine basse :
 - **adénome de Conn** ;
 - **hyperplasie bilatérale des surrénales** ;
 - exceptionnelle hyperplasie sensible à la dexaméthasone (autosomique dominante) ;
 - rare cancer des surrénales.

- Pseudo hyperaldostéronisme HTA, hypokaliémie avec aldostérone et rénine basses :
 - consommation de réglisse (glycyrrhizine inhibant la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase entraînant un excès de cortisol intracellulaire) ;
 - déficits en 17 α ou 11 β -hydroxylase, ou tumeur sécrétant un précurseur (desoxycorticostérone) ;
 - syndrome de Liddle : augmentation de l'activité de ENac, autosomique dominante.
- **Hyperaldostéronisme secondaire** : HTA, hypokaliémie, aldostérone et rénine augmentées :
 - **sténoses uni- ou bilatérales des artères rénales** ; coarctation aortique ;
 - **HTA maligne** ;
 - tumeur à rénine (exceptionnel).

3. Alcalose post-hypercapnique

Au cours de l'hypercapnie chronique (acidose respiratoire chronique) la réabsorption des bicarbonates est augmentée de façon appropriée limitant ainsi l'élévation du pH artériel. Lors de la mise en route d'une ventilation assistée, la PCO₂ s'abaisse rapidement mais le rein élimine plus lentement le bicarbonate accumulé.

4. Excès d'apports alcalins

Administration rapide de larges quantités de sels alcalins : bicarbonate de sodium, apports importants de citrate (transfusion massive ou anticoagulation par citrate). Ce risque est aggravé en cas d'insuffisance rénale (diminution de la capacité à excréter une charge alcaline).

C. Évaluation du patient ayant une alcalose métabolique

- Une alcalose métabolique peut être suspectée devant :
 - Contexte évocateur : diurétique, abus de laxatif, vomissements, etc. ;
 - Anomalies biochimiques : élévation des bicarbonates plasmatiques, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie ;
 - manifestations cliniques (peu spécifiques et rares) : crise de tétanie, faiblesse musculaire, hypoventilation, arythmies, comitialité, coma.

Étape 1 : Affirmer l'alcalose métabolique (diagnostic positif)

Alcalose = pH sanguin artériel > 7,42 (ou veineux 7,38)

Métabolique = bicarbonate > 27 mmol/L (augmentation secondaire de PCO₂, compensation ventilatoire)

La réponse compensatrice peut être prédictive, afin de détecter d'éventuelles formes mixtes :

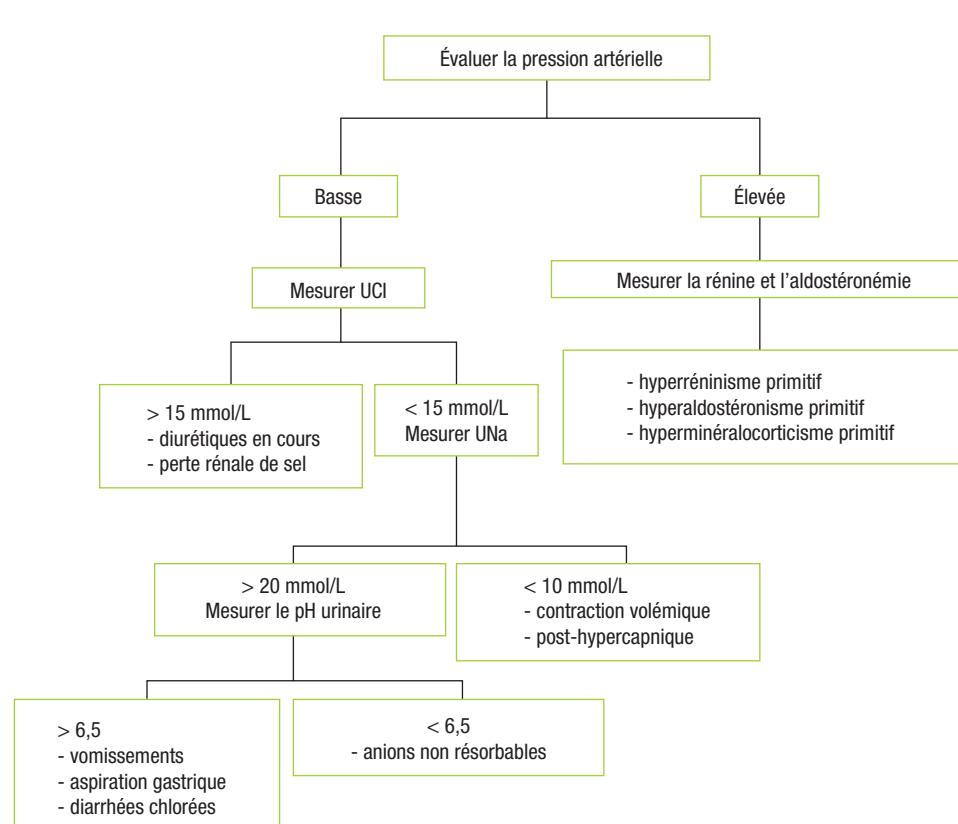
$$\Delta \text{PCO}_2 = 0,75 \Delta \text{HCO}_3^-$$

Si la PCO₂ est moins élevée que ne le prédit la formule il faut suspecter un trouble complexe avec alcalose respiratoire surajoutée.

Étape 2 : Rechercher les facteurs d'entretien de l'alcalose

Ce point est très important au titre de l'orientation diagnostic. Il faut ainsi distinguer les alcaloses de contraction des alcaloses avec expansion volémique et HTA. L'évaluation de l'état volémique est l'élément discriminant (l'hypokaliémie étant présente dans les deux situations). Elle repose sur la mesure de la PA, avec recherche d'hypotension orthostatique, la prise du pouls, la recherche de notion de crampes nocturnes.

- Contraction volémique (DEC) : baisse de la pression artérielle, majorée par l'orthostatisme, insuffisance rénale fonctionnelle et diminution des concentrations urinaires de chlore et de sodium. Une concentration de chlore urinaire $< 25 \text{ mmol/L}$ est suggestive de contraction volémique.
 - HTA: doser rénine et aldostérone plasmatique (à la recherche d'un hyperaldostéronisme primaire, secondaire ou un pseudohyperaldostéronisme).
- La conduite diagnostique est résumée dans la figure 5.



D. Traitement de l'alcalose métabolique

■ Le traitement est étiologique :

- correction de la contraction du volume extracellulaire (déshydratation extracellulaire) : administration de chlorure de sodium ;
- correction d'une carence sévère en potassium (par du KCl) et en magnésium le cas échéant ;
- suppression de la source de l'excès en minéralocorticoïdes (surrénalectomie ou traitement d'un syndrome de Cushing), ou traitement symptomatique par spironolactone (Aldactone[®]) qui bloque de façon compétitive le récepteur aux minéralocorticoïdes, ou amiloride (Modamide[®]) qui bloque le canal sodium épithelial dans le tube collecteur cortical ;
- arrêter un traitement diurétique ou une aspiration naso-gastrique.

Un pH $> 7,60$ engage le pronostic vital.

POUR EN SAVOIR PLUS (ALCALOSES)...

1. Mécanisme de l'acalose métabolique de contraction

- ▶ Une contraction du volume artériel efficace entraîne plusieurs conséquences contribuant toutes à une acalose métabolique :
 - une pression artérielle basse (ou hypotension orthostatique) avec stimulation du système rénine-angiotensine → hyperaldostéronisme secondaire ;
 - une réabsorption accrue de bicarbonate dans le tube proximal.

2. La surcharge en alcalin, une circonstance rare de réanimation

- ▶ Bicarbonate (ou lactate de sodium) pour corriger une acidose métabolique (acalose de rebond) ou une hyperkaliémie.
- ▶ Citrate de sodium (transfusions de plus de 8 unités sanguines anti-coagulées avec du citrate ; plasma frais congelé citraté utilisé comme liquide de substitution pendant des échanges plasmatiques ; anticoagulation « régionale » par citrate au cours d'une hémodialyse continue).

3. Acalose métabolique post-hypercapnique (de reventilation)

- ▶ Pendant les premiers jours suivant le début de la ventilation assistée d'un patient en décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique, il peut donc exister une acalose métabolique sanguine et d'autre part une acidose cérébrale aiguë avec parfois des désordres neurologiques sévères.

4. Hypovolémie efficace

- ▶ L'hyperaldostéronisme secondaire à une hypovolémie efficace dans le cadre d'un syndrome œdémateux (cirrhose, insuffisance cardiaque et syndrome néphrotique) ne s'accompagne généralement pas d'acalose métabolique en l'absence de diurétique. La diminution du débit de filtration glomérulaire est associée à une augmentation de la réabsorption proximale de Na^+ , et la diminution du Na^+ délivré au tube distal empêche l'excrétion de H^+ .

5. Désordres complexes

- ▶ Le caractère « pur » ou « mixte » de l'acalose métabolique est évalué à partir des valeurs attendues de la PCO_2 (compensation respiratoire adaptée ou non) [PCO_2 (mmHg) qui doit normalement augmenter des trois-quarts de la variation des bicarbonates ($\Delta\text{PCO}_2 = 0,75 \Delta\text{HCO}_3$)].
- ▶ Si la PCO_2 est moins élevée que ne le prédit la formule il faut suspecter un trouble complexe avec acalose respiratoire surajoutée (figure 6). Cette situation fréquente en milieu de réanimation est responsable d'une élévation extrême du pH artériel avec une mortalité élevée.
- ▶ En condition stable, les valeurs tombant dans la zone grise sont suggestives d'acalose métabolique pure. Les valeurs en dehors de cette zone témoignent d'une perturbation mixte.

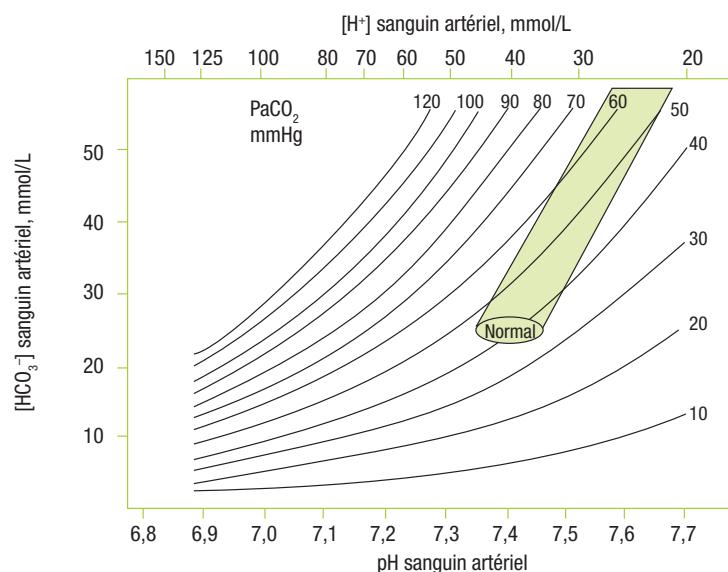


Figure 6. Intervalle de confiance des variations de la PCO_2 au cours d'une alcalose métabolique pure

6. L'interprétation des électrolytes urinaires est très contributive

Les patients ayant une contraction volémique ont généralement une concentration urinaire abaissée de sodium et de chlore. Cependant la bicarbonaturie ou l'excréion d'autres anions non réabsorbables peut augmenter la natriurèse même en présence d'une contraction volémique. Dans ce cas, la baisse de la concentration urinaire de chlore (UCl) est un indice plus spécifique de contraction volémique.

- ▶ Lorsque la concentration de sodium est dissociée et élevée, il s'agit probablement d'une bicarbonaturie ou de l'excration urinaire d'un excès d'anions non réabsorbables :
 - Un pH urinaire supérieur à 7 suggère une bicarbonaturie significative (génération extrarénale de bicarbonate liée à des vomissements, une aspiration naso-gastrique, une perte de chlore, une diarrhée chlorée dans un contexte clinique évident).
 - Un pH urinaire inférieur à 6,5 suggère au contraire la présence d'un anion non réabsorbable comme de l'hydroxybutyrate ou un antibiotique (ex: carbénicillate).
- ▶ Une concentration urinaire de chlore élevée chez un patient ayant une contraction volémique suggère :
 - une prise de diurétique en cours;
 - un syndrome de Bartter ou de Gitelman;
 - une déplétion en magnésium;
 - ou une néphropathie avec perte de sel.

7. Conséquence de l'alcalose métabolique

- ▶ L'alcalémie, l'hypoxémie, l'hypercapnie, et la baisse du calcium ionisé plasmatique contribuent chacune aux manifestations cliniques et au mauvais pronostic.
- ▶ L'alcalose métabolique est généralement perçue à tort comme une condition bénigne alors qu'elle contribue significativement à la mortalité :
 - l'alcalose déprime la respiration par un effet à la fois central et périphérique sur les chémorécepteurs ;
 - l'alcalose diminue l'oxygénation tissulaire par l'effet Bohr (qui déplace la courbe de dissociation en oxygène de l'hémoglobine en diminuant la capacité à relarguer l'oxygène dans les tissus périphériques) ;
 - l'alcalose est un vasoconstricteur puissant, diminuant la perfusion dans de nombreux organes (cerveau, rein, cœur, muscles) ;
 - l'alcalose favorise la survenue d'arythmies cardiaques.

8. Une alcalose métabolique sévère (pH > 7,60) engage le pronostic vital

- ▶ Une alcalémie menaçante avec pH sanguin > 7,60 et bicarbonatémie > 45 mmol/L avec réponse ventilatoire adaptée nécessite une intervention immédiate ayant pour but une correction au moins partielle de l'alcalémie, les cibles étant une bicarbonatémie de 35-40 mmol/L. Dans certaines situations, l'administration intraveineuse d'acide chlorhydrique en milieu spécialisé peut être proposée.
- ▶ En cas d'alcalose métabolique sévère associée à des troubles hydroélectrolytiques complexes il est souvent utile de recourir à des techniques d'épuration extrarénale ;
- ▶ Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou rénale ne permettant pas l'administration de chlorure de sodium le traitement est particulièrement délicat. En cas d'alcalose réfractaire et de surcharge hydrosodée, il peut être nécessaire de recourir à des techniques d'épuration extrarénale pour corriger à la fois l'alcalémie et la surcharge hydrosodée ;
- ▶ En cas de bilan sodé positif avec alcalose de contraction (hypovolémie efficace et cédèmes sous traitement par diurétique de l'anse), on peut recourir à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, Diamox®). Le risque est l'aggravation de l'hypercapnie, en particulier chez des patients ayant une acidose respiratoire chronique.

DÉSORDRES DE L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE – ITEM 265

- **Q1.** Parmi les items suivants, lequel(lesquels) est(sont) exact(s) ?
- A. Un pH sanguin normal exclut un trouble acido-basique
 - B. Un pH sanguin abaissé traduit nécessairement une acidose
 - C. En cas d'acidose métabolique pure, une pCO_2 basse est attendue
 - D. Une bicarbonatémie basse est pathognomonique de l'acidose métabolique
 - E. En cas d'acidose métabolique, le pH urinaire est le meilleur moyen de définir si la réponse rénale est adaptée ou non
- **Q2.** Vous analysez la gazométrie artérielle suivante, effectuée en air ambiant pour polypnée : $\text{pH } 7,3 - \text{HCO}_3^- 10 \text{ mmol/L} - \text{pCO}_2 30 \text{ mmHg} - \text{pO}_2 90 \text{ mmHg}$. Parmi les propositions suivantes, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?
- A. La polypnée explique l'ensemble des troubles gazométriques
 - B. On peut retenir le diagnostic d'acidose métabolique
 - C. La valeur de pCO_2 traduit la réponse respiratoire au trouble métabolique
 - D. La valeur de bicarbonatémie traduit la réponse métabolique au trouble respiratoire
 - E. Le trouble acido-basique est mixte
- **Q3.** Devant une acidose métabolique d'origine rénale, quel(s) est(sont) le(les) argument(s) pour une acidose tubulaire proximale ?
- A. Taux maximal de réabsorption du bicarbonate abaissé
 - B. Glycosurie
 - C. Hypochlorémie
 - D. Hypophosphatémie
 - E. Cétonurie
- **Q4.** Parmi les situations suivantes laquelle(lesquelles) est(sont) responsable(s) d'une acidose métabolique à trou anionique plasmatique augmenté ?
- A. Insuffisance rénale chronique
 - B. Acidose lactique
 - C. Diarrhée
 - D. Syndrome de Fanconi
 - E. Obstacle urinaire incomplet avec hyporéninisme-hypoaldostéronisme
- **Q5.** Parmi les intoxications suivantes, laquelle(lesquelles) peut(peuvent) s'accompagner d'une acidose métabolique à trou anionique plasmatique augmenté ?
- A. Héroïne
 - B. Lithium
 - C. Ethylène glycol
 - D. Biguanides
 - E. Monoxyde de carbone

Items 266 et 265

HYPERCALCÉMIE - HYPOCALCÉMIE

UE 8. Circulation - Métabolismes

N°266. Hypercalcémie

OBJECTIFS

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

N°265. Hypocalcémie

OBJECTIFS :

- Savoir diagnostiquer et traiter une hypocalcémie

HYPERCALCÉMIE (ITEM N°266)

I. INTRODUCTION

- Le calcium est réparti de façon majoritaire au niveau osseux (tableau 1), les modifications de sa concentration sérique ont des conséquences aiguës ou chroniques parfois graves.

Tableau 1 : Distribution du calcium dans l'organisme

Situation	Contenu en calcium*		
	Concentration	mol	mg
Os	99 %	$\approx 31,4 \times 10^3$	$\approx 1255 \times 10^3$
Fluide extracellulaire	2,4 mmol/L	35	≈ 1400
Fluide intracellulaire	0,1 μ mol/L	< 1	< 40
Total		$\approx 31,5 \times 10^3$	$\approx 1260 \times 10^3$

* Pour un sujet de 70 kg

- L'hypercalcémie est un problème clinique fréquent.
- Il faut distinguer l'hypercalcémie vraie, avec élévation du calcium ionisé des fausses hypercalcémies par augmentation de la fraction liée aux protéines. En effet, 40 à 45 % du calcium sérique est lié aux protéines, principalement à l'albumine. Une hyperalbuminémie, par déshydratation sévère par exemple, conduit à une augmentation du calcium total, mais sans élévation du calcium ionisé.
- Le bilan d'une hypercalcémie doit donc comporter un dosage du calcium ionisé et un dosage d'albuminémie.
- L'hypercalcémie totale est définie par une concentration plasmatique supérieure à 2,55 mmol/L, une hypercalcémie ionisée par une concentration supérieure à 1,3 mmol/L. En cas d'hyperalbuminémie, on peut calculer la calcémie corrigée, qui est la valeur de calcémie qu'aurait le patient s'il n'avait pas d'hyperalbuminémie, permettant *in fine* de distinguer une hypercalcémie vraie d'une pseudo hypercalcémie :

$$\text{Ca corrigé} = (40 - \text{Alb}) \times 0,025 + \text{Ca total}$$

- L'expression clinique des hypercalcémies est très variable. Elle dépend du niveau de l'hypercalcémie et de sa vitesse d'installation. 10 % sont asymptomatiques. L'hypercalcémie sévère ou d'installation rapide s'accompagne de signes généraux, de troubles digestifs et de manifestations neuropsychiques souvent déroutantes.

II. SIGNES CLINIQUES

- Ils dépendent du degré de l'hypercalcémie et de la vitesse d'installation de celle-ci.
- Les signes sont peu spécifiques et trompeurs : fatigue, anorexie, douleurs abdominales, constipation. Les signes neuro-psychiques sont fréquents (troubles de la mémoire, dépression ou anxiété).

A. Hypercalcémie aiguë

1. Troubles digestifs

- Anorexie, nausées et vomissements sont fréquents lorsque la calcémie est > 3 mmol/L.
- Rares poussées de pancréatite aiguë, de mécanisme incertain.

2. Troubles neuropsychiques

- Asthénie, déficits cognitifs et troubles de l'humeur peu spécifiques.
- Confusion, épisodes hallucinatoires ou psychotiques et coma si hypercalcémie sévère.

3. Troubles cardio-vasculaires aigus

- Hypertension artérielle.
- Diminution de l'espace QT et risques de troubles du rythme.

4. Déshydratation d'origine rénale

- Polyuro-polydipsie : résistance rénale à l'action de l'ADH (diabète insipide néphrogénique).
- Tendance à la déshydratation extracellulaire : diminution de la réabsorption tubulaire de sodium lorsque l'hypercalcémie s'installe.
- Les pertes hydrosodées entraînent une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle souvent aggravée par la diminution des apports secondaires aux troubles de la conscience et aux vomissements. Cette déshydratation extracellulaire est à l'origine de l'entretien de l'hypercalcémie car elle induit secondairement une réabsorption tubulaire de sodium et donc de calcium. La correction de la déshydratation extracellulaire est un élément clé du traitement (voir Traitement).

B. Hypercalcémie chronique

- **Lithiases rénales** : surtout secondaires à une hyperparathyroïdie primaire et à une hypercalcémie prolongée.
- **Insuffisance rénale chronique** : hypercalciurie prolongée avec dépôts tubulo-interstitiels de calcium (néphrocalcinoses).
- **Troubles cardio-vasculaires** : dépôts calciques dans les artères coronaires, les valves et les fibres myocardiques.

III. CAUSES

- La calcémie est régulée par deux hormones : **l'hormone parathyroïdiennes (PTH)** et **la vitamine D**, qui contrôlent l'absorption digestive du calcium, la formation osseuse et l'excration rénale. Des récepteurs sensibles au calcium sont présents sur les cellules parathyroïdiennes et sur les cellules rénales.
- L'hypercalcémie survient lorsque l'entrée de calcium dans la circulation dépasse les sorties (urinaire + dépôts osseux). Les deux sources principales du calcium sanguin sont **le tube digestif** et **l'os** ; certaines causes impliquent cependant l'association de ces deux mécanismes (hypervitaminose D, hyperparathyroïdie par exemple).

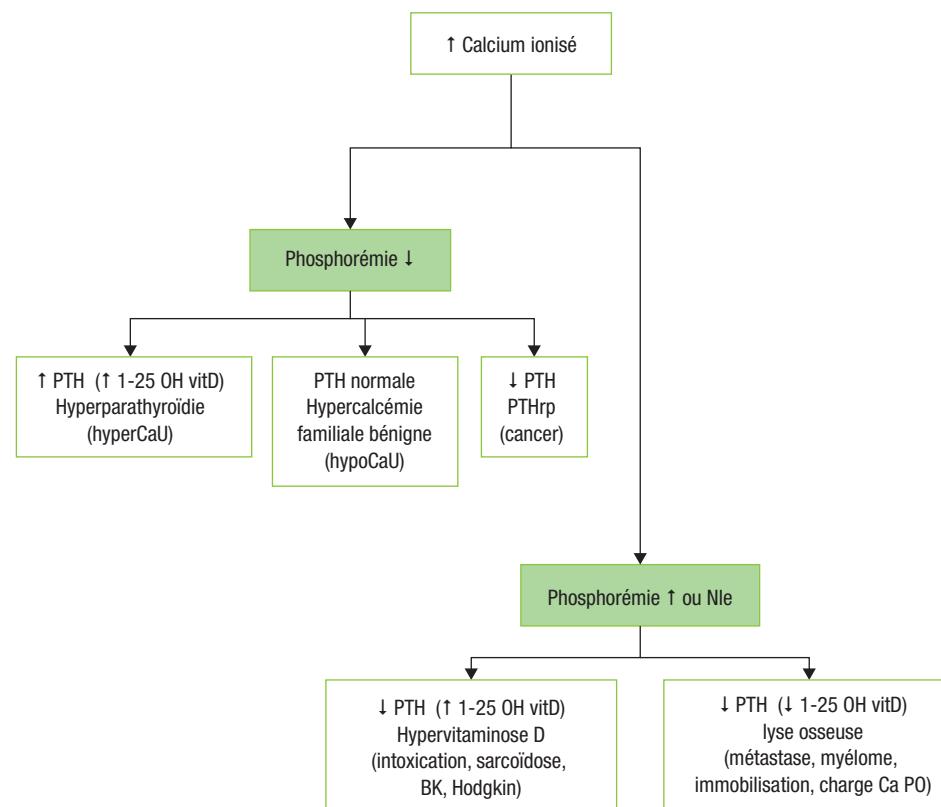


Figure 1. Schéma décisionnel devant une hypercalcémie

- Devant une hypercalcémie vraie, deux diagnostics principaux sont à évoquer d'emblée (figure 1 et tableau 2) :
 - **l'hyperparathyroïdie primaire**
 - **les maladies cancéreuses** : tumeurs solides ou hémopathies malignes. 10 à 20 % des patients cancéreux auront au cours de l'évolution de leur maladie au moins un épisode d'hypercalcémie.

- **Le diagnostic de l'hypercalcémie** s'appuie sur quelques examens biologiques simples :
 - calcium total ;
 - calcium ionisé et/ou albuminémie ;
 - phosphate sérique ;
 - parathormone (PTH) plasmatique ;
 - vitamine D (25 OH vitamine D) et calcitriolémie (1,25 OH vitamine D) ;
 - calciurie des 24 h.
- Elle repose tout d'abord sur **le dosage de la PTH** afin de distinguer l'hypercalcémie liée à la PTH ou indépendante de celle-ci. L'hypercalcémie d'origine parathyroïdienne s'accompagne d'un taux élevé ou « anormalement normal » de PTH, alors que les hypercalcémies indépendantes de la PTH s'accompagnent d'une PTH basse, par freination de la sécrétion parathyroïdienne de manière adaptée à l'hypercalcémie.

Tableau 2 : Principales causes d'hypercalcémie et présentation biologique

Causes	Calcémie totale	Calcémie ionisée	PTH	Phosphatémie	25 OH Vit D	1-25 OH Vit D	Calciurie
Pseudo hypercalcémie	↑	N	N	N	N	N	N
Causes à PTH normale ou élevée (inadapté)							
Hyperparathyroïdie primaire	↑	↑	↑	↓	N	↑	↑
Causes à PTH basse (adapté)							
Hypercalcémie osseuse	↑	↑	↓	N ou ↑	N	N	↑↑
Intoxication vitamine D	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑
Hypercalcitriolémie	↑	↑	↓	N ou ↑	N	↑↑	↑

A. L'hyperparathyroïdie primaire

- Au cours de l'hyperparathyroïdie primaire, l'augmentation primitive de la sécrétion de PTH a pour conséquences une **hypercalcémie**, une **hypophosphatémie** ($\text{Pi} < 0,84 \text{ mmol/L}$) et une hypercalcitriolémie. Il existe une **hypercalciurie**, malgré l'effet hypocalciuriant théorique de la PTH sur le tubule, du fait de l'**hyperrésorption osseuse**, de l'**hyperabsorption digestive de calcium** secondaire à l'hypercalcitriolémie.
- L'hyperparathyroïdie primaire traduit dans **80 % des cas un adénome simple** et dans 15 % des cas, une hyperplasie des quatre glandes. Le carcinome parathyroïdien (forme maligne d'hyperparathyroïdie primaire) est exceptionnel (< 1%) et s'accompagne d'une hypercalcémie sévère ($> 3,5 \text{ mmol/L}$) mal tolérée.
- **Le diagnostic positif est biologique.** L'échographie parathyroïdienne et la scintigraphie parathyroïdienne au sesta-MIBI n'ont pas d'intérêt diagnostique mais permettent de localiser l'adénome parmi les 4 glandes, et peut avoir un **intérêt pré-opératoire**, notamment en cas de chirurgie mini-invasive.
- **L'adénome parathyroïdien** touche essentiellement la **femme après 40 ans**, et peut se révéler diversement par une **lithiase urinaire** (dans 20 % des cas), des signes osseux (perte minérale osseuse, ostéite fibrokystique), une **chondrocalcinose**, des **douleurs osseuses**, ou rester asymptomatique (80 % des cas). L'hyperparathyroïdie primaire peut être la conséquence d'une prise chronique de **lithium** (adénome ou hyperplasie). En général, l'hypercalcémie est modérée et il n'y a pas de lithiase.

- **En cas d'hyperplasie**, il faut rechercher une **atteinte endocrinienne multiple** (Néoplasie endocrinienne multiple ou NEM) :
 - **NEM de type 1** (Syndrome de Werner, autosomique dominant), par mutation du gène *MEN1* (codant pour la ménine) associant hyperparathyroïdie primaire (toujours présente), tumeurs endocriniennes pancréatiques tels l'insulinome ou le gastrinome (Zollinger Ellison) et tumeurs hypophysaires (adénome à prolactine...).
 - **NEM de type 2a** (Syndrome de Sipple, autosomique dominant), par mutation du gène *RET*, associe hyperparathyroïdie primaire (inconstante), cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome.
- **L'hyperparathyroïdie tertiaire** est une complication de l'insuffisance rénale chronique. Elle survient après une longue période d'hyperparathyroïdie secondaire non traitée, par hyperplasie puis autonomisation des glandes parathyroïdiennes.
- **L'hyperparathyroïdie secondaire** ne s'accompagne pas d'hypercalcémie.
- **L'hypercalcémie familiale bénigne** (ou hypercalcémie hypocalciurique familiale) est très rare. Elle constitue le principal diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire, car elle associe une hypercalcémie modérée à une PTH normale ou discrètement élevée, inadaptée à la valeur de calcémie. Elle est en rapport avec une mutation inhibitrice du récepteur sensible au calcium au niveau parathyroïdien et rénal. Le principal élément discriminant est la calciurie basse (EF < 1 %). Elle ne nécessite aucune prise en charge thérapeutique.

B. Les hypercalcémies d'origine osseuse

Ce sont les hypercalcémies dont le mécanisme principal est une hyperrésorption osseuse. La calciurie est élevée et la PTH basse.

1. Hypercalcémie des affections malignes (cancers et hémopathies)

- Elles constituent, avec l'hyperparathyroïdie primaire, les causes les plus fréquentes d'hypercalcémie. L'hypercalcémie est souvent moins bien tolérée car d'installation plus rapide. Il existe toujours une participation osseuse à l'hypercalcémie avec hypercalciurie majeure.
- **De nombreuses tumeurs solides** peuvent s'accompagner d'hypercalcémie, en premier lieu les tumeurs métastasées du **sein, du poumon, du rein, de la thyroïde et des testicules**. Parmi les hémopathies, le **myélome** multiple occupe la première place devant les leucémies et les lymphomes.
- L'hypercalcémie dépend d'une augmentation de la **résorption osseuse**.
- La résorption osseuse relève d'un mécanisme local ou systémique :
 - **local** : relargage au sein des métastases osseuses de cytokines : TNF, IL1 ;
 - **systémique** :
 - Osteoclast Activating Factor (myélome)
 - PTHrp (syndrome paranéoplasique du carcinome pulmonaire à petites cellules, du lymphome non hodgkinien, du myélome, entre autres).
 - *La PTHrp est une substance PTH like se liant au récepteur de la PTH avec un effet agoniste. Elle a un effet hyperrésorptif osseux et un effet rénal phosphaturiant rendant compte d'un tableau associant hypercalcémie, hypophosphatémie, hypercalciurie. Ce syndrome se différencie de l'hyperparathyroïdie primaire par la valeur effondrée de PTH native, et une calcitriolémie basse (du fait de l'absence d'activation par la PTHrp de la un-alpha hydroxylase tubulaire rénale).*

2. Autres causes d'hypercalcémie d'origine osseuse

- **Hypervitaminose A** : pour des doses supérieures à 50 000 UI par jour, l'acide -réti-noïque augmente la résorption osseuse ;
- **Hyperthyroïdie** : elle s'accompagne d'hypercalcémie modérée dans 15 à 20 % des cas par augmentation de la résorption osseuse.
- **Immobilisation prolongée complète** : L'hypercalcémie est secondaire au découplage entre la résorption osseuse élevée et la formation osseuse effondrée, liée à l'absence de contrainte mécanique.

C. Hypervitaminose D

- L'hypercalcémie est avant tout liée à une augmentation de l'absorption digestive de calcium par hypercalcitriolémie. La PTH est basse et la calciurie élevée.
- **l'hypervitaminose D exogène** : l'administration de calcitriol (ROCALTROL®, UN-ALFA®) ou de vitamine D2 ou D3 naturelle (STEROGYL®, UVEDOSE®, ZYMAD®) ou de vitamine D3 25-hydroxylé (DEDROGYL®), provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale. L'arrêt du calcitriol guérit l'hypercalcémie en deux jours, au besoin en y associant une hydratation large. Avec les vitamines D naturelles, la régression de l'hypercalcémie peut prendre plusieurs jours et nécessiter un traitement temporaire par glucocorticoïdes et hydratation ;
- Hypercalcitriolémie par production extra-rénale de calcitriol au cours des maladies granulomateuses (les macrophages des granulomes ont une activité 1-hydroxylase) : **sarcoïdose +++, tuberculose, coccidiomycose, histoplasmose, maladie de Hodgkin et 1/3 des lymphomes non hodgkiniens.**

D. Autres causes

- Les **diurétiques thiazidiques** : ils diminuent la calciurie en favorisant la réabsorption du calcium par le tube contourné proximal, en réponse à l'hypovolémie. Cette propriété est utilisée chez les patients hypercalciuriques et lithiasiques. L'hypercalcémie survient en cas de pathologie sous-jacente (hyperparathyroïdie primaire frustre, intoxication à la vitamine D, sarcoïdose...).
- **prise excessive de calcium *per os* (syndrome des buveurs de lait)** : uniquement en cas d'insuffisance rénale limitant l'élimination du calcium en excès par le rein
- **l'acromégalie** : l'hormone de croissance induit une augmentation de la synthèse du calcitriol.

IV. TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES

- **Principe** : abaisser la calcémie et début du traitement étiologique si possible (parathyroï-dectomie, chimiothérapie, corticothérapie...).
- Dans tous les cas, les traitements inducteurs ou à risque doivent être arrêtés : Calcium et vitamine D, diurétiques (thiazidiques ++), lithium, digitaliques.
- L'hypercalcémie sévère symptomatique est une urgence thérapeutique. Son traitement commence toujours par une réhydratation.

A. Traitement de l'hypercalcémie aiguë sévère symptomatique ($> 3 \text{ mmol/L}$)

- **Perfusion soluté salé isotonique** pour corriger la déshydratation extra-cellulaire et diminuer la calcémie (effet pro-calciuriant) en bloquant le mécanisme d'entretien de l'hypercalcémie.

- **Diurèse forcée** par furosémide pour augmenter la calciurie, à condition d'avoir préalablement corrigé l'état d'hydratation et d'être très vigilant sur la compensation des pertes urinaires. Ce traitement est de moins en moins proposé et limité à une prise charge aux soins intensifs et à éviter en cas de myélome.
- Inhibition de la résorption osseuse.
- La plupart des hypercalcémies aiguës sévères ont une participation osseuse (hypercalcémie d'origine maligne, hyperparathyroïdie primaire en particulier) et sont donc sensibles à un traitement antistéolastique par biphosphonates. La durée d'action varie de quelques jours à quelques semaines.
 - Exemple :
 - pamidronate 30 mg si calcémie inférieure à 3 mmol/L ;
 - pamidronate 60 mg si calcémie comprise entre 3 et 3,5 mmol/L ;
 - pamidronate 90 mg si calcémie supérieure à 3,5 mmol/L.
- L'**administration de calcitonine** n'est pratiquement plus utilisée pour traiter les hypercalcémies car l'effet est très transitoire.
- **Diminution de l'absorption digestive de calcium par glucocorticoïdes** (Prednisone 10 à 20 mg par jour). Ce traitement est préférentiellement adapté aux hypercalcémies des myélomes et des hémopathies, et des hypercalcémies granulomateuses (sarcoidose en particulier).
- **Dialyse dans les formes graves**, surtout en cas d'insuffisance rénale, avec bain de dialyse pauvre en calcium. Le principal intérêt est un effet rapide.
- L'hypercalcémie subaiguë sévère associée au **carcinome parathyroïdien** relève d'un traitement spécifique par **calcimimétique** (Cinacalcet).

B. Traitement étiologique

- Le traitement de la cause doit être privilégié (arrêt d'une intoxication vitaminique, traitement d'un cancer, d'une affection endocrinienne, remobilisation...).

1. Hyperparathyroïdie primaire

- Le **traitement chirurgical** (adénomectomie parathyroïdienne) est recommandé dans les situations suivantes :
 - Âge < 50 ans
 - Hypercalcémie > 2,75 mmol/L
 - Calciurie > 10 mmol/24 h
 - Insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73m²) attribuable à l'hyperparathyroïdie primaire
 - Atteinte osseuse (perte minérale osseuse ou ostéite fibrokystique)
- Pour les **patients inopérables**, un traitement médical par biphosphonates et/ou cinacalcet (agoniste du récepteur sensible au calcium ou calcimimétique) peuvent être proposés. Le cinacalcet est efficace sur la calcémie, les biphosphonates sur l'atteinte osseuse.
- Pour les **patients asymptomatiques**, une simple surveillance peut être proposée..
- Dans les **formes hyperplasiques** (sporadique, hyperparathyroïdies tertiaires, NEM...), une parathyroïdectomie subtotale (7/8^e) est nécessaire.

2. Sarcoidose

- Lorsque l'hypercalcémie est le seul symptôme de la maladie, une corticothérapie est proposée suivant le schéma suivant :
 - 0,3 à 0,5 mg/Kg/j pendant 1 mois, puis diminution de 5 mg/j chaque semaine jusqu'à 5 mg/j, maintenu en plateau pendant 12 mois. L'hypercalcémie disparaît en 3 à 5 jours, l'hypercalciurie en 7 à 10 jours.

- En cas de récidive à l'arrêt (30 % des cas), le traitement est repris suivant un schéma identique.

3. Hyperparathyroïdie tertiaire (contexte d'insuffisance rénale chronique)

- Parathyroïdectomie subtotale, calcimimétique.

HYPOCALCÉMIE (ITEM N°265)

Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydro-électrolytiques.

Savoir diagnostiquer et traiter : une hypocalcémie.

I. INTRODUCTION - DÉFINITION

- L'hypocalcémie est une anomalie métabolique peu fréquente.
- Il faut distinguer l'hypocalcémie vraie, avec diminution du calcium ionisé (fraction régulée), des fausses hypocalcémies par diminution de la fraction liée aux protéines. En effet, 40 à 45 % du calcium sérique est lié aux protéines, principalement à l'albumine. Une hypoalbuminémie (par exemple au cours du syndrome néphrotique, la dénutrition ou l'insuffisance hépatocellulaire), conduit à une diminution du calcium total, mais sans diminution du calcium ionisé.
- Le bilan d'une hypocalcémie doit donc comporter un dosage du calcium ionisé et un dosage d'albuminémie.
- L'hypocalcémie totale est définie par une concentration plasmatique inférieure à 2,20 mmol/L, une hypocalcémie ionisée par une concentration inférieure à 1,15 mmol/L. En cas d'hypoalbuminémie, on peut calculer la calcémie corrigée, qui est la valeur de calcémie qu'aurait le patient s'il n'avait pas d'hypoalbuminémie, permettant *in fine* de distinguer une hypocalcémie vraie d'une pseudo hypocalcémie

$$\text{Ca corrigé} = (40 - \text{Alb}) \times 0,025 + \text{Ca total}$$

- L'expression clinique des hypocalcémies est très variable. Elle dépend du niveau de l'hypocalcémie et de sa vitesse d'installation. L'hypocalcémie sévère ou d'installation rapide s'accompagne de signes neuro-musculaires.
- La calcémie est régulée par deux facteurs circulants : l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la vitamine D active (calcitriol). Le calcitriol augmente l'absorption digestive de calcium. La PTH augmente la réabsorption tubulaire de calcium et inhibe celle du phosphate, augmente la résorption osseuse et stimule la synthèse de calcitriol.
- La calcémie régule la synthèse de PTH, par l'intermédiaire du récepteur sensible au calcium présent sur les cellules parathyroïdiennes. Ce récepteur est également présent sur les cellules tubulaires rénales et module la calciurie en fonction de la calcémie.

II. SYMPTOMES

- Ils sont corrélés avec la profondeur de l'hypocalcémie et sa rapidité d'installation :
 - Les **manifestations neuromusculaires** spontanées sont au premier plan :
 - paresthésies distales
 - crampes musculaires
 - spasmes laryngés
 - tétanies voire convulsions.

- Les **manifestations cardiaques** : **élargissement de l'intervalle QT** (figure 1) pouvant se compliquer d'un bloc auriculo-ventriculaire voire d'une fibrillation ventriculaire ;
- Les troubles des fonctions supérieures.

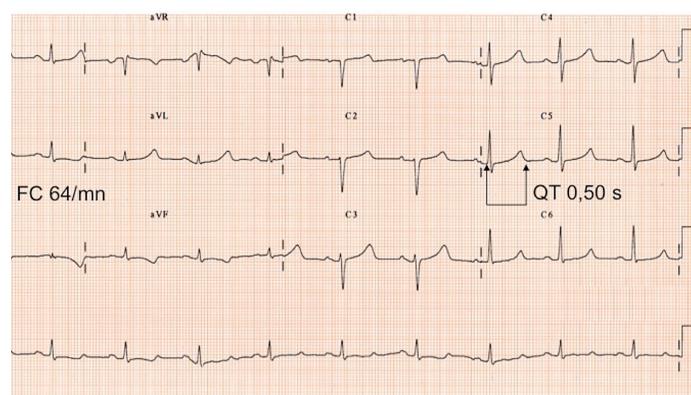


Figure 1. Élargissement de l'espace QT
(500 mS/fréquence cardiaque à 64/min)

- Deux signes provoqués assez spécifiques de l'hypocalcémie peuvent être recherchés :
 - le signe de Chvostek est une contraction faciale déclenchée par la percussion du nerf facial en-dessous de l'os zygomatique ;
 - le signe de Trousseau est le déclenchement d'une flexion du poignet et des articulations métacarpo-phalangiennes, les doigts en hyperextension et flexion du pouce (main d'accoucheur ; figure 2) par l'occlusion de l'artère brachiale (à l'aide d'un brassard maintenu au-dessus de la pression systolique pendant 3 minutes).



Figure 2. signe de Trousseau

III. CAUSES D'HYPOCALCÉMIE CHRONIQUE

- L'hypocalcémie survient lorsque la perte nette de calcium depuis le compartiment extracellulaire excède l'apport de calcium en provenance de l'intestin ou de l'os.
- L'hypocalcémie résulte donc :
 - soit **d'une augmentation des pertes de calcium** (dépôts dans les tissus, transfert osseux, pertes urinaires, chélation intra vasculaire),
 - soit **d'une diminution des entrées de calcium** dans la circulation (malabsorption intestinale, diminution de la résorption osseuse).
- En raison de la très grande quantité de calcium stockée dans l'os, qui peut être mobilisée pour maintenir la calcémie normale (au prix d'une perte minérale osseuse), une hypocalcémie chronique ne peut survenir que s'il existe une anomalie de la production ou de l'action cellulaire soit de PTH, soit de vitamine D.

- La prise en charge diagnostique de l'hypocalcémie s'appuie sur quelques examens biologiques simples (voir tableau) :
 - calcium total ;
 - calcium ionisé et/ou albuminémie ;
 - phosphate sérique ;
 - parathormone (PTH) plasmatique ;
 - vitamine D (25 OH vitamine D) et calcitriolémie (1,25 OH vitamine D) ;
 - calciurie des 24 h.
- Une fois le diagnostic de pseudo-hypocalcémie écarté, le premier élément de la démarche diagnostique consiste à distinguer l'hypocalcémie liée à la PTH (hypocalcémie parathyroïdienne) de celle indépendante de la PTH (extra parathyroïdienne). L'hypocalcémie d'origine parathyroïdienne s'accompagne d'un taux bas ou « anormalement normal » de PTH, alors que les hypocalcémies indépendantes de la PTH s'accompagnent d'une stimulation de la sécrétion parathyroïdienne (réponse adaptée à l'hypocalcémie).

Tableau 1 : Principales causes d'hypocalcémie chronique et présentation biologique

Causes	Calcémie totale	Calcémie ionisée	PTH	Phosphatémie	25 OH Vit D	1-25 OH Vit D	Calciurie
Pseudo-hypocalcémie	↓	N	N	N	N	N	N
Causes à PTH normale ou basse (inadapté)							
Hypoparathyroïdie	↓	↓	N ou ↓	↑↑	N	N ou ↓	↓
Causes à PTH élevée (adapté)							
Carence en vitamine D	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓
IR Chronique avancée	↓	↓	↑	N ou ↑	N	↓	↓

A. Hypoparathyroïdie

- La diminution primitive de la PTH a pour conséquences une hypocalcémie et une hyperphosphatémie ($Pi > 1,4 \text{ mmol}$). La calciurie dépend de la charge filtrée de calcium (qui baisse avec la calcémie) et de la réabsorption tubulaire de calcium (qui est stimulée par la PTH et inhibée via le récepteur du calcium tubulaire). Au cours de l'hypoparathyroïdie, l'effet net est une calciurie basse, mais qui augmente de façon très importante dès lors que le patient reçoit un traitement vitamino-calcique.

Causes d'hypoparathyroïdie

- **Acquise**
 - post-chirurgicale (la plus fréquente) : suites d'une chirurgie parathyroïdienne, thyroïdienne ou cervicale radicale pour des cancers ORL ;
 - hypomagnésémie profonde ($< 0,5 \text{ mmol/L}$) freine de la synthèse de PTH ;
 - infiltration du tissu parathyroïdien (rare) : amylose, granulome, cancer métastatique.
- **Génétiques (rares)**
 - mutation du gène de la PTH ;
 - mutation facteurs de transcription du gène de la PTH.

- Le diagnostic différentiel est l'**hypocalcémie hypercalciurique familiale**, secondaire à une mutation activatrice du récepteur sensible au calcium. La calciurie élevée permet de la distinguer des autres formes d'hypocalcémie à PTH basse. (tableau 1)

B. Carence en vitamine D

- La vitamine D est une vitamine **liposoluble** dérivée du cholestérol, provenant soit de l'alimentation, soit de la peau après exposition aux UV. La vitamine D native est inactive. Elle doit subir une **double hydroxylation**, tout d'abord hépatique (25 OH vitamine D ou calcidiol), puis rénale (1,25 OH vitamine D ou calcitriol). La forme active de vitamine D est le calcitriol. Le calcidiol et le calcitriol peuvent être inactivés par hydroxylation en position 24 dans les cellules cibles.
- En cas de déficit en vitamine D native ou active, la calcémie est maintenue normale grâce à une stimulation de la synthèse de PTH (hyperparathyroïdie secondaire). Si les apports calciques sont insuffisants, l'hypocalcémie peut apparaître.

1. Les principales causes de déficit en vitamine D native sont :

- un apport alimentaire insuffisant (enfant) ;
- une exposition insuffisante aux UV ;
- une malabsorption des graisses (au cours de l'insuffisance pancréatique exocrine en particulier).

2. Certains médicaments peuvent interagir avec le métabolisme de la vitamine D :

- une diminution de la 25-hydroxylation hépatique de la vitamine D (par certaines antiprotéases par exemple) ;
- une augmentation de l'inactivation par 24-hydroxylation hépatique (certains anti-convulsivants, corticoïdes).

Les hypocalcémies liées à une hypovitaminose D sont classiquement associées à une hypophosphatémie, à l'exception de l'insuffisance rénale chronique avancée. La carence chronique en vitamine D se complique d'ostéomalacie.

C. Insuffisance rénale chronique

- Au cours de la maladie rénale chronique, la diminution du DFG peut s'accompagner de troubles phospho-calciques, incluant une hypocalcémie **par défaut de 1 α -hydroxylation** rénale du calcidiol en calcitriol. Dans les faits, la calcémie reste le plus souvent normale jusqu'à un stade préterminal en raison de l'hyperparathyroïdie secondaire.

D. Pseudohypoparathyroïdie

- C'est une cause **très rare d'hypocalcémie**, révélée dans l'enfance le plus souvent pour les formes génétiques. L'action de la parathormone sur l'os et le rein est médiée par l'AMPcyclique (AMPc) qui est généré en réponse à la liaison de la parathormone sur son récepteur et qui est dépendante du magnésium. La pseudohypoparathyroïdie est une résistance périphérique à l'action de la PTH. Le tableau biologique est celui de l'hypoparathyroïdie (hypocalcémie, hyperphosphatémie, hypocalcitriolémie) mais avec une PTH très élevée (tableau 1).
- Causes principales de pseudohypoparathyroïdie
 - **Génétique** : mutation du gène codant pour la protéine en aval du récepteur de la PTH (GNAS 1 ; ostéodystrophie héréditaire d'Albright).
 - **Fonctionnelle** : lié à l'hypomagnésémie.

IV. CAUSES D'HYPOCALCÉMIE AIGUË

L'hypocalcémie aiguë est le plus souvent la conséquence d'une mobilisation du calcium circulant, soit par précipitation, soit par transfert.

- Précipitation du calcium
 - **Intra-vasculaire :**
 - chélation par du phosphate intracellulaire libéré au cours lors de la **rhabdomyolyse** ou d'une **lyse tumorale**
 - chélation d'origine **iatrogène** (citrate au cours de transfusion massive de sang ou plasma citraté, surtout en cas d'insuffisance hépatique par diminution du catabolisme du citrate), foscarnet, phosphate...
 - **Tissulaire** dans les tissus nécrosés (pancréatite aiguë, rhabdomyolyse)
- Transfert du calcium
 - **Syndrome dit de « l'os affamé »** (*hungry-bone disease*) qui survient après parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primitive ou tertiaire et beaucoup plus rarement après thyroïdectomie chez des patients hyperthyroïdiens, ou lors de la reprise d'une activité physique après une immobilisation prolongée.
 - **Alcalose respiratoire aiguë** qui augmente la liaison du calcium à l'albumine, réduit la concentration de calcium ionisé, sans modifier la calcémie totale

Ceci explique les troubles neuromusculaires apparaissant au cours de la spasmophilie, l'hyperventilation entraînant une alcalose ventilatoire à l'origine d'une hypocalcémie ionisée aiguë.

Toutes ces causes d'hypocalcémie aiguë s'accompagnent d'une **PTH élevée**, adaptée à l'hypocalcémie (hyperparathyroïdie secondaire) **à l'exception de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie**, où l'hypocalcémie transitoire est souvent de mécanisme mixte, par transfert intra osseux de calcium (syndrome de l'os affamé) mais également par sidération des parathyroïdes restantes (hypoparathyroïdie transitoire).

V. TRAITEMENT

Lorsque la cause est accessible à un traitement, la prise en charge est d'abord étiologique. Le traitement symptomatique comporte :

- **Apport de calcium per os** (carbonate de calcium) : 500 mg à 1,5 g/jour en dehors des repas (administré au cours d'un repas, il se lie aux phosphates alimentaires et à l'oxalate pour former des sels insolubles et inabsorbables dans l'intestin).
- **Apport de calcium parentéral** (gluconate de calcium et chlorure de calcium) : en cas d'hypocalcémie symptomatique.
- **Correction d'une hypomagnésémie** le cas échéant.
- **Correction d'une carence en vitamine D** : apports en vitamine D, sous forme de vitamine D₂ (ergocalciférol, Stérogyl[®]) ou de vitamine D₃ (cholécalciférol, Uvedose[®]).
- **Apport de vitamine D hydroxylé en position 1** en cas d'insuffisance rénale chronique : 1- α OH-vitamine D (Un-Alfa[®]) ou 1,25-(OH)₂ vitamine D (Rocaltrol[®]). Ce traitement n'est pas approprié en cas d'hyperphosphatémie.

Considérations thérapeutiques particulières

- **Au cours de l'hypoparathyroïdie**, le traitement repose sur l'administration combinée de calcium et de vitamine D active (Un Alfa® ou Rocaltrol®). L'objectif de ce traitement est d'atteindre la valeur de calcémie minimale pour laquelle le patient est asymptomatique, mais non d'obtenir une normocalcémie, qui ne pourrait se faire qu'au prix d'une hypercalciurie massive exposant au risque de lithiasis urinaire et de néphrocalcinose.
- **Au cours de la rhabdomyolyse**, la correction de l'hypocalcémie doit être prudente, car il existe au cours de la récupération des lésions tissulaires un risque d'hypercalcémie rebond (par mobilisation des dépôts calciques musculaires).

Fiche flash

Hypercalcémie

I. DIAGNOSTIC POSITIF (CALCÉMIE NORMALE = 2,20 À 2,6 MMOL/L)

- ❑ Hypercalcémie = Calcémie totale > 2,6 mmol/L (à corriger si hypo ou hyper-protidémie)
- ❑ Calcul de la calcémie totale corrigée (Ca cor) = Ca obs + (40-albuminémie) x 0,02
- ❑ Demander dosage de calcémie ionisée (Ca⁺⁺ : Nle = 1,15-1,35 mmol/L, > 1,35 mmol/L)
- ❑ Ca⁺⁺ varie avec le pH : augmentée par l'acidose, diminuée par alcalose

II. SIGNES CLINIQUES DE L'HYPERCALCÉMIE

A. Hypercalcémie aiguë

1. Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements (calcémie > 3 mmol/L).
2. Troubles neuropsychiques : Asthénie, troubles de l'humeur, confusion, hallucinations, coma (hypercalcémie sévère).
3. Troubles cardio-vasculaires aigus : HTA, diminution du QT, troubles du rythme.
4. Dysfonctions tubulaires rénales : polyuro-polydipsie, déshydratation extracellulaire, IRA fonctionnelle.

B. Hypercalcémie chronique

1. Lithiasés rénales (hyperparathyroïdie primaire).
2. Insuffisance rénale chronique : hypercalciurie prolongée (néphrocalcinose).
3. Complications cardio-vasculaires : dépôts calciques (artères coronaires, valves).

III. CAUSES DES HYPERCALCÉMIES

A. Hyperparathyroïdie primaire (dosage PTH++, hypophosphorémie) QS

B. Les hypercalcémies d'origine osseuse

1. Hypercalcémie des affections malignes, cancers et hémopathie (dosage PTHrP++)
 - Les **hypercalcémies humorales** par sécrétion de PTHrP
 - **Métastases osseuses** (lytiques ou mixtes) : cancers du sein, rein, poumon, thyroïde, testicule
 - **Myélome** (++) , lymphomes non Hodgkinien
2. Autres causes d'hypercalcémie d'origine osseuse
 - **Hypervitaminose A**
 - **Hyperthyroïdie**
 - **Immobilisation prolongée complète**

C. Hypervitaminose D

- ❑ exogène : administration de calcitriol ou de vitamines D2 ou D3, et autres granulomatoses. Hypercalcémies par augmentation de l'absorption intestinale du calcium
- ❑ Sarcoïdose, **tuberculose**

- ❑ Autres causes
 - Prise excessive de calcium *per os* (risque ++ si insuffisance rénale)
 - Diurétiques thiazidiques (diminution de la calciurie).
 - Acromégalie

IV. TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES

A. Principes du traitement symptomatique : abaisser la calcémie et traitement étiologique si possible (parathyroïdectomie, chimiothérapie, corticothérapie...)

Hypercalcémie sévère = Urgence thérapeutique.

- ❑ Augmentation de l'élimination urinaire du calcium
 - **Expansion du volume extracellulaire par du soluté salé isotonique à 9 g/L.**
 - Instauration d'une cure de diurèse provoquée par le furosémide, compensée par perfusion NaCl 9 g/L (et apports en magnésium et potassium).
- ❑ Diminution de l'absorption intestinale du calcium
 - Glucocorticoïdes (10 à 20 mg de prednisone par jour) : si augmentation du calcitriol.
 - Phosphore PO : (complexe le Ca dans le tube digestif), mal toléré.
- ❑ Inhibition de la résorption osseuse
 - Biphosphonates (pamidronate, Arédia[®]) 30 à 90 mg en 4 heures dans 500 ml de soluté salé à 9 g/L, action différée de 48 heures et prolongée.
 - Calcitonine : 4 unités/kg/12 heures par voie S/C (efficacité plus rapide, peu utilisée).
- ❑ Hémodialyse en urgence (notamment si anurie et /ou hypercalcémie sévère)

B. Stratégies thérapeutiques en fonction de l'étiologie

- ❑ Hyperparathyroïdie primaire : parathyroïdectomie (cf. critères)
- ❑ Sarcoïdose : glucocorticoïdes
- ❑ Myélome, hémopathies, traitement spécifique (après réhydratation et biphosphonates).

Hypocalcémie

I. DIAGNOSTIC POSITIF

- ❑ **Hypocalcémie = Calcémie totale < 2,2 mmol/L** (à corriger si hypo ou hyper-protidémie)
- ❑ Calcul de la calcémie totale corrigée (Ca cor) = Ca obs + (40-albuminémie) x 0,025
- ❑ Demander dosage de calcémie ionisée (Ca⁺⁺ : Nle = 1,15-1,35 mmol/L, < 1,15 mmol/L)
- ❑ Ca⁺⁺ varie avec le pH : augmentée par l'acidose, diminuée par alcalose

II. MANIFESTATIONS DE L'HYPOCALCÉMIE

A. Spécificités cliniques de l'hypocalcémie aiguë

- ❑ Troubles neuro-musculaires : paresthésies, crampes, spasmes laryngés, tétanie, convulsions, nausées, vomissements (calcémie est > 3 mmol/L), signes de Chvostek et Trousseau.
- ❑ Troubles cardiaques : élargissement espace QT, BAV, fibrillation ventriculaire.
- ❑ Orientation diagnostique devant une hypocalcémie : repose sur les dosages de PTH - Phosphatémie – Calciurie

B. Causes d'hypocalcémie chronique

- ❑ Hypoparathyroïdie post chirurgicale (PTH basse et hyperphosphatémie, contexte thyroïdectomie+++)
- ❑ Carence en vitamine D - malabsorption digestive (PTH élevée et hypophosphatémie)
- ❑ Insuffisance rénale chronique (PTH élevée et hyperphosphatémie)
- ❑ Autres causes (rares)
- ❑ Pseudohypoparathyroïdie (forme génétique : PTH élevée, hyperphosphatémie ; forme secondaire par hypomagnésémie)
- ❑ Hypoparathyroïdie primitive (génétique)
- ❑ Hypocalcémie hypercalciurique familiale (mutation activatrice du récepteur du calcium : PTH normale basse et hypercalciurie)

C. Causes d'hypocalcémie aiguë

- ❑ Précipitation intra-vasculaire (iatrogène tel citrate, syndrome de lyse)
- ❑ Précipitation intra tissulaire (pancréatite aiguë, rhabdomyolyse)
- ❑ Transfert (alcalose aiguë, syndrome de l'os affamé)

III. TRAITEMENT DES HYPOCALCÉMIES

Traitements de la cause si possible tel l'arrêt d'un traitement, la correction d'une carence en vitamine D ou d'une hypomagnésémie.

A. Traitement symptomatique

- ❑ Calcium *per os* (carbonate de calcium) : 500 mg à 1,5 g /jour en dehors des repas
- ❑ Calcium parentéral (gluconate de calcium ou chlorure de calcium) en cas d'hypocalcémie sévère symptomatique (Attention à éviter l'extravasation)

B. Cas particuliers

- ❑ Insuffisance rénale chronique
 - Apport de vitamine D hydroxylé en position 1 (Un-Alfa[®]) ou 1,25 (Rocaltrol[®])
 - Apport de calcium
 - Sous réserve d'absence d'hyperphosphatémie importante
- ❑ Hypoparathyroïdie
 - Apport de vitamine D hydroxylé en position 1 (Un-Alfa[®]) ou 1,25 (Rocaltrol[®])
 - Apport de calcium
 - En surveillant la calciurie (risque hypercalciurie important)
- ❑ Rhabdomyolyse
 - Apport de calcium uniquement si symptomatique (risque d'hypercalcémie rebond)

HYPERCALCÉMIE - HYPOCALCÉMIE – ITEMS 266 ET 265

- ▶ **Q1.** Parmi le(s) signe(s) suivant(s), lequel(s) évoque(nt) une hypercalcémie ?
 - A. Nausées, vomissements
 - B. Confusion
 - C. Augmentation de l'espace QT
 - D. Polyuro-polidipsie
 - E. Signe de Chvostek
- ▶ **Q2.** Quelles situations peuvent s'accompagner d'une hypocalcémie aiguë ?
 - A. Rhabdomyolyse
 - B. Transfusion sanguine
 - C. Coma myxoedémateux
 - D. Pancréatite aiguë
 - E. Acidose aiguë
- ▶ **Q3.** On vous appelle pour analyser le bilan phosphocalcique d'une femme de 55 ans :
 - A. Calcémie = 2,72 mmol/L
 - B. Albuminémie = 40 g/L
 - C. Phosphatémie = 0,68 mmol/L
 - D. PTH = 65 ng/L (Nle = 15-65)
 - E. 25 (OH) vitamine D = 32 ng/mL (Nle : 30-100)
 - F. DFG estimé = 90 mL/min/1,73 m²
- ▶ **Q4.** Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?
 - A. Sarcoïdose
 - B. Hyperparathyroïdie primaire
 - C. Hyperparathyroïdie secondaire
 - D. Tumeur sécrétant la PTH-RP
 - E. Immobilisation prolongée
- ▶ **Q5.** Parmi les situations suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) où la calcémie et la phosphatémie varient en sens inverse ?
 - A. Hypervitaminose D
 - B. Carence en vitamine D
 - C. Hyperparathyroïdie primaire
 - D. Hyperparathyroïdie secondaire
 - E. Immobilisation prolongée
- ▶ **Q6.** Dans quelles situations une hypercalcémie s'accompagne d'une élévation du calcitriol ?
 - A. Hypercalcémie du myélome
 - B. Hyperparathyroïdie primaire
 - C. Hypercalcémie humorale maligne
 - D. Hyperthyroïdie
 - E. Hypercalcémie au cours d'une granulomatose

Item 257

HÉMATURIE

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 257. Hématurie

OBJECTIFS

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

- Les **hématuries urologiques** correspondent à une lésion anatomique mettant en communication des vaisseaux sanguins et un conduit urinaire (du fond d'un calice jusqu'à l'urètre prostatique).
- Les **hématuries d'origine rénale** (ou néphrologiques) sont le plus souvent dues à une maladie glomérulaire. Elles peuvent être la conséquence:
 - d'anomalies congénitales de la composition de la membrane basale (syndrome d'Alport) ;
 - de lésions acquises de la membrane basale (foyers de nécrose et de prolifération glomérulaire observés dans les syndromes de glomérulonéphrite rapidement progressive ou subaiguë maligne) ;
 - de mécanismes mal précisés (glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA, aussi appelée en France maladie de Berger). On ne sait pas pourquoi dans certaines maladies glomérulaires, les hématuries (diamètre 7 μ M) traversent la membrane basale alors que la perméabilité de celle-ci aux protéines n'est pas augmentée.
- Les hématuries macroscopiques d'origine glomérulaire sont émises sans caillots, sans brûlures mictionnelles, sans douleurs contrairement aux hématuries d'origine urologique, grâce à la mise en jeu de systèmes fibrinolytiques dans la lumière tubulaire.

II. ÉTILOGIES

Les hématuries peuvent être la conséquence d'une affection urologique ou d'une maladie du parenchyme rénal (hématurie glomérulaire).

A. Hématuries urologiques

Les principales étiologies des hématuries urologiques sont énumérées dans le tableau 1.

Tableau 1: Étiologies des hématuries urologiques

CAUSES FRÉQUENTES	CAUSES RARES
<ul style="list-style-type: none"> • Infections urinaires (cystite hématurique) • Tumeurs vésicales bénignes ou malignes • Cancer du rein • Lithiase rénale (rarement vésicale) • Cancer prostatique • Prostatite aiguë <p>CONTEXTE PARTICULIER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme du rein ou des voies urinaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Polykystose rénale (complications hémorragiques intrakystiques) • Nécrose papillaire secondaire à une néphropathie aux analgésiques, au diabète, à la drépanocytose • Tumeurs bénignes du rein (angiomyolipome) • Tumeurs de la voie excrétrice supérieure • Tuberculose rénale • Exercice physique très important • Infarctus rénal • Malformation vasculaire • Bilharziose • Traitement anticoagulant

B. Hématuries parenchymateuses (ou néphrologiques)

- Elles sont le plus souvent glomérulaires (tableau 2).
- Parfois causées par une néphrite interstitielle aiguë médicamenteuse.

Tableau 2: Principales étiologies glomérulaires des hématuries

<ul style="list-style-type: none"> – Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger) – Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, – Glomérulonéphrite membranoproliférative, – Glomérulonéphrite extra-capillaire – Syndrome d'Alport

III. DIAGNOSTIC

A. Circonstances de découverte (hématuries microscopiques)

- Examen des urines avec une bandelette réactive pour l'hémoglobine, effectué:
 - au cours de l'enquête étiologique d'une hypertension artérielle, d'œdèmes des membres inférieurs, d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie;
 - chez un patient ayant des antécédents de néphropathie familiale, un diabète, une maladie systémique, une insuffisance cardiaque ou hépatique;
 - de façon systématique.

La recherche d'hématurie avec la bandelette doit être effectuée en dehors d'une période menstruelle.

En raison de la fréquence des faux positifs, l'hématurie doit être confirmée par un examen cytologique quantitatif des urines, sur les urines du matin, fraîchement émises, après toilette génitale.

B. Diagnostics positif et différentiel

- Le diagnostic de l'hématurie repose sur l'examen cytologique quantitatif des urines, réalisé selon les règles de bonne pratique, en dehors d'une période menstruelle (ou de méno-métrorragies).

L'hématurie est définie par la présence de plus de 10 hématies/mm³ (ou 10 000 hématies/ml) à l'examen cytologique urinaire quantitatif.

- L'examen cytologique urinaire, réalisé rapidement après le recueil des urines, permet en outre de préciser :
 - la présence de **cylindres hématiques**, rarement mis en évidence, mais spécifiques de l'origine glomérulaire ;
 - la présence de **déformations des hématies** qui oriente vers une hématurie glomérulaire.
- Le compte d'Addis ne doit plus être effectué, car peu informatif.
- L'examen cytologique quantitatif des urines permet d'éliminer les fausses hématuries. Une coloration rouge des urines peut être la conséquence d'une hémoglobinurie, d'une myoglobinurie, d'une porphyrie, d'une prise médicamenteuse (Métronidazole, Rifampicine), ou d'une consommation de betteraves, mais il n'y a pas, dans ces cas, de globules rouges dans les urines.

C. Diagnostic étiologique

1. Hématuries macroscopiques

- Les hématuries macroscopiques initiales (souvent cervico-prostatiques) ou terminales (souvent vésicales) étant d'origine urologique, ne seront envisagées que les hématuries totales qui peuvent être d'origine urologique ou parenchymateuse.
- La conduite à tenir est schématisée dans l'arbre décisionnel « CAT devant une hématurie ». Quand elle est d'origine parenchymateuse (rénale), l'hématurie macroscopique est isolée, émise sans caillots, sans fièvre, sans douleurs lombaires. Cette présentation est aussi souvent observée dans les hématuries d'origine urologique. Le diagnostic étiologique doit donc prendre en compte d'autres éléments.
- Les signes en faveur d'une **origine parenchymateuse (habituellement glomérulaire)** sont :
 - la présence de cylindres ou d'hématies déformées ;
 - l'existence d'une protéinurie $> 0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ qui doit être mesurée après la fin de l'épisode d'hématurie macroscopique pour être interprétable ;
 - l'élévation de la créatininémie, ou plus précisément la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimée par la formule de Cockcroft et Gault ;
 - l'absence d'anomalie échographique.
- Les hématuries macroscopiques s'observent principalement dans les néphropathies glomérulaires :
 - néphropathie à dépôts d'IgA ;
 - glomérulonéphrites rapidement progressives avec prolifération extra-capillaire.

La réalisation d'une biopsie rénale est impérative et urgente chaque fois qu'il existe une altération récente du débit de filtration glomérulaire, en raison de la nécessité de traiter rapidement les causes de glomérulonéphrite proliférative extracapillaire.

2. Hématurie microscopique

- La conduite à tenir est schématisée dans l'arbre décisionnel « CAT devant une hématurie » (figure 1).
La validation de l'hématurie, dépistée à la bandelette « hémoglobine », doit être confirmée par l'examen cytologique urinaire quantitatif et impose également:
 - la **recherche d'antécédents**, personnels ou familiaux, d'affections urologiques ou néphrologiques;
 - un **examen clinique complet**, comportant une mesure de la pression artérielle;
 - l'analyse de la **cytologie urinaire qualitative** ;
 - le dosage de la **protéinurie des 24 heures** ou la mesure du **rappor protéine/ créatinine** urinaires;
 - le dosage de la **créatininémie** permettant l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG);
 - la réalisation d'une **échographie rénale** (avec un temps vésical après 50 ans ou en cas de facteurs de risque de tumeur de l'épithélium urinaire).
- Au terme de cette première enquête, le **diagnostic de néphropathie glomérulaire** peut être suspecté ou affirmé en cas d'anomalies urinaires qualitatives (cylindres hématiques, hématies déformées), de protéinurie $> 0,50 \text{ g}/24 \text{ heures}$, de diminution du DFG. Les étiologies les plus fréquentes sont la maladie de Berger et les maladies des membranes basales (syndrome d'Alport, maladie des membranes basales fines). La réalisation d'une biopsie rénale est habituelle en cas de maladie de Berger (valeur pronostique), et n'est pas indispensable dans les maladies des membranes basales.
- Cependant, la situation la plus fréquente au terme de l'enquête initiale est celle de l'**hématurie microscopique strictement isolée**. Celle-ci doit faire rechercher en premier lieu une tumeur de l'épithélium urinaire, surtout après 50 ans ou en présence de facteurs connus pour favoriser le développement de ces tumeurs (voir figure 1). L'enquête étiologique comporte:
 - un **examen cytopathologique** du sédiment urinaire;
 - une **fibroscopie vésicale**, avec éventuellement une ou des biopsies;
 - une **urographie intraveineuse**;
 - un **scanner rénal** avec opacification des voies urinaires (sa résolution pour les tumeurs des voies urinaires est inférieure à celle de l'urographie).
- En cas d'hématurie microscopique strictement isolée, si les investigations urologiques sont négatives, l'hypothèse diagnostique la plus vraisemblable est celle d'une néphropathie glomérulaire:
 - congénitale, affectant les membranes basales;
 - ou acquise, avec lésions glomérulaires discrètes (dans le cadre d'une forme bénigne de maladie de Berger, par exemple).

Dans ces cas, une surveillance annuelle clinique (pression artérielle) et biologique (protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire quantitative, créatininémie) est suffisante. Une biopsie rénale n'est indiquée qu'en cas de modification des paramètres urinaires ou sanguins, témoignant d'une aggravation possible de la néphropathie.

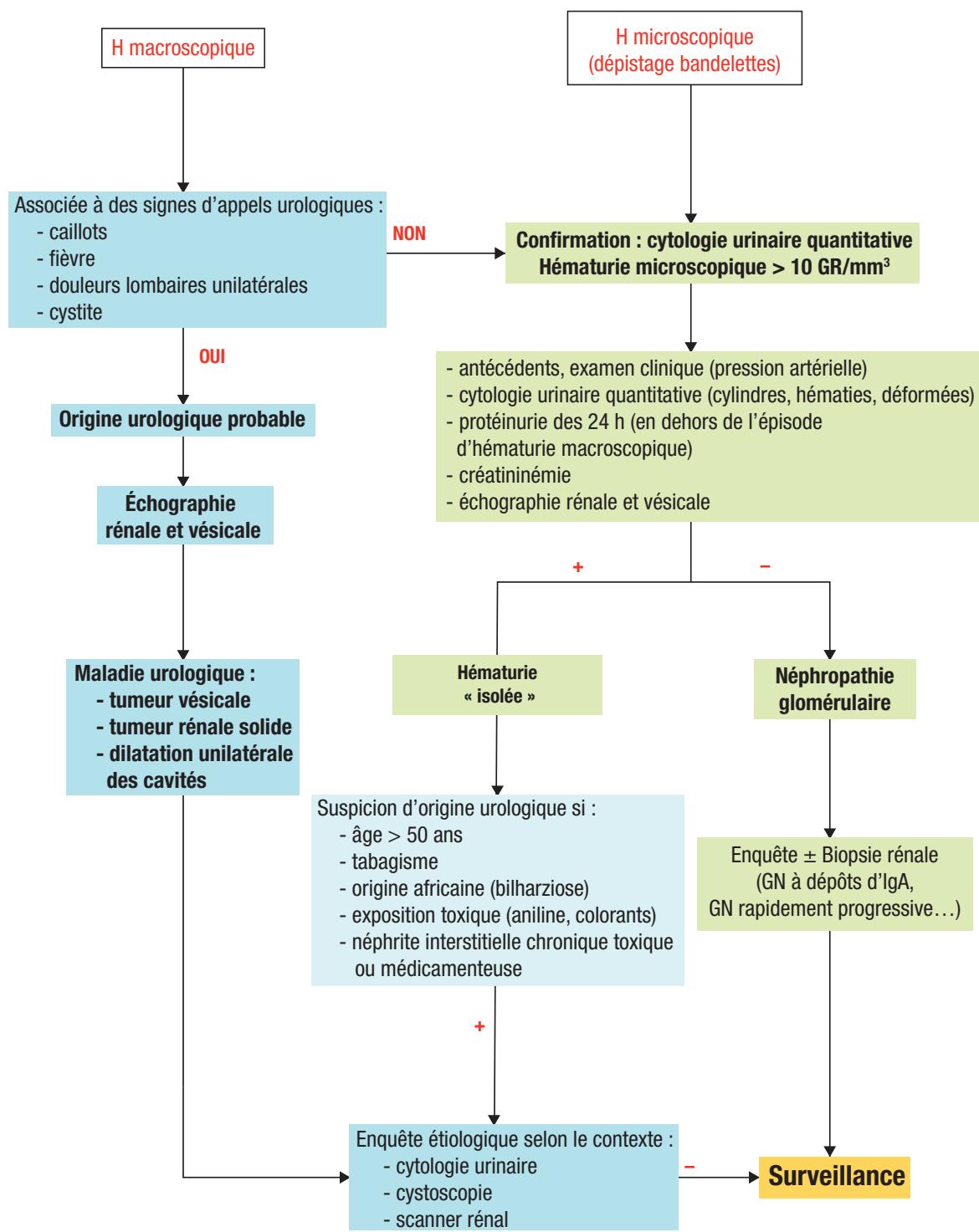


Figure 1. Arbre décisionnel – Conduite à tenir devant une hématurie

HÉMATURIE – ITEM 257

- ▶ **Q1.** Parmi les éléments sémiologiques suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) qui oriente(nt) vers une origine urologique devant une hématurie ?
 - A. La présence de caillots dans les urines
 - B. La présence de cylindres hématiques dans les urines
 - C. Une douleur lombaire unilatérale
 - D. La présence d'hématies déformées dans les urines
 - E. Une élévation de la créatinine plasmatique
- ▶ **Q2.** Une hématurie macroscopique peut être secondaire à:
 - A. Un surdosage en anticoagulant
 - B. Une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA
 - C. Une glomérulonéphrite extra-capillaire secondaire à une vascularite à ANCA
 - D. Un cancer de prostate
 - E. Une cystite
- ▶ **Q3.** L'examen cytologique quantitatif des urines doit être réalisé lorsque l'examen d'urine à la bandelette est positif afin d'éliminer une fausse hématurie. Une coloration rouge des urines peut être la conséquence :
 - A. D'une myoglobinurie
 - B. D'une lyzosymurie
 - C. D'une amylasurie
 - D. D'une porphyrie
 - E. De la prise de certains médicaments, notamment le métronidazole
- ▶ **Q4.** Devant une hématurie microscopique, découverte de façon fortuite à la bandelette, quels sont parmi les examens suivants celui ou ceux que vous prescrivez en première intention ?
 - A. Examen du sédiment urinaire
 - B. Cystoscopie
 - C. Échographie rénale
 - D. Dosage quantitatif de la protéinurie
 - E. Biopsie rénale
- ▶ **Q5.** On vous montre les résultats d'un homme de 30 ans : Hématies = 100/mm³, Leucocytes = 10/mm³, et protéinurie à 3 g/g de créatininurie. Quel est ou quels sont parmi le ou les diagnostics plausibles ?
 - A. Néphropathie à dépôts d'IgA
 - B. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes
 - C. Prostatite aiguë
 - D. Glomérulonéphrite rapidement progressive
 - E. Polykystose rénale

Item 254

SYNDROMES OËDÉMATEUX

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 254. Oëdèmes des membres inférieurs localisés ou généralisés

OBJECTIFS

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents
- Connaître les principes généraux du traitement symptomatique et de la surveillance

I. DÉFINITIONS – GÉNÉRALITÉS

- L'oëdème est défini comme l'accumulation visible ou palpable de fluide dans le tissu interstitiel.
- Il est nécessaire de différencier:
 - **les oëdèmes de cause locale**, par inflammation, insuffisance veineuse ou lymphatique;
 - **les oëdèmes généralisés** conséquence d'une positivité de la balance sodée et hydrique (hyperhydratation extracellulaire). Dans les formes les plus graves, on parle d'**une anasarque** (association d'oëdèmes généralisés et d'épanchements des séreuses pleurales ± péritonéale [ascite] ± péricardique).

II. OËDÈMES LOCALISÉS

A. Signes cliniques

- Ils se distinguent des oëdèmes généralisés par:
 - leur caractère parfois unilatéral ou asymétrique;
 - une moins bonne redistribution en fonction de la déclivité;
 - leur aspect parfois inflammatoire, dur, douloureux prenant moins bien le godet, voire cartonné;
 - l'existence éventuelle d'une dermite ocre, ou de signes de maladie post-phlébitique ou variqueuse associée.

B. Diagnostic des œdèmes localisés

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent des signes orientant vers :

- **Un obstacle veineux :**
 - thrombophlébite et ses séquelles;
 - maladie variqueuse.
 - La prise de certains médicaments : essentiellement inhibiteurs calciques de type dihydropyridine, AINS, oestroprogesteratifs, corticostéroïdes,
- **Un obstacle lymphatique :**
 - cancer (pelvien ou du sein) avec envahissement ganglionnaire;
 - filariose.
- **Une pathologie inflammatoire locale :**
 - infection cutanée type érysipèle;
 - algodystrophie;
 - piqûre d'insecte, traumatisme, allergie...
- Le myxoœdème de l'hypothyroïdie n'est pas un véritable œdème, la peau étant pâle, sèche, cireuse.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DES ŒDÈMES GÉNÉRALISÉS

A. Mécanismes généraux de la formation des œdèmes

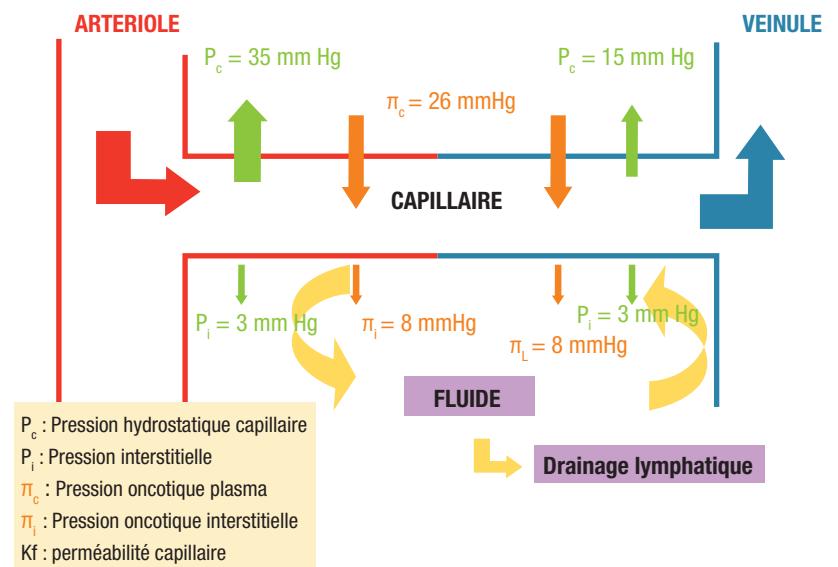
- La formation des œdèmes nécessite **deux étapes** :
 - une **altération de l'hémodynamique capillaire** qui favorise le passage des liquides depuis le secteur vasculaire vers l'interstitium;
 - la **rétention de sodium et d'eau** par les reins.

1. Altération de l'hémodynamique capillaire

- Différents facteurs favorisent la formation des œdèmes (figure 1) :
 - l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire (force de Starling) ;
 - la diminution de la pression oncotique plasmatische ;
 - l'augmentation de la perméabilité capillaire.
- L'œdème s'accumule dans les zones où la pression hydrostatique capillaire est maximale (zones déclives) et où la contre-pression des tissus interstitiels est minimale (orbite de l'œil).

FORCES DE STARLING

$$Qf = Kf \times Sf (P_c - \pi_c) - (P_i - \pi_i)$$



ŒDÈMES ET FORCES DE STARLING

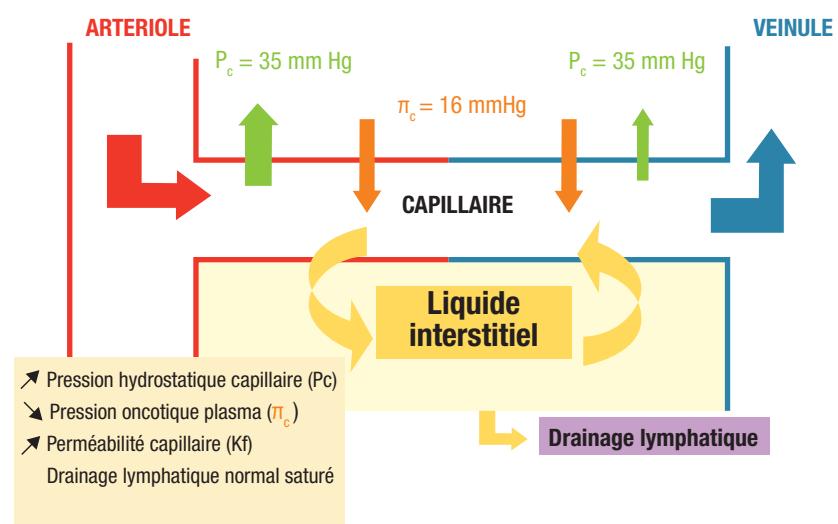


Figure 1.

2. Mécanismes de la rétention de sodium et d'eau

La quantité de sodium et non sa concentration, détermine le volume extracellulaire. La régulation du capital sodé de l'organisme est effectuée par les reins.

- Deux grands types de phénomènes peuvent être responsables de la formation des œdèmes :
 - **hypervolémie vraie: rétention primaire de sodium par le rein** au cours de l'insuffisance rénale;
 - **hypovolémie relative ou « efficace »** : insuffisance cardiaque droite ou globale, décompensation œdémato-ascitique de cirrhose, hypoalbuminémie en particulier du syndrome néphrotique.

Les mécano-récepteurs vasculaires sont sensibles aux variations du volume sanguin « efficace ». En fonction de la perception de celui-ci, les systèmes natriurétiques ou antinatriurétiques sont mis en jeu (tableau 1). Par exemple, au cours de l'insuffisance cardiaque, la diminution du débit cardiaque entraîne une diminution du flux sanguin rénal (baisse du volume sanguin « efficace ») activant les mécanismes responsables d'une rétention hydrosodée.

Tableau 1: **Systèmes de régulation du capital sodé**

Systèmes antinatriurétiques	Systèmes natriurétiques
<ul style="list-style-type: none"> • Système sympathique neuro-adrénergique • Système rénine angiotensine aldostérone • Endothélines • Hormone antidiurétique 	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs natriurétiques auriculaire et cérébral • Prostaglandine E₂ • Facteur de relaxation de l'endothélium (oxyde nitrique – NO)

B. Mécanismes spécifiques de la formation des œdèmes

1. Insuffisance rénale

- **Au cours de l'insuffisance rénale aiguë sévère oligo-anurique**, les œdèmes vont se constituer, parfois majorés par des apports excessifs de sodium et d'eau prescrits dans l'hypothèse d'une insuffisance rénale fonctionnelle.
- **Au cours de l'insuffisance rénale chronique**, la présence d'œdèmes francs peut se voir au stade pré-terminal, plus précocement dans les maladies glomérulaires et vasculaires. La régulation de la balance sodée et hydrique reste globalement assurée aux stades précédents.

2. Syndrome néphrotique et néphropathies glomérulaires

- **L'hypovolémie efficace** induite par le transfert d'eau et de sodium vers le secteur interstitiel du fait de la baisse de la pression oncotique intravasculaire n'est qu'un facteur contribuant à la rétention hydrosodée par le rein.
- Le mécanisme exact de la rétention primaire de sodium et d'eau n'est pas bien connu, mais il se caractérise par **un excès de réabsorption de sodium dans les segments distaux** du néphron, tube contourné distal et tube collecteur.
- Ceci explique l'intérêt de l'association d'un **diurétique à effet distal** comme les thiazidiques, l'amiloride ou les anti-aldostérones (en l'absence d'insuffisance rénale), à un diurétique agissant au niveau de l'anse de Henle dans la prise en charge du syndrome oedémateux.
- Les deux théories expliquant le mécanisme de la formation des œdèmes dans le syndrome néphrotique sont illustrées dans la figure 2.

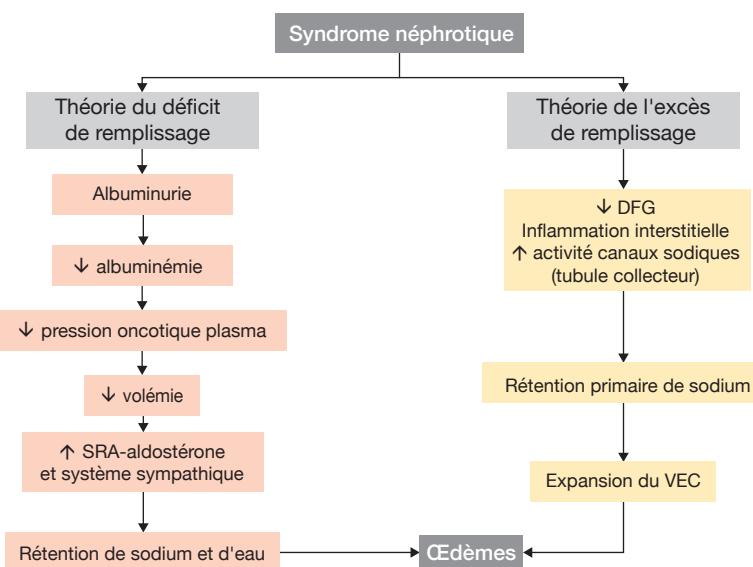


Figure 2. Mécanismes des œdèmes du syndrome néphrotique

Les deux théories expliquant la formation des œdèmes au cours du syndrome néphrotique :

1. Dans **la théorie du déficit de remplissage**, la baisse de la pression oncotique est à l'origine de l'hypovolémie, et de l'activation du système rénine-angiotensine aldostéron. **C'est la théorie à connaître**, même si elle n'est pas entièrement vérifiée.
2. Dans **la théorie de l'excès de remplissage**, un excès primaire de réabsorption distale du sodium serait responsable de la positivité du bilan de sodium. Cette théorie n'est pas prouvée non plus, elle permet de comprendre l'efficacité des diurétiques distaux type amiloride.

3. Insuffisance cardiaque

- L'hypovolémie efficace secondaire à **la diminution du débit cardiaque**, donc du débit sanguin rénal, stimule les systèmes antinatriurétiques responsables de la réabsorption du sodium et de l'eau.
- Si l'insuffisance cardiaque est **modérée**, l'augmentation de la volémie qui résulte de la balance sodée et hydrique **positive** peut améliorer la fonction cardiaque, en augmentant les pressions de remplissage (relation de Frank-Starling).
- Lorsque l'insuffisance cardiaque est **avancée**, l'augmentation de la volémie a au contraire une influence **négative** sur le débit cardiaque en augmentant précharge (avec **turgescence jugulaire**) et postcharge.
- Le mécanisme de la formation des œdèmes au cours de l'insuffisance cardiaque est détaillé dans la figure 3.

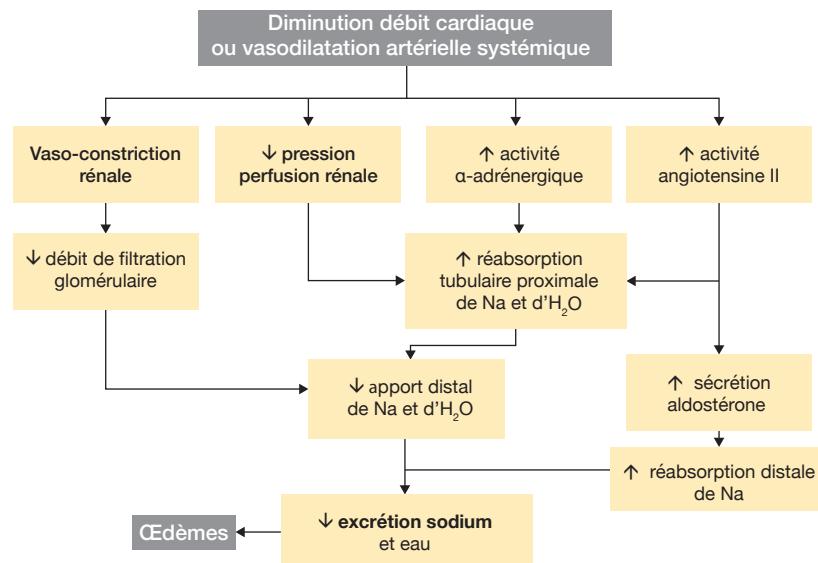


Figure 3. Mécanismes par lesquels l'hypovolémie efficace entraîne une baisse de l'excrétion rénale de sodium et d'eau.

4. Cirrhose hépatique

- La situation d'hypovolémie efficace résulte d'une **séquestration de sang dans le territoire splanchnique en amont du foie et une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle systémique** conduisant à l'activation des systèmes de réabsorption de l'eau et du sodium.
- L'hyperpression dans le territoire splanchnique contribue à l'apparition de l'**ascite**.

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES ŒDÈMES GÉNÉRALISÉS

A. Signes cliniques

- Ils sont francs lorsque la rétention hydrosodée est d'au moins **3 à 5 %** du poids du corps (soit 2,5 à 3 litres).
- Ils siègent dans les tissus sous-cutanés. Ils sont:
 - **bilatéraux et symétriques;**
 - **déclives:**
 - en orthostatisme **au niveau des membres inférieurs**, initialement des chevilles dont ils effacent le sillon rétro-malléolaire,
 - après une période d'alimentation prolongée, ils sont localisés préférentiellement au niveau des lombes. Chez les patients jeunes, il est fréquent d'observer, en particulier au lever, un œdème palpébral et péri-orbital,
 - **blancs, mous, indolores;**
 - **prenant le godet:** la pression du doigt contre la face interne du tibia laisse une dépression;
 - **cependant**, lorsque les œdèmes évoluent depuis plusieurs mois ou années, ils peuvent devenir durs et douloureux, avec des lésions cutanées cyanotiques de stase.

- L'inflation sodée et hydrique peut également entraîner **une anasarque** avec épanchements associés des séreuses :
 - épanchements pleuraux;
 - ascite surtout chez l'enfant;
 - exceptionnellement un épanchement péricardique.
- L'importance du syndrome oedémateux est évaluée au mieux par la quantification de la **prise de poids**, en l'absence de variation de la natrémie. La pesée régulière d'un patient est le meilleur paramètre permettant d'évaluer l'efficacité du traitement mis en place. Paradoxalement, ce paramètre physique fiable très simple et objectif est souvent difficile à obtenir, notamment chez les patients hospitalisés alités.

B. Signes biologiques

- Ils se résument à une **hémodilution** souvent modeste : **diminution de l'hématocrite et de la protidémie** à interpréter en fonction du contexte (syndrome néphrotique).
- Une **hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie)** peut être associée si la balance hydrique est plus positive que la balance sodée, contribuant alors à une prise de poids supplémentaire.
- Lorsqu'ils sont présents, les épanchements des séreuses sont des **transsudats** (concentration en protéines inférieure à 20 g/Litre).
- Dans la phase de **constitution** des œdèmes, **la natriurèse est effondrée**, inférieure à 20 mmol/jour, témoignant de l'incapacité des reins à négativer la balance sodée. À l'état d'équilibre, la natriurèse reflète les apports sodés. Elle augmente pendant quelques jours après l'institution ou l'augmentation des doses d'un traitement diurétique. À distance de toute modification des doses de diurétique, elle reflète à nouveau les apports sodés.

V. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT LA PRÉSENCE D'ŒDÈMES

A. Éliminer la contribution de facteurs locaux (cf. chapitre 2)

- Insuffisance veino-lymphatique.
- Inhibiteurs calciques de type dihydropyridine...

B. Diagnostic des œdèmes généralisés

1. Première orientation

- Quelques éléments fortement discriminants vont souvent rapidement orienter l'enquête étiologique.
 - turgescence jugulaire et reflux hépatojugulaire en faveur d'une insuffisance cardiaque droite ou globale;
 - ascite en faveur d'une décompensation œdémato-ascitique de cirrhose;
 - bandelette urinaire montrant une protéinurie abondante ou hypoprotidémie évoquant la possibilité d'une hypoalbuminémie de syndrome néphrotique;
 - élévation importante de la créatininémie en faveur d'une insuffisance rénale avancée.

2. Complément d'interrogatoire et d'examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique sont alors complétés en fonction des premiers éléments d'orientation :

- **En faveur d'une pathologie cardiaque :**
 - en plus de la turgescence jugulaire témoin de l'élévation de la pression veineuse centrale;
 - signes fonctionnels évocateurs d'insuffisance cardiaque gauche associée (dyspnée d'effort ou de repos), de pathologie potentiellement responsable d'insuffisance cardiaque (ischémie myocardique, pathologie valvulaire notamment mitrale ou aortique), de facteurs de risque d'athérosclérose;
 - épanchements pleuraux, principalement à droite;
 - association d'un œdème pulmonaire.
- **En faveur d'une pathologie hépatique :**
 - en plus de l'ascite;
 - intoxication éthylique;
 - hépatite virale chronique ou aiguë connue.
- **En faveur d'une insuffisance rénale :**
 - en plus d'une élévation de la créatininémie témoin d'une insuffisance rénale;
 - affection glomérulaire connue, hypertension artérielle;
 - protéinurie, hématurie (bandelette urinaire).
- **En faveur d'une hypoalbuminémie :**
 - Défaut de synthèse protéique:
 - anorexie ou carence d'apport, avec perte de poids et de masse musculaire, signes de Kwashiorkor (peau craquelée, décolorée, tombant en lambeaux, cheveux roux et cassants, apathie) ;
 - maladie digestive responsable d'une malabsorption sévère ;
 - maladie hépatique responsable d'une insuffisance hépatocellulaire.
 - Perte de protéine:
 - syndrome néphrotique connu (bandelette urinaire) ;
 - entéropathie exsudative, affection responsable de cachexie (cancer) ;
 - brûlures étendues.
- **En faveur d'œdèmes cycliques idiopathiques :**
 - nécessité d'avoir éliminé les pathologies cardiaques, hépatiques et rénales;
 - ils surviennent chez la femme en période d'activité génitale et se caractérisent par une prise de poids rapide en quelques jours ou durant la journée de 1,5 à 2 kg; ils sont de localisation déclive, et souvent liés au cycle menstruel. Ils sont accompagnés d'une oligurie.

3. Examens paracliniques

Ils visent selon le contexte à diagnostiquer une affection:

■ **Cardiaque:**

- échographie cardiaque documentant une diminution de la fraction d'éjection ± des troubles de la compliance;
- concentration du BNP ou NT-proBNP augmenté;
- électrocardiogramme;
- radiographie thoracique avec augmentation de l'index cardiothoracique et éventuelle surcharge alvéolaire.

■ **Hépatique:**

- albuminémie, taux de prothrombine ± dosage du facteur V, enzymes hépatiques;
- échographie hépatique et des voies biliaires.

■ **Rénale:**

- créatininémie et évaluation du débit de filtration glomérulaire;
- protéinurie (dépistage à la bandelette urinaire, dosage quantitatif et qualitatif), sédiment urinaire, protidémie, albuminémie;
- échographie des reins et des voies urinaires.

■ **Hypoalbuminémie:**

- anorexie, malabsorption : dénutrition avec diminution des concentrations des protéines nutritionnelles (préalbumine, transferrine);
- insuffisance hépato-cellulaire (TP et facteur V) ;
- diarrhée exsudative avec perte de protéines d'origine digestive;
- brûlures étendues;
- inflammation chronique.

C. Causes des œdèmes généralisés

Celles-ci sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Causes des œdèmes généralisés

Pathologies	Causes
Rein	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique • Insuffisance rénale aiguë (en particulier syndrome néphritique aigu d'une GNA) • Insuffisance rénale chronique surtout au stade pré-terminal (plus précoce si néphropathie glomérulaire)
Cœur	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque globale: cardiopathie ischémique, hypertensive, valvulaire, obstructive ou dilatée • Insuffisance cardiaque droite <ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance respiratoire chronique – Cœur pulmonaire chronique • Pathologie valvulaire et shunt gauche-droit
Foie	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrhose hépatique <ul style="list-style-type: none"> – Éthylisme – Hépatite chronique virale ou auto-immune – Atteinte hépatique d'origine métabolique
Hypoalbuminémie	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut d'apport protidique <ul style="list-style-type: none"> – Dénutrition <ul style="list-style-type: none"> ▶ carence d'apport ▶ Kwashiorkor, marasmus – Malabsorption <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gastrite atrophique ▶ Colite ulcéreuse • Défaut de synthèse <ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance hépatocellulaire • Perte excessive <ul style="list-style-type: none"> – rénale: syndrome néphrotique (néphropathie glomérulaire) – cutanée: brûlure étendue • Affection catabolisante (infection chronique, cancer...)
Pré-éclampsie	<ul style="list-style-type: none"> • HTA, protéinurie, insuffisance rénale au 3^e trimestre de la grossesse
Trouble de la perméabilité capillaire	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments • Œdèmes cycliques idiopathiques • Choc septique

V. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES ŒDÈMES GÉNÉRALISÉS ET SURVEILLANCE

A. Traitement

Le traitement des œdèmes associe celui de leur cause à des mesures symptomatiques, qui seules seront traitées ici.

L'ensemble des mesures symptomatiques vise à induire un bilan sodé (et éventuellement hydrique) **négatif**, par le biais de la restriction des apports et de l'augmentation de l'élimination.

1. Restriction des apports sodés

Un régime restreint en sel apportant **2 à 4 g de NaCl** doit être prescrit en première intention. Il pourra être élargi s'il entraîne une anorexie.

En l'absence de signes biologiques (hyponatrémie) ou cliniques d'hyperhydratation intracellulaire, il n'y a pas lieu de restreindre les apports hydriques.

2. Augmentation de l'élimination du sodium

- Les diurétiques agissant au niveau de **la branche ascendante de l'anse de Henle** ont l'effet natriurétique le plus puissant (cf. chapitre 4) :
 - le furosémide et le bumétanide sont utilisés à des doses d'autant plus importantes que la fonction rénale est altérée;
 - la forme injectable notamment en perfusion continue permet d'obtenir une natriurèse plus importante lorsque les œdèmes sont majeurs, ou résistants aux traitements *per os*;
 - les doses de furosémide utilisées vont de 20 à 500 mg par jour *per os* ou par voie intraveineuse. La voie veineuse permet de titrer progressivement la posologie du diurétique et nécessite des posologies 2 fois inférieures;
 - les doses de bumétanide vont de 1 à 10 mg par jour, les doses utilisées *per os* et par voie intraveineuse sont équivalentes.
- Les diurétiques d'action **distale** ont un effet **synergique** avec les diurétiques de l'anse :
 - la **spironolactone**, de par son effet anti-aldostérone, permet d'éviter l'hypokaliémie induite par les diurétiques de l'anse, en ayant un effet synergique sur la natriurèse. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère en raison du risque d'hyperkaliémie;
 - l'**amiloride** a également un effet synergique avec les diurétiques de l'anse sur la natriurèse, particulièrement au cours du syndrome néphrotique. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère en raison du risque d'hyperkaliémie;
 - les **thiazidiques** du type hydrochlorothiazide ont un effet synergique sur la natriurèse, mais également sur la kaliurèse. L'association diurétique de l'anse hydrochlorothiazide expose au risque d'hypokaliémie, mais elle est très efficace pour négativer la balance sodée, particulièrement chez les patients insuffisants cardiaques traités au long cours par diurétiques de l'anse.
- La perfusion d'albumine ou d'autres produits responsables d'une expansion volémique ont des indications très limitées (ponction d'ascite des cirrhoses).

B. Surveillance

1. Clinique

- La surveillance de l'efficacité du traitement diurétique repose sur des paramètres cliniques simples: poids (sous réserve de la stabilité de la natrémie), évolution des œdèmes.
- La surveillance de la tolérance comporte:
 - pouls, pression artérielle debout-couché à la recherche d'une hypotension artérielle orthostatique;
 - Il faut limiter la perte de poids à **moins d'1 kg/jour** chez les sujets à risque de développement d'une insuffisance rénale fonctionnelle, notamment les sujets âgés, les patients diabétiques ou néphrotiques et les patients insuffisants rénaux chroniques, d'autant plus qu'il existe une hypoalbuminémie limitant les transferts d'eau et de sodium du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire.

2. Biologie

- **La natriurèse des 24 h augmente dans les premiers jours suivants l'instauration ou l'augmentation de la dose des diurétiques.** En ambulatoire, à distance de toute modification de dose de diurétique, elle permet d'évaluer la qualité du suivi de la restriction sodée (17 mmol de natriurèse correspondent à 1 g de NaCl).
- L'apparition d'**effets secondaires** sera surveillée:
 - insuffisance rénale aiguë fonctionnelle: dosage de l'urée et de la créatinine sanguines ;
 - hémococoncentration: protidémie, hématocrite;
 - troubles ioniques: kaliémie (+++), natrémie.

Fiche flash

I. DÉFINITIONS

- ❑ Cœdèmes localisés favorisés par une cause locale (veino-lymphatique)
- ❑ Cœdèmes généralisés avec rétention hydrosodée perceptible cliniquement dans le tissu interstitiel.
- ❑ Anasarque: œdèmes généralisés avec épanchements des cavités séreuses pleurales et péritonéales (ascite).

II. PHYSIOPATHOLOGIE DES CŒDÈMES

- ❑ Altération de l'hémodynamique capillaire:
 - augmentation de la pression hydrostatique capillaire;
 - diminution de la pression oncotique plasmatique;
 - augmentation de la perméabilité capillaire.
- ❑ Rétention de sodium et d'eau par le rein:
 - hypervolémie vraie: rétention primaire de sodium par le rein au cours de l'insuffisance rénale;
 - hypovolémie relative ou « efficace » : insuffisance cardiaque droite ou globale, décompensation œdémato-ascitique de cirrhose, hypoalbuminémie en particulier du syndrome néphrotique.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES CŒDÈMES GÉNÉRALISÉS

- ❑ Signes cliniques:
 - si rétention hydrosodée > 3 % du poids du corps (soit 2 à 3 litres de VEC);
 - bilatéraux et symétriques; blancs, mous, indolores; déclives, prenant le godet;
 - anasarque;
 - poids (surveillance de l'efficacité du traitement).
- ❑ Signes biologiques associés aux œdèmes généralisés:
 - si hémodilution: diminution (modérée) de l'hématocrite et de la protidémie

IV. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE EN PRÉSENCE D'ŒDÈMES GÉNÉRALISÉS

- ❑ Insuffisance rénale: créatininémie.
- ❑ Syndrome néphrotique: protéinurie, albuminémie.
- ❑ Insuffisance cardiaque: droite ou globale: échographie cardiaque, BNP.
- ❑ Décompensation œdémato-ascitique (cirrhose éthylique ou virale): ascite, hypertension portale.
- ❑ Hypoalbuminémie (autre que syndrome néphrotique):
 - Anorexie et dénutrition.
 - Malabsorption.
 - Insuffisance hépato-cellulaire.
 - Diarrhée exsudative avec perte de protéines d'origine digestive.
 - Brûlures étendues.
 - Inflammation chronique.
- ❑ Cœdèmes cycliques idiopathiques.
- ❑ Grossesse: pré-éclampsie (HTA, œdèmes, 3^e trimestre).

V. TRAITEMENT DES CŒDÈMES GÉNÉRALISÉS

Principe: induire un bilan sodé négatif.

1. Restriction des apports sodés

- ❑ Régime désodé: 2 à 4 g de NaCl/j (observance vérifiée par la natriurèse des 24 h: 17 mmol de Na dans les urines = 1 g de Na).
- ❑ Si hyponatrémie ou insuffisance rénale avancée: restreindre aussi les apports hydriques.

2. Augmentation de l'élimination du sodium

- ❑ Diurétiques de l'anse (DA):
 - Furosémide et Bumétanide: dose augmentée si la fonction rénale est altérée;
 - IV si les œdèmes sont majeurs, ou résistants aux diurétiques *per os*:
 - furosémide: 20 à 500 mg PO ou IV (titration progressive) intérêt de la perfusion continue si résistance,
 - bumétanide: 1 à 12 mg, posologies *per os* et IV équivalentes.
- ❑ Diurétiques d'action distale = synergie avec les diurétiques de l'anse:
 - spironolactone et amiloride: (épargneurs de potassium, contre-indiqués si IR sévère);
 - thiazidique (hydrochlorothiazide) : si résistance au traitement par diurétique de l'anse au long cours.

3. Surveillance

- ❑ Contrôler l'efficacité du traitement diurétique: poids (sous réserve d'une stabilité de la natrémie), disparition des œdèmes.
- ❑ Déetecter les effets secondaires du traitement diurétique:
 - insuffisance rénale fonctionnelle: urée et créatinine sanguine;
 - hémococentration: protidémie, hématocrite;
 - troubles ioniques: kaliémie (+++), natrémie.

SYNDROMES OËDÉMATEUX – ITEM 254

- **Q1.** Parmi les situations suivantes, laquelle(lesquelles) est(sont) responsable(s) d'un syndrome oëdémateux généralisé ?
- A. Insuffisance cardiaque globale
 - B. Cirrhose décompensée
 - C. Hypothyroïdie
 - D. Syndrome néphrotique
 - E. Hypercorticisme
- **Q2.** Parmi les mécanismes suivants, lequel(lesquels) est(sont) impliqué(s) dans la formation des oëdèmes généralisés ?
- A. Hypertension artérielle sévère
 - B. Augmentation de la perméabilité capillaire
 - C. Diminution de la pression oncotique plasmatique
 - D. Maladie du collagène des parois vasculaires
 - E. Rétention rénale de sodium
- **Q3.** Parmi les signes biologiques suivants, lequel(lesquels) peut(peuvent) être observé(s) chez un patient avec oëdèmes généralisés avant tout traitement ?
- A. Protidémie = 50 g/L
 - B. Natrémie = 125 mmol/L
 - C. Natriurèse = 125 mmol/L
 - D. Uricémie = 580 µmol/L
 - E. Concentration de protéines dans le liquide pleural = 10 g/L
- **Q4.** Une hypo-albuminémie peut être secondaire à :
- A. Une anorexie
 - B. Des vomissements répétés
 - C. Une diarrhée exsudative
 - D. Une insuffisance cardiaque droite
 - E. La présence de brûlures étendues
- **Q5.** Quelle(s) est(sont) la(les) prescription(s) nécessaire(s) au traitement symptomatique des oëdèmes généralisés ?
- A. Restriction sodée (2 à 4 g de NaCl par jour) systématique
 - B. Restriction hydrique (500 mL d'eau par jour) systématique
 - C. Diurétiques de l'anse à doses d'autant plus importantes que la fonction rénale est altérée
 - D. En cas d'inefficacité du diurétique de l'anse l'adjonction d'un diurétique d'action distale doit être envisagée
 - E. Perfusion d'albumine 20 % en cas de syndrome néphrotique

Item 258

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 258. Néphropathie glomérulaire

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire
 - ➔ Savoir reconnaître un syndrome glomérulaire
 - ➔ Connaître les principales maladies générales et les principales maladies infectieuses virales et bactériennes pouvant se compliquer d'atteinte glomérulaire.
 - ➔ Argumenter les procédures diagnostiques et discuter les diagnostics étiologique et différentiel
 - Savoir expliquer au patient la réalisation d'une biopsie rénale et ses complications éventuelles
 - Savoir décrire l'histologie d'un glomérule normal et les différentes lésions histologiques glomérulaires élémentaires.
- Connaître les néphropathies glomérulaires les plus fréquentes (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, glomérulopathie extra-membraneuse, néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulonéphrites rapidement progressives), leurs étiologies et les principes de leurs traitements

Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM)

- ➔ Savoir diagnostiquer un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM).
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique en tenant compte de l'épidémiologie.
- ➔ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance.
 - Énoncer les principales thérapeutiques, leur mode d'action et leurs effets indésirables, le bénéfice attendu et les différentes modalités de réponse (cortico-sensibilité, cortico-dépendance, cortico-résistance) et justifier les choix d'une attitude thérapeutique.

- Décrire les modalités de la surveillance et les informations à donner au patient.

Glomérulopathie extramembraneuse (GEM)

- ➔ Savoir diagnostiquer une glomérulopathie extra-membraneuse.
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique en tenant compte de l'épidémiologie.

Néphropathie à IgA

- ➔ Savoir diagnostiquer une néphropathie à IgA.
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique (maladie de Berger, cirrhose, purpura rhumatoïde) et différentiel (GNA, Alport).
- ➔ Connaître les signes de gravité et le pronostic.

Glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)

- ➔ Savoir diagnostiquer une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).
 - Expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués.
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique et différentiel.
 - Savoir que la GNRP est une urgence diagnostique (PBR) et thérapeutique.
- ➔ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance.
 - Énoncer et principales thérapeutiques, leur mode d'action et leurs effets indésirables, le bénéfice attendu et justifier les choix d'une attitude thérapeutique.
 - Décrire les modalités de surveillance et les informations à donner au patient.

Les néphropathies glomérulaires ont une présentation et une évolution aiguë et/ou chronique. Elles sont parfois secondaires à une maladie générale (infection, maladie métabolique, maladie auto-immune...). L'atteinte rénale peut être isolée. Le diagnostic des néphropathies glomérulaires repose sur les données de l'histologie rénale analysées en microscopie optique et en immunofluorescence (présence de dépôts). Le pronostic, le traitement et la surveillance sont spécifiques à chacune des glomérulopathies.

I. DIAGNOSTIQUER UNE NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE

Le diagnostic de néphropathie glomérulaire repose sur l'identification du syndrome glomérulaire, et sur la recherche systématique d'une entité pathologique sous-jacente. Le diagnostic est souvent confirmé si besoin par une biopsie rénale.

A. Savoir reconnaître un syndrome glomérulaire

Une pathologie glomérulaire est évoquée devant l'un ou les deux signes suivants :

- **Protéinurie :**
 - dépistée par la bandelette
 - confirmée par le dosage (en g/g de créatininurie ou en mg/mmol de créatininurie ou en g/24 heures)
 - composée principalement d'albumine;
 - avec ou sans syndrome néphrotique (protéinurie ≥ 3 g/g ou 300 mg/mmol ou g/24 h, albuminémie < 30 g/L).
- **Hématurie :**
 - microscopique (hématurie $> 10/\text{mm}^3$ ou $10^4/\text{ml}$) +/- hématurie déformée ou cylindres hématiques;
 - macroscopique totale, indolore, sans caillots.
- Trois autres signes peuvent être associés :
 - **HTA**;
 - **œdèmes**;
 - **insuffisance rénale** : aiguë ou chronique.

La combinatoire de ces signes permet d'identifier différents syndromes glomérulaires (cf. tableau 1) qui permettent d'orienter le diagnostic, d'évaluer l'urgence et le risque de complications, et d'estimer le pronostic.

Tableau 1: Les syndromes glomérulaires

Syndrome	Signes	Atteinte rénale	Particularités
Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante	<ul style="list-style-type: none"> • Hématurie macroscopique récidivante • ± Hématurie microscopique entre les épisodes • ± Protéinurie • ± HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathie à IgA primitive (maladie de Berger), • Syndrome d'Alport 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de néphropathie à IgA, l'hématurie macroscopique peut être contemporaine d'épisodes infectieux ORL
Syndrome de glomérulonéphrite chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie • ± Hématurie, • ± HTA • ± Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les glomérulopathies chroniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Intérêt de la prise en charge précoce • Prévention de la progression de l'IRC
Syndrome néphrotique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie ≥ 3 g/24 h • Albuminémie < 30 g/L • ± Hématurie, • ± HTA • ± Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique idiopathique (LGM, HSF primitive), GEM, GN lupique, amylose, et néphropathie diabétique, GN membranoproliférative 	<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes, anasarque • Risque de thrombose • Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle
Syndrome néphritique aigu	<ul style="list-style-type: none"> • Tableau brutal, en quelques jours • Œdèmes, anasarque • HTA • Hématurie microscopique ou macroscopique • Protéinurie • IRA (modérée) • Oligurie 	<ul style="list-style-type: none"> • GN aiguë post-infectieuse (> 12 jours, après une infection non ou insuffisamment traitée par antibiotique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence en diminution • Infection bactérienne récente • Hypocomplémentémie +++
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale rapidement progressive • Protéinurie • Hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyangéite microscopique • Granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener) • Maladie de Goodpasture • Ou toute autre GN proliférative extra-capillaire (dont lupus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes extra-rénaux, • Vascularite +++ • Immunologie • Urgence • PBR indispensable • Pronostic vital et rénal en jeu

B. Connaître les principales maladies générales et les principales maladies infectieuses virales et bactériennes pouvant se compliquer d'atteinte glomérulaire

Elles doivent être recherchées de façon systématique devant tout signe d'atteinte glomérulaire. L'interrogatoire, l'examen clinique (tableau 2) et les examens biologiques (tableau 2 et tableau 3) peuvent orienter le diagnostic.

Tableau 2 : Principales entités pathologiques pouvant se compliquer de néphropathies glomérulaires

Entités pathologiques		Atteintes ou signes extrarénaux, ou anomalies biologiques	Atteinte rénale
Infections bactériennes	Aigües	Angine, infection cutanée, endocardite, arthrite	GN aiguë post-infectieuse, Néphropathie à IgA (maladie de Berger),
	Chroniques	Endocardite d'Osler, ostéomyélite, tuberculose, lèpre	<ul style="list-style-type: none"> GN avec prolifération endo ± extracapillaire des infections bactériennes chroniques, Amylose AA
Infections virales	VIH	SIDA	HIVAN
	Hépatite B	PCR positive	GEM
	Hépatite C	<ul style="list-style-type: none"> PCR positive Vascularite des artères de petit calibre (purpura vasculaire, livedo...) 	Rein de cryoglobulinémie, voire GEM
Maladies métaboliques	Diabète	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathie diabétique, rétinopathie diabétique 	Néphropathie diabétique
Maladies systémiques	Vascularites	<ul style="list-style-type: none"> Altération de l'état général, myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, livedo, hémorragie alvéolaire (dyspnée, hémoptysie), hémorragie digestive, épistaxis, rhinite croûteuse, sinusite, signes neurologiques (centraux ou périphériques), uvéite, épisclérite ANCA (polyangéite microscopique et granulomateuse avec polyangéite), Anti-MBG (maladie de Goodpasture) 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de GNRP compliquant : Polyangéite microscopique Granulomatose avec micropoly angéite (ex-Wegener) Maladie de Goodpasture Purpura rhumatoïde Vascularite infectieuse avec GN infectieuse
		Cf. chapitre lupus	GN lupique classes I, II, III, IV, V (GEM)
	Maladies inflammatoires chroniques (PR, spondylarthropathies, maladie périodique...), MICI	<ul style="list-style-type: none"> Signes articulaires, digestifs... 	<ul style="list-style-type: none"> Amylose AA Néphropathie à IgA
Gammapathies monoclonales	Myélome, gammathie monoclonale à signification rénale	Cf. chapitre atteintes rénales du myélome et amylose AL	Syndrome néphrotique ± insuffisance rénale, Amylose AL ou autres maladies à dépôts d'immunoglobulines (Randall)
Maladies génétiques		Antécédents familiaux, surdité, lenticône	Syndrome d'Alport

HIVAN = Néphropathie associée au virus HIV ; MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ;

Tableau 3 : Tests biologiques utiles au diagnostic (prescrits en fonction des conclusions cliniques)

- Anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natifs: lupus
- Complément sérique CH50 et fractions C3, C4: GN post-infectieuses, lupus, cryoglobulinémie
- Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : vascularites
- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) : maladie de Goodpasture
- Cryoglobulinémie et sérologie hépatite C : rein de cryoglobulinémie
- Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires et dosage spécifique des chaînes légères d'Ig sérique : amylose AL ou autre maladie à dépôts d'immunoglobulines (Randall)
- Anticorps anti-PLA2R : GEM primitive
- Sérologies virales (VHB, VHC, HIV)

C. Diagnostic histologique (la biopsie rénale)

1. La ponction-biopsie rénale (PBR)

■ Indications de la biopsie rénale :

- devant un syndrome de néphropathie glomérulaire ;
- à l'exception des quatre cas suivants où la PBR n'est pas réalisée:
 - syndrome néphrotique pur chez un enfant âgé de 1 à 10 ans,
 - rétinopathie diabétique au fond d'œil sans hématurie chez un patient ayant un diabète connu
 - amylose documentée sur une biopsie non rénale (glandes salivaires),
 - glomérulopathie héréditaire déjà documentée dans la famille.

■ Intérêt : il est triple :

- intérêt diagnostique : le type histologique oriente l'enquête étiologique ;
- intérêt thérapeutique : certaines néphropathies glomérulaires relèvent d'un traitement étiopathogénique ;
- intérêt pronostique (importance de la fibrose, sévérité des lésions vasculaires...).

■ Modalités :

Information du patient sur les bénéfices et les risques de la procédure

- Effectuer une détermination du groupe sanguin et RAI
 - Rechercher une contre-indication
 - Hospitalisation indispensable :
- Biopsie percutanée sous contrôle échographique ;
- Après anesthésie locale ;
- 2 prélèvements pour étude en microscopie optique et en immunofluorescence, parfois un prélèvement supplémentaire pour la microscopie électronique (suspicion de syndrome d'Alport, de maladie de dépôts d'immunoglobulines).

■ Complications :

- Aiguës
 - hématome péri-rénal : douleur ;
 - hématome intra-rénal : hématurie macroscopique (1 à 10 %), caillots, colique néphrétique ou rétention d'urine ;
 - hématome rétro-péritonéal (0,5 à 1 %) : syndrome hémorragique (risque de choc hémorragique)
 - prise en charge nécessitant parfois une embolisation, voire exceptionnellement une néphrectomie d'hémostase.
- Chronique : fistule artério-veineuse (0,1 à 0,5 %), risque de rupture, souffle, HTA.

■ Contre-indications:

- rein unique;
- HTA mal contrôlée (contre-indication jusqu'au contrôle de l'HTA);
- anomalies anatomiques (kystes multiples, rein en fer à cheval, suspicion de périartérite noueuse...);
- pyélonéphrite aiguë (contre-indication temporaire);
- troubles de la coagulation: interrogatoire +++, NFS (anémie, thrombopénie), TP, TCA, étude de l'hémostase primaire. Les antiagrégants plaquettaires sont arrêtés: aspirine 5 jours, clopidogrel 10 jours avant le geste. En cas de trouble de l'hémostase, envisager une PBR par voie transjugulaire.

2. Histologie du glomérule normal

- La structure du glomérule est représentée dans la figure 1.
- Il existe 3 types de cellules glomérulaires:
 - les cellules épithéliales:
 - cellules épithéliales pariétales: elles tapissent la capsule de Bowman,
 - cellules épithéliales viscérales (ou podocytes) : elles sont en contact avec le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG) par l'intermédiaire d'extensions cellulaires appelées pédicelles;
 - les cellules endothéliales: elles sont fenestrées et constituent la paroi du capillaire glomérulaire. Elles reposent sur le versant interne de la MBG;
 - les cellules mésangiales: elles sont présentes dans le mésangium qui est un tissu de soutien. Elles élaborent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire et sont capables de se contracter, modulant ainsi la surface de filtration glomérulaire.
- La membrane basale glomérulaire à l'interface des cellules endothéliales et des podocytes.
- La barrière de filtration est donc constituée:
 - sur son versant dit interne par la cellule endothéliale;
 - par la membrane basale glomérulaire;
 - et sur le versant dit externe par le podocyte et ses pédicelles reliés les uns aux autres par les diaphragmes de fente.

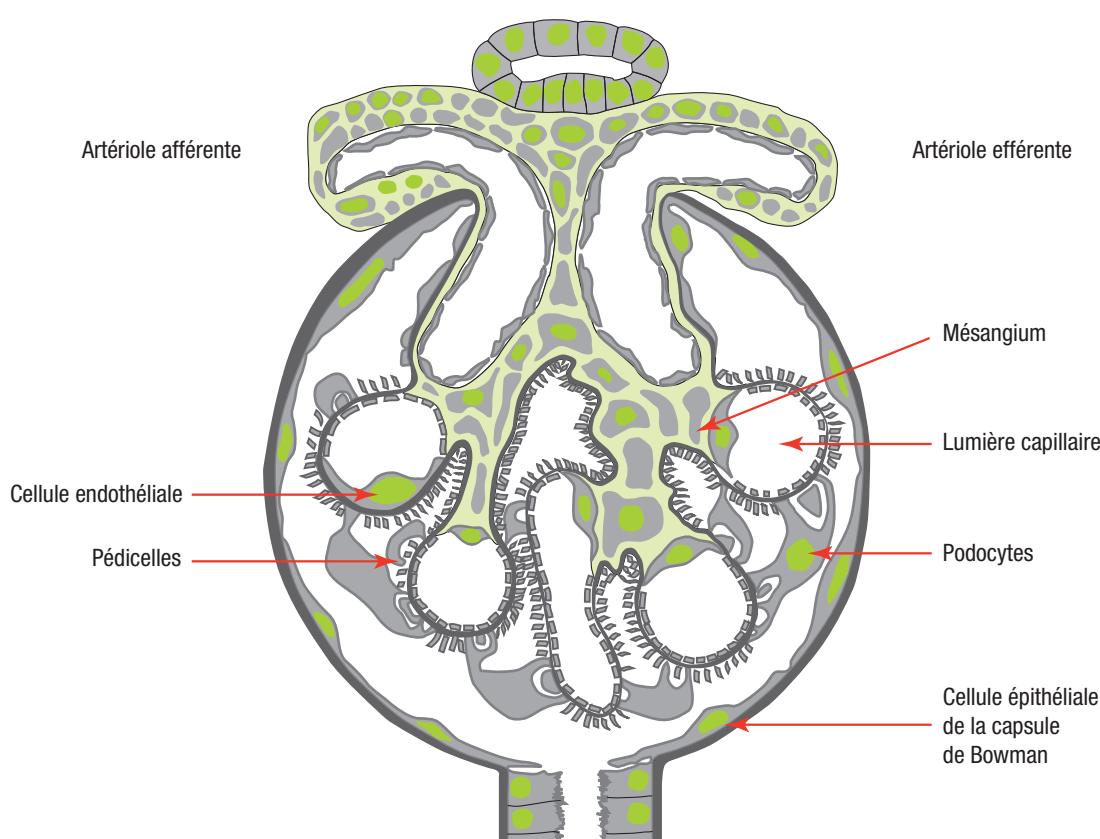


Figure 1. Glomérule

- Trois techniques d'étude du glomérule sont utilisées :
 - l'histologie « standard » au **microscope optique** (voir planche couleur) ; utilisant les colorations PAS, trichrome et argentique ;
 - l'examen par **immunofluorescence** utilisant des anticorps dirigés contre les IgG, les IgA, les IgM, le C3, le C1q, les chaînes légères d'immunoglobulines kappa et lambda, et la fibrine ;
 - l'examen en **microscopie électronique** qui permet d'étudier la structure de la membrane basale glomérulaire (syndrome d'Alport...), des podocytes et des dépôts.

3. Les lésions glomérulaires élémentaires

- Selon leur étendue, les lésions observées peuvent être :
 - **segmentaires** (une partie du glomérule) ou **globales** (tout le glomérule) ;
 - **focales** (quelques glomérules) ou **diffuses** (tous les glomérules).
- D'une manière très schématique, les lésions glomérulaires **élémentaires** sont au nombre de 4.
 - a. **La prolifération cellulaire** : tous les types cellulaires présents peuvent être concernés. Les corrélations anatomo-cliniques sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4: Prolifération cellulaire

Dénomination	Type cellulaire	Traduction clinique
Prolifération mésangiale	Cellules mésangiales	Atteinte rénale peu sévère lorsqu'isolée, observée au cours de nombreuses pathologies aiguës ou chroniques
Prolifération endocapillaire	Cellules endothéliales, et infiltration par des polynucléaires et monocytes	Atteinte inflammatoire aiguë (exemple GNA) avec insuffisance rénale modérée inconstante
Prolifération extracapillaire	Cellules épithéliales pariétales	Insuffisance rénale aiguë, par exemple au cours des glomérulonéphrites rapidement progressives (à croissants)

- b. **La sclérose** (ou fibrose) : c'est l'accumulation cicatricielle d'un matériel de nature collagénique remplaçant la totalité du glomérule détruit (glomérule scléreux dit « en pain à cacheter ») ou une partie du glomérule détruit (sclérose segmentaire).
- c. **Les dépôts d'immunoglobulines** (IgG, IgM, IgA) ou de complément. Le tableau 5 résume les différentes localisations possibles.

Tableau 5: Les dépôts d'immunoglobulines

Dénomination	Localisation des dépôts
Mésangiaux	Au sein du mésangium
Endomembraneux	Espace sous endothérial (versant interne de la MBG)
Intramembraneux	Dans la membrane basale glomérulaire
Extramembraneux	Au contact des podocytes (versant externe de la MBG)

d. Autres dépôts

- Ils sont constitués:
 - de dépôts **hyalins** (hyalinoses segmentaires et focales);
 - de dépôts **amyloïdes** (chaines d'Ig: amylose AL, SAA: amylose AA);
 - de **protéines** et de **matrice** extracellulaires **glycosylées** (diabète).
- L'analyse des lésions élémentaires permet de faire le diagnostic histologique de la néphropathie glomérulaire (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Principaux diagnostics histologiques des néphropathies glomérulaires

Maladie ou syndrome	Prolifération	Dépôts
Lésions glomérulaires minimes	Non	Non
Hyalinose segmentaire et focale	Non	Hyalins, segmentaires, IgM
Glomérulopathie extra-membraneuse	Non	IgG et C3 sur le versant externe de la MBG, aspect granuleux (extramembraneux)
Amylose	Non	Dépôts <ul style="list-style-type: none"> • amyloïdes de SAA dans l'amylose AA, • monotypiques de chaînes d'immunoglobuline dans l'amylose AL
Néphropathie diabétique	Non	Accumulation de matrice extracellulaire glycosylée
Néphropathie à IgA	Mésangiale ± endocapillaire ± extracapillaire	IgA et C3 mésangiaux ± endocapillaires
Lupus	Extracapillaire ± endocapillaire ± mésangiale	Dépôts d'IgG, IgA voire IgM, C3 et C1q +++ Mésangiaux ± capillaires ± extramembraneux selon la classe (cf. chapitre lupus)
Glomérulonéphrite compliquant les infections bactériennes	Endocapillaire ± mésangiale ± extracapillaire	Dépôts de C3 et IgG voire IgA et IgM
Glomérulonéphrites des vascularites associées aux ANCA	Extracapillaire	Non
Maladie de Goodpasture	Extracapillaire	Dépôts d'IgG linéaires le long de la MBG

II. PRINCIPALES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

A. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (syndrome néphrotique idiopathique)

- Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM), anciennement appelé néphrose lipoïdique appartient, avec la hyalinose segmentaire et focale primitive à une entité appelée syndrome néphrotique idiopathique.
- Épidémiologie
 - principale cause de syndrome néphrotique chez l'enfant (90 % des causes de syndrome néphrotique avant l'âge de 8 ans);
 - beaucoup plus rare chez l'adulte (10 % des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte);
 - prédominance masculine.
- Tableau clinique :
 - les principaux signes sont :
 - un début **brutal**, parfois après un épisode infectieux ou contact avec un allergène sur un terrain atopique,
 - un syndrome néphrotique le plus souvent **pur** (absence d'hématurie, d'HTA et d'insuffisance rénale),
 - des douleurs abdominales fréquentes chez l'enfant,
 - la présence de complications associées : thrombose, infections.

■ Diagnostic:

- le diagnostic de certitude est histologique, mais chez l'enfant, **la biopsie rénale n'est pas réalisée si les critères suivants sont réunis:**
 - syndrome néphrotique pur,
 - **âge entre 1 et 10 ans**
 - **syndrome néphrotique corticosensible,**
 - absence d'antécédent familial de néphropathie,
 - absence de signes extrarénaux,
 - complément sérique normal;
- si elle est réalisée, la biopsie montre des glomérules **optiquement normaux, sans dépôts.** La microscopie électronique montre une rétraction et une fusion des pieds des podocytes;
- chez l'enfant comme chez l'adulte, il existe des formes de passage:
 - **entre** LGM telle qu'elle est décrite ici,
 - et **hyalinose segmentaire et focale** (HSF). Dans cette forme le syndrome néphrotique est volontiers impur avec HTA, et parfois insuffisance rénale progressive. La lésion histologique d'HSF au cours du syndrome néphrotique idiopathique traduit une maladie plus sévère, et un risque de moins bonne réponse au traitement par corticoïdes
- Pour affirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique, il faut éliminer un syndrome néphrotique à LGM secondaire: AINS, interféron, maladie de Hodgkin et rares lymphomes non hodgkiens.

■ Traitement

Le traitement repose sur le traitement symptomatique et la corticothérapie.

- Le **traitement symptomatique** est celui du syndrome néphrotique: cf. chapitre syndrome néphrotique (Item n° 256).

+ **Rappel:** traitement quelle que soit la cause

- objectifs PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/j;
- moyens: régime limité en sel (6 g/j), utilisation de bloqueurs du système rénine angiotensine: IEC, ou ARA2 si intolérance aux IEC si le syndrome néphrotique persiste

- La **corticothérapie** se prescrit selon le schéma suivant:

Chez l'enfant:

- Prednisone: 60 mg/m²/jour (ou 2 mg/kg/j maximum 60 mg/j) pendant 4 semaines
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux, et diminué progressivement sur une durée de 3-4 mois de 15 mg/m² tous les 15 jours).
- La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de 4,5 mois

Chez l'adulte:

- Prednisone: 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j, maximum 16 semaines) à poursuivre 1 mois après la rémission puis diminution lente sur 6 mois.

- **Traitements adjutants de la corticothérapie:**

- restriction sodée,
- régime pauvre en sucres,
- supplémentation en calcium et vitamine D,
- supplémentation en potassium en fonction de la kaliémie,
- protection gastrique.

■ Pronostic

1^{er} cas de figure :

➤ **corticosensibilité** (80 à 90 % des cas) :

- Dans 50 % des cas, les patients rechutent. Cela nécessite à chaque fois une reprise de la corticothérapie.

2^e cas de figure :

➤ **corticodépendance** :

- rechute survenant lors de la diminution de la corticothérapie ou dans les mois qui suivent son arrêt (trois mois chez l'enfant, deux mois chez l'adulte) ;
- cette situation nécessite souvent l'adjonction d'un immunosupresseur ou immunomodulateur (tableau 7).

3^e cas de figure :

➤ **corticorésistance** (non réponse au traitement, 10 % des cas)

- la non-réponse aux stéroïdes à dose maximale au-delà de 4 semaines chez l'enfant (et après administration de 3 bolus de Solumédrol) ou 8 à 12 semaines chez l'adulte, définit la corticorésistance. Elle est plus fréquente que chez l'enfant (20 % des cas).
- Chez l'enfant, elle nécessite la réalisation d'une biopsie rénale
- elle nécessite l'adjonction d'un immunosupresseur ou immunomodulateur (tableau 7).
- l'évolution se fait alors dans 50 % des cas vers l'insuffisance rénale chronique terminale à 5 ans.

Tableau 7 : Traitement des formes corticodépendantes ou à rechutes multiples

Traitement	Risque
Corticothérapie prolongée (à prendre toutes les 48 heures)	Retard de croissance +++ Autres complications de la corticothérapie
Ciclosporine (efficacité voisine de 50 %)	Néphrotoxicité Hypertension artérielle
Mycophénolate mofétyl	Cytopénie Infections
Rituximab (anti-CD20)	Infections

Les indications du cyclophosphamide ou du chloraminophène sont actuellement exceptionnelles.

B. La glomérulopathie extra-membraneuse

■ Épidémiologie :

- **première cause** de syndrome néphrotique chez l'adulte (40 % des cas) en dehors de la néphropathie diabétique ;
- encore plus fréquente après l'âge de 60 ans ;
- rare chez l'enfant (< 5 % des cas) ;
- prédominance masculine.

■ Tableau clinique :

- dans plus de 85 % des cas, il existe un **syndrome néphrotique** ;
- le syndrome néphrotique est le plus souvent **impur** :
 - avec hématurie microscopique (dans 40 % des cas),
 - avec HTA et insuffisance rénale chronique (dans 30 % des cas) ;

- la GEM peut être:
 - **primitive** (85 % des cas). Elle correspond à la présence de dépôts extramembraneux d'IgG ciblant un antigène podocytaire : le récepteur de la phospholipase A₂ (PLA2-R). La recherche d'**anticorps circulants anti-PLA2-R** doit être systématique (un résultat positif permet d'évoquer le diagnostic de GEM avant même le résultat de la PBR). Récemment, un second antigène-cible a été découvert : certains patients ont des anticorps dirigés contre le récepteur THSD7 (thrombospondin-type A domain).
 - ou **secondaire** (15 % des cas). Le tableau 8 résume les principales causes de GEM secondaires.

Tableau 8 : Causes des GEM secondaires

Cancers solides	<ul style="list-style-type: none"> • Surtout si âge > 50 ans • Cancers pulmonaires, mammaires, coliques, mélanomes
Lupus érythémateux disséminé	<ul style="list-style-type: none"> • Femme de 20 à 55 ans
Autres maladies auto-immunes	<ul style="list-style-type: none"> • Sjögren, thyroïdite...
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • Causes classiques mais rares ++ [hépatite B (et C), syphilis, lèpre, filariose, <i>Plasmodium malariae</i>]
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • AINS

■ Diagnostic

Il repose sur la **biopsie rénale** (voir figure 2) qui montre :

- en microscopie optique :
 - une absence de prolifération cellulaire,
 - une MBG normale ou épaisse et spiculée sur son versant externe;
- en immunofluorescence : **dépôts extramembraneux** granuleux (= sur le versant externe de la MBG, aux pieds des podocytes) constitués d'IgG et de C₃.
- Complication spécifique : en plus des complications liées au syndrome néphrotique (Item 256), la thrombose des veines rénales est une complication particulièrement fréquente au cours des GEM.
- Pronostic et traitement :
 - L'évolution des GEM primitives est **variable**, mais **souvent favorable** :
 - **25 % des cas** : rémission spontanée;
 - **50 % des cas** : rémission partielle avec persistance d'une protéinurie
 - **25 % des cas** : insuffisance rénale chronique lentement progressive.
 - le traitement est d'abord **symptomatique** et **anti-protéinurique** (Item 256). Certaines formes primitives avec syndrome néphrotique persistant à 6 mois d'évolution et/ou insuffisance rénale font discuter en milieu spécialisé un traitement immunosupresseur (Rituximab).
- Le traitement des GEM secondaires est basé sur le traitement ou l'éradication de leur cause.

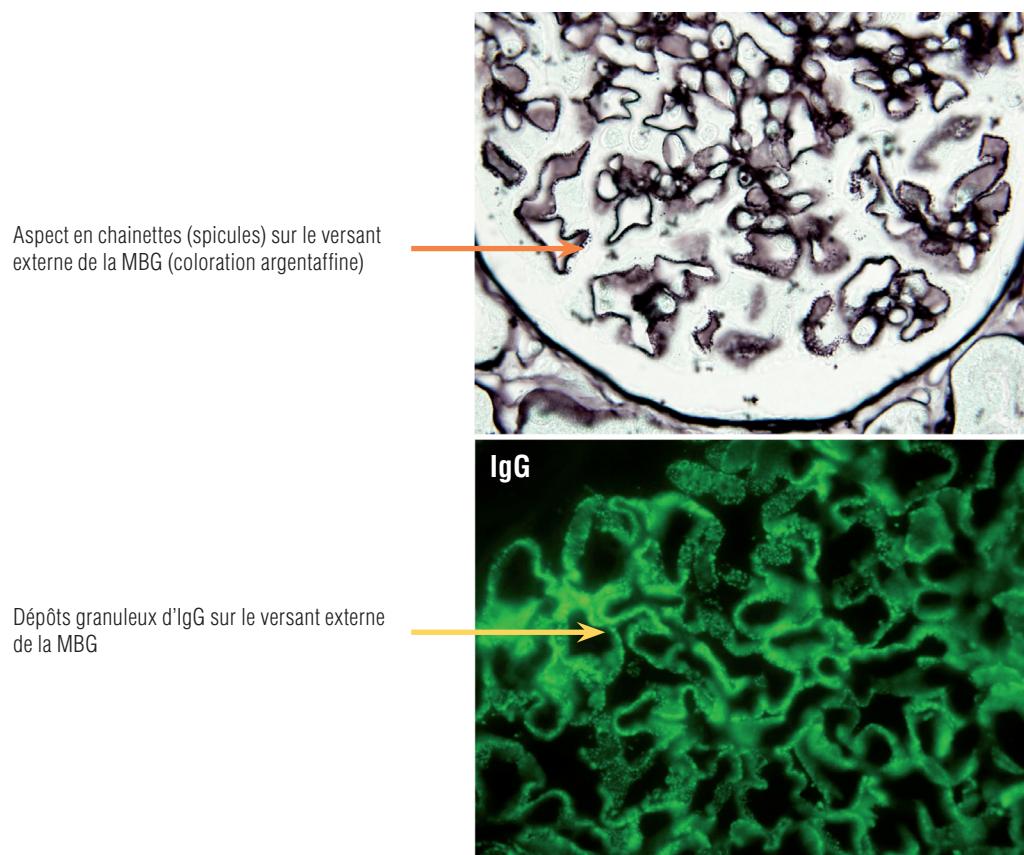


Figure 2. Glomérulopathie extramembraneuse

C. La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA

La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA primitive est appelée maladie de Berger, du nom de son découvreur. Le terme de « Néphropathie à IgA » est maintenant le plus utilisé.

■ Épidémiologie :

- la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives observées dans le monde.
- la prévalence dans la population générale est de **1,5 % habitants** pour les formes symptomatiques
- il s'agit de la 5^e cause de mise en dialyse en France
- elle touche essentiellement **l'adulte jeune**, avec une prédominance masculine.
- la physiopathologie est mal connue. La moitié des patients ont une augmentation des IgA sériques et la plupart des patients présentent des IgA hypoglycosylées. Ces IgA forment des complexes immuns se déposant dans les glomérules.

■ Tableau clinique

Tous les syndromes glomérulaires sont possibles, mais la présentation est dominée par **l'hématurie**:

- **Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante**, sans caillots ni douleurs, survenant typiquement dans les 48 h d'un épisode infectieux ORL;
- **Syndrome de glomérulonéphrite chronique** (protéinurie, HTA, insuffisance rénale chronique);
- **Hématurie microscopique isolée et asymptomatique**, généralement découverte lors d'un examen systématique (médecine du travail...);
- Les autres présentations possibles sont :
 - syndrome néphrotique impur avec hématurie et HTA,
 - syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Le complément sérique est normal.

■ Diagnostic

Il repose sur la **biopsie rénale** (voir figure 3) qui met en évidence :

- des lésions mésangiales (hypertrophie de la matrice mésangiale volontiers segmentaire, parfois associée à une prolifération cellulaire mésangiale), \pm prolifération endocapillaire, \pm prolifération extracapillaire selon les présentations cliniques,
- des dépôts mésangiaux \pm endocapillaires d'IgA et de C_3 .

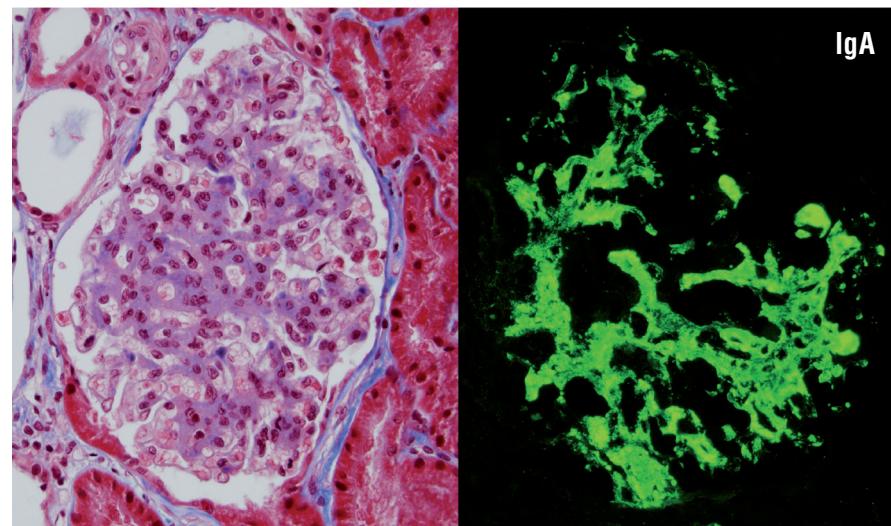


Figure 3. Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA

■ Diagnostic différentiel de la néphropathie à IgA primitive

- Néphropathie à IgA secondaire associée :

- à la cirrhose
- aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- aux spondylarthropathies
- à certaines pathologies cutanées (ex: dermatose bulleuse)

- Néphropathie à IgA du purpura rhumatoïde

- Présence de signes extra-rénaux : myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, douleurs abdominales,
- L'atteinte rénale n'est pas constante mais doit être systématiquement recherchée (recherche d'hématurie, de protéinurie et d'insuffisance rénale). Elle peut être sévère : syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive correspondant à une glomérulonéphrite avec une prolifération endo- et extracapillaire et des dépôts d'IgA mésangiaux et endomembraneux.
- Les formes les plus sévères (atteintes rénales sévères, et digestives) nécessitent une corticothérapie à forte dose.

■ Pronostic et traitement de la néphropathie à IgA primitive

- le pronostic de la néphropathie à IgA est **très variable**. En règle, la maladie progresse **très lentement**;

- 20 à 30 % des patients développent une insuffisance rénale terminale dans les 20 ans qui suivent le diagnostic;

- les **facteurs de mauvais pronostic** sont :

- **cliniques** :
 - stade de l'insuffisance rénale au diagnostic,
 - sévérité de l'HTA,
 - importance de la protéinurie,
 - sexe masculin;

- **histologiques :**
 - sévérité de la prolifération glomérulaire (mésangiales, endocapillaire, extracapillaire),
 - sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle,
 - lésions vasculaires;
- il n'y a à ce jour **aucun traitement codifié**:
 - traitement **symptomatique et néphroprotecteur +++**,
 - **les corticoïdes sont discutés en milieu spécialisé**, voire les immuno-supresseurs dans certaines formes graves.
- au stade d'insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale doit être proposée. La récidive histologique sur le greffon est fréquente, en général non responsable de la perte du greffon.

D. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP)

- **Définitions des GNRP** : insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) avec hématurie (parfois macroscopique) et protéinurie.
- **Le diagnostic de sa cause est fait par la biopsie rénale** qui montre une **glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire**. La biopsie met en évidence des « **croissants extra-capillaires** » (prolifération de cellules épithéliales dans la chambre urinaire, avec afflux de cellules inflammatoires et dépôts de fibrine traduisant la nécrose de la paroi du capillaire glomérulaire). (cf. tableau 9). La biopsie rénale, outre son intérêt diagnostique, a un intérêt pronostique : plus les lésions chroniques (cicatrices fibreuses) sont importantes plus le pronostic rénal est altéré.
- La biopsie rénale doit être réalisée de façon urgente ++.

Tableau 9 : Classification et causes des GNRP

	Topographie des dépôts glomérulaires en immunofluorescence	Causes	Tests biologiques utiles au diagnostic
Type 1 : Dépôts d'anticorps anti-MBG	• Dépôts linéaires d'IgG sur la MBG « intramembraneux »	• Maladie de Goodpasture	• Anticorps anti-membrane glomérulaire (anti-MBG)
Type 2 : Dépôts de complexes immuns	• Dépôts endomembraneux et granuleux d'Ig et/ou de complément	• N-IgA primitive (rarement) et purpura rhumatoïde • Cryoglobulinémie • Lupus érythémateux disséminé • Glomérulonéphrites des infections bactériennes	• Cryoglobuline • AAN, anti-DNA • Baisse C3, C4 sauf pour le purpura rhumatoïde et la N-IgA primitive
Type 3 : GN « pauci-immune » (absence de dépôts)	• Pas de dépôts d'Ig	• Granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener) • Polyangéite microscopique	• ANCA anti-MPO ou anti-PR3

N-IgA : néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

AAN : anticorps anti-nucléaires

MPO : myéloperoxydase

PR3 : protéinase 3

1. GNRP type 1 ou GNRP à dépôts linéaire d'IgG : la maladie de Goodpasture (tableau 10)

- Bien que **rare**, la maladie de Goodpasture est le prototype du **syndrome pneumo-rénal** (tableau 11) défini par :
 - une **GNRP** ;
 - une **hémorragie intra-alvéolaire** ;
- La maladie de Goodpasture est due à la **présence d'anticorps anti-MBG circulants** et fixés de façon linéaire le long de la MBG et de la membrane alvéolaire pulmonaire. L'auto-anticorps est dirigé contre un antigène du domaine NC-1 de la chaîne α -3 du collagène de type IV (antigène absent dans le syndrome d'Alport).

Tableau 10: **Signes de la maladie de Goodpasture**

Terrain	<ul style="list-style-type: none"> • Homme jeune fumeur ou sujet âgé
Signes pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent révélateurs • Toux, dyspnée et détresse respiratoire • Hémoptysies inconstantes • Infiltrats bilatéraux au cliché thoracique • Hémorragie alvéolaire (sidérophages au LBA)
Signes rénaux	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de GNRP • Insuffisance rénale souvent oligo-anurique
Biopsie rénale (figure 4)	<ul style="list-style-type: none"> • GN avec croissants épithéliaux • Dépôt linéaire d'IgG le long de la MBG
Anomalies biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'anticorps anti-MBG circulants ++ • Anémie microcytaire (carence martiale) liée aux hémorragies pulmonaires
Traitemennt symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Déplétion hydrosodée et traitement symptomatique de l'insuffisance rénale aiguë • O_2 nasal • Prise en charge de l'anémie
Traitemennt « spécifique »	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes (15 mg/kg/j pendant 3 jours par voie IV, puis 1 mg/kg/j pendant 6-8 semaines) • Échanges plasmatiques ++ • Cyclophosphamide
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonaire: pronostic vital en jeu, risque de rechutes • Rénal: médiocre

Environ 20 % des patients avec maladie de Goodpasture ont aussi des ANCA, le plus souvent anti-MPO.

Tous les « syndromes pneumo-rénaux » ne sont pas des maladies de Goodpasture (tableau 11).

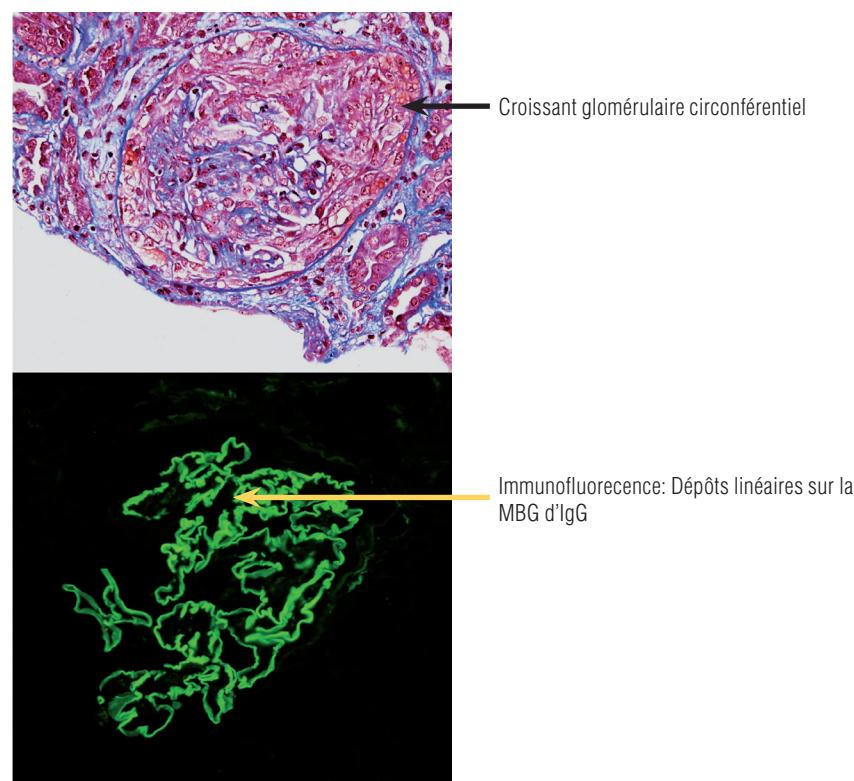


Figure 4. Syndrome de Goodpasture

Tableau 11 : Causes des « syndromes pneumo-rénaux »

- Maladie de Goodpasture
- Granulomatose avec polyangéïte (ex. Wegener)
- Polyangéïte microscopique
- Rarement: cryoglobulinémie, lupus

Toutes les atteintes simultanées rénales et pulmonaires ne correspondent pas à ces causes, par exemple les OAP de surcharges compliquant toutes les insuffisances rénales sévères.

2. GNRP type 2 ou GNRP à dépôts de complexes immuns

- Elles sont caractérisées par des **dépôts glomérulaires endomembraneux abondants d'immunoglobulines et de complément**, dont la nature est résumée dans le tableau 12.

Tableau 12 : Les GN extracapillaires par complexes immuns

Pathologie	Dépôts glomérulaires
Lupus érythémateux disséminé	IgG, IgA, IgM, C ₃ , C _{1q}
Cryoglobulinémie mixte	IgG, IgM, C ₃ , ± C _{1q}
Purpura rhumatoïde	IgA, C ₃

3. GNRP type 3 ou GNRP pauci-immunes (Item 189)

- les GNRP pauci-immunes ont en commun **l'absence de dépôts d'immunoglobulines** dans les glomérules. Elles sont le plus souvent associées à la présence dans le sérum **d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires** (ANCA) et traduisent l'atteinte rénale d'une vascularite associée aux ANCA ;
 - ces ANCA ont un rôle pathogène ; ils activent les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées sont impliquées dans la nécrose de la paroi des petits vaisseaux.
 - les ANCA peuvent être de 2 types selon l'aspect de la fluorescence sur les polynucléaires :
 - ANCA cytoplasmiques** (c-ANCA, fluorescence cytoplasmique) : ils sont dirigés contre la protéinase 3 (anti-**PR3 détectés en ELISA**) et sont plutôt associés à la granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener),
 - ANCA périnucléaires** (p-ANCA, fluorescence périnucléaire) : ils sont dirigés contre la myélo-peroxydase (anti-**MPO détectés en ELISA**) et sont associés aux polyangéites microscopiques ;

Tableau 13: **Signes cliniques et biologiques des GN pauci-immunes**

	Granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener)	Polyangéite microscopique
Signes généraux	<ul style="list-style-type: none"> Fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies, hyperleucocytose, CRP élevée 	
Signes de vascularite	<ul style="list-style-type: none"> Purpura vasculaire palpable parfois nécrotique, livedo Toux, dyspnée, hémoptysies, infiltrats pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire) Douleurs abdominales avec diarrhées sanglantes Episclérite Mono ou multinévrile <p>(Aucun ou plusieurs de ces signes peuvent être présents)</p>	
Signes extrarénaux spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> Rhinite croûteuse, épistaxis, ulcérations nasales et pharyngées, sinusite, otite Nodules pulmonaires Tumeur rétro-orbitaire 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de signe spécifique
Signes rénaux	<ul style="list-style-type: none"> GNRP avec IRA en quelques jours ou semaines 	
Histologie rénale	<ul style="list-style-type: none"> GN avec prolifération extracapillaire. Nécrose de la paroi des capillaires glomérulaires. Absence de dépôt d'immunoglobuline en IF (cf. planche couleur) 	
ANCA	<ul style="list-style-type: none"> + dans 90 % des cas De type c-ANCA, anti-protéinase 3 (PR3) 	<ul style="list-style-type: none"> + dans 80 % des cas De type p-ANCA, anti-myélopéroxydase (MPO)

► **traitement spécifique :**

- à la phase aiguë: **corticothérapie, cyclophosphamide** intraveineux ou **rituximab** (anticorps anti-CD20), associés aux échanges plasmatiques dans les formes rénales sévères
- traitement immunosuppresseur d'entretien (au moins 2 ans) par **azathioprine ou rituximab** en relai en raison de la fréquence des rechutes ; le risque de rechute est plus élevé dans les vascularites associées aux ANCA anti-PR3 par rapport aux vascularites associées aux ANCA anti-MPO.

► **traitements associés :**

- traitements adjutants de la corticothérapie,
- éradication des foyers infectieux (ORL, dentaires),
- prévention des infections opportunistes (Bactrim®),
- contrôle de l'HTA et de la protéinurie avec IEC et diurétiques.

- avec ces traitements, la **survie rénale** à 5 ans est évaluée à 80 %;
- la **surveillance** du traitement repose sur:
 - les signes cliniques (récidive de la maladie),
 - les signes biologiques : créatininémie, protéinurie et hématurie, NFS (leucopénie sous cyclophosphamide) et CRP, quantification des ANCA;

III. AUTRES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Les néphropathies glomérulaires rencontrées lors des principales maladies générales sont traitées dans leurs chapitres respectifs. Il s'agit des néphropathies du **diabète**, du **lupus érythémateux**, du **myélome**. Nous ne détaillerons ici que les glomérulonéphrites infectieuses, l'atteinte rénale des amyloses et indiquerons quelques notions sur la hyalinose segmentaire et focale.

A. GN aiguë post-infectieuse

- La forme typique est la GNA post-streptococcique. Le tableau rénal survient après un intervalle libre de 15 jours succédant à un épisode infectieux ORL ou cutané non traité par antibiotique.
- Classiquement, elle se manifeste par un syndrome néphritique aigu.
- Définition du syndrome néphritique :
 - début brutal, installation en quelques jours;
 - insuffisance rénale aiguë;
 - protéinurie glomérulaire;
 - hématurie parfois macroscopique;
 - HTA;
 - œdèmes.
- Une consommation du complément avec baisse du C3 et C4 est fréquemment observée.
- La biopsie rénale montre une prolifération endocapillaire diffuse avec afflux de cellules inflammatoires. **Dans les formes sévères, une prolifération extracapillaire est associée.** En immunofluorescence, on observe des dépôts de C3 mésangiaux et dans la paroi des capillaires glomérulaires (dépôts dits en ciel étoilé). Parfois de volumineux dépôts granuleux de C3 en position extramembraneuse sont présents. Ils sont appelés « humps » lorsqu'ils sont vus en microscope optique.
- Le traitement est **exclusivement** symptomatique.
- Le pronostic est **excellent** dans la forme typique post-streptococcique : guérison sans séquelles chez 90 % des enfants et 80 % des adultes.

B. Les amyloses (Item 217)

1. Définitions

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par le **dépôt** localisé au rein ou le plus souvent diffus, d'une **substance amorphe** constituée de protéines insolubles ayant une conformation fibrillaire, qui prennent la coloration du **rouge Congo** (du fait de l'organisation des dépôts en feuillets β -plissés). Ces dépôts sont biréfringents en lumière polarisée.

■ On distingue:

- les amyloses AA (dérivées de la protéine AA), compliquant des maladies inflammatoires chroniques: polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, cancer (rein), infections prolongées (ostéomyélite, tuberculose, lèpre), dilatation des bronches;
- les amyloses AL (dérivées de chaînes légères d'immunoglobulines, principalement lambda des gammopathies monoclonales isolées et des myélomes). Ces amyloses sont traitées dans le chapitre 16;
- les amyloses **héritaires**.

2. Tableau clinique

- Les amyloses sont fréquemment révélées par **un syndrome néphrotique intense**:
- sans hématurie ni HTA;
 - persistant malgré l'insuffisance rénale;
 - avec parfois présence de deux gros reins.
- Le syndrome néphrotique est associé à **d'autres localisations** de la maladie, variables selon le type d'amylose:
- atteinte cardiaque, qui conditionne le pronostic de l'amylose AL ++;
 - hépatomégalie;
 - macroglossie (amylose AL);
 - multinévrise, neuropathie végétative;
 - diarrhée...

3. Pronostic et traitement

- Il n'y a pas de traitement spécifique de l'amylose AA en dehors du traitement de la cause qui limite la progression des lésions. Dans la maladie périodique, la colchicine (ou plus rarement les molécules bloquant les effets de l'interleukine 1) prévient les crises douloureuses abdominales, les poussées fébriles, et également l'apparition des dépôts d'amylose, notamment dans le rein.
- Le traitement de l'amylose AL est évoqué dans le chapitre 16.

C. La hyalinose segmentaire et focale (HSF)

- La HSF correspond à une **lésion histologique**, non à une maladie.
- le diagnostic repose sur la **biopsie rénale**;
 - en microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et des lésions de sclérose (hyalinose) segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) et focale (dans certains glomérules).
 - en immunofluorescence, on note la présence de quelques dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions de HSF.
- Lorsque cette lésion est isolée (sans autre anomalie histologique des glomérules) et associée à un syndrome néphrotique, elle s'intègre dans le **syndrome néphrotique idiopathique**.
- la lésion de HSF est présente dans 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte jeune notamment chez l'homme;
 - dans cette forme le syndrome néphrotique est volontiers impur avec hématurie et HTA, et parfois insuffisance rénale progressive.

- la lésion histologique d'HSF au cours du syndrome néphrotique idiopathique traduit une maladie plus sévère, et une moins bonne réponse au traitement par corticoïdes.
- dans les formes très précoces de l'enfant et/ou en cas de cortico-résistance, la recherche de mutation de gènes codant pour des protéines du podocyte (néphrine, podocyne) est nécessaire.
- Il y a un risque plus élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en 5 à 20 ans
- dans les formes idiopathiques le risque de **récidive** de la maladie sur le transplant rénal est élevé (30 à 35 %) avec un risque de perte du greffon;
- Diagnostic étiologique : les causes des HSF sont multiples (tableau 14).

Tableau 14: **Causes des HSF**

- Réduction néphronique (protéinurie sans syndrome néphrotique):
 - agénésie rénale, hypoplasie rénale segmentaire
 - reflux vésico-urétéral
 - obésité
- Formes héréditaires liées à une mutation d'un gène d'une protéine du podocyte
- Infection par le VIH
- Autres:
 - consommation d'héroïne, pamidronate
 - drépanocytose et hypoxie rénale chronique
- Idiopathiques, de loin les plus fréquentes

- Il est important de souligner que l'apparition de lésions de HSF est possible au cours de la plupart des néphropathies (pas seulement le syndrome néphrotique idiopathique) et est un mécanisme important d'aggravation des lésions rénales.

Fiche flash

A. Le Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SN LGM)

- ❑ Cause la plus fréquente de SN chez l'enfant
- ❑ Mode de présentation: début brutal par un SN pur
- ❑ Biopsie rénale (non réalisée d'emblée chez l'enfant) absence de lésions en microscopie optique et de dépôts en immunofluorescence
- ❑ Traitement symptomatique antiprotéinurique (qs) et corticothérapie
- ❑ Évolution:
 - corticosensibilité et rémission complète en quelques semaines (80 à 90 % des cas)
 - corticodépendance (rechute pendant la décroissance de la corticothérapie ou dans les 2 mois suivant son arrêt nécessitant l'adjonction d'un traitement immunosupresseur)
 - corticorésistance (10 % des cas), après 8 à 12 semaines de traitement par corticoïdes à doses maximales: risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans 50 % des cas.

B. La glomérulopathie extra-membraneuse

- ❑ Cause la plus fréquente de SN chez l'adulte (surtout après 60 ans)
- ❑ Mode de présentation: début par syndrome néphrotique (85 % des cas) impur car hématurie et ou HTA et insuffisance rénale associées
- ❑ Primitive dans 85 % des cas: recherche des anticorps anti-PLA2R
- ❑ Causes secondaires: lupus (femme jeune), cancers solides (poumons, fumeur), infections virales (hépatite B), médicaments (AINS)
- ❑ Diagnostic: biopsie rénale qui montre l'absence de lésions prolifératives et la présence de dépôts extra-membraneux d'IgG et de C3 en immunofluorescence
- ❑ Complications: thrombose des veines rénales
- ❑ Traitement symptomatique antiprotéinurique et éventuellement immunosupresseur après 6 mois

C. La glomérulonéphrite à dépôts d'IgA (maladie de Berger)

- ❑ La plus fréquente des glomérulopathies primitives observées dans le monde
- ❑ Adulte jeune (plus fréquente chez l'homme)
- ❑ Modes de présentation:
 - un syndrome d'hématurie macroscopique récidivante (concomitance avec épisode infectieux ORL)
 - hématurie microscopique isolée (médecine du travail)
 - syndrome de glomérulonéphrite chronique
 - ou syndrome néphrotique impur (hématurie et HTA) ou syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive
- ❑ Diagnostic par biopsie rénale: lésions mésangiales +/- endocapillaires +/- extracapillaires en MO et dépôts mésangiaux d'IgA en immunofluorescence
- ❑ Causes:
 - primitives
 - secondaires:
 - cirrhose, MCL, spondylarthropathies...
 - purpura rhumatoïde
- ❑ Facteurs de gravité: HTA, protéinurie, stade de l'insuffisance rénale au diagnostic, homme, critères histologiques (fibrose interstitielle, sclérose glomérulaire...)
- ❑ Traitement: symptomatique (antiprotéinurique), corticoïdes dans les formes sévères (avis spécialisé)

D. Les glomérulonéphrites rapidement progressives

- ❑ Mode de présentation: insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) avec hématurie (parfois macroscopique) et protéinurie
- ❑ Diagnostic par la biopsie rénale: glomérulonéphrite proliférative à croissants extra-capillaires
- ❑ 3 types:
 - Type 1 avec dépôts d'anticorps anti-MBG = maladie de Goodpasture (syndrome pneumorénal): recherche d'anticorps anti-MBG circulant
 - Type 2 avec dépôts de complexes immuns: Lupus, purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie, infections...
 - Type 3 sans dépôts (pauci-immune): granulomatose avec polyangéite (ex. maladie de Wegener), polyangéite microscopique : présence d'ANCA (cANCA = antiprotéinase 3 associés à la GPA, pANCA = antiMPO associés à la PAM).

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES – ITEM 258

- **Q1.** Au cours de la maladie de Berger, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. Le purpura cutané est présent dans 50 % des cas
 - B. La protéinurie est le plus souvent > 300 mg/mmol de créatininurie
 - C. L'HTA peut être sévère
 - D. Le complément sérique est diminué
 - E. Les épisodes d'hématurie macroscopiques n'aggravent pas le pronostic
- **Q2.** Voici le compte-rendu d'une biopsie rénale: « En microscopie optique, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux sont normaux. Les glomérules sont indemnes de prolifération. La membrane basale glomérulaire paraît épaisse. L'examen en immunofluorescence met en évidence des dépôts d'IgG et de C3 granuleux le long de la membrane basale glomérulaire ». Quel(s) diagnostic(s) retenez-vous ?
- A. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes
 - B. Glomérulopathie extra-membraneuse
 - C. Néphropathie à dépôts d'IgA
 - D. Maladie de Goodpasture
 - E. Néphropathie lupique de classe V
- **Q3.** Le syndrome d'hématurie récidivante évoque :
- A. Une maladie de Goodpasture
 - B. Une néphropathie à dépôts d'IgA
 - C. Une glomérulonéphrite post-infectieuse
 - D. Un syndrome d'Alport
 - E. Une glomérulopathie extra-membraneuse
- **Q4.** Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes de l'enfant :
- A. Se présente habituellement comme un syndrome néphrotique impur
 - B. N'est pas une indication à la réalisation d'une biopsie rénale
 - C. Doit faire rechercher une leucémie aiguë
 - D. Est cortico-sensible dans 80 à 90 % des cas
 - E. Doit être traité par bloqueur su système rénine-angiotensine
- **Q5.** Parmi les signes suivants, lequel(esquels) évoque(nt) une granulomatose avec polyangéite ?
- A. La présence d'une hémorragie au lavage broncho-alvéolaire
 - B. L'absence d'hématurie
 - C. La présence de cANCA, de type anti-PR3
 - D. La présence d'une prolifération endo-capillaire sur la biopsie rénale
 - E. La présence d'une prolifération extra-capillaire sur la biopsie rénale
- **Q6.** La glomérulopathie extra-membraneuse :
- A. Se présente le plus souvent comme une insuffisance rénale aiguë glomérulaire
 - B. Est parfois révélatrice d'un cancer
 - C. Est associée à un risque accru de thromboses veineuses
 - D. Peut révéler un lupus érythémateux disséminé
 - E. Est associée, dans sa forme idiopathique, à la présence d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Item 258

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 258. Néphropathie glomérulaire

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire
 - ➔ Savoir reconnaître un syndrome glomérulaire
 - ➔ Connaître les principales maladies générales et les principales maladies infectieuses virales et bactériennes pouvant se compliquer d'atteinte glomérulaire.
 - ➔ Argumenter les procédures diagnostiques et discuter les diagnostics étiologique et différentiel
 - Savoir expliquer au patient la réalisation d'une biopsie rénale et ses complications éventuelles
 - Savoir décrire l'histologie d'un glomérule normal et les différentes lésions histologiques glomérulaires élémentaires.
- Connaître les néphropathies glomérulaires les plus fréquentes (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, glomérulopathie extra-membraneuse, néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, glomérulonéphrites rapidement progressives), leurs étiologies et les principes de leurs traitements

Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM)

- ➔ Savoir diagnostiquer un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM).
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique en tenant compte de l'épidémiologie.
- ➔ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance.
 - Énoncer les principales thérapeutiques, leur mode d'action et leurs effets indésirables, le bénéfice attendu et les différentes modalités de réponse (cortico-sensibilité, cortico-dépendance, cortico-résistance) et justifier les choix d'une attitude thérapeutique.

- Décrire les modalités de la surveillance et les informations à donner au patient.

Glomérulopathie extramembraneuse (GEM)

- ➔ Savoir diagnostiquer une glomérulopathie extra-membraneuse.
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique en tenant compte de l'épidémiologie.

Néphropathie à IgA

- ➔ Savoir diagnostiquer une néphropathie à IgA.
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique (maladie de Berger, cirrhose, purpura rhumatoïde) et différentiel (GNA, Alport).
- ➔ Connaître les signes de gravité et le pronostic.

Glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP)

- ➔ Savoir diagnostiquer une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP).
 - Expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués.
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la maladie.
 - Argumenter les procédures diagnostiques et discuter le diagnostic étiologique et différentiel.
 - Savoir que la GNRP est une urgence diagnostique (PBR) et thérapeutique.
- ➔ Argumenter les principes du traitement et de la surveillance.
 - Énoncer et principales thérapeutiques, leur mode d'action et leurs effets indésirables, le bénéfice attendu et justifier les choix d'une attitude thérapeutique.
 - Décrire les modalités de surveillance et les informations à donner au patient.

Les néphropathies glomérulaires ont une présentation et une évolution aiguë et/ou chronique. Elles sont parfois secondaires à une maladie générale (infection, maladie métabolique, maladie auto-immune...). L'atteinte rénale peut être isolée. Le diagnostic des néphropathies glomérulaires repose sur les données de l'histologie rénale analysées en microscopie optique et en immunofluorescence (présence de dépôts). Le pronostic, le traitement et la surveillance sont spécifiques à chacune des glomérulopathies.

I. DIAGNOSTIQUER UNE NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE

Le diagnostic de néphropathie glomérulaire repose sur l'identification du syndrome glomérulaire, et sur la recherche systématique d'une entité pathologique sous-jacente. Le diagnostic est souvent confirmé si besoin par une biopsie rénale.

A. Savoir reconnaître un syndrome glomérulaire

Une pathologie glomérulaire est évoquée devant l'un ou les deux signes suivants :

- **Protéinurie :**
 - dépistée par la bandelette
 - confirmée par le dosage (en g/g de créatininurie ou en mg/mmol de créatininurie ou en g/24 heures)
 - composée principalement d'albumine;
 - avec ou sans syndrome néphrotique (protéinurie ≥ 3 g/g ou 300 mg/mmol ou g/24 h, albuminémie < 30 g/L).
- **Hématurie :**
 - microscopique (hématurie $> 10/\text{mm}^3$ ou $10^4/\text{ml}$) +/- hématurie déformée ou cylindres hématiques;
 - macroscopique totale, indolore, sans caillots.
- Trois autres signes peuvent être associés :
 - **HTA**;
 - **œdèmes**;
 - **insuffisance rénale**: aiguë ou chronique.

La combinatoire de ces signes permet d'identifier différents syndromes glomérulaires (cf. tableau 1) qui permettent d'orienter le diagnostic, d'évaluer l'urgence et le risque de complications, et d'estimer le pronostic.

Tableau 1: Les syndromes glomérulaires

Syndrome	Signes	Atteinte rénale	Particularités
Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante	<ul style="list-style-type: none"> • Hématurie macroscopique récidivante • ± Hématurie microscopique entre les épisodes • ± Protéinurie • ± HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathie à IgA primitive (maladie de Berger), • Syndrome d'Alport 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de néphropathie à IgA, l'hématurie macroscopique peut être contemporaine d'épisodes infectieux ORL
Syndrome de glomérulonéphrite chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie • ± Hématurie, • ± HTA • ± Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les glomérulopathies chroniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Intérêt de la prise en charge précoce • Prévention de la progression de l'IRC
Syndrome néphrotique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie ≥ 3 g/24 h • Albuminémie < 30 g/L • ± Hématurie, • ± HTA • ± Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique idiopathique (LGM, HSF primitive), GEM, GN lupique, amylose, et néphropathie diabétique, GN membranoproliférative 	<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes, anasarque • Risque de thrombose • Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle
Syndrome néphritique aigu	<ul style="list-style-type: none"> • Tableau brutal, en quelques jours • Œdèmes, anasarque • HTA • Hématurie microscopique ou macroscopique • Protéinurie • IRA (modérée) • Oligurie 	<ul style="list-style-type: none"> • GN aiguë post-infectieuse (> 12 jours, après une infection non ou insuffisamment traitée par antibiotique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence en diminution • Infection bactérienne récente • Hypocomplémentémie +++
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale rapidement progressive • Protéinurie • Hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyangéite microscopique • Granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener) • Maladie de Goodpasture • Ou toute autre GN proliférative extra-capillaire (dont lupus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes extra-rénaux, • Vascularite +++ • Immunologie • Urgence • PBR indispensable • Pronostic vital et rénal en jeu

B. Connaître les principales maladies générales et les principales maladies infectieuses virales et bactériennes pouvant se compliquer d'atteinte glomérulaire

Elles doivent être recherchées de façon systématique devant tout signe d'atteinte glomérulaire. L'interrogatoire, l'examen clinique (tableau 2) et les examens biologiques (tableau 2 et tableau 3) peuvent orienter le diagnostic.

Tableau 2 : Principales entités pathologiques pouvant se compliquer de néphropathies glomérulaires

Entités pathologiques		Atteintes ou signes extrarénaux, ou anomalies biologiques	Atteinte rénale
Infections bactériennes	Aigües	Angine, infection cutanée, endocardite, arthrite	GN aiguë post-infectieuse, Néphropathie à IgA (maladie de Berger),
	Chroniques	Endocardite d'Osler, ostéomyélite, tuberculose, lèpre	<ul style="list-style-type: none"> GN avec prolifération endo ± extracapillaire des infections bactériennes chroniques, Amylose AA
Infections virales	VIH	SIDA	HIVAN
	Hépatite B	PCR positive	GEM
	Hépatite C	<ul style="list-style-type: none"> PCR positive Vascularite des artères de petit calibre (purpura vasculaire, livedo...) 	Rein de cryoglobulinémie, voire GEM
Maladies métaboliques	Diabète	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathie diabétique, rétinopathie diabétique 	Néphropathie diabétique
Maladies systémiques	Vascularites	<ul style="list-style-type: none"> Altération de l'état général, myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, livedo, hémorragie alvéolaire (dyspnée, hémoptysie), hémorragie digestive, épistaxis, rhinite croûteuse, sinusite, signes neurologiques (centraux ou périphériques), uvéite, épisclérite ANCA (polyangéite microscopique et granulomateuse avec polyangéite), Anti-MBG (maladie de Goodpasture) 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de GNRP compliquant : Polyangéite microscopique Granulomatose avec micropoly angéite (ex-Wegener) Maladie de Goodpasture Purpura rhumatoïde Vascularite infectieuse avec GN infectieuse
		Cf. chapitre lupus	GN lupique classes I, II, III, IV, V (GEM)
	Maladies inflammatoires chroniques (PR, spondylarthropathies, maladie périodique...), MICI	<ul style="list-style-type: none"> Signes articulaires, digestifs... 	<ul style="list-style-type: none"> Amylose AA Néphropathie à IgA
Gammapathies monoclonales	Myélome, gammathie monoclonale à signification rénale	Cf. chapitre atteintes rénales du myélome et amylose AL	Syndrome néphrotique ± insuffisance rénale, Amylose AL ou autres maladies à dépôts d'immunoglobulines (Randall)
Maladies génétiques		Antécédents familiaux, surdité, lenticône	Syndrome d'Alport

HIVAN = Néphropathie associée au virus HIV ; MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ;

Tableau 3 : Tests biologiques utiles au diagnostic (prescrits en fonction des conclusions cliniques)

- Anticorps anti-nucléaires et anti-ADN natifs: lupus
- Complément sérique CH50 et fractions C3, C4: GN post-infectieuses, lupus, cryoglobulinémie
- Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : vascularites
- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) : maladie de Goodpasture
- Cryoglobulinémie et sérologie hépatite C : rein de cryoglobulinémie
- Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires et dosage spécifique des chaînes légères d'Ig sérique : amylose AL ou autre maladie à dépôts d'immunoglobulines (Randall)
- Anticorps anti-PLA2R : GEM primitive
- Sérologies virales (VHB, VHC, HIV)

C. Diagnostic histologique (la biopsie rénale)

1. La ponction-biopsie rénale (PBR)

■ Indications de la biopsie rénale :

- devant un syndrome de néphropathie glomérulaire ;
- à l'exception des quatre cas suivants où la PBR n'est pas réalisée:
 - syndrome néphrotique pur chez un enfant âgé de 1 à 10 ans,
 - rétinopathie diabétique au fond d'œil sans hématurie chez un patient ayant un diabète connu
 - amylose documentée sur une biopsie non rénale (glandes salivaires),
 - glomérulopathie héréditaire déjà documentée dans la famille.

■ Intérêt : il est triple :

- intérêt diagnostique : le type histologique oriente l'enquête étiologique ;
- intérêt thérapeutique : certaines néphropathies glomérulaires relèvent d'un traitement étiopathogénique ;
- intérêt pronostique (importance de la fibrose, sévérité des lésions vasculaires...).

■ Modalités :

Information du patient sur les bénéfices et les risques de la procédure

- Effectuer une détermination du groupe sanguin et RAI
 - Rechercher une contre-indication
 - Hospitalisation indispensable :
- Biopsie percutanée sous contrôle échographique ;
- Après anesthésie locale ;
- 2 prélèvements pour étude en microscopie optique et en immunofluorescence, parfois un prélèvement supplémentaire pour la microscopie électronique (suspicion de syndrome d'Alport, de maladie de dépôts d'immunoglobulines).

■ Complications :

- Aiguës
 - hématome péri-rénal : douleur ;
 - hématome intra-rénal : hématurie macroscopique (1 à 10 %), caillots, colique néphrétique ou rétention d'urine ;
 - hématome rétro-péritonéal (0,5 à 1 %) : syndrome hémorragique (risque de choc hémorragique)
 - prise en charge nécessitant parfois une embolisation, voire exceptionnellement une néphrectomie d'hémostase.
- Chronique : fistule artério-veineuse (0,1 à 0,5 %), risque de rupture, souffle, HTA.

■ Contre-indications:

- rein unique;
- HTA mal contrôlée (contre-indication jusqu'au contrôle de l'HTA);
- anomalies anatomiques (kystes multiples, rein en fer à cheval, suspicion de périartérite noueuse...);
- pyélonéphrite aiguë (contre-indication temporaire);
- troubles de la coagulation: interrogatoire +++, NFS (anémie, thrombopénie), TP, TCA, étude de l'hémostase primaire. Les antiagrégants plaquettaires sont arrêtés: aspirine 5 jours, clopidogrel 10 jours avant le geste. En cas de trouble de l'hémostase, envisager une PBR par voie transjugulaire.

2. Histologie du glomérule normal

- La structure du glomérule est représentée dans la figure 1.
- Il existe 3 types de cellules glomérulaires:
 - les cellules épithéliales:
 - cellules épithéliales pariétales: elles tapissent la capsule de Bowman,
 - cellules épithéliales viscérales (ou podocytes) : elles sont en contact avec le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG) par l'intermédiaire d'extensions cellulaires appelées pédicelles;
 - les cellules endothéliales: elles sont fenestrées et constituent la paroi du capillaire glomérulaire. Elles reposent sur le versant interne de la MBG;
 - les cellules mésangiales: elles sont présentes dans le mésangium qui est un tissu de soutien. Elles élaborent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire et sont capables de se contracter, modulant ainsi la surface de filtration glomérulaire.
- La membrane basale glomérulaire à l'interface des cellules endothéliales et des podocytes.
- La barrière de filtration est donc constituée:
 - sur son versant dit interne par la cellule endothéliale;
 - par la membrane basale glomérulaire;
 - et sur le versant dit externe par le podocyte et ses pédicelles reliés les uns aux autres par les diaphragmes de fente.

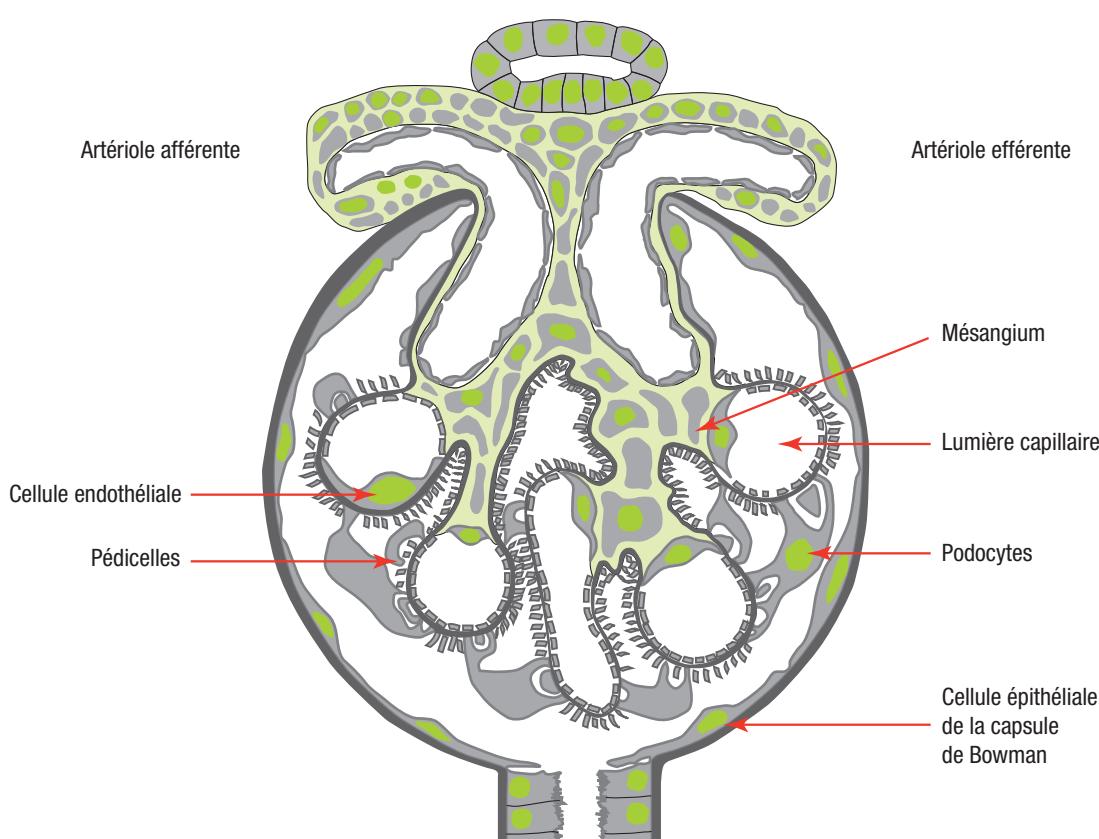


Figure 1. Glomérule

- Trois techniques d'étude du glomérule sont utilisées :
 - l'histologie « standard » au **microscope optique** (voir planche couleur) ; utilisant les colorations PAS, trichrome et argentique ;
 - l'examen par **immunofluorescence** utilisant des anticorps dirigés contre les IgG, les IgA, les IgM, le C3, le C1q, les chaînes légères d'immunoglobulines kappa et lambda, et la fibrine ;
 - l'examen en **microscopie électronique** qui permet d'étudier la structure de la membrane basale glomérulaire (syndrome d'Alport...), des podocytes et des dépôts.

3. Les lésions glomérulaires élémentaires

- Selon leur étendue, les lésions observées peuvent être :
 - **segmentaires** (une partie du glomérule) ou **globales** (tout le glomérule) ;
 - **focales** (quelques glomérules) ou **diffuses** (tous les glomérules).
- D'une manière très schématique, les lésions glomérulaires **élémentaires** sont au nombre de 4.
 - a. **La prolifération cellulaire** : tous les types cellulaires présents peuvent être concernés. Les corrélations anatomo-cliniques sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4: Prolifération cellulaire

Dénomination	Type cellulaire	Traduction clinique
Prolifération mésangiale	Cellules mésangiales	Atteinte rénale peu sévère lorsqu'isolée, observée au cours de nombreuses pathologies aiguës ou chroniques
Prolifération endocapillaire	Cellules endothéliales, et infiltration par des polynucléaires et monocytes	Atteinte inflammatoire aiguë (exemple GNA) avec insuffisance rénale modérée inconstante
Prolifération extracapillaire	Cellules épithéliales pariétales	Insuffisance rénale aiguë, par exemple au cours des glomérulonéphrites rapidement progressives (à croissants)

- b. **La sclérose** (ou fibrose) : c'est l'accumulation cicatricielle d'un matériel de nature collagénique remplaçant la totalité du glomérule détruit (glomérule scléreux dit « en pain à cacheter ») ou une partie du glomérule détruit (sclérose segmentaire).
- c. **Les dépôts d'immunoglobulines** (IgG, IgM, IgA) ou de complément. Le tableau 5 résume les différentes localisations possibles.

Tableau 5: Les dépôts d'immunoglobulines

Dénomination	Localisation des dépôts
Mésangiaux	Au sein du mésangium
Endomembraneux	Espace sous endothérial (versant interne de la MBG)
Intramembraneux	Dans la membrane basale glomérulaire
Extramembraneux	Au contact des podocytes (versant externe de la MBG)

d. Autres dépôts

- Ils sont constitués:
 - de dépôts **hyalins** (hyalinoses segmentaires et focales);
 - de dépôts **amyloïdes** (chaines d'Ig: amylose AL, SAA: amylose AA);
 - de **protéines** et de **matrice** extracellulaires **glycosylées** (diabète).
- L'analyse des lésions élémentaires permet de faire le diagnostic histologique de la néphropathie glomérulaire (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Principaux diagnostics histologiques des néphropathies glomérulaires

Maladie ou syndrome	Prolifération	Dépôts
Lésions glomérulaires minimes	Non	Non
Hyalinose segmentaire et focale	Non	Hyalins, segmentaires, IgM
Glomérulopathie extra-membraneuse	Non	IgG et C3 sur le versant externe de la MBG, aspect granuleux (extramembraneux)
Amylose	Non	Dépôts <ul style="list-style-type: none"> • amyloïdes de SAA dans l'amylose AA, • monotypiques de chaînes d'immunoglobuline dans l'amylose AL
Néphropathie diabétique	Non	Accumulation de matrice extracellulaire glycosylée
Néphropathie à IgA	Mésangiale ± endocapillaire ± extracapillaire	IgA et C3 mésangiaux ± endocapillaires
Lupus	Extracapillaire ± endocapillaire ± mésangiale	Dépôts d'IgG, IgA voire IgM, C3 et C1q +++ Mésangiaux ± capillaires ± extramembraneux selon la classe (cf. chapitre lupus)
Glomérulonéphrite compliquant les infections bactériennes	Endocapillaire ± mésangiale ± extracapillaire	Dépôts de C3 et IgG voire IgA et IgM
Glomérulonéphrites des vascularites associées aux ANCA	Extracapillaire	Non
Maladie de Goodpasture	Extracapillaire	Dépôts d'IgG linéaires le long de la MBG

II. PRINCIPALES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

A. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (syndrome néphrotique idiopathique)

- Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM), anciennement appelé néphrose lipoïdique appartient, avec la hyalinose segmentaire et focale primitive à une entité appelée syndrome néphrotique idiopathique.
- Épidémiologie
 - principale cause de syndrome néphrotique chez l'enfant (90 % des causes de syndrome néphrotique avant l'âge de 8 ans);
 - beaucoup plus rare chez l'adulte (10 % des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte);
 - prédominance masculine.
- Tableau clinique :
 - les principaux signes sont :
 - un début **brutal**, parfois après un épisode infectieux ou contact avec un allergène sur un terrain atopique,
 - un syndrome néphrotique le plus souvent **pur** (absence d'hématurie, d'HTA et d'insuffisance rénale),
 - des douleurs abdominales fréquentes chez l'enfant,
 - la présence de complications associées : thrombose, infections.

■ Diagnostic:

- le diagnostic de certitude est histologique, mais chez l'enfant, **la biopsie rénale n'est pas réalisée si les critères suivants sont réunis:**
 - syndrome néphrotique pur,
 - **âge entre 1 et 10 ans**
 - **syndrome néphrotique corticosensible,**
 - absence d'antécédent familial de néphropathie,
 - absence de signes extrarénaux,
 - complément sérique normal;
- si elle est réalisée, la biopsie montre des glomérules **optiquement normaux, sans dépôts.** La microscopie électronique montre une rétraction et une fusion des pieds des podocytes;
- chez l'enfant comme chez l'adulte, il existe des formes de passage:
 - **entre** LGM telle qu'elle est décrite ici,
 - et **hyalinose segmentaire et focale** (HSF). Dans cette forme le syndrome néphrotique est volontiers impur avec HTA, et parfois insuffisance rénale progressive. La lésion histologique d'HSF au cours du syndrome néphrotique idiopathique traduit une maladie plus sévère, et un risque de moins bonne réponse au traitement par corticoïdes
- Pour affirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique, il faut éliminer un syndrome néphrotique à LGM secondaire: AINS, interféron, maladie de Hodgkin et rares lymphomes non hodgkiens.

■ Traitement

Le traitement repose sur le traitement symptomatique et la corticothérapie.

- Le **traitement symptomatique** est celui du syndrome néphrotique: cf. chapitre syndrome néphrotique (Item n° 256).

+ **Rappel:** traitement quelle que soit la cause

- objectifs PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/j;
- moyens: régime limité en sel (6 g/j), utilisation de bloqueurs du système rénine angiotensine: IEC, ou ARA2 si intolérance aux IEC si le syndrome néphrotique persiste

- La **corticothérapie** se prescrit selon le schéma suivant:

Chez l'enfant:

- Prednisone: 60 mg/m²/jour (ou 2 mg/kg/j maximum 60 mg/j) pendant 4 semaines
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux, et diminué progressivement sur une durée de 3-4 mois de 15 mg/m² tous les 15 jours).
- La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de 4,5 mois

Chez l'adulte:

- Prednisone: 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j, maximum 16 semaines) à poursuivre 1 mois après la rémission puis diminution lente sur 6 mois.

- **Traitements adjutants de la corticothérapie:**

- restriction sodée,
- régime pauvre en sucres,
- supplémentation en calcium et vitamine D,
- supplémentation en potassium en fonction de la kaliémie,
- protection gastrique.

■ Pronostic

1^{er} cas de figure :

➤ **corticosensibilité** (80 à 90 % des cas) :

- Dans 50 % des cas, les patients rechutent. Cela nécessite à chaque fois une reprise de la corticothérapie.

2^e cas de figure :

➤ **corticodépendance** :

- rechute survenant lors de la diminution de la corticothérapie ou dans les mois qui suivent son arrêt (trois mois chez l'enfant, deux mois chez l'adulte) ;
- cette situation nécessite souvent l'adjonction d'un immunosupresseur ou immunomodulateur (tableau 7).

3^e cas de figure :

➤ **corticorésistance** (non réponse au traitement, 10 % des cas)

- la non-réponse aux stéroïdes à dose maximale au-delà de 4 semaines chez l'enfant (et après administration de 3 bolus de Solumédrol) ou 8 à 12 semaines chez l'adulte, définit la corticorésistance. Elle est plus fréquente que chez l'enfant (20 % des cas).
- Chez l'enfant, elle nécessite la réalisation d'une biopsie rénale
- elle nécessite l'adjonction d'un immunosupresseur ou immunomodulateur (tableau 7).
- l'évolution se fait alors dans 50 % des cas vers l'insuffisance rénale chronique terminale à 5 ans.

Tableau 7 : Traitement des formes corticodépendantes ou à rechutes multiples

Traitement	Risque
Corticothérapie prolongée (à prendre toutes les 48 heures)	Retard de croissance +++ Autres complications de la corticothérapie
Ciclosporine (efficacité voisine de 50 %)	Néphrotoxicité Hypertension artérielle
Mycophénolate mofétyl	Cytopénie Infections
Rituximab (anti-CD20)	Infections

Les indications du cyclophosphamide ou du chloraminophène sont actuellement exceptionnelles.

B. La glomérulopathie extra-membraneuse

■ Épidémiologie :

- **première cause** de syndrome néphrotique chez l'adulte (40 % des cas) en dehors de la néphropathie diabétique ;
- encore plus fréquente après l'âge de 60 ans ;
- rare chez l'enfant (< 5 % des cas) ;
- prédominance masculine.

■ Tableau clinique :

- dans plus de 85 % des cas, il existe un **syndrome néphrotique** ;
- le syndrome néphrotique est le plus souvent **impur** :
 - avec hématurie microscopique (dans 40 % des cas),
 - avec HTA et insuffisance rénale chronique (dans 30 % des cas) ;

- la GEM peut être:
 - **primitive** (85 % des cas). Elle correspond à la présence de dépôts extramembraneux d'IgG ciblant un antigène podocytaire : le récepteur de la phospholipase A₂ (PLA2-R). La recherche d'**anticorps circulants anti-PLA2-R** doit être systématique (un résultat positif permet d'évoquer le diagnostic de GEM avant même le résultat de la PBR). Récemment, un second antigène-cible a été découvert : certains patients ont des anticorps dirigés contre le récepteur THSD7 (thrombospondin-type A domain).
 - ou **secondaire** (15 % des cas). Le tableau 8 résume les principales causes de GEM secondaires.

Tableau 8 : Causes des GEM secondaires

Cancers solides	<ul style="list-style-type: none"> • Surtout si âge > 50 ans • Cancers pulmonaires, mammaires, coliques, mélanomes
Lupus érythémateux disséminé	<ul style="list-style-type: none"> • Femme de 20 à 55 ans
Autres maladies auto-immunes	<ul style="list-style-type: none"> • Sjögren, thyroïdite...
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • Causes classiques mais rares ++ [hépatite B (et C), syphilis, lèpre, filariose, <i>Plasmodium malariae</i>]
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • AINS

■ Diagnostic

Il repose sur la **biopsie rénale** (voir figure 2) qui montre :

- en microscopie optique :
 - une absence de prolifération cellulaire,
 - une MBG normale ou épaisse et spiculée sur son versant externe;
- en immunofluorescence : **dépôts extramembraneux** granuleux (= sur le versant externe de la MBG, aux pieds des podocytes) constitués d'IgG et de C₃.
- Complication spécifique : en plus des complications liées au syndrome néphrotique (Item 256), la thrombose des veines rénales est une complication particulièrement fréquente au cours des GEM.
- Pronostic et traitement :
 - L'évolution des GEM primitives est **variable**, mais **souvent favorable** :
 - **25 % des cas** : rémission spontanée;
 - **50 % des cas** : rémission partielle avec persistance d'une protéinurie
 - **25 % des cas** : insuffisance rénale chronique lentement progressive.
 - le traitement est d'abord **symptomatique** et **anti-protéinurique** (Item 256). Certaines formes primitives avec syndrome néphrotique persistant à 6 mois d'évolution et/ou insuffisance rénale font discuter en milieu spécialisé un traitement immunosupresseur (Rituximab).
- Le traitement des GEM secondaires est basé sur le traitement ou l'éradication de leur cause.

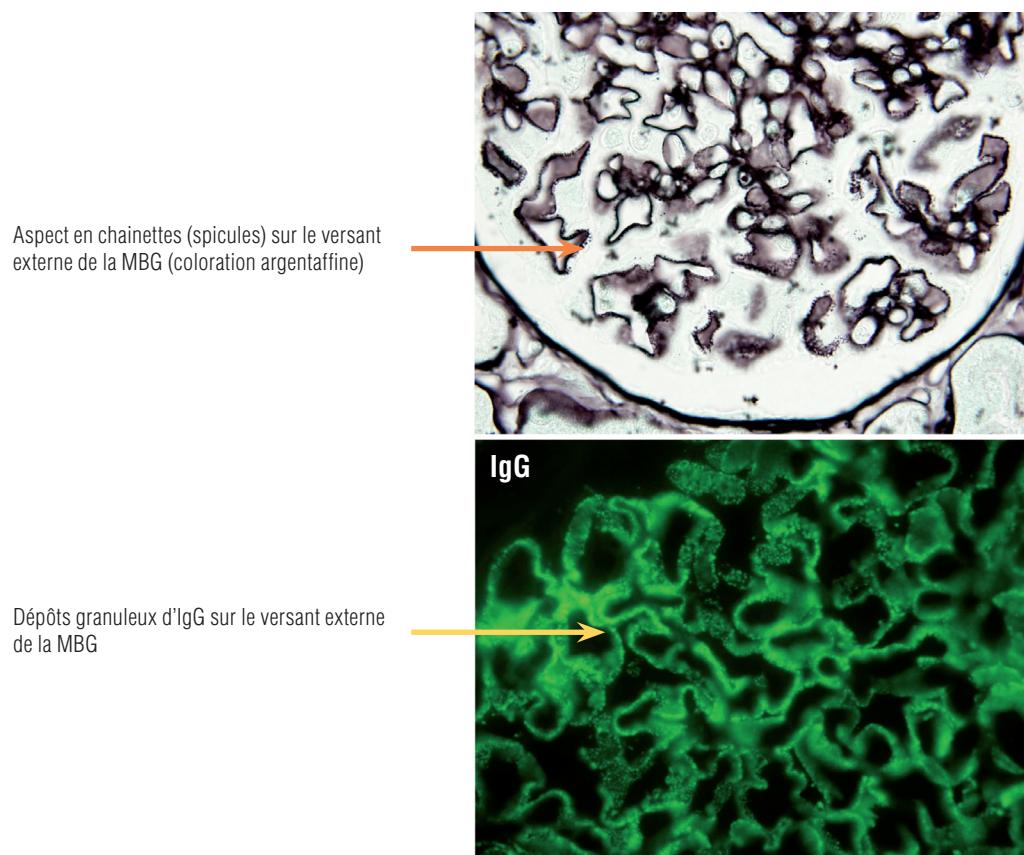


Figure 2. Glomérulopathie extramembraneuse

C. La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA

La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA primitive est appelée maladie de Berger, du nom de son découvreur. Le terme de « Néphropathie à IgA » est maintenant le plus utilisé.

■ Épidémiologie :

- la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives observées dans le monde.
- la prévalence dans la population générale est de **1,5 % habitants** pour les formes symptomatiques
- il s'agit de la 5^e cause de mise en dialyse en France
- elle touche essentiellement **l'adulte jeune**, avec une prédominance masculine.
- la physiopathologie est mal connue. La moitié des patients ont une augmentation des IgA sériques et la plupart des patients présentent des IgA hypoglycosylées. Ces IgA forment des complexes immuns se déposant dans les glomérules.

■ Tableau clinique

Tous les syndromes glomérulaires sont possibles, mais la présentation est dominée par **l'hématurie** :

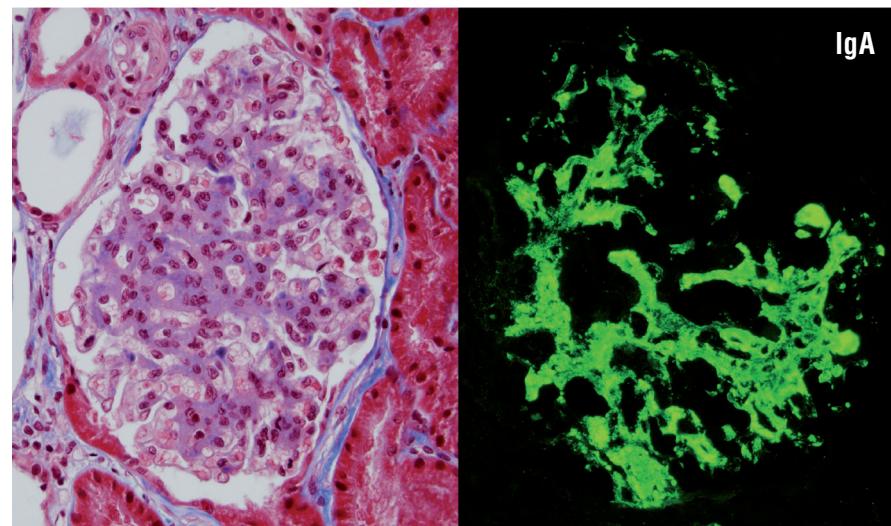
- **Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante**, sans caillots ni douleurs, survenant typiquement dans les 48 h d'un épisode infectieux ORL ;
- **Syndrome de glomérulonéphrite chronique** (protéinurie, HTA, insuffisance rénale chronique) ;
- **Hématurie microscopique isolée et asymptomatique**, généralement découverte lors d'un examen systématique (médecine du travail...) ;
- Les autres présentations possibles sont :
 - syndrome néphrotique impur avec hématurie et HTA,
 - syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Le complément sérique est normal.

■ Diagnostic

Il repose sur la **biopsie rénale** (voir figure 3) qui met en évidence :

- des lésions mésangiales (hypertrophie de la matrice mésangiale volontiers segmentaire, parfois associée à une prolifération cellulaire mésangiale), \pm prolifération endocapillaire, \pm prolifération extracapillaire selon les présentations cliniques,
- des dépôts mésangiaux \pm endocapillaires d'IgA et de C_3 .



Microscopie optique : hypertrophie mésangiale

Immunofluorescence : dépôts d'IgA au niveau du mésangium glomérulaire

Figure 3. Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA

■ Diagnostic différentiel de la néphropathie à IgA primitive

- Néphropathie à IgA secondaire associée :

- à la cirrhose
- aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- aux spondylarthropathies
- à certaines pathologies cutanées (ex: dermatose bulleuse)

- Néphropathie à IgA du purpura rhumatoïde

- Présence de signes extra-rénaux : myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, douleurs abdominales,
- L'atteinte rénale n'est pas constante mais doit être systématiquement recherchée (recherche d'hématurie, de protéinurie et d'insuffisance rénale). Elle peut être sévère : syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive correspondant à une glomérulonéphrite avec une prolifération endo- et extracapillaire et des dépôts d'IgA mésangiaux et endomembraneux.
- Les formes les plus sévères (atteintes rénales sévères, et digestives) nécessitent une corticothérapie à forte dose.

■ Pronostic et traitement de la néphropathie à IgA primitive

- le pronostic de la néphropathie à IgA est **très variable**. En règle, la maladie progresse **très lentement**;

- 20 à 30 % des patients développent une insuffisance rénale terminale dans les 20 ans qui suivent le diagnostic;

- les **facteurs de mauvais pronostic** sont :

- **cliniques** :
 - stade de l'insuffisance rénale au diagnostic,
 - sévérité de l'HTA,
 - importance de la protéinurie,
 - sexe masculin;

- **histologiques :**
 - sévérité de la prolifération glomérulaire (mésangiales, endocapillaire, extracapillaire),
 - sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle,
 - lésions vasculaires;
- il n'y a à ce jour **aucun traitement codifié** :
 - traitement **symptomatique et néphroprotecteur +++**,
 - **les corticoïdes sont discutés en milieu spécialisé**, voire les immuno-supresseurs dans certaines formes graves.
- au stade d'insuffisance rénale terminale, la transplantation rénale doit être proposée. La récidive histologique sur le greffon est fréquente, en général non responsable de la perte du greffon.

D. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP)

- **Définitions des GNRP** : insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) avec hématurie (parfois macroscopique) et protéinurie.
- **Le diagnostic de sa cause est fait par la biopsie rénale** qui montre une **glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire**. La biopsie met en évidence des « **croissants extra-capillaires** » (prolifération de cellules épithéliales dans la chambre urinaire, avec afflux de cellules inflammatoires et dépôts de fibrine traduisant la nécrose de la paroi du capillaire glomérulaire). (cf. tableau 9). La biopsie rénale, outre son intérêt diagnostique, a un intérêt pronostique : plus les lésions chroniques (cicatrices fibreuses) sont importantes plus le pronostic rénal est altéré.
- La biopsie rénale doit être réalisée de façon urgente ++.

Tableau 9 : Classification et causes des GNRP

	Topographie des dépôts glomérulaires en immunofluorescence	Causes	Tests biologiques utiles au diagnostic
Type 1 : Dépôts d'anticorps anti-MBG	• Dépôts linéaires d'IgG sur la MBG « intramembraneux »	• Maladie de Goodpasture	• Anticorps anti-membrane glomérulaire (anti-MBG)
Type 2 : Dépôts de complexes immuns	• Dépôts endomembraneux et granuleux d'Ig et/ou de complément	• N-IgA primitive (rarement) et purpura rhumatoïde • Cryoglobulinémie • Lupus érythémateux disséminé • Glomérulonéphrites des infections bactériennes	• Cryoglobuline • AAN, anti-DNA • Baisse C3, C4 sauf pour le purpura rhumatoïde et la N-IgA primitive
Type 3 : GN « pauci-immune » (absence de dépôts)	• Pas de dépôts d'Ig	• Granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener) • Polyangéite microscopique	• ANCA anti-MPO ou anti-PR3

N-IgA : néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

AAN : anticorps anti-nucléaires

MPO : myéloperoxydase

PR3 : protéinase 3

1. GNRP type 1 ou GNRP à dépôts linéaire d'IgG : la maladie de Goodpasture (tableau 10)

- Bien que **rare**, la maladie de Goodpasture est le prototype du **syndrome pneumo-rénal** (tableau 11) défini par :
 - une **GNRP** ;
 - une **hémorragie intra-alvéolaire** ;
- La maladie de Goodpasture est due à la **présence d'anticorps anti-MBG circulants** et fixés de façon linéaire le long de la MBG et de la membrane alvéolaire pulmonaire. L'auto-anticorps est dirigé contre un antigène du domaine NC-1 de la chaîne α -3 du collagène de type IV (antigène absent dans le syndrome d'Alport).

Tableau 10: **Signes de la maladie de Goodpasture**

Terrain	<ul style="list-style-type: none"> • Homme jeune fumeur ou sujet âgé
Signes pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent révélateurs • Toux, dyspnée et détresse respiratoire • Hémoptysies inconstantes • Infiltrats bilatéraux au cliché thoracique • Hémorragie alvéolaire (sidérophages au LBA)
Signes rénaux	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de GNRP • Insuffisance rénale souvent oligo-anurique
Biopsie rénale (figure 4)	<ul style="list-style-type: none"> • GN avec croissants épithéliaux • Dépôt linéaire d'IgG le long de la MBG
Anomalies biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'anticorps anti-MBG circulants ++ • Anémie microcytaire (carence martiale) liée aux hémorragies pulmonaires
Traitemennt symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Déplétion hydrosodée et traitement symptomatique de l'insuffisance rénale aiguë • O_2 nasal • Prise en charge de l'anémie
Traitemennt « spécifique »	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes (15 mg/kg/j pendant 3 jours par voie IV, puis 1 mg/kg/j pendant 6-8 semaines) • Échanges plasmatiques ++ • Cyclophosphamide
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonaire: pronostic vital en jeu, risque de rechutes • Rénal: médiocre

Environ 20 % des patients avec maladie de Goodpasture ont aussi des ANCA, le plus souvent anti-MPO.

Tous les « syndromes pneumo-rénaux » ne sont pas des maladies de Goodpasture (tableau 11).

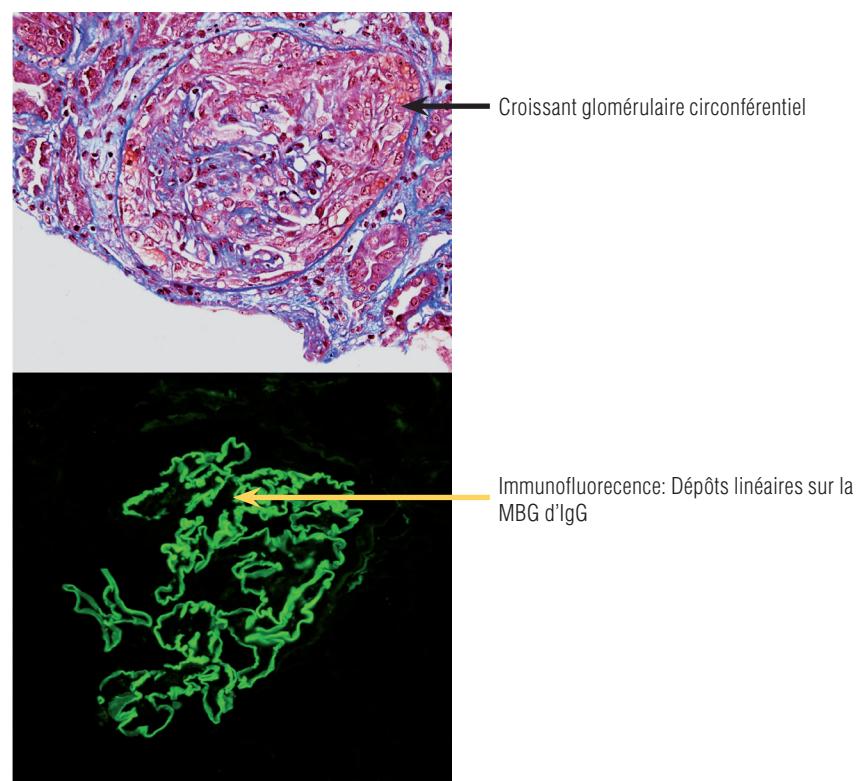


Figure 4. Syndrome de Goodpasture

Tableau 11 : Causes des « syndromes pneumo-rénaux »

- Maladie de Goodpasture
- Granulomatose avec polyangéïte (ex. Wegener)
- Polyangéïte microscopique
- Rarement: cryoglobulinémie, lupus

Toutes les atteintes simultanées rénales et pulmonaires ne correspondent pas à ces causes, par exemple les OAP de surcharges compliquant toutes les insuffisances rénales sévères.

2. GNRP type 2 ou GNRP à dépôts de complexes immuns

- Elles sont caractérisées par des **dépôts glomérulaires endomembraneux abondants d'immunoglobulines et de complément**, dont la nature est résumée dans le tableau 12.

Tableau 12 : Les GN extracapillaires par complexes immuns

Pathologie	Dépôts glomérulaires
Lupus érythémateux disséminé	IgG, IgA, IgM, C ₃ , C _{1q}
Cryoglobulinémie mixte	IgG, IgM, C ₃ , ± C _{1q}
Purpura rhumatoïde	IgA, C ₃

3. GNRP type 3 ou GNRP pauci-immunes (Item 189)

- les GNRP pauci-immunes ont en commun **l'absence de dépôts d'immunoglobulines** dans les glomérules. Elles sont le plus souvent associées à la présence dans le sérum **d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires** (ANCA) et traduisent l'atteinte rénale d'une vascularite associée aux ANCA ;
 - ces ANCA ont un rôle pathogène ; ils activent les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées sont impliquées dans la nécrose de la paroi des petits vaisseaux.
 - les ANCA peuvent être de 2 types selon l'aspect de la fluorescence sur les polynucléaires :
 - ANCA cytoplasmiques** (c-ANCA, fluorescence cytoplasmique) : ils sont dirigés contre la protéinase 3 (anti-**PR3 détectés en ELISA**) et sont plutôt associés à la granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener),
 - ANCA périnucléaires** (p-ANCA, fluorescence périnucléaire) : ils sont dirigés contre la myélo-peroxydase (anti-**MPO détectés en ELISA**) et sont associés aux polyangéites microscopiques ;

Tableau 13: **Signes cliniques et biologiques des GN pauci-immunes**

	Granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener)	Polyangéite microscopique
Signes généraux	<ul style="list-style-type: none"> Fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies, hyperleucocytose, CRP élevée 	
Signes de vascularite	<ul style="list-style-type: none"> Purpura vasculaire palpable parfois nécrotique, livedo Toux, dyspnée, hémoptysies, infiltrats pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire) Douleurs abdominales avec diarrhées sanglantes Episclérite Mono ou multinévrile <p>(Aucun ou plusieurs de ces signes peuvent être présents)</p>	
Signes extrarénaux spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> Rhinite croûteuse, épistaxis, ulcérations nasales et pharyngées, sinusite, otite Nodules pulmonaires Tumeur rétro-orbitaire 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de signe spécifique
Signes rénaux	<ul style="list-style-type: none"> GNRP avec IRA en quelques jours ou semaines 	
Histologie rénale	<ul style="list-style-type: none"> GN avec prolifération extracapillaire. Nécrose de la paroi des capillaires glomérulaires. Absence de dépôt d'immunoglobuline en IF (cf. planche couleur) 	
ANCA	<ul style="list-style-type: none"> + dans 90 % des cas De type c-ANCA, anti-protéinase 3 (PR3) 	<ul style="list-style-type: none"> + dans 80 % des cas De type p-ANCA, anti-myélopéroxydase (MPO)

► **traitement spécifique :**

- à la phase aiguë: **corticothérapie, cyclophosphamide** intraveineux ou **rituximab** (anticorps anti-CD20), associés aux échanges plasmatiques dans les formes rénales sévères
- traitement immunosuppresseur d'entretien (au moins 2 ans) par **azathioprine ou rituximab** en relai en raison de la fréquence des rechutes ; le risque de rechute est plus élevé dans les vascularites associées aux ANCA anti-PR3 par rapport aux vascularites associées aux ANCA anti-MPO.

► **traitements associés :**

- traitements adjutants de la corticothérapie,
- éradication des foyers infectieux (ORL, dentaires),
- prévention des infections opportunistes (Bactrim®),
- contrôle de l'HTA et de la protéinurie avec IEC et diurétiques.

- avec ces traitements, la **survie rénale** à 5 ans est évaluée à 80 %;
- la **surveillance** du traitement repose sur:
 - les signes cliniques (récidive de la maladie),
 - les signes biologiques : créatininémie, protéinurie et hématurie, NFS (leucopénie sous cyclophosphamide) et CRP, quantification des ANCA;

III. AUTRES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Les néphropathies glomérulaires rencontrées lors des principales maladies générales sont traitées dans leurs chapitres respectifs. Il s'agit des néphropathies du **diabète**, du **lupus érythémateux**, du **myélome**. Nous ne détaillerons ici que les glomérulonéphrites infectieuses, l'atteinte rénale des amyloses et indiquerons quelques notions sur la hyalinose segmentaire et focale.

A. GN aiguë post-infectieuse

- La forme typique est la GNA post-streptococcique. Le tableau rénal survient après un intervalle libre de 15 jours succédant à un épisode infectieux ORL ou cutané non traité par antibiotique.
- Classiquement, elle se manifeste par un syndrome néphritique aigu.
- Définition du syndrome néphritique :
 - début brutal, installation en quelques jours;
 - insuffisance rénale aiguë;
 - protéinurie glomérulaire;
 - hématurie parfois macroscopique;
 - HTA;
 - œdèmes.
- Une consommation du complément avec baisse du C3 et C4 est fréquemment observée.
- La biopsie rénale montre une prolifération endocapillaire diffuse avec afflux de cellules inflammatoires. **Dans les formes sévères, une prolifération extracapillaire est associée.** En immunofluorescence, on observe des dépôts de C3 mésangiaux et dans la paroi des capillaires glomérulaires (dépôts dits en ciel étoilé). Parfois de volumineux dépôts granuleux de C3 en position extramembraneuse sont présents. Ils sont appelés « humps » lorsqu'ils sont vus en microscope optique.
- Le traitement est **exclusivement** symptomatique.
- Le pronostic est **excellent** dans la forme typique post-streptococcique : guérison sans séquelles chez 90 % des enfants et 80 % des adultes.

B. Les amyloses (Item 217)

1. Définitions

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par le **dépôt** localisé au rein ou le plus souvent diffus, d'une **substance amorphe** constituée de protéines insolubles ayant une conformation fibrillaire, qui prennent la coloration du **rouge Congo** (du fait de l'organisation des dépôts en feuillets β -plissés). Ces dépôts sont biréfringents en lumière polarisée.

■ On distingue:

- les amyloses AA (dérivées de la protéine AA), compliquant des maladies inflammatoires chroniques: polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, cancer (rein), infections prolongées (ostéomyélite, tuberculose, lèpre), dilatation des bronches;
- les amyloses AL (dérivées de chaînes légères d'immunoglobulines, principalement lambda des gammopathies monoclonales isolées et des myélomes). Ces amyloses sont traitées dans le chapitre 16;
- les amyloses **héritaires**.

2. Tableau clinique

- Les amyloses sont fréquemment révélées par **un syndrome néphrotique intense**:
- sans hématurie ni HTA;
 - persistant malgré l'insuffisance rénale;
 - avec parfois présence de deux gros reins.
- Le syndrome néphrotique est associé à **d'autres localisations** de la maladie, variables selon le type d'amylose:
- atteinte cardiaque, qui conditionne le pronostic de l'amylose AL ++;
 - hépatomégalie;
 - macroglossie (amylose AL);
 - multinévrise, neuropathie végétative;
 - diarrhée...

3. Pronostic et traitement

- Il n'y a pas de traitement spécifique de l'amylose AA en dehors du traitement de la cause qui limite la progression des lésions. Dans la maladie périodique, la colchicine (ou plus rarement les molécules bloquant les effets de l'interleukine 1) prévient les crises douloureuses abdominales, les poussées fébriles, et également l'apparition des dépôts d'amylose, notamment dans le rein.
- Le traitement de l'amylose AL est évoqué dans le chapitre 16.

C. La hyalinose segmentaire et focale (HSF)

- La HSF correspond à une **lésion histologique**, non à une maladie.
- le diagnostic repose sur la **biopsie rénale**;
 - en microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et des lésions de sclérose (hyalinose) segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) et focale (dans certains glomérules).
 - en immunofluorescence, on note la présence de quelques dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions de HSF.
- Lorsque cette lésion est isolée (sans autre anomalie histologique des glomérules) et associée à un syndrome néphrotique, elle s'intègre dans le **syndrome néphrotique idiopathique**.
- la lésion de HSF est présente dans 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte jeune notamment chez l'homme;
 - dans cette forme le syndrome néphrotique est volontiers impur avec hématurie et HTA, et parfois insuffisance rénale progressive.

- la lésion histologique d'HSF au cours du syndrome néphrotique idiopathique traduit une maladie plus sévère, et une moins bonne réponse au traitement par corticoïdes.
- dans les formes très précoces de l'enfant et/ou en cas de cortico-résistance, la recherche de mutation de gènes codant pour des protéines du podocyte (néphrine, podocyne) est nécessaire.
- Il y a un risque plus élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en 5 à 20 ans
- dans les formes idiopathiques le risque de **récidive** de la maladie sur le transplant rénal est élevé (30 à 35 %) avec un risque de perte du greffon;
- Diagnostic étiologique : les causes des HSF sont multiples (tableau 14).

Tableau 14: **Causes des HSF**

- Réduction néphronique (protéinurie sans syndrome néphrotique):
 - agénésie rénale, hypoplasie rénale segmentaire
 - reflux vésico-urétéral
 - obésité
- Formes héréditaires liées à une mutation d'un gène d'une protéine du podocyte
- Infection par le VIH
- Autres:
 - consommation d'héroïne, pamidronate
 - drépanocytose et hypoxie rénale chronique
- Idiopathiques, de loin les plus fréquentes

- Il est important de souligner que l'apparition de lésions de HSF est possible au cours de la plupart des néphropathies (pas seulement le syndrome néphrotique idiopathique) et est un mécanisme important d'aggravation des lésions rénales.

Fiche flash

A. Le Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SN LGM)

- ❑ Cause la plus fréquente de SN chez l'enfant
- ❑ Mode de présentation: début brutal par un SN pur
- ❑ Biopsie rénale (non réalisée d'emblée chez l'enfant) absence de lésions en microscopie optique et de dépôts en immunofluorescence
- ❑ Traitement symptomatique antiprotéinurique (qs) et corticothérapie
- ❑ Évolution:
 - corticosensibilité et rémission complète en quelques semaines (80 à 90 % des cas)
 - corticodépendance (rechute pendant la décroissance de la corticothérapie ou dans les 2 mois suivant son arrêt nécessitant l'adjonction d'un traitement immunosupresseur)
 - corticorésistance (10 % des cas), après 8 à 12 semaines de traitement par corticoïdes à doses maximales: risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans 50 % des cas.

B. La glomérulopathie extra-membraneuse

- ❑ Cause la plus fréquente de SN chez l'adulte (surtout après 60 ans)
- ❑ Mode de présentation: début par syndrome néphrotique (85 % des cas) impur car hématurie et ou HTA et insuffisance rénale associées
- ❑ Primitive dans 85 % des cas: recherche des anticorps anti-PLA2R
- ❑ Causes secondaires: lupus (femme jeune), cancers solides (poumons, fumeur), infections virales (hépatite B), médicaments (AINS)
- ❑ Diagnostic: biopsie rénale qui montre l'absence de lésions prolifératives et la présence de dépôts extra-membraneux d'IgG et de C3 en immunofluorescence
- ❑ Complications: thrombose des veines rénales
- ❑ Traitement symptomatique antiprotéinurique et éventuellement immunosupresseur après 6 mois

C. La glomérulonéphrite à dépôts d'IgA (maladie de Berger)

- ❑ La plus fréquente des glomérulopathies primitives observées dans le monde
- ❑ Adulte jeune (plus fréquente chez l'homme)
- ❑ Modes de présentation:
 - un syndrome d'hématurie macroscopique récidivante (concomitance avec épisode infectieux ORL)
 - hématurie microscopique isolée (médecine du travail)
 - syndrome de glomérulonéphrite chronique
 - ou syndrome néphrotique impur (hématurie et HTA) ou syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive
- ❑ Diagnostic par biopsie rénale: lésions mésangiales +/- endocapillaires +/- extracapillaires en MO et dépôts mésangiaux d'IgA en immunofluorescence
- ❑ Causes:
 - primitives
 - secondaires:
 - cirrhose, MCL, spondylarthropathies...
 - purpura rhumatoïde
- ❑ Facteurs de gravité: HTA, protéinurie, stade de l'insuffisance rénale au diagnostic, homme, critères histologiques (fibrose interstitielle, sclérose glomérulaire...)
- ❑ Traitement: symptomatique (antiprotéinurique), corticoïdes dans les formes sévères (avis spécialisé)

D. Les glomérulonéphrites rapidement progressives

- ❑ Mode de présentation: insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) avec hématurie (parfois macroscopique) et protéinurie
- ❑ Diagnostic par la biopsie rénale: glomérulonéphrite proliférative à croissants extra-capillaires
- ❑ 3 types:
 - Type 1 avec dépôts d'anticorps anti-MBG = maladie de Goodpasture (syndrome pneumorénal): recherche d'anticorps anti-MBG circulant
 - Type 2 avec dépôts de complexes immuns: Lupus, purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie, infections...
 - Type 3 sans dépôts (pauci-immune): granulomatose avec polyangéite (ex. maladie de Wegener), polyangéite microscopique : présence d'ANCA (cANCA = antiprotéinase 3 associés à la GPA, pANCA = antiMPO associés à la PAM).

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES – ITEM 258

- ▶ **Q1.** Au cours de la maladie de Berger, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Le purpura cutané est présent dans 50 % des cas
 - B. La protéinurie est le plus souvent > 300 mg/mmol de créatininurie
 - C. L'HTA peut être sévère
 - D. Le complément sérique est diminué
 - E. Les épisodes d'hématurie macroscopiques n'aggravent pas le pronostic
- ▶ **Q2.** Voici le compte-rendu d'une biopsie rénale: « En microscopie optique, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux sont normaux. Les glomérules sont indemnes de prolifération. La membrane basale glomérulaire paraît épaisse. L'examen en immunofluorescence met en évidence des dépôts d'IgG et de C3 granuleux le long de la membrane basale glomérulaire ». Quel(s) diagnostic(s) retenez-vous ?
 - A. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes
 - B. Glomérulopathie extra-membraneuse
 - C. Néphropathie à dépôts d'IgA
 - D. Maladie de Goodpasture
 - E. Néphropathie lupique de classe V
- ▶ **Q3.** Le syndrome d'hématurie récidivante évoque :
 - A. Une maladie de Goodpasture
 - B. Une néphropathie à dépôts d'IgA
 - C. Une glomérulonéphrite post-infectieuse
 - D. Un syndrome d'Alport
 - E. Une glomérulopathie extra-membraneuse
- ▶ **Q4.** Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes de l'enfant :
 - A. Se présente habituellement comme un syndrome néphrotique impur
 - B. N'est pas une indication à la réalisation d'une biopsie rénale
 - C. Doit faire rechercher une leucémie aiguë
 - D. Est cortico-sensible dans 80 à 90 % des cas
 - E. Doit être traité par bloqueur su système rénine-angiotensine
- ▶ **Q5.** Parmi les signes suivants, lequel(esquels) évoque(nt) une granulomatose avec polyangéite ?
 - A. La présence d'une hémorragie au lavage broncho-alvéolaire
 - B. L'absence d'hématurie
 - C. La présence de cANCA, de type anti-PR3
 - D. La présence d'une prolifération endo-capillaire sur la biopsie rénale
 - E. La présence d'une prolifération extra-capillaire sur la biopsie rénale
- ▶ **Q6.** La glomérulopathie extra-membraneuse :
 - A. Se présente le plus souvent comme une insuffisance rénale aiguë glomérulaire
 - B. Est parfois révélatrice d'un cancer
 - C. Est associée à un risque accru de thromboses veineuses
 - D. Peut révéler un lupus érythémateux disséminé
 - E. Est associée, dans sa forme idiopathique, à la présence d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Item 245

NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 245. Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.

Traité dans ce chapitre : Complications rénales

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un diabète chez l'enfant et l'adulte
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge
- Argumenter l'attitude thérapeutique nutritionnelle et médicamenteuse et planifier le suivi du patient (voir Item 326)
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours
- Reconnaître les signes d'une rétinopathie diabétique à l'examen du fond d'œil

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

- La néphropathie diabétique (ND) est la **première cause d'insuffisance rénale terminale** dans les pays occidentaux: 25 à 50 % des patients arrivant en insuffisance rénale terminale.
- Plus de **90 %** des diabétiques ont un **diabète de type 2**.
- L'incidence de l'insuffisance rénale terminale liée au diabète augmente en raison de l'augmentation de l'incidence du diabète et de l'allongement de la survie des patients diabétiques dû à l'amélioration de la prise en charge cardiovasculaire.

II. HISTOIRE NATURELLE

L'atteinte rénale du diabète de type 1 et de type 2 a beaucoup d'aspects communs mais diffère par quelques points.

A. Diabète de type 1

■ Stade initial:

- Dès le début du diabète, il existe une augmentation du débit de filtration glomérulaire (appelée « hyperfiltration glomérulaire ») avec augmentation parallèle de la taille des reins. Cette hyperfiltration glomérulaire dépend en grande partie du degré du contrôle glycémique.

■ **Stade intermédiaire :**

- après une dizaine d'années, 25 % des patients ont une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure ou égale à 30 mg/24 heures soit un ratio Albuminurie/Créatininurie $\geq 30 \text{ mg/g}$ ($[A/C] \geq 30 \text{ mg/g}$) (« microalbuminurie », voir encadré 1);
- en l'absence de traitement efficace, l'albuminurie s'aggrave progressivement jusqu'à une protéinurie détectable à la bandelette réactive urinaire (albumine $> 300 \text{ mg/j}$) et une hypertension artérielle (HTA) s'installe;
- le délai entre l'apparition de la microalbuminurie et celle de la protéinurie peut être compris entre 2 et 5 ans;
- l'intensification des traitements antidiabétique par insuline et anti-hypertenseur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) permet de prolonger significativement cet intervalle et retarde l'apparition des phases ultérieures de l'atteinte rénale.

■ **Stade avancé :**

- au stade de la protéinurie et de l'HTA, la filtration glomérulaire diminue rapidement en l'absence de traitement;
- une insuffisance rénale terminale peut dans ces conditions s'installer en moins de 5 ans.

■ Les différents stades évolutifs sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : **Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique (ND)**

1	Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertrophie (gros reins) • Hyperfonction (hyperfiltration glomérulaire)
2	2-5 ans	Silencieux
3	5-10 ans	<p>Néphropathie débutante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 heures) • Pression artérielle normale-haute
4	10-20 ans	<p>Néphropathie avérée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie (albuminurie $> 300 \text{ mg/24 heures}$) • HTA chez 75 % des patients • Syndrome néphrotique (SN) dans 10 % des cas • Progression de l'insuffisance rénale
5	$> 20 \text{ ans}$	<p>Insuffisance rénale terminale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (\pm pancréatique)

B. Diabète de type 2

- L'ancienneté du diabète de type 2 n'est souvent pas connue ; au moment du diagnostic, la grande majorité des patients ont une HTA et une **microalbuminurie, voire une protéinurie et une insuffisance rénale**.
- La microalbuminurie du diabétique de type 2 est un puissant marqueur de risque cardio-vasculaire ; elle traduit aussi un risque de développer une néphropathie progressive.
- La progression des complications rénales dans le diabète de type 2 suit globalement la **même course évolutive** qu'au cours du diabète de type 1. Cependant, les lésions vasculaires rénales sont plus marquées, donnant un tableau mixte associant néphropathie vasculaire et néphropathie diabétique (nephropathie mixte).

- L'évolution naturelle de la néphropathie diabétique de type 2 est représentée dans la figure 1.

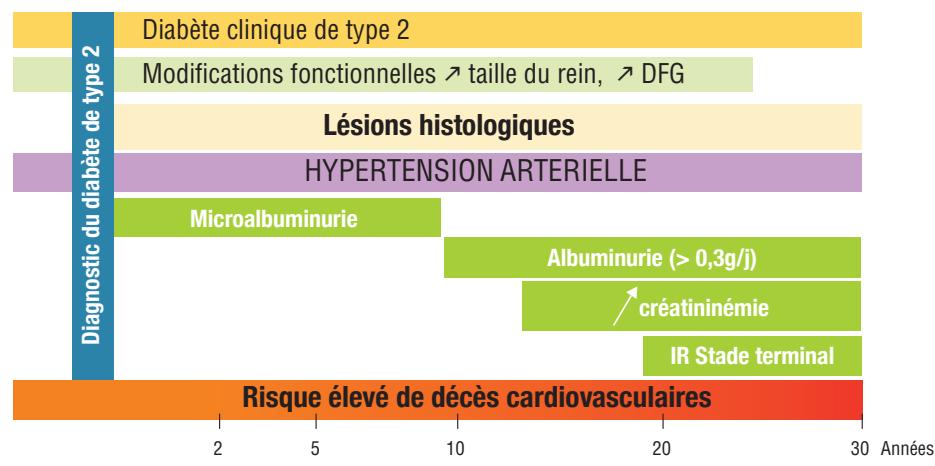


Figure 1. Évolution naturelle de la néphropathie du diabète de type 2

Encadré 1 :

Dépistage et surveillance de l'atteinte rénale d'un patient diabétique

+ **Microalbuminurie**

- Il existe physiologiquement une très faible excrétion urinaire d'albumine détectable uniquement par radio-immunoassay ou immunonéphéломétrie. Son augmentation supérieure à 30 mg/24 h ($[A/C] \geq 30 \text{ mg/g}$) est appelée « microalbuminurie » et précède le développement ultérieur d'une albuminurie ($> 300 \text{ mg/jour}$) détectable par des bandelettes réactives.
- Dans le diabète de type 1, la microalbuminurie prédit la progression vers la néphropathie diabétique. Dans le diabète de type 2 la microalbuminurie représente le plus important facteur prédictif de mortalité cardio-vasculaire.
- Le dépistage de la microalbuminurie s'effectue par la mesure du rapport albumine/ créatinine (A/C) sur un échantillon des urines du matin. Un rapport $[A/C] \geq 30 \text{ mg/g}$ (ou 3 mg/mmol) correspond à un risque très élevé de microalbuminurie ($> 30 \text{ mg/j}$).

Dans le reste de ce chapitre nous utiliserons essentiellement le rapport $[A/C]$ en mg/g.

+ **Surveillance initiale puis annuelle :**

- Mesure soigneuse de la pression artérielle.
- Dosage de la créatinine plasmatique et estimation du DFG selon la formule de MDRD ou CKD-EPI (chapitre 13).
- Recherche-quantification d'une microalbuminurie : chez tous les diabétiques de type 1 à partir de la 5^e année de diabète puis 1 fois par an, et chez tous les diabétiques de type 2 au moment du diagnostic de diabète puis ensuite 1 fois par an (recommandations HAS).

III. DIAGNOSTIC DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Ce diagnostic repose sur

1. Les signes néphrologiques :

- **Dans le diabète de type 1 :** succession microalbuminurie, protéinurie (syndrome néphrotique dans 10 % des cas) et HTA, puis insuffisance rénale. Absence habituelle d'hématurie. Reins de taille normale ou légèrement augmentée lors de l'IRC terminale.
- **Dans le diabète de type 2 :** idem sauf que l'HTA précède la néphropathie et les signes néphrologiques peuvent être présents à la découverte du diabète.

2. La durée d'évolution du diabète :

- **Dans le diabète de type 1 :** 5 ans après le diagnostic du diabète (en moyenne 10-15 ans)
- **Dans le diabète de type 2 :** possible au diagnostic du diabète (car évolution le plus souvent silencieuse des troubles de la glycérégulation plusieurs années avant le diagnostic)

3. Les signes associés :

- Mauvais contrôle glycémique sur une longue période.
- **La rétinopathie diabétique**, constante dans le diabète de type 1, est présente dans 75 % des cas dans le diabète de type 2 en cas de néphropathie diabétique,
- Les complications cardio-vasculaires touchant les artères de gros calibre (« **macroangiopathie** ») sont fréquentes dans les deux types de diabète, mais sont plus précoces dans le type 2.
- En cas de protéinurie sans rétinopathie, chercher une autre cause d'atteinte rénale.
- **Les autres complications du diabète doivent être recherchées : neuropathies, gastroparésie...**

4. La biopsie rénale

- Le diagnostic de néphropathie diabétique est habituellement clinique. Une biopsie rénale peut être proposée lorsque le diagnostic de glomérulopathie diabétique isolée est peu plausible ou s'il existe des arguments pour une maladie rénale surajoutée nécessitant un traitement spécifique: diabète récent (moins de 5 ans), hématurie, protéinurie ou insuffisance rénale rapidement progressives, absence de rétinopathie, présence de signes extrarénaux non liés au diabète, gammopathie monoclonale...

IV. HISTOLOGIE ET CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES

A. Description (figure 2)

- **Stades 1 et 2 :** hypertrophie glomérulaire sans modifications morphologiques.
- **Stade 3 :** au stade de micro-albuminurie il y a un début d'expansion mésangiale diffuse.
- **Stade 4 :** plusieurs lésions:
 - poursuite de l'expansion mésangiale et constitution de nodules extracellulaire dits de Kimmelstiel-Wilson. Les lésions nodulaires se distinguent de celles de l'amylose et des dépôts de chaînes légères qui sont identifiés par des colorations spécifiques et immunomarquage;
 - épaississement des membranes basales et diminution des surfaces capillaires;
 - hyalinose artériolaire.
- **Stade 5 :** sclérose glomérulaire et interstitielle avec destruction progressive des glomérules et des tubules.

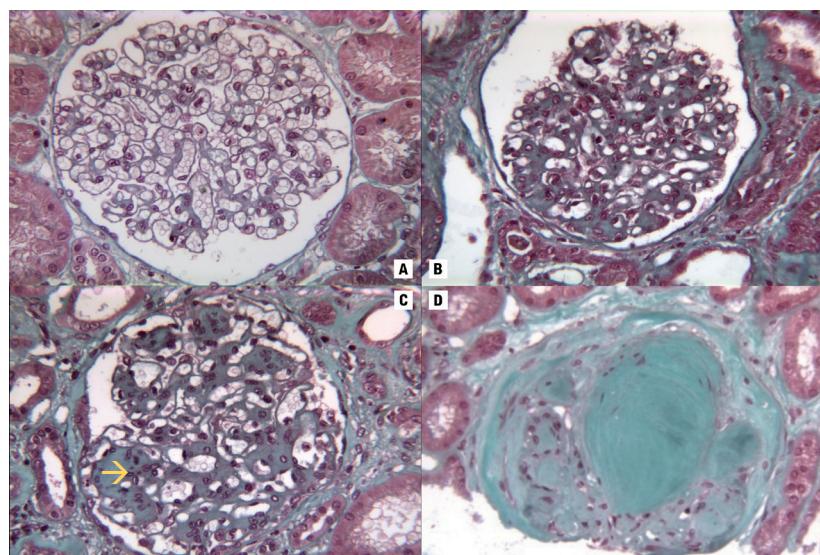


Figure 2.

- A. Glomérule normal
- B. Expansion mésangiale sans nodule (stade II)
- C. Sclérose nodulaire (nodule de Kimmelstiel-Wilson →) dans au moins un glomérule (stade III)
- D. Glomérulosclérose globale (> 50 % glomérules) (stade IV)

B. Cas du diabète de type 2

- L'atteinte rénale du diabète de type 2 est beaucoup plus **hétérogène** :
 - 1/3 seulement des patients développent isolément des lésions caractéristiques de **glomérulosclérose diabétique**;
 - 1/3 des patients ont des lésions vasculaires prédominantes de type endartérite fibreuse (**néphroangiosclérose**);
 - 1/3 n'a pas d'atteinte diabétique mais une **néphropathie d'autre nature** ou surajoutée aux lésions du diabète justifiant la réalisation d'une biopsie rénale.

Encadré 2 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique

- ✚ Un contrôle glycémique optimal (hémoglobine glyquée [HbA1c] < 7 %) diminue l'apparition et ralentit l'évolution de la néphropathie diabétique. Le glucose interagit avec les groupements amines des protéines pour former des produits de glycation (par exemple l'hémoglobine glyquée). Les produits de glycation simple sont réversibles lorsque le contrôle glycémique est amélioré. En présence d'une hyperglycémie prolongée, on aboutit de façon irréversible à des produits terminaux de glycation avancée (AGE pour « *Advanced Glycation End-products* »). La glycation irréversible des protéines altère leurs fonctions et leur fait acquérir des propriétés pro-inflammatoires.
- ✚ D'autre part, l'hyperglycémie entraîne précocement une vasodilatation rénale et une augmentation de la réabsorption sodée proximale (par le biais des co-transporteurs Sodium-Glucose, SGLT 1 et 2). Tout ceci favorise l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration est associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et avec les dérivés glyqués, elle induit des modifications morphologiques (prolifération mésangiale, expansion matricielle et épaissement de la membrane basale).
- ✚ Comme au cours de toutes les néphropathies glomérulaires, l'HTA et la protéinurie jouent un rôle important dans la progression de l'atteinte rénale. La vasodilatation hyperglycémie-dépendante et les altérations structurales (hyalinose artériolaire afférente) perturbent l'autorégulation de la pression capillaire glomérulaire induisant une hypertension intraglomérulaire. Les traitements qui permettent de réduire la pression capillaire glomérulaire (IEC et ARA2) atténuent la progression des lésions rénales.

V. COMPLICATIONS ASSOCIÉES À LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

- La **sténose de l'artère rénale** (SAR) est particulièrement fréquente chez le sujet diabétique de type 2. Sa prévalence varie de **10 à 50 %** et est plus importante chez les hommes, les fumeurs, les patients avec une protéinurie et/ou une réduction de la fonction rénale ($DFGe < 60 \text{ ml/min}$).
- L'**hyperkaliémie** secondaire à l'**hypoaldostéronisme-hyporéninémie** est fréquente et peut survenir même en présence d'une réduction modérée de la fonction rénale (créatinine plasmatique à $150 \mu\text{mol/L}$) et à la suite d'une prescription pourtant recommandée de médicaments néphro-protecteurs (IEC et ARA2). Elle pourra le plus souvent être contrôlée par un régime et la prescription de résines échangeuses d'ions type Kayexalate®, Resikali®.
- Au **stade d'IRC préterminale**, plusieurs complications du diabète peuvent exacerber les symptômes urémiques ou être similaires à ceux-ci :
 - La **neuropathie diabétique** périphérique simule la neuropathie urémique : les symptômes neuropathiques douloureux et hyperesthésiques sont plus volontiers attribuables au diabète de longue durée qu'à l'urémie ;
 - La **neuropathie végétative** diabétique explique la survenue fréquente d'une hypotension orthostatique exacerbée par certains médicaments ;
 - **Nausées et vomissements** aggravent ou simulent une neuropathie diabétique végétative avec des anomalies de vidange gastrique liées à la gastroparésie.

VI. TRAITEMENT

A. Prévention de la néphropathie diabétique

- La prévention primaire et secondaire de la néphropathie diabétique consiste en :
 - Un **contrôle glycémique optimal** par des injections multiples d'insuline ou par pompe, qui diminue le risque de néphropathie chez des patients diabétiques de type 1. L'intérêt d'un contrôle rigoureux de la glycémie est probable dans le diabète de type 2. L'objectif métabolique recommandé pour la plupart des patients est une **HbA1c $\leq 7\%$ et notamment en cas de MRC stade 3 et seulement $\leq 8\%$ en cas de MRC stade 4 ou 5 (HAS 2013)**. La cible de 6,5 % est réservée aux patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué et sans complications.
 - Le **traitement anti-hypertenseur** qui prévient la néphropathie diabétique ou ralentit sa progression. Chez le diabétique de type 2 hypertendu, les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2) diminuent le risque d'apparition d'une microalbuminurie. Pour les patients sans microalbuminurie ($[A/C] < 30 \text{ mg/g}$), une cible tensionnelle $< 140/90 \text{ mmHg}$ est acceptée.
 - L'arrêt du tabac, souvent négligé, diminuerait de 30 % le risque de survenue et d'aggravation de la microalbu-minurie dans les 2 formes de diabète.

B. Néphropathie diabétique débutante et avérée

- Chez les diabétiques **de type 1 ou 2** les IEC sont indiqués dès que l'albuminurie est $\geq 30 \text{ mg}$ de créatininurie y compris chez les sujets normotendus, car ils ont fait la preuve de leur efficacité pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique. Les ARA2 sont indiqués en cas d'intolérance aux IEC. Le double blocage par IEC et ARA2 n'est pas recommandé en première intention.

- Des précautions doivent être prises au cours de la prescription d'IEC ou d'ARA2:
 - Recherche d'une sténose de l'artère rénale chez les diabétiques de type 2 (en cas d'HTA résistante) ;
 - Surveillance biologique régulière et rapprochée de la **kaliémie** et de la **créatininémie** ;
 - Un avis néphrologique est souhaitable en cas d'anomalie de l'un de ces paramètres.
- La cible tensionnelle optimale est $\leq 130/80 \text{ mmHg}$ dès que le rapport $[A/C] \geq 30 \text{ mg/g}$ de créatininurie, (30 mg/g), avec un IEC ou un ARA2 et avec pour objectifs soit une réduction de l'albuminurie en dessous de 30 mg/g de créatininurie soit une réduction de la protéinurie au moins au-dessous de **0,5 g/24 h chez les patients « macroprotéinuriques » (protéinurie > 0,5 g/j)**.
- L'obtention d'un tel niveau tensionnel nécessite des associations comportant 2, 3 voire 4 anti-hypertenseurs. Un **diurétique** doit être associé préférentiellement à l'IEC/ARA2 car il potentialise l'effet anti-hypertenseur et anti-protéinurique. Une restriction sodée modérée (6 g/j) est souhaitable pour tirer un bénéfice du traitement anti-hypertenseur.
- Un excès de protéines alimentaires a un effet délétère sur la protéinurie et l'évolution de la fonction rénale. Un apport d'environ **0,8 g protéines/kg** par jour semble souhaitable. Il existe un risque de dénutrition en l'absence de suivi diététique.
- L'ensemble des autres facteurs de risque vasculaire doit être pris en charge. Le recours aux **agents hypolipémiants** (statines) et de l'aspirine (75 mg/j) est justifié en raison de l'incidence élevée des **complications cardio-vasculaires** dans ce groupe de patients. **L'arrêt du tabagisme** est impératif.

+ Pronostic: Il dépend avant tout de la **précocité de la prise en charge** (dès le stade de microalbuminurie et avant la dégradation de la fonction rénale). Une prise en charge adaptée peut permettre **d'arrêter la progression** lorsque la néphropathie diabétique est débutante alors qu'au stade de **néphropathie diabétique avérée** la protéinurie est difficilement contrôlable et, dans la majorité des cas, le traitement proposé **ne permet malheureusement que de ralentir l'évolution** de la néphropathie vers l'insuffisance rénale.

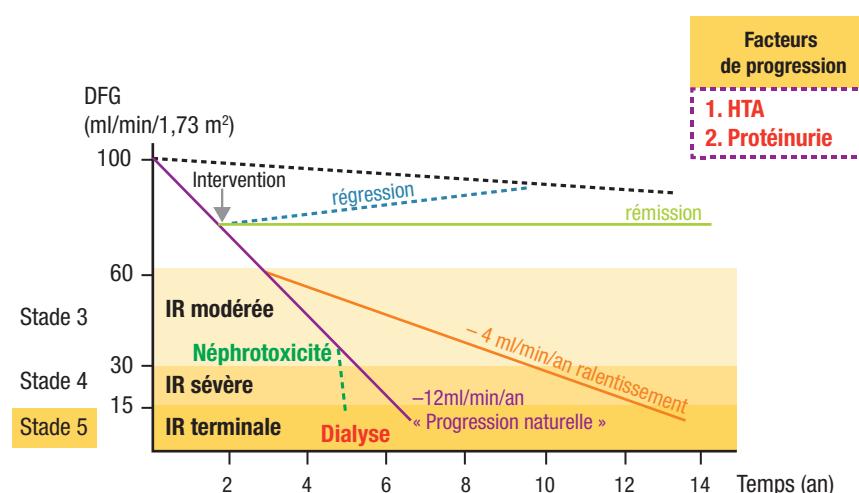


Figure 3. Progression de la Néphropathie Diabétique

C. Insuffisance rénale terminale

- La greffe rénale seule (diabète type 2) ou simultanée de rein-pancréas (diabétiques de type 1 patient de moins de 45-50 ans, sans complications coronariennes sévères) peut être proposée à ces patients.
- L'indication de l'épuration extrarénale (par hémodialyse ou dialyse péritonéale) est souvent **plus précoce** [Débit de filtration glomérulaire estimé (MDRD) à environ 15 ml/min/1,73 m²] que chez les patients non diabétiques.
- D'une façon générale, les patients diabétiques traités par épuration extrarénale ou par transplantation rénale ont un pronostic moins bon que les patients non diabétiques, essentiellement en raison des **complications cardio-vasculaires** associées.
- La prévention de ces complications en dialyse et en transplantation doit intervenir dès le stade prédialytique par une correction exigeante de l'ensemble des facteurs de risque notamment l'hypertension, la surcharge hydrosodée, l'anémie, les calcifications vasculaires et l'hyperlipidémie.

Encadré 3 :

Approche multidisciplinaire du patient diabétique

- ✚ La prise en charge optimale du sujet diabétique fait appel à une collaboration multidisciplinaire: diabétologue, néphrologue, cardiologue et chirurgien cardio-vasculaire, ophtalmologue, podologue.
- ✚ L'intervention du néphrologue doit être précoce, dès le stade de microalbuminurie et/ou de diminution de la fonction rénale. Le néphrologue est impliqué notamment dans:
 - choix, ajustement et surveillance du traitement anti-hypertenseur et néphroprotecteur;
 - élimination d'une autre néphropathie;
 - traitement symptomatique de l'insuffisance rénale chronique;
 - recherche d'une sténose de l'artère rénale et indication de revascularisation;
 - préparation au traitement de suppléance (hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale ou rein-pancréas).

POUR EN SAVOIR PLUS...

Diagnostic différentiel et pièges

Devant des nodules mésangiaux

- La découverte de nodules mésangiaux sur une biopsie rénale n'est pas toujours synonyme de néphropathie diabétique. Le diagnostic à écarter est celui de dépôts d'amylose (affirmé dans le cas présenté par coloration au rouge Congo, puis rapportés à des dépôts de protéine AA visibles en IF); plus rarement il s'agit d'un syndrome de Randall (les dépôts de chaînes légères sont identifiés par les anti-sérum lambda ou kappa), ou d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative lobulaire.

Devant un syndrome néphrotique

- La biopsie rénale (souvent motivé par un syndrome néphrotique profond et/ou une hématurie microscopique) révèle de volumineux dépôts extramembraneux d'IgG et de C3, faisant conclure à une **glomérulonéphrite extramembraneuse**. Cette néphropathie n'est pas rare chez les diabétiques. Chez les diabétiques de type 1, un lupus associé doit être recherché; chez les diabétiques de type 2 âgés, une néoplasie sous-jacente doit être évoquée.

Devant des kystes rénaux

- Le syndrome « kystes reins diabète » ou syndrome RCAD (« Renal Cysts and Diabetes syndrome ») est du à une mutation du gène **TCF2**, qui code pour le facteur de transcription **HNF1 β** . Cette néphropathie autosomique dominante, identifiée récemment, semble très fréquente. Ce diagnostic doit être évoqué à tout âge devant: des kystes rénaux (typiquement périphériques) avec insuffisance rénale chronique, un diabète de type MODY 5, et des anomalies plus rares (hypertransaminasémie fluctuante, hyperuricémie, hypomagnésémie, anomalies génitales).

Devant une HTA résistante

- Il faut rechercher une maladie rénovasculaire ou bilatérale. L'échographie rénale avec doppler est l'examen le plus prescrit. Chez un diabétique insuffisant rénal hypertendu, cet examen permet de déceler la sténose, d'apprécier son retentissement hémodynamique, et d'estimer le bénéfice tensionnel prévisible en cas de revascularisation (taille du rein > 8 cm et index de résistance < 0,8). L'obésité majeure limite souvent les performances de cet examen. Malgré des faux positifs ou surestimations, l'angio-IRM est un bon examen de dépistage des sténoses artérielles rénales, notamment en cas d'échec technique de l'échodoppler.

Devant une insuffisance rénale progressive

- Une maladie **rénovasculaire bilatérale** peut être la cause d'une insuffisance rénale chronique « ischémique », et parfois être responsable d'œdèmes pulmonaires « flash », invitant à une revascularisation rapide. Malgré quelques faux positifs ou surestimations, l'angio-IRM est un bon examen de dépistage des sténoses artérielles rénales, notamment en cas d'échec technique de l'échodoppler.
- Une **obstruction urinaire** doit être recherchée par échographie. Chez les diabétiques anciens multicompliqués, l'atteinte neurologique vésicale est fréquente. Elle peut être caractérisée par une étude urodynamique. L'échographie vésicale recherche un résidu vésical post-mictionnel. Un retentissement sur le haut appareil avec insuffisance rénale obstructive est possible.

Fiche flash

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

- ❑ Incidence: première cause d'insuffisance rénale terminale dans le monde.
- ❑ Plus de 90 % des diabétiques ont un diabète de type 2.
- ❑ Importance des facteurs génétiques et environnementaux.

II. HISTOIRE NATURELLE

Les progressions des néphropathies du diabète de type 1 et 2 sont superposables

A. Diabète de type 1

- ❑ Stade initial: hypertrophie rénale et hyperfiltration glomérulaire.
- ❑ Stade 2 (2-5 ans) : cliniquement silencieux.
- ❑ Stade 3 (5-10 ans) : néphropathie débutante (microalbuminurie).
- ❑ Stade 4 (10-20 ans) : néphropathie avérée (protéinurie, syndrome néphrotique, HTA, IRC).
- ❑ Stade 5 (> 20 ans) : insuffisance rénale terminale.

B. Diabète de type 2

- ❑ Histoire naturelle moins bien décrite car l'ancienneté du diabète est moins précise.
- ❑ HTA et microalbuminurie souvent présentes d'emblée.
- ❑ La microalbuminurie est ici avant tout un puissant marqueur de risque cardio-vasculaire.
- ❑ Même progression évolutive qu'au cours du diabète de type 1.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. Signes révélateurs

- ❑ HTA
- ❑ « Microalbuminurie », protéinurie, œdèmes

B. Signes associés

- ❑ Rétinopathie constante au cours du diabète de type 1 avec atteinte rénale.
- ❑ Rétinopathie inconstante au cours du diabète de type 2. En cas de protéinurie sans rétinopathie, chercher une autre cause d'atteinte rénale.
- ❑ Sténose de l'artère rénale fréquente au cours du diabète de type 2.
- ❑ Signes d'atteinte vasculaire (macroangiopathie).
- ❑ Hyperkaliémie fréquente en l'absence d'IRC et après prescription d'un IEC/ARAII (hyporéninisme-hypoaldostéronisme).
- ❑ IRC avec en plus des signes habituels des signes liés à la neuropathie végétative (hypotension orthostatique, vomissements) et à la neuropathie diabétique.

IV. SIGNES HISTOLOGIQUES

Diabète de type 1: pas d'indication à une biopsie rénale

- stades 1 et 2: hypertrophie glomérulaire;
- stade 3: expansion mésangiale;
- stade 4: nodules de Kimmestiel-Wilson, hyalinose artériolaire;
- stade 5: sclérose glomérulaire et interstitielle.

Diabète de type 2: lésions souvent mixtes

- néphropathie diabétique;
- néphropathie vasculaire;
- parfois, lésions surajoutées témoignant d'une néphropathie d'autre nature.

V. TRAITEMENT

A. TRAITEMENT PRÉVENTIF

- ❑ Contrôle glycémique: HbA1c < 6,5 % en l'absence de complication, puis < 7 % si MRC stade 3, puis < 8 % si MRC stade 4 ou 5.
- ❑ Traitement anti-hypertenseur: IEC ou ARA2.
- ❑ Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.

B. NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE DÉBUTANTE ET AVÉRÉE

- ❑ Traitement néphroprotecteur:
 - diabétiques type 1 ou 2: IEC dès que l'albuminurie est $\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$, ARA2 en cas d'intolérance (toux);
 - Surveillance créatininémie et kaliémie. Recherche d'une sténose de l'artère rénale si dégradation de la fonction rénale sous IEC/ARA2.
- ❑ Cible tensionnelle: PA $< 130/80 \text{ mmHg}$ si $[\text{A/C}] \geq 30 \text{ mg/g}$. (Une cible $< 140/90 \text{ mmHg}$ reste acceptable chez les patients sans microalbuminurie)
- ❑ Cible protéinurie: $< 0,5 \text{ g/j}$ si macroprotéinurie ($> 0,5 \text{ g/j}$) et normalisation microalbuminurie si $[\text{A/C}] \geq 30 \text{ mg/g}$ de créatinine urinaire.
- ❑ **Contrôle des facteurs de RCV:** agents hypolipémiants (statine), aspirine, arrêt du tabagisme...
❑ Autres mesures symptomatiques de prise en charge de l'IRC (contrôle P-Ca, anémie...).

C. INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

- ❑ Préparation précoce à la transplantation: bénéfice de survie après transplantation rénale isolée (diabète de type 2) ou transplantation rein + pancréas (diabétique de type 1).
- ❑ Préparation à la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et début de la technique à envisager un peu plus tôt que chez les non-diabétiques (MDRD $< 15 \text{ ml/min}$).
- ❑ Mortalité cardio-vasculaire élevée.
- ❑ Bénéfice de survie après transplantation rénale isolée (diabète de type 2) ou transplantation rein + pancréas (diabétique de type 1).

NÉPHROPATHIES DIABÉTIQUES – ITEM 245

- ▶ **Q1.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant la micro-albuminurie ?
 - A. Elle est positive si elle est $> 30 \text{ mg/g}$
 - B. Elle est positive si elle est $> 3 \text{ mg/mmol}$
 - C. Elle se traduit par une bandelette positive à 2+
 - D. Elle nécessite une surveillance annuelle dès le diagnostic chez le diabétique de type 2
 - E. Associée à une hématurie microscopique, elle signe l'existence d'une néphropathie diabétique
- ▶ **Q2.** Concernant la néphropathie diabétique :
 - A. La néphropathie diabétique peut être présente d'emblée lors du diagnostic du diabète de type 1
 - B. La micro-albuminurie est un marqueur de complications vasculaires au cours du diabète de type 2
 - C. La néphropathie diabétique peut se révéler par un syndrome néphrotique dans les 5 ans suivant le diagnostic de diabète de type 1
 - D. L'HTA apparaît avant l'atteinte rénale au cours du diabète de type 1
 - E. La rétinopathie est constamment présente en cas de néphropathie diabétique compliquant un diabète de type 1
- ▶ **Q3.** Parmi les signes histologiques suivants, lequel(lesquels) est(sont) compatible(s) avec le diagnostic de néphropathie diabétique ?
 - A. Hypertrophie glomérulaire
 - B. Prolifération de cellules épithéliales glomérulaires
 - C. Expansion mésangiale constituant des nodules
 - D. Présence de dépôts d'IgA sur le versant externe de la MBG
 - E. Nécrose des cellules épithéliales tubulaires
- ▶ **Q4.** Concernant le traitement de la néphropathie diabétique :
 - A. En cas de néphropathie au cours du diabète de type 1, les IEC ne sont prescrits que lorsqu'il existe une protéinurie $\geq 500 \text{ mg/g}$ de créatininurie.
 - B. Dans la néphropathie du diabète de type 2, les bloqueurs du système rénine-angiotensine réduisent la vitesse de progression de l'atteinte rénale
 - C. Chez les patients avec diabète de type 1, le contrôle glycémique a pour objectif une HbA1c $< 8 \%$
 - D. L'objectif de réduction de la protéinurie est $< 0,5 \text{ g/24 h}$ chez les patients « macro-protéinuriques ».
 - E. La cible tensionnelle optimale au cours de la néphropathie diabétique est $< 120/80 \text{ mmHg}$
- ▶ **Q5.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant la néphropathie du diabète de type II ?
 - A. Il s'agit d'une deux principales causes d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux
 - B. La prévalence de l'association à une sténose des artères rénales est élevée (10 à 50 % des cas)
 - C. L'hypokaliémie en rapport est fréquente du fait l'hyporéninisme-hypoaldostéronisme associé
 - D. Les diurétiques de type anti-aldostérones doivent être associés aux IEC
 - E. La fréquence des complications infectieuses au cours du diabète contre-indique le recours à la dialyse péritonéale

Item 190

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

UE 7. Inflammation - Immunopathologie

N° 190. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

En ce qui concerne le rein :

- ➔ savoir diagnostiquer une néphropathie lupique ;
 - analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique,
 - argumenter les procédures diagnostiques (biopsie rénale) ;
- ➔ connaître les signes de gravité cliniques et histologiques de la néphropathie lupique et le pronostic ;
- ➔ argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une néphropathie lupique.

Lupus signifie loup en latin

L'éruption cutanée du visage rappelle les masques de loup portés lors du carnaval de Venise.

I. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- Le lupus érythémateux disséminé (LED) ou lupus systémique est une **maladie systémique autoimmune** :
 - **systémique** car il peut toucher plusieurs organes ;
 - **auto-immune** car cette maladie est secondaire à une activation du système immunitaire contre les antigènes du soi.
- Le LED s'accompagne d'une hyperactivité lymphocytaire T et B conduisant à la production d'auto-anticorps dirigés contre de nombreux auto-antigènes, intracellulaires pour la plupart (les anticorps anti-ADN double brin sont impliqués dans l'atteinte rénale). On implique un excès d'apoptose et/ou un défaut d'élimination des corps apoptotiques aboutissant à la présentation des antigènes intracellulaires (des corps apoptotiques) au système immunitaire. Néanmoins, les mécanismes conduisant à la rupture de tolérance contre ces auto-antigènes ne sont pas établis.

- La liaison des auto-anticorps aux antigènes cibles s'effectue soit dans les tissus où l'antigène est présent soit forme des complexes immuns circulants se déposant secondairement dans les organes cibles. Dans le tissu, ces complexes immuns activent le système immunitaire avec notamment la voie classique du complément et les leucocytes (monocyte/macrophage, polynucléaire, cellules NK...). Ces processus inflammatoires sont responsables des lésions tissulaires.
- Des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux contribuent au déclenchement et à l'entretien de la maladie.

A. Facteurs génétiques

- Le risque de développer un lupus pour la fratrie d'un malade est de l'ordre de 4-6 %. Le risque de développer un lupus chez un jumeau monozygote d'un malade lupique est de 30-50 %. Le lupus systémique n'est pas monogénique. Plusieurs gènes ou loci ont été impliqués. Par exemple, le déficit génétique en composés précoces de la voie classique du complément (C1q, C2, C3, ou C4) augmente le risque de développer une maladie lupique (pourrait être responsable d'un défaut d'élimination des corps apoptotiques puis des complexes immuns).

B. Facteurs hormonaux

- En témoignent : la prévalence féminine, le rôle déclenchant de la grossesse ou des traitements inducteur de l'ovulation et de la pilule oestroprogestative.

C. Facteurs environnementaux

- Il s'agit du rôle déclenchant de certains médicaments, des rayons ultraviolets, voire de certaines infections virales.

II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- Le LED est une des connectivites les plus fréquentes mais demeure une maladie rare :
 - incidence du lupus 4 pour 100 000/an ;
 - prévalence du lupus 40 pour 100 000 ;
 - incidence de l'atteinte rénale 0,4 pour 100 000/an ;
 - prévalence de l'atteinte rénale 4 pour 100 000.

Le LED survient 9 fois sur 10 chez la femme. Il débute généralement chez la femme en période d'activité ovarienne (fréquence maximum entre 10 et 40 ans). La prévalence est plus élevée chez les sujets non caucasiens (noirs et asiatiques).

III. DIAGNOSTIC DU LUPUS SYSTÉMIQUE

- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Les manifestations cliniques et biologiques ont permis d'établir des critères conçus pour la classification des patients. Néanmoins ces critères sont souvent utilisés pour le diagnostic. La présence d'au moins 4 critères parmi les 11 critères proposés par l'ACR (the American College of Rheumatology) permet le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.
 1. Éruption malaire en aile de papillon.
 2. Éruption de lupus discoïde.
 3. Photosensibilité.
 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées.
 5. Polyarthrite non érosive.
 6. Pleurésie ou péricardite.
 7. Atteinte rénale : protéinurie > 0,5/j ou cylindres d'hématies ou de leucocytes.
 8. Atteinte neurologique : convulsion ou psychose.

9. Atteinte hématologique :
 - anémie hémolytique,
 - ou leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$ à 2 reprises,
 - ou lymphopénie $< 1500/\text{mm}^3$ à 2 reprises,
 - ou thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$.
10. Auto-anticorps :
 - anti-ADN,
 - ou anti-Sm,
 - ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anti-cardiolipine ou fausse sérologie syphilitique (VDRL+ et TPHA-).
11. Présence de FAN (sans médicament inducteur).
 - En 2012, le groupe « SLICC » a proposé de nouveaux critères de classification, plus sensibles, selon lesquels **une néphropathie lupique démontrée par une biopsie rénale associée à des anticorps antinucléaires ou des anticorps anti-ADN suffit à classer les patients comme ayant un lupus systémique.**
 - Pour en savoir plus : les critères SLICC reprennent les critères de l'ACR en les détaillant et en introduisant la nécessité de la présence d'au moins un des critères biologiques suivants (associé à 3 autres critères) : un des critères 10 et 11 de l'ACR ou des anticorps anti- $\beta 2\text{GPI}$ ou une consommation du complément par la voie classique ou un test de Coombs en l'absence d'anémie hémolytique.

IV. MANIFESTATIONS VISCÉRALES

- La symptomatologie est très variée. Le LED est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variable. Chaque atteinte viscérale peut inaugurer la maladie, ou apparaître au cours de l'évolution. L'atteinte peut être monosymptomatique, ou au contraire polyviscérale. La présentation la plus classique associe des signes généraux, une atteinte cutanée et articulaire, et la présence d'auto-anticorps. **Les signes généraux** (75-100 % des patients) sont : fièvre, anorexie-amaigrissement, asthénie.

A. Manifestations cutanées

- **Les manifestations cutanées** sont présentes dans 50-80 % des cas. Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre. On distingue les lésions cutanées du LED (lupus aigu et lupus subaigu) des lésions du lupus cutané chronique (lupus discoïde, lupus tumidus, lupus engelure et paniculite lupique) qui est une maladie essentiellement dermatologique.

1. Les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé

- Éruption érythémateuse ou maculo-papuleuse, finement squameuse, non prurigineuse, prédominant sur les zones exposées (visage, décolleté, membres). L'éruption malaire en vespertilio (*chauve-souris*) ou en ailes de papillon est la manifestation cutanée la plus évocatrice du LED (**figure 1A**).

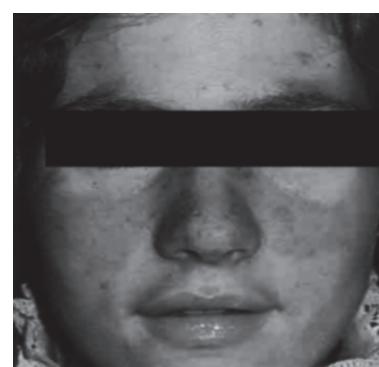


Figure 1A. L'éruption malaire en vespertilio (*chauve-souris*) ou en ailes de papillon.

- Une alopécie diffuse plus ou moins marquée avec cheveux fins et fragiles est fréquente.
- Ulcérations buccales, génitales.
- Signes de vascularite ou de thrombose (SAPL) : purpura, nécrose distale des extrémités, livédo, ulcère...

L'immunofluorescence directe permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG et de complément à la jonction dermo-épidermique dans 50-100 % des cas lorsque la biopsie est réalisée en peau malade, et dans 50 % des cas en peau saine non exposée. En peau saine, cet examen est très discriminatif et peut-être un outil du diagnostic (figure 1B).

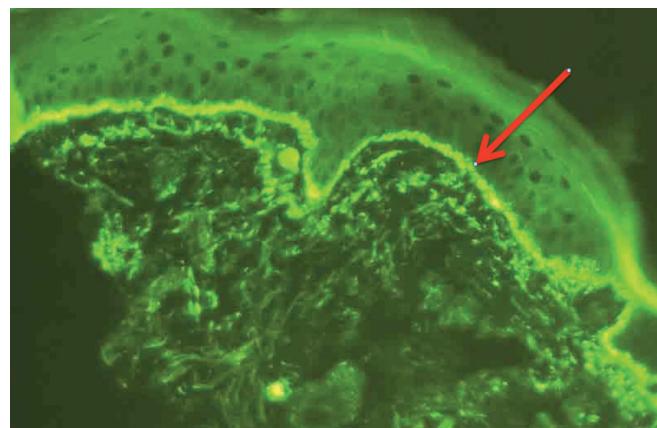


Figure 1B. Dépôts d'IgG à la jonction dermo-épidermique (lupus band test).

2. Les lésions cutanées du lupus chronique (non systémique), exemple du lupus discoïde

- Lupus discoïde : érythème circonscrit avec un aspect papulo-squameux en périphérie et dont le centre subit une évolution atrophique (figure 2). Ces lésions, uniques ou multiples, bien limitées, siègent surtout au visage. Le lupus discoïde du cuir chevelu peut être responsable d'une alopécie cicatricielle (en plaque). L'évolution est chronique, marquée de poussées souvent liées à l'exposition solaire. L'association au lupus systémique est rare mais possible.



Figure 2. Lupus discoïde.

B. Manifestations articulaires

- Elles sont retrouvées dans 90-100 % des cas.
- Il peut s'agir de simples arthralgies (25 %) ou d'arthrites vraies (71 %) :
 - polyarthrite ou oligoarthrite souvent bilatérale et symétrique avec par ordre de fréquence : main interphalangienne proximale > métacarpo-phalangienne, (Interphalangienne distale possible) > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules ;
 - les déformations sont rares ; elles sont dues à des luxations (et non à une destruction) qui peuvent simuler celles de la polyarthrite rhumatoïde (mains de Jaccoud) ;
 - les radiographies ne montrent pas de destructions articulaires.

- Ténosynovites et ruptures tendineuses.
- Ostéonécroses aseptiques.
- Myosite/myalgies.

C. Manifestations rénales

- La fréquence de l'atteinte rénale est estimée entre 10 et 20 % en France (variabilité géographique avec plus de 50 % en Asie ou en Amérique Centrale). Dans 99 % des cas, l'atteinte rénale du lupus est glomérulaire.

1. Clinique

- L'atteinte rénale est le plus **souvent asymptomatique**. Sa détection est basée sur la recherche d'une **protéinurie** qui doit être systématiquement recherchée par une bandelette urinaire ou une évaluation du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine tous les 6 mois au cours du suivi d'une maladie lupique.
- **Dans 50 % des cas**, l'atteinte rénale apparaît au **cours de la première année** de la maladie. Parfois, elle est inaugurelle.

Il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++.

- La fréquence de l'atteinte rénale est accrue au cours de lupus présentant des **signes d'activité immunologique** (titres d'anticorps anti-ADN ou anti-nucléosomes élevés, hypocomplémentémie de consommation par la voie classique : baisse du C4, du C3 et du CH50).
- Le tableau comporte une **protéinurie glomérulaire** (parfois minime : significative dès 0,5 g/g de créatininurie ou 0,5 g/j).
- Dans 30 % des cas, la glomérulopathie lupique est révélée par un **syndrome néphrotique presque toujours impur** (hématurie et/ou HTA et/ou insuffisance rénale).
- L'hématurie microscopique est inconstante.
- Une insuffisance rénale rapidement progressive peut survenir voire un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

2. Indication de la ponction biopsie rénale

- Au cours d'une maladie lupique, la présence :
 - d'une protéinurie isolée $\geq 0,5 \text{ g/j}$ (ou 0,5 g/g de créatininurie) ;
 - d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie ;
 - d'un syndrome néphrotique ;
 - d'une insuffisance rénale ;doit faire réaliser une **ponction biopsie rénale (PBR)**. La PBR permettra d'identifier l'une des 6 classes de GN lupique. Chaque classe de GN lupique a un pronostic et un traitement différent.

3. Néphropathies lupiques

- Glomérulonéphrites lupiques (tableau 1 et **figures 3 et 4**)

Tableau 1 : Classification des GN lupiques d'après l'ISN/RPS (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society) 2003

Classe	Description	%	Clinique	Pronostic	Traitement
I	Rein normal en MO dépôts immuns dans le mésangium en IF	< 2 %			
II	GN mésangiale : Hypercellularité mésangiale en MO + dépôts immuns dans le mésangium	15 %	± hématurie ± protéinurie	excellent	abstention
III A ou C ou A/C	GN proliférative focale : < 50 % des glomérules atteints par des : Lésions actives (A) : – Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire et/ou – Dépôts immuns dans le mésangium ET sous-endothéliaux (capillaires, = wire loops) obstruant parfois les capillaires et/ou des Lésions chroniques (C) = séquelles fibreuses	30 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR	réservé en l'absence de traitement en cas d'activité (IIIA ou IVA)	Si activité (III A ou IV A) : Induction avec Stéroïdes à fortes doses + cyclophosphamide i.v. ou MMF <i>per os</i> puis entretien avec MMF ou Azathioprine ± Stéroïdes (faible dose) + hydroxychloroquine
IV A ou C ou A/C	GN proliférative diffuse : – ≥ 50 % des glomérules atteints – Les lésions actives (A) ou chroniques (C) sont les mêmes que celles des classes III mais étendues à plus de la moitié des glomérules	50 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR voire GNRP		+++ : Abstention thérapeutique si chronicité sans activité (III C ou IV C)
V	GN extramembraneuse • Dépôts immuns granuleux en position extramembraneuse • (± prolifération mésangiale)	10 %	protéinurie SN très fréquent ± hématurie	Bon en l'absence de SN	Si SN : Stéroïdes + Cyclophosphamide i.v. ou Azathioprine po ou MMF po ou Ciclosporine
VI	Rein détruit par la GN lupique > 90 % des glomérules sclérosés	< 5 %	IRC stade IV ou V	IR terminale	Préparation à la dialyse et à la transplantation

MO = Microscopie optique, IF : immunofluorescence, SN = syndrome néphrotique, GN = glomérulonéphrite, IR = insuffisance rénale, GNRP : syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, IRC : insuffisance rénale chronique, MMF : mycophénolate mofétil.

Quelques explications

■ Histologie

- Prolifération ou hyperplasie mésangiale : Prolifération des cellules mésangiales dans les tiges mésangiales (Figure 3A).
- Prolifération endocapillaire : prolifération des cellules résidentes rénales et infiltration leucocytaire dans les capillaires glomérulaires (Figure 4C)
- Prolifération extracapillaire : prolifération des cellules épithéliales dans la chambre urinaire (croissants ; Figure 4D).
- Les corps hématoxyliques de Gross : rarement trouvés et seulement dans les cas florides, c'est la seule lésion pathognomonique du lupus. Ce sont des débris nucléaires dans les zones de prolifération.
- Les dépôts immuns sont des complexes immuns contenant de l'IgG++, IgM, IgA, C3, C4, et C1q. Ils sont identifiés par l'immunofluorescence.
- Dépôts sous-endothéliaux (ou endo-membraneux) : dépôts situés en dedans de la membrane basale glomérulaire.
- Aspect en wire-loops : lorsque les dépôts sous-endothéliaux (ou endo-membraneux) sont abondants, ils épaisissent la paroi capillaire, donnant un aspect d'anses de fil de fer (wire-loops en anglais) (Figure 4A et D).
- Les dépôts immuns sont toujours mésangiaux (seuls dans les classes I et II ; Figure 3B), ± sous-endothéliaux (wire loops) (classes IIIA et IVA ; Figure 4A et B) ± intracapillaires (pseudo-thrombi-intracapillaires) (classes IIIA et IVA) ± extramembraneux. (classe V ; figure 3D).
- Lésions actives (A) : prolifération endo-capillaire (Figure 4C), croissant cellulaire (Figure 4D), corps hématoxyliques de Gross, nécrose fibrinoïde, dépôts sous-endothéliaux (aspect en wire-loops (Figure 4A et D) ± pseudo-thrombi intra-capillaires).
- Lésions chroniques (C) : croissant fibreux, glomérulosclérose = cicatrice des lésions actives.
- La détection de lésions actives ou chroniques fait classer la GN lupique en classe III ou IV. Si moins de 50% des glomérules sont concernés il s'agit d'une classe III, si 50% ou plus le sont il s'agit d'une classe IV. S'il n'y a que des lésions actives il s'agit d'une classe IIIA ou IVA, s'il n'y a que des lésions chroniques il s'agit d'une IIIC ou d'une IVC, si des lésions actives et chroniques co-existent il s'agit d'une IIIA/C ou d'une IVA/C.
- Pour les GN classes IV, l'atteinte par les lésions actives ou chroniques peut être segmentaire (S ; une partie du glomérule), globale (G ; l'ensemble du glomérule).
- Les GN classes V peuvent être « pures » avec des dépôts extramembraneux (et tout au plus une atteinte mésangiale) (figure 3C et 3D) ; leur pronostic et leur traitement est indiqué dans le tableau 1. Les GN classe V peuvent aussi être combinées à des GN classes III ou IV, on parle de GN classe III+V ou IV+V, leur pronostic et leur traitement sont alors ceux des III et IV (cf. tableau 1).

■ Traitement

- Le traitement et le pronostic des GN lupiques de classes III et IV ont été regroupés.
- Seules les GN avec des lésions actives (IIIA, IIIA/C, IVA, IVA/C) nécessitent un traitement d'induction puis un traitement d'entretien. Les GN de classe IIIC et IVC ne nécessitent pas de traitement spécifique.
- Le traitement d'induction a pour objectif la rémission définie par la disparition de l'insuffisance rénale et de la protéinurie.
- Le traitement d'entretien a pour objectif la prévention des récidives.
- Mycophénolate Mofétil et cyclophosphamide : une information concernant les risques tératogènes du produit et la nécessité d'une contraception efficace sont obligatoires.

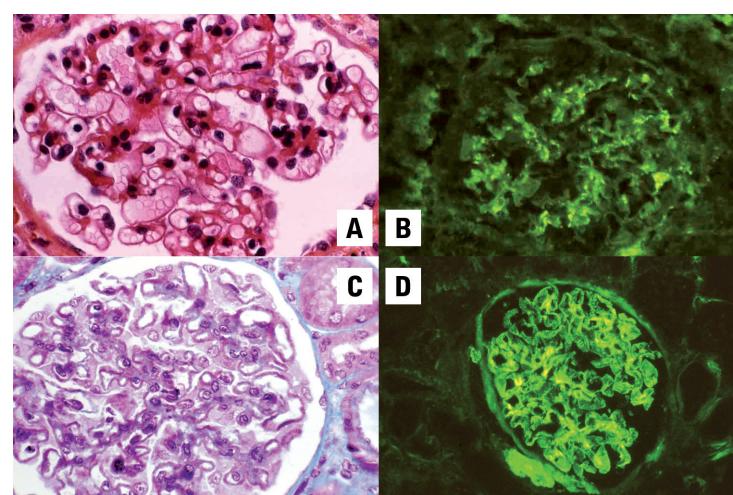


Figure 3. Glomérulonéphrites lupiques non actives.

- A. Prolifération mésangiale exclusive (sans prolifération endo- ou extra-capillaire ni dépôts endocapillaires) d'une glomérulonéphrite classe II.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique classe II.
- C. Dépôts extramembraneux d'une néphropathie lupique classe V « pure ».
- D. Dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire ; il s'agit des dépôts extramembraneux d'une néphropathie lupique classe V.

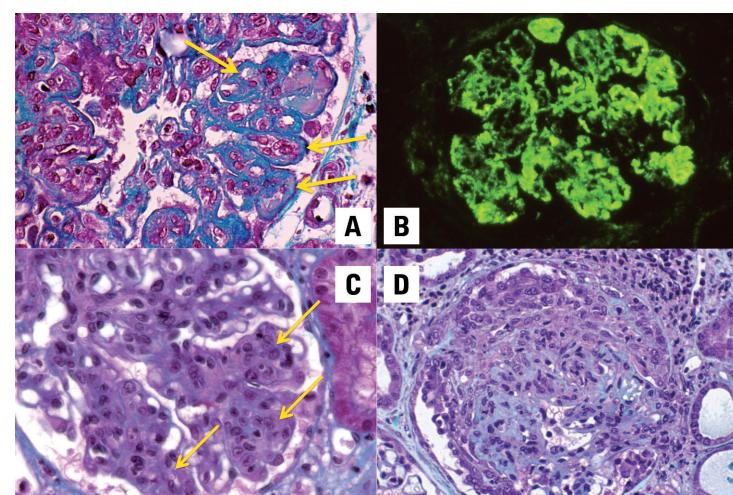


Figure 4. Néphropathie proliférative lupique active

Lésions glomérulaires actives permettant de classer les glomérulonéphrites en classe IIIA ou IVA selon que la proportion de glomérules touchés est de moins de 50 % ou de 50 % ou plus, respectivement.

- A. Dépôts immuns endomembraneux tapissant la paroi capillaire glomérulaire ou Wire Loops (flèches). Noter des lésions associées de prolifération endocapillaire.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux mais surtout endocapillaires équivalents en IF des wire loops vus en microscopie optique. Noter la différence avec les seuls dépôts mésangiaux par rapport à la figure 3B.
- C. Prolifération mésangiale et surtout endocapillaire (flèche). Noter la différence avec la prolifération mésangiale isolée de la figure 3A.
- D. Association de dépôts endomembraneux (wire loops), de lésions de prolifération endocapillaire et de prolifération extracapillaire.

4. Traitement de l'atteinte rénale (cf. tableau 1)

5. Pronostic

- Critères de mauvais pronostic rénal :
 - début avant 15 ans ;
 - sujet non caucasien ;
 - classe IIIA et IVA en l'absence de traitement ;
 - lésions chroniques sévères à l'histologie ;
 - insuffisance rénale initiale ;
 - non-réponse au traitement : persistance des signes de néphropathie (persistance de la protéinurie) ;
 - rechute rénale.
- 20-25 % des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.
- La mortalité associée aux GN de classe III et IVA est de moins de 15 % à 10 ans (elle était de plus de 80 % à 2 ans à la fin des années 60).
- Le lupus « s'éteint » le plus souvent après le début de l'épuration extrarénale. La récidive sur le greffon rénal est rare (< 5 %).

D. Manifestations neuropsychiatriques

- Crise convulsive motrice généralisée.
- Déficits moteurs centraux (hémiplégie, monoplégie), myélite transverse.
- Atteinte des nerfs crâniens.
- Neuropathies périphériques, plus rares : mono/multinévrite, polynévrite, syndrome de Guillain-Barré.
- Méningite aseptique.
- Troubles psychotiques et autres manifestations psychiatriques (syndrome dépressif, anxiété...).
- Le diagnostic des atteintes neurologiques centrales est clinique le plus souvent. La PL montre des anomalies dans un tiers des cas (hyperprotéinorachie, présence de lymphocytes ou polynucléaires en nombre modéré, parfois hypoglycorachie sans infection). Les lésions de vascularite cérébrale peuvent être mises en évidence par l'IRM.
- Les diagnostics différentiels principaux sont les atteintes neurologiques centrales du syndrome des APL (SAPL) et les complications infectieuses des traitements.

E. Manifestations cardiovasculaires

- Péricardite (sérite) (20 % des cas), très corticosensible.
- Myocardite : trouble du rythme, trouble de la conduction, insuffisance cardiaque.
- Endocardite : endocardite dite de Liebmann et Sacks. Très souvent associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides (APL). Elle peut se traduire par un souffle vasculaire. Elle peut se compliquer d'une greffe osliéenne.
- HTA, surtout en cas d'atteinte rénale du lupus ou du syndrome des APL.
- Syndrome de Raynaud (20-30 % des cas).
- Phlébo-thromboses, compliquant un SAPL, un syndrome néphrotique, ou une autre thrombophilie.
- Athérosclérose accélérée favorisée par la corticothérapie, le syndrome inflammatoire, voire les anticorps anti-phospholipides, voire le lupus lui-même. Survient après plusieurs années d'évolution de la maladie. L'insuffisance coronarienne est au premier plan.

F. Manifestations respiratoires

- Pleurésie (sérite) (25-50 %) : exsudative et lymphocytaire ; très corticosensible, doit faire éliminer une origine infectieuse ou une embolie pulmonaire.
- Pneumonie lupique non infectieuse (très rare).
- Hémorragie intra-alvéolaire.
- HTA pulmonaire.
- Embolie pulmonaire en cas de SAPL associé.

G. Manifestations digestives

- Ascite (sérite), pancréatite, perforation intestinale par vascularite mésentérique, cholécystite acalculeuse.

H. Manifestations hématologiques

- Adénopathies (20-60 %), splénomégalie (10-20 %).
- Anémie :
 - inflammatoire le plus souvent ;
 - hémolytique avec Coombs positif (rare) ;
 - microangiopathie thrombotique (très rare) ;
 - érythroblastopénie (très rare).
- Leucopénie (20-80 %) ; Le plus souvent il s'agit d'une lymphopénie.
- Thrombopénie :
 - aiguë, périphérique :
 - auto-immune avec test de Dixon positif,
 - microangiopathie thrombotique (très rare) ;
 - chronique au cours du SAPL.
- Syndrome d'activation macrophagique.

I. Grossesse

- Le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie est augmenté chez les malades lupiques.
- Le risque de poussée du lupus est augmenté pendant la grossesse et en post-partum, surtout si la grossesse survient alors que le lupus n'est pas contrôlé.
- Il faut recommander d'ajourner les projets de grossesse jusqu'à au moins un an après la mise en rémission des formes sévères de la maladie. En attendant il faut envisager une contraception efficace. Les œstrogènes sont contre-indiqués car ils risquent de déclencher une poussée de la maladie. La contraception fait donc appel en priorité aux progestatifs de synthèse.
- Les grossesses doivent être programmées et faire l'objet d'un suivi étroit (grossesse à risque) et multidisciplinaire (suivi spécifique). Elles nécessitent l'adaptation du traitement avec des médicaments compatibles (stéroïdes, azathioprine (Imurel®), ciclosporine et hydroxychloroquine sont compatibles), l'arrêt des médicaments tératogènes (cyclophosphamide, mycophénolate mofétyl (MMF) depuis 3 mois, IEC dès la grossesse connue...) et l'adjonction de traitement (aspirine à faible dose, anticoagulant en cas de SAPL).
- Le risque de BAV chez le nouveau-né est augmenté en cas de présence d'auto-anticorps anti-SSA chez la mère.
- Le risque d'accident obstétrical augmente avec la présence d'anticorps anti-phospholipides et est élevé en cas de syndrome des anti-phospholipides.

V. BIOLOGIE

A. Syndrome inflammatoire

- Au cours des poussées du lupus, il existe presque toujours un syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS et anémie inflammatoire.
- La CRP s'élève peu. Son augmentation doit faire rechercher une complication infectieuse.
- L'électrophorèse des protéines plasmatiques peut montrer une hypoalbuminémie, une hyperalpha2 et une hypergammaglobulinémie.

B. Auto-anticorps

- Les anticorps anti-noyaux (**FAN = facteurs anti-nucléaires**) : ils sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de foie de rat ou sur des cellules tumorales humaine en culture (**figure 5**). La fluorescence peut être homogène, périphérique ou mouchetée. Leur présence à titre significatif ($> 1/160^{\circ}$) est constante mais peu spécifique. En effet, ces anticorps sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies dysimmunitaires. Ils ont une valeur diagnostique mais sont de peu d'intérêt au cours du suivi (titre non corrélé aux poussées).
- Certains sous-types de ces anticorps sont spécifiques du lupus : anti-ADN et anti-Sm.
- La présence d'**anticorps anti-ADN natif** (anti-ADN double brin ou bicaténaire) est moins fréquente (60-85 %) mais très spécifique du LED. Ils se recherchent par le test radioimmunologique de FARR, l'immunofluorescence sur *Critchidia luciliae*, ou en test ELISA. Leur titre s'élève avec l'activité du lupus et en particulier l'atteinte rénale. Ils constituent un **outil de suivi**, et en particulier de l'atteinte rénale.
- Les **anticorps anti-Sm** sont peu fréquents (20 %) mais très spécifiques du lupus.
- De nombreux autres anticorps non spécifiques du lupus peuvent être rencontrés : anticorps anti-antigène nucléaires solubles (anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP...), anticoagulant circulant, anti-plaquettes, anti-Ig (Facteur rhumatoïde), cryoglobulinémie, etc.

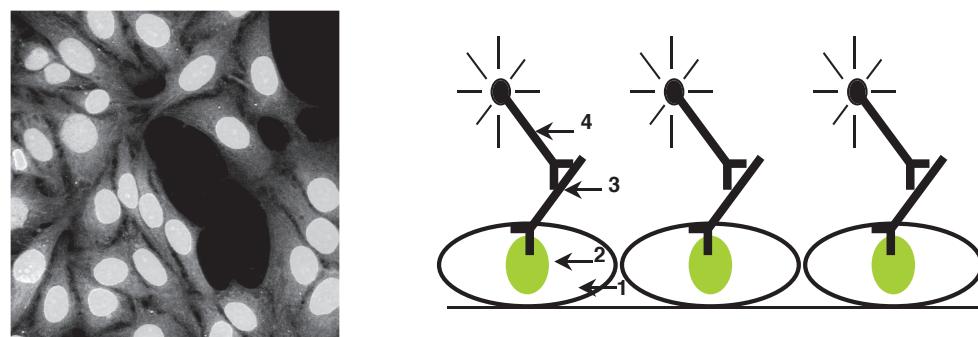


Figure 5. Détection d'anticorps anti-nucléaire par immunofluorescence indirecte sur une culture de cellule Hep-2.

C. Complément

Les **poussées** lupiques sont très souvent associées à une **activation de la voie classique** du complément: chute du C4, du C3 et du CH50. Leur dosage est donc un outil de suivi. (Une diminution isolée en C4 peut toutefois être le seul témoin d'un déficit constitutionnel en C4).

VI. FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

A. Lupus induits (ou lupus médicamenteux)

- L'administration prolongée de certains médicaments peut induire un lupus (isoniazide, minocycline, phénothiazines, β -bloquant, quinine, phénytoïne, propylthiouracile, anti-TNF, interferon α).
- La symptomatologie peut associer manifestations générales, atteintes rhumatologiques, atteintes cutanées, et atteintes péricardiques ou pleuro-pulmonaires.
- Les atteintes rénales et neurologiques sont exceptionnelles.

B. Formes associées

- Le LED peut être associé à :
 - un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
 - une cryoglobulinémie ;
 - une connectivite mixte dont le syndrome de Sharp, les formes associant lupus-polymyosite ou lupus-sclérodermie.

VII. ÉVOLUTION

- Le LED est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variable.
- Entre les poussées, les phases de rémission sont plus ou moins longues.
- La maladie est plus sévère en cas :
 - de début pédiatrique ;
 - chez les sujets non caucasiens ;
 - chez les hommes.
- L'activité de la maladie s'atténue après la ménopause ou le recours à un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale (dialyse, transplantation rénale).
- Sans traitement, le lupus systémique met en jeu le pronostic vital. Historiquement les glomérulonéphrites prolifératives avec activité (classe IVA d'aujourd'hui) étaient associées à une mortalité > 90 % 2 ans après leur diagnostic.
- Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 90 %. Le taux de survie à 20 ans est de 80 %.
- Les causes de mortalité précoce sont :
 - poussées lupiques incontrôlées ;
 - thromboses (SAPL) et autres manifestations cardiovasculaires (athérosclérose) ;
 - infections (complication du traitement).
- La principale cause de mortalité à long terme est cardiovasculaire (infarctus et accident cérébral vasculaire). L'athérosclérose accélérée est en partie liée à l'utilisation des corticoïdes. Viennent ensuite les cancers et les infections.
- Les causes de morbidité à long terme sont :
 - une nouvelle poussée de la maladie ;
 - une séquelle d'une poussée (insuffisance rénale chronique, hémiplégie...) ;
 - maladies cardiovasculaires (AVC, angor...) ;
 - atteintes osseuses (ostéoporose, fracture, ostéonécrose aseptique...) ;
 - susceptibilité aux infections ;
 - trouble de la mémoire ;
 - néoplasie (pas de lien direct avec le lupus).
- Les traitements utilisés pour prévenir la morbidité et la mortalité à court terme participent à la morbidité et mortalité à long terme.

VIII. TRAITEMENT

Le traitement doit être adapté à la forme clinique et à la sévérité de la maladie. Il doit être efficace et le moins toxique possible. Les formes viscérales graves doivent être traitées rapidement et efficacement de façon à limiter les séquelles et le décès. Tout traitement immunosupresseur excessif devra être évité.

A. Traitement de fond et traitement des formes mineures cutanéo-articulaires

- Il repose sur les anti-malariaques de synthèse ; hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) qui nécessite une surveillance ophtalmologique. L'atteinte articulaire est accessible aux AINS.
- En cas de résistance de l'atteinte articulaire au traitement AINS-hydroxychloroquine, une corticothérapie complémentaire à faible dose est associée. En cas de corticodépendance, un traitement par belimumab peut être discuté.
- En cas de résistance de l'atteinte cutanée au traitement par hydroxychloroquine, un traitement dermatologique spécifique tel que la thalidomide est associé.
- Hydroxychloroquine et corticothérapie à faible posologie constituent le traitement de fond pour contrôler et prévenir les rechutes de ces formes ainsi que celle des formes plus sévères.

B. Le traitement des formes viscérales

Il comprend deux étapes :

- **Un traitement d'induction** qui doit être suffisamment efficace pour contrôler une poussée aiguë et éviter décès et séquelles.

Ce traitement comprend en général des corticoïdes *per os* à forte dose (prednisone CORTANCYL® 0,5 à 1 mg/kg/j) et parfois des perfusions intraveineuses de méthylprednisolone (15 mg/kg).

Dans les formes viscérales graves (par exemple les glomérulonéphrites de classe III ou IV avec activité, certaines atteintes neurologiques) un immunosupresseur est associé aux corticoïdes : cyclophosphamide (ENDOXAN®) par voie iv discontinue ou mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) *per os*.

Le traitement d'induction dure plusieurs mois (3 à 6 mois) au cours desquels la posologie des corticoïdes est progressivement diminuée.

- **Un traitement d'entretien** qui fait suite au traitement d'induction.

Son but est de prévenir les rechutes.

Il associe :

- de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®),
- un immunosupresseur (en cas d'utilisation d'un immunosupresseur pendant la phase d'induction) type azathioprine (IMUREL®) ou mycophénolate mofétil (CELLCEPT®). Le traitement d'entretien est poursuivi plusieurs années,
- une corticothérapie à faible dose si nécessaire.

C. Les traitements et mesures associés

- Photoprotection +++.
- Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabac...).
- Prévention des complications de l'immunodépression (vaccination contre le pneumocoque, contre la grippe, traitement des foyers infectieux).
- Prévention des complications de la corticothérapie (régime désodé et sans sucre rapide, vitamine D + calcium ± biphosphonate).

- Contraception sans œstrogène : progestatifs (acétate de chlomadinone, LUTERAN®) en période de poussée ou en cas d'utilisation de médicament tératogène (thalidomide, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, IEC, ARAII...).
- Programmation et encadrement des grossesses.
- Soutien psychologique.
- Déclaration ALD.
- Éducation thérapeutique.

IX. SURVEILLANCE

- La surveillance est clinique et biologique, systématique, à vie, en milieu spécialisé.
- Une réascension du titre de certains auto-anticorps (anti-ADN) et une diminution du complément en période de rémission doivent faire craindre une rechute, et doivent inciter à rapprocher la surveillance clinique.
- Une réapparition d'une protéinurie ou son ascension en cas de protéinurie résiduelle chronique \pm une hématurie \pm une insuffisance rénale doivent être recherchées au moins tous les 6 mois. Toute anomalie devra faire (re-)envisager une biopsie rénale.

X. SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES (SAPL)

- Le SAPL est une thrombophilie dont la physiopathologie est encore mal comprise. Les anticorps anti-phospholipides contribuent directement et indirectement à une hypercoagulabilité chez certains patients.
- Le lupus est parfois associé à un SAPL, chez 10 à 15 % des patients, à l'inverse, le SAPL peut être associé au LED ou à une autre connectivité, ou être isolé (SAPL primaire). Lorsqu'elles sont associées, les deux maladies sont indépendantes.
- Le SAPL est défini par l'association de :
 - thromboses artérielles ou veineuses et/ou d'événements obstétricaux (avortements à répétition, mort fœtale, éclampsie...);
 - et des anticorps antiphospholipide de type anticoagulant circulant lupique ou anticardiolipine, ou anti-β2GPI, retrouvés à au moins deux reprises espacées de 12 semaines.
- Le SAPL peut donner de nombreuses autres manifestations, en particulier cutanées (livedo) ou cardiaques (valvulopathies surtout mitrales).
- Le SAPL a une forme suraigüe : le syndrome catastrophique des anti-phospholipides. Il s'agit de trois atteintes du SAPL (l'atteinte thrombotique de trois organes) survenant en moins d'une semaine. Il comprend souvent une atteinte de la vascularisation artérielle distale (artériolaire) et en particulier une atteinte rénale dans 90% des cas. La mortalité à court terme est élevée : 30 à 50%.
- Les lésions rénales associées au SAPL sont :
 - une néphropathie vasculaire aiguë proximale : des thromboses des artères ou des veines rénales ;
 - et/ou une néphropathie vasculaire distale aiguë de type microangiopathie thrombotique qui peut s'intégrer à un syndrome catastrophique des anti-phospholipides
 - et/ou une néphropathie vasculaire chronique.

- Le traitement de SAPL consiste en :
 - un traitement symptomatique de ses complications (traitement anti-hypertenseur en cas d'HTA secondaire à une atteinte rénale, traitement local des manifestations cutanées...) ;
 - un traitement assurant la prophylaxie secondaire des nouvelles manifestations vasculaires : traitement anticoagulant à vie pour prévenir les nouveaux accidents thrombotiques
 - programmation et prise en charge spécialisée des grossesses, antiaggrégation plaquettaire et anticoagulation pendant les grossesses qui peuvent être interrompues à 6 semaines de post-partum en cas de SAPL obstétrical seul (sans thromboses)
 - le syndrome catastrophique des anti-phospholipides nécessite une prise en charge spécialisée, initialement soins intensifs ou en réanimation, une anticoagulation efficace, des échanges plasmatiques ou des IVIg, une corticothérapie voire un traitement immunosupresseur en cas de lupus associé, en plus du traitement symptomatique des atteintes d'organes.

Fiche flash

- ❑ Le LED est une maladie systémique auto-immune.
- ❑ Le LED est la plus fréquente des connectivites rares (prévalence = 40/100 000).
- ❑ Le LED survient 9 fois sur 10 chez une femme en période d'activité ovarienne.

A. Manifestations cliniques

- ❑ Multisystémiques. Signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) quasi constants.

Atteintes	Fréquence	Manifestations cliniques	Particularités
Cutanées	50-80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Éruption érythémateuse visage • Alopécie • Ulcérations buccales, génitales 	<ul style="list-style-type: none"> • À distinguer du Lupus discoïde (localisé et isolé)
Articulaires	90-100 %	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite ou oligoarthrite : main > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules • Ténosynovites • Ostéonécroses 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement par antipaludéens, AINS • CS (+IS)
Rénales	10-20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie, ± hématurie, ± syndrome néphrotique, ± syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 classes histologiques • Classe III et IV actives = néphropathies lupiques prolifératives – Classe V = GEM • Traitement par CS +IS dans les classes III, IV avec activité et V avec SN
Neuro-psychiatriques	< 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Crise convulsive • Déficit moteur central • Neuropathies périphériques • Troubles psychotiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularite cérébrale mise en évidence par l'IRM (indication de traitement par CS, IS ± échanges plasmatiques)
Cardiovasculaires	20-40 %	<ul style="list-style-type: none"> • Péricardite • Myocardite • Endocardite de Liebmann et Sacks • Syndrome de Raynaud • Phlébo-thromboses 	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse aux CS pour péricardite et myocardite
Pulmonaires	25 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pleurésie surtout • Hémorragie intra-alvéolaire (rare) • HTAp (rare) 	
Digestives	rares	<ul style="list-style-type: none"> • Perforation intestinale (vascularite) • Pancréatite 	
Hématologiques	20-60 %	<ul style="list-style-type: none"> • Adénopathies-splénomégalie • Anémie (hémolytique avec Coombs +) • Leucopénie • Thrombopénie (auto-immune ou associée à MAT) • Syndrome d'activation macrophagique 	

CS : corticostéroïdes

IS : immunosuppresseurs.

B. Signes biologiques

- ❑ Syndrome inflammatoire :
 - poussées de la maladie : augmentation de la VS et anémie inflammatoire ;
 - la CRP s'élève peu (si oui rechercher infection associée).
- ❑ Auto-anticorps :
 - FAN = facteur anti-nucléaire : titre élevé ($> 1/160$) constant mais peu spécifique, intérêt pour le diagnostic ;
 - Ac anti-ADN natif : moins fréquent (60-85 %) mais très spécifique, indicateur de l'activité du lupus. Recherche par : RIA (FARR), IF (*Crithidia luciliae*), ou ELISA : intérêt pour le suivi.
 - anticorps anti-Sm peu fréquents (20 %) mais très spécifiques ;
 - autres anti-anticorps : anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anticoagulant circulant, anti--plaquettes, facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie.
- ❑ Complément :
 - activation de la voie classique : chute de CH50, C3 et C4 ;
 - intérêt pour le suivi : consommation = activité du lupus.

C. Diagnostic = 4 Critères de l'ARA ou néphropathie lupique démontrée par la PBR + FAN et/ou anti-ADN

D. Évolution

- ❑ Chronique, évolue par poussées.
- ❑ Survie à 5 ans $> 90\%$ (mortalité : poussée lupique incontrôlée, thrombose (SAPL), infection).
- ❑ Survie à 20 ans = 80 % (mortalité cardiovasculaire).
- ❑ Risques de complications liées au traitement ++.

E. Traitement

- ❑ Moyens : AINS, hydroxychloroquine, corticostéroïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide, MMF, azathioprine), biothérapies (rituximab, belimumab).
- ❑ Traitement de fond : hydroxychloroquine et parfois corticoïdes à faible dose
- ❑ Traitement d'induction : stéroïdes à forte dose et immunosuppresseurs (cyclophosphamide et MMF)
- ❑ Traitement d'entretien : stéroïdes à faible dose et immunosuppresseur (Azathioprine ou MMF)
- ❑ Indications :
 - formes mineures : traitement de fond \pm AINS ;
 - formes viscérales peu graves (ex : sérite) : traitement de fond + corticothérapie intermédiaire voire à forte dose, transitoire
 - formes viscérales graves : traitement de fond + traitement d'attaque puis traitement -d'entretien.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ – ITEM 190

- ▶ **Q1.** Une jeune femme de 23 ans consulte pour une asthénie, des rougeurs du visage et du décolleté apparues pendant ses vacances estivales, et des douleurs articulaires touchant les poignets et les inter-phalangiennes sans gonflement articulaire. Quel(s) est(sont), parmi les suivants, le(s) critère(s) diagnostique(s) cliniques de l'ACR qui vous permettraient de retenir le diagnostic de Lupus ?
 - A. Éruption malaire en aile de papillon
 - B. Ulcération buccales
 - C. Pneumopathies à germes encapsulés
 - D. Pancréatite cryptogénétique
 - E. Polyarthrite érosive
- ▶ **Q2.** Vous envisagez le diagnostic de lupus systémique chez une jeune femme. Quel(s) est(sont), parmi les suivants, le(s) critère(s) diagnostique(s) biologiques qui vous permettraient de retenir le diagnostic de Lupus ?
 - A. Thrombopénie < 100G/L
 - B. Hyperlymphocytose > 3000/mm³
 - C. Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaire positive
 - D. Recherche d'anticorps anti-ADN positive
 - E. Recherche d'anticorps anticardiolipine positive
- ▶ **Q3.** Parmi les éléments suivants lesquels peuvent avoir un effet favorisant dans le déclenchement de la maladie lupique ?
 - A. Antécédents familiaux de sclérose en plaques
 - B. Exposition au soleil
 - C. Déficit en homocystéine
 - D. Déficit en composant C4 du complément
 - E. Grossesse
- ▶ **Q4.** Un compte-rendu de biopsie rénale indique : « *dans 12 des 21 glomérules, on observe une prolifération endo-capillaire et parfois une prolifération extra-capillaire en regard de points de nécrose de la membrane basale glomérulaire. Des dépôts granuleux sont visibles sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire dans la majorité des glomérules. En immunofluorescence, il existe des dépôts d'IgG, d'IgA, d'IgM, de C1q, de C3 dans les tiges mésangiales et dans les anses capillaires et des dépôts granuleux le long des membranes basales glomérulaires* ». Quel(s) diagnostic(s) retelez-vous ?
 - A. Glomérulonéphrite lupique classe II
 - B. Glomérulonéphrite lupique classe III
 - C. Glomérulonéphrite lupique classe IV+V
 - D. Glomérulonéphrite post-infectieuse
 - E. Purpura rhumatoïde
- ▶ **Q5.** Quel(s) traitement(s) proposez-vous pour traiter une néphropathie lupique de classe IV active ?
 - A. Hydroxychloroquine
 - B. Injections de méthylprednisolone intraveineuses : 500 mg/j pendant 3 jours
 - C. Prednisone à forte dose
 - D. Cyclophosphamide séquentiel intraveineux
 - E. Méthotrexate sous-cutané

Item 190

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

UE 7. Inflammation - Immunopathologie

N° 190. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

En ce qui concerne le rein :

- ➔ savoir diagnostiquer une néphropathie lupique ;
 - analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique,
 - argumenter les procédures diagnostiques (biopsie rénale) ;
- ➔ connaître les signes de gravité cliniques et histologiques de la néphropathie lupique et le pronostic ;
- ➔ argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une néphropathie lupique.

Lupus signifie loup en latin

L'éruption cutanée du visage rappelle les masques de loup portés lors du carnaval de Venise.

I. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

- Le lupus érythémateux disséminé (LED) ou lupus systémique est une **maladie systémique autoimmune** :
 - **systémique** car il peut toucher plusieurs organes ;
 - **auto-immune** car cette maladie est secondaire à une activation du système immunitaire contre les antigènes du soi.
- Le LED s'accompagne d'une hyperactivité lymphocytaire T et B conduisant à la production d'auto-anticorps dirigés contre de nombreux auto-antigènes, intracellulaires pour la plupart (les anticorps anti-ADN double brin sont impliqués dans l'atteinte rénale). On implique un excès d'apoptose et/ou un défaut d'élimination des corps apoptotiques aboutissant à la présentation des antigènes intracellulaires (des corps apoptotiques) au système immunitaire. Néanmoins, les mécanismes conduisant à la rupture de tolérance contre ces auto-antigènes ne sont pas établis.

- La liaison des auto-anticorps aux antigènes cibles s'effectue soit dans les tissus où l'antigène est présent soit forme des complexes immuns circulants se déposant secondairement dans les organes cibles. Dans le tissu, ces complexes immuns activent le système immunitaire avec notamment la voie classique du complément et les leucocytes (monocyte/macrophage, polynucléaire, cellules NK...). Ces processus inflammatoires sont responsables des lésions tissulaires.
- Des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux contribuent au déclenchement et à l'entretien de la maladie.

A. Facteurs génétiques

- Le risque de développer un lupus pour la fratrie d'un malade est de l'ordre de 4-6 %. Le risque de développer un lupus chez un jumeau monozygote d'un malade lupique est de 30-50 %. Le lupus systémique n'est pas monogénique. Plusieurs gènes ou loci ont été impliqués. Par exemple, le déficit génétique en composés précoces de la voie classique du complément (C1q, C2, C3, ou C4) augmente le risque de développer une maladie lupique (pourrait être responsable d'un défaut d'élimination des corps apoptotiques puis des complexes immuns).

B. Facteurs hormonaux

- En témoignent : la prévalence féminine, le rôle déclenchant de la grossesse ou des traitements inducteur de l'ovulation et de la pilule oestroprogestative.

C. Facteurs environnementaux

- Il s'agit du rôle déclenchant de certains médicaments, des rayons ultraviolets, voire de certaines infections virales.

II. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

- Le LED est une des connectivites les plus fréquentes mais demeure une maladie rare :
 - incidence du lupus 4 pour 100 000/an ;
 - prévalence du lupus 40 pour 100 000 ;
 - incidence de l'atteinte rénale 0,4 pour 100 000/an ;
 - prévalence de l'atteinte rénale 4 pour 100 000.

Le LED survient 9 fois sur 10 chez la femme. Il débute généralement chez la femme en période d'activité ovarienne (fréquence maximum entre 10 et 40 ans). La prévalence est plus élevée chez les sujets non caucasiens (noirs et asiatiques).

III. DIAGNOSTIC DU LUPUS SYSTÉMIQUE

- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Les manifestations cliniques et biologiques ont permis d'établir des critères conçus pour la classification des patients. Néanmoins ces critères sont souvent utilisés pour le diagnostic. La présence d'au moins 4 critères parmi les 11 critères proposés par l'ACR (the American College of Rheumatology) permet le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.
 1. Éruption malaire en aile de papillon.
 2. Éruption de lupus discoïde.
 3. Photosensibilité.
 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées.
 5. Polyarthrite non érosive.
 6. Pleurésie ou péricardite.
 7. Atteinte rénale : protéinurie > 0,5/j ou cylindres d'hématies ou de leucocytes.
 8. Atteinte neurologique : convulsion ou psychose.

9. Atteinte hématologique :
 - anémie hémolytique,
 - ou leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$ à 2 reprises,
 - ou lymphopénie $< 1500/\text{mm}^3$ à 2 reprises,
 - ou thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$.
10. Auto-anticorps :
 - anti-ADN,
 - ou anti-Sm,
 - ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anti-cardiolipine ou fausse sérologie syphilitique (VDRL+ et TPHA-).
11. Présence de FAN (sans médicament inducteur).
 - En 2012, le groupe « SLICC » a proposé de nouveaux critères de classification, plus sensibles, selon lesquels **une néphropathie lupique démontrée par une biopsie rénale associée à des anticorps antinucléaires ou des anticorps anti-ADN suffit à classer les patients comme ayant un lupus systémique.**
 - Pour en savoir plus : les critères SLICC reprennent les critères de l'ACR en les détaillant et en introduisant la nécessité de la présence d'au moins un des critères biologiques suivants (associé à 3 autres critères) : un des critères 10 et 11 de l'ACR ou des anticorps anti- $\beta 2\text{GPI}$ ou une consommation du complément par la voie classique ou un test de Coombs en l'absence d'anémie hémolytique.

IV. MANIFESTATIONS VISCÉRALES

- La symptomatologie est très variée. Le LED est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variable. Chaque atteinte viscérale peut inaugurer la maladie, ou apparaître au cours de l'évolution. L'atteinte peut être monosymptomatique, ou au contraire polyviscérale. La présentation la plus classique associe des signes généraux, une atteinte cutanée et articulaire, et la présence d'auto-anticorps. **Les signes généraux** (75-100 % des patients) sont : fièvre, anorexie-amaigrissement, asthénie.

A. Manifestations cutanées

- **Les manifestations cutanées** sont présentes dans 50-80 % des cas. Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre. On distingue les lésions cutanées du LED (lupus aigu et lupus subaigu) des lésions du lupus cutané chronique (lupus discoïde, lupus tumidus, lupus engelure et paniculite lupique) qui est une maladie essentiellement dermatologique.

1. Les lésions cutanées du lupus érythémateux disséminé

- Éruption érythémateuse ou maculo-papuleuse, finement squameuse, non prurigineuse, prédominant sur les zones exposées (visage, décolleté, membres). L'éruption malaire en vespertilio (*chauve-souris*) ou en ailes de papillon est la manifestation cutanée la plus évocatrice du LED (**figure 1A**).

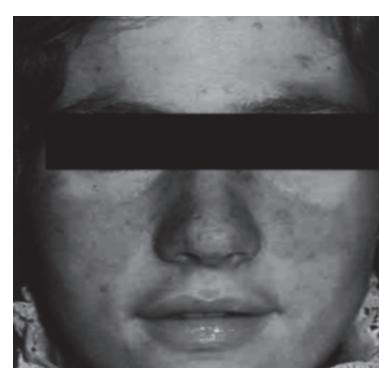


Figure 1A. L'éruption malaire en vespertilio (*chauve-souris*) ou en ailes de papillon.

- Une alopécie diffuse plus ou moins marquée avec cheveux fins et fragiles est fréquente.
- Ulcérations buccales, génitales.
- Signes de vascularite ou de thrombose (SAPL) : purpura, nécrose distale des extrémités, livédo, ulcère...

L'immunofluorescence directe permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG et de complément à la jonction dermo-épidermique dans 50-100 % des cas lorsque la biopsie est réalisée en peau malade, et dans 50 % des cas en peau saine non exposée. En peau saine, cet examen est très discriminatif et peut-être un outil du diagnostic (figure 1B).

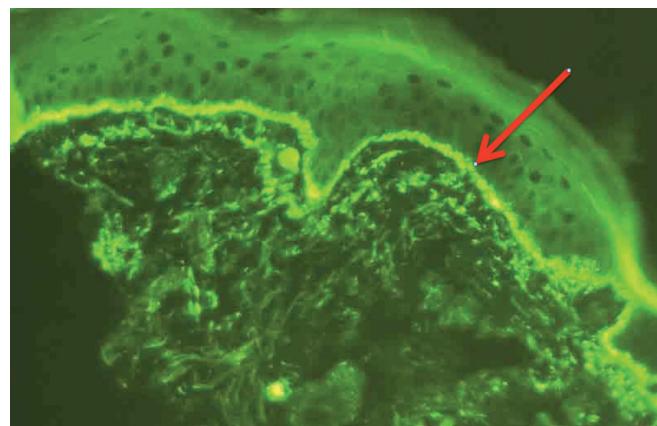


Figure 1B. Dépôts d'IgG à la jonction dermo-épidermique (lupus band test).

2. Les lésions cutanées du lupus chronique (non systémique), exemple du lupus discoïde

- Lupus discoïde : érythème circonscrit avec un aspect papulo-squameux en périphérie et dont le centre subit une évolution atrophique (figure 2). Ces lésions, uniques ou multiples, bien limitées, siègent surtout au visage. Le lupus discoïde du cuir chevelu peut être responsable d'une alopécie cicatricielle (en plaque). L'évolution est chronique, marquée de poussées souvent liées à l'exposition solaire. L'association au lupus systémique est rare mais possible.



Figure 2. Lupus discoïde.

B. Manifestations articulaires

- Elles sont retrouvées dans 90-100 % des cas.
- Il peut s'agir de simples arthralgies (25 %) ou d'arthrites vraies (71 %) :
 - polyarthrite ou oligoarthrite souvent bilatérale et symétrique avec par ordre de fréquence : main interphalangienne proximale > métacarpo-phalangienne, (Interphalangienne distale possible) > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules ;
 - les déformations sont rares ; elles sont dues à des luxations (et non à une destruction) qui peuvent simuler celles de la polyarthrite rhumatoïde (mains de Jaccoud) ;
 - les radiographies ne montrent pas de destructions articulaires.

- Ténosynovites et ruptures tendineuses.
- Ostéonécroses aseptiques.
- Myosite/myalgies.

C. Manifestations rénales

- La fréquence de l'atteinte rénale est estimée entre 10 et 20 % en France (variabilité géographique avec plus de 50 % en Asie ou en Amérique Centrale). Dans 99 % des cas, l'atteinte rénale du lupus est glomérulaire.

1. Clinique

- L'atteinte rénale est le plus **souvent asymptomatique**. Sa détection est basée sur la recherche d'une **protéinurie** qui doit être systématiquement recherchée par une bandelette urinaire ou une évaluation du rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urine tous les 6 mois au cours du suivi d'une maladie lupique.
- **Dans 50 % des cas**, l'atteinte rénale apparaît au **cours de la première année** de la maladie. Parfois, elle est inaugurelle.

Il faut rechercher systématiquement une maladie lupique lorsqu'un syndrome glomérulaire est découvert chez une femme en période d'activité ovarienne +++.

- La fréquence de l'atteinte rénale est accrue au cours de lupus présentant des **signes d'activité immunologique** (titres d'anticorps anti-ADN ou anti-nucléosomes élevés, hypocomplémentémie de consommation par la voie classique : baisse du C4, du C3 et du CH50).
- Le tableau comporte une **protéinurie glomérulaire** (parfois minime : significative dès 0,5 g/g de créatininurie ou 0,5 g/j).
- Dans 30 % des cas, la glomérulopathie lupique est révélée par un **syndrome néphrotique presque toujours impur** (hématurie et/ou HTA et/ou insuffisance rénale).
- L'hématurie microscopique est inconstante.
- Une insuffisance rénale rapidement progressive peut survenir voire un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

2. Indication de la ponction biopsie rénale

- Au cours d'une maladie lupique, la présence :
 - d'une protéinurie isolée $\geq 0,5 \text{ g/j}$ (ou 0,5 g/g de créatininurie) ;
 - d'une hématurie microscopique associée à une protéinurie ;
 - d'un syndrome néphrotique ;
 - d'une insuffisance rénale ;
- doit faire réaliser une **ponction biopsie rénale (PBR)**. La PBR permettra d'identifier l'une des 6 classes de GN lupique. Chaque classe de GN lupique a un pronostic et un traitement différent.

3. Néphropathies lupiques

- Glomérulonéphrites lupiques (tableau 1 et **figures 3 et 4**)

Tableau 1 : Classification des GN lupiques d'après l'ISN/RPS (International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society) 2003

Classe	Description	%	Clinique	Pronostic	Traitement
I	Rein normal en MO dépôts immuns dans le mésangium en IF	< 2 %			
II	GN mésangiale : Hypercellularité mésangiale en MO + dépôts immuns dans le mésangium	15 %	± hématurie ± protéinurie	excellent	abstention
III A ou C ou A/C	GN proliférative focale : < 50 % des glomérules atteints par des : Lésions actives (A) : – Prolifération endocapillaire ± prolifération extracapillaire et/ou – Dépôts immuns dans le mésangium ET sous-endothéliaux (capillaires, = wire loops) obstruant parfois les capillaires et/ou des Lésions chroniques (C) = séquelles fibreuses	30 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR	réservé en l'absence de traitement en cas d'activité (IIIA ou IVA)	Si activité (III A ou IV A) : Induction avec Stéroïdes à fortes doses + cyclophosphamide i.v. ou MMF <i>per os</i> puis entretien avec MMF ou Azathioprine ± Stéroïdes (faible dose) + hydroxychloroquine
IV A ou C ou A/C	GN proliférative diffuse : – ≥ 50 % des glomérules atteints – Les lésions actives (A) ou chroniques (C) sont les mêmes que celles des classes III mais étendues à plus de la moitié des glomérules	50 %	protéinurie ± hématurie ± SN ± IR voire GNRP		+++ : Abstention thérapeutique si chronicité sans activité (III C ou IV C)
V	GN extramembraneuse • Dépôts immuns granuleux en position extramembraneuse • (± prolifération mésangiale)	10 %	protéinurie SN très fréquent ± hématurie	Bon en l'absence de SN	Si SN : Stéroïdes + Cyclophosphamide i.v. ou Azathioprine po ou MMF po ou Ciclosporine
VI	Rein détruit par la GN lupique > 90 % des glomérules sclérosés	< 5 %	IRC stade IV ou V	IR terminale	Préparation à la dialyse et à la transplantation

MO = Microscopie optique, IF : immunofluorescence, SN = syndrome néphrotique, GN = glomérulonéphrite, IR = insuffisance rénale, GNRP : syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, IRC : insuffisance rénale chronique, MMF : mycophénolate mofétil.

Quelques explications

■ Histologie

- Prolifération ou hyperplasie mésangiale : Prolifération des cellules mésangiales dans les tiges mésangiales (Figure 3A).
- Prolifération endocapillaire : prolifération des cellules résidentes rénales et infiltration leucocytaire dans les capillaires glomérulaires (Figure 4C)
- Prolifération extracapillaire : prolifération des cellules épithéliales dans la chambre urinaire (croissants ; Figure 4D).
- Les corps hématoxyliques de Gross : rarement trouvés et seulement dans les cas florides, c'est la seule lésion pathognomonique du lupus. Ce sont des débris nucléaires dans les zones de prolifération.
- Les dépôts immuns sont des complexes immuns contenant de l'IgG++, IgM, IgA, C3, C4, et C1q. Ils sont identifiés par l'immunofluorescence.
- Dépôts sous-endothéliaux (ou endo-membraneux) : dépôts situés en dedans de la membrane basale glomérulaire.
- Aspect en wire-loops : lorsque les dépôts sous-endothéliaux (ou endo-membraneux) sont abondants, ils épaisissent la paroi capillaire, donnant un aspect d'anses de fil de fer (wire-loops en anglais) (Figure 4A et D).
- Les dépôts immuns sont toujours mésangiaux (seuls dans les classes I et II ; Figure 3B), ± sous-endothéliaux (wire loops) (classes IIIA et IVA ; Figure 4A et B) ± intracapillaires (pseudo-thrombi-intracapillaires) (classes IIIA et IVA) ± extramembraneux. (classe V ; figure 3D).
- Lésions actives (A) : prolifération endo-capillaire (Figure 4C), croissant cellulaire (Figure 4D), corps hématoxyliques de Gross, nécrose fibrinoïde, dépôts sous-endothéliaux (aspect en wire-loops (Figure 4A et D) ± pseudo-thrombi intra-capillaires).
- Lésions chroniques (C) : croissant fibreux, glomérulosclérose = cicatrice des lésions actives.
- La détection de lésions actives ou chroniques fait classer la GN lupique en classe III ou IV. Si moins de 50% des glomérules sont concernés il s'agit d'une classe III, si 50% ou plus le sont il s'agit d'une classe IV. S'il n'y a que des lésions actives il s'agit d'une classe IIIA ou IVA, s'il n'y a que des lésions chroniques il s'agit d'une IIIC ou d'une IVC, si des lésions actives et chroniques co-existent il s'agit d'une IIIA/C ou d'une IVA/C.
- Pour les GN classes IV, l'atteinte par les lésions actives ou chroniques peut être segmentaire (S ; une partie du glomérule), globale (G ; l'ensemble du glomérule).
- Les GN classes V peuvent être « pures » avec des dépôts extramembraneux (et tout au plus une atteinte mésangiale) (figure 3C et 3D) ; leur pronostic et leur traitement est indiqué dans le tableau 1. Les GN classe V peuvent aussi être combinées à des GN classes III ou IV, on parle de GN classe III+V ou IV+V, leur pronostic et leur traitement sont alors ceux des III et IV (cf. tableau 1).

■ Traitement

- Le traitement et le pronostic des GN lupiques de classes III et IV ont été regroupés.
- Seules les GN avec des lésions actives (IIIA, IIIA/C, IVA, IVA/C) nécessitent un traitement d'induction puis un traitement d'entretien. Les GN de classe IIIC et IVC ne nécessitent pas de traitement spécifique.
- Le traitement d'induction a pour objectif la rémission définie par la disparition de l'insuffisance rénale et de la protéinurie.
- Le traitement d'entretien a pour objectif la prévention des récidives.
- Mycophénolate Mofétil et cyclophosphamide : une information concernant les risques tératogènes du produit et la nécessité d'une contraception efficace sont obligatoires.

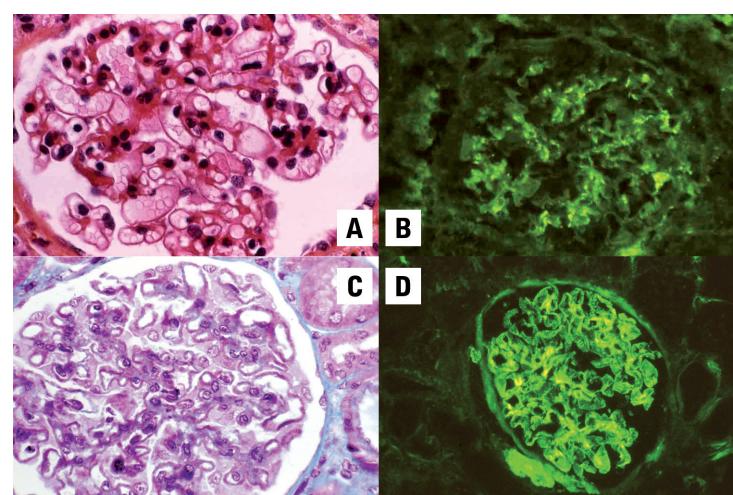


Figure 3. Glomérulonéphrites lupiques non actives.

- A. Prolifération mésangiale exclusive (sans prolifération endo- ou extra-capillaire ni dépôts endocapillaires) d'une glomérulonéphrite classe II.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique classe II.
- C. Dépôts extramembraneux d'une néphropathie lupique classe V « pure ».
- D. Dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire ; il s'agit des dépôts extramembraneux d'une néphropathie lupique classe V.

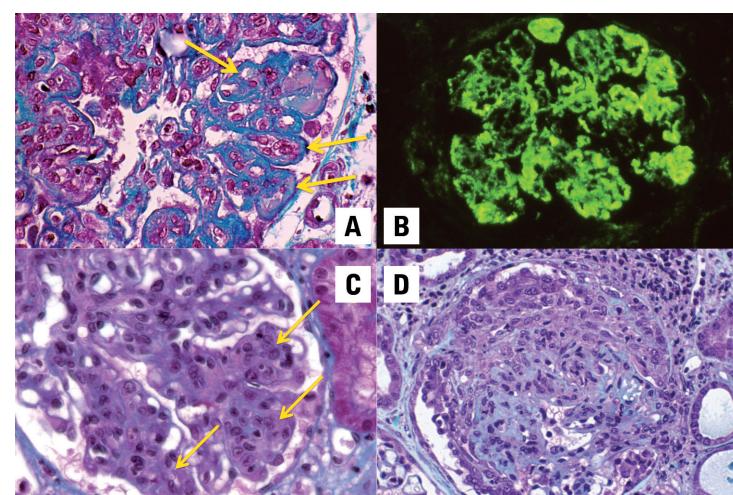


Figure 4. Néphropathie proliférative lupique active

Lésions glomérulaires actives permettant de classer les glomérulonéphrites en classe IIIA ou IVA selon que la proportion de glomérules touchés est de moins de 50 % ou de 50 % ou plus, respectivement.

- A. Dépôts immuns endomembraneux tapissant la paroi capillaire glomérulaire ou Wire Loops (flèches). Noter des lésions associées de prolifération endocapillaire.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux mais surtout endocapillaires équivalents en IF des wire loops vus en microscopie optique. Noter la différence avec les seuls dépôts mésangiaux par rapport à la figure 3B.
- C. Prolifération mésangiale et surtout endocapillaire (flèche). Noter la différence avec la prolifération mésangiale isolée de la figure 3A.
- D. Association de dépôts endomembraneux (wire loops), de lésions de prolifération endocapillaire et de prolifération extracapillaire.

4. Traitement de l'atteinte rénale (cf. tableau 1)

5. Pronostic

- Critères de mauvais pronostic rénal :
 - début avant 15 ans ;
 - sujet non caucasien ;
 - classe IIIA et IVA en l'absence de traitement ;
 - lésions chroniques sévères à l'histologie ;
 - insuffisance rénale initiale ;
 - non-réponse au traitement : persistance des signes de néphropathie (persistance de la protéinurie) ;
 - rechute rénale.
- 20-25 % des néphropathies lupiques évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.
- La mortalité associée aux GN de classe III et IVA est de moins de 15 % à 10 ans (elle était de plus de 80 % à 2 ans à la fin des années 60).
- Le lupus « s'éteint » le plus souvent après le début de l'épuration extrarénale. La récidive sur le greffon rénal est rare (< 5 %).

D. Manifestations neuropsychiatriques

- Crise convulsive motrice généralisée.
- Déficits moteurs centraux (hémiplégie, monoplégie), myélite transverse.
- Atteinte des nerfs crâniens.
- Neuropathies périphériques, plus rares : mono/multinévrite, polynévrite, syndrome de Guillain-Barré.
- Méningite aseptique.
- Troubles psychotiques et autres manifestations psychiatriques (syndrome dépressif, anxiété...).
- Le diagnostic des atteintes neurologiques centrales est clinique le plus souvent. La PL montre des anomalies dans un tiers des cas (hyperprotéinorachie, présence de lymphocytes ou polynucléaires en nombre modéré, parfois hypoglycorachie sans infection). Les lésions de vascularite cérébrale peuvent être mises en évidence par l'IRM.
- Les diagnostics différentiels principaux sont les atteintes neurologiques centrales du syndrome des APL (SAPL) et les complications infectieuses des traitements.

E. Manifestations cardiovasculaires

- Péricardite (sérite) (20 % des cas), très corticosensible.
- Myocardite : trouble du rythme, trouble de la conduction, insuffisance cardiaque.
- Endocardite : endocardite dite de Liebmann et Sacks. Très souvent associée à la présence d'anticorps anti-phospholipides (APL). Elle peut se traduire par un souffle vasculaire. Elle peut se compliquer d'une greffe osliéenne.
- HTA, surtout en cas d'atteinte rénale du lupus ou du syndrome des APL.
- Syndrome de Raynaud (20-30 % des cas).
- Phlébo-thromboses, compliquant un SAPL, un syndrome néphrotique, ou une autre thrombophilie.
- Athérosclérose accélérée favorisée par la corticothérapie, le syndrome inflammatoire, voire les anticorps anti-phospholipides, voire le lupus lui-même. Survient après plusieurs années d'évolution de la maladie. L'insuffisance coronarienne est au premier plan.

F. Manifestations respiratoires

- Pleurésie (sérite) (25-50 %) : exsudative et lymphocytaire ; très corticosensible, doit faire éliminer une origine infectieuse ou une embolie pulmonaire.
- Pneumonie lupique non infectieuse (très rare).
- Hémorragie intra-alvéolaire.
- HTA pulmonaire.
- Embolie pulmonaire en cas de SAPL associé.

G. Manifestations digestives

- Ascite (sérite), pancréatite, perforation intestinale par vascularite mésentérique, cholécystite acalculeuse.

H. Manifestations hématologiques

- Adénopathies (20-60 %), splénomégalie (10-20 %).
- Anémie :
 - inflammatoire le plus souvent ;
 - hémolytique avec Coombs positif (rare) ;
 - microangiopathie thrombotique (très rare) ;
 - érythroblastopénie (très rare).
- Leucopénie (20-80 %) ; Le plus souvent il s'agit d'une lymphopénie.
- Thrombopénie :
 - aiguë, périphérique :
 - auto-immune avec test de Dixon positif,
 - microangiopathie thrombotique (très rare) ;
 - chronique au cours du SAPL.
- Syndrome d'activation macrophagique.

I. Grossesse

- Le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie est augmenté chez les malades lupiques.
- Le risque de poussée du lupus est augmenté pendant la grossesse et en post-partum, surtout si la grossesse survient alors que le lupus n'est pas contrôlé.
- Il faut recommander d'ajourner les projets de grossesse jusqu'à au moins un an après la mise en rémission des formes sévères de la maladie. En attendant il faut envisager une contraception efficace. Les œstrogènes sont contre-indiqués car ils risquent de déclencher une poussée de la maladie. La contraception fait donc appel en priorité aux progestatifs de synthèse.
- Les grossesses doivent être programmées et faire l'objet d'un suivi étroit (grossesse à risque) et multidisciplinaire (suivi spécifique). Elles nécessitent l'adaptation du traitement avec des médicaments compatibles (stéroïdes, azathioprine (Imurel®), ciclosporine et hydroxychloroquine sont compatibles), l'arrêt des médicaments tératogènes (cyclophosphamide, mycophénolate mofétyl (MMF) depuis 3 mois, IEC dès la grossesse connue...) et l'adjonction de traitement (aspirine à faible dose, anticoagulant en cas de SAPL).
- Le risque de BAV chez le nouveau-né est augmenté en cas de présence d'auto-anticorps anti-SSA chez la mère.
- Le risque d'accident obstétrical augmente avec la présence d'anticorps anti-phospholipides et est élevé en cas de syndrome des anti-phospholipides.

V. BIOLOGIE

A. Syndrome inflammatoire

- Au cours des poussées du lupus, il existe presque toujours un syndrome inflammatoire avec augmentation de la VS et anémie inflammatoire.
- La CRP s'élève peu. Son augmentation doit faire rechercher une complication infectieuse.
- L'électrophorèse des protéines plasmatiques peut montrer une hypoalbuminémie, une hyperalpha2 et une hypergammaglobulinémie.

B. Auto-anticorps

- Les anticorps anti-noyaux (**FAN = facteurs anti-nucléaires**) : ils sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de foie de rat ou sur des cellules tumorales humaine en culture (**figure 5**). La fluorescence peut être homogène, périphérique ou mouchetée. Leur présence à titre significatif ($> 1/160^{\circ}$) est constante mais peu spécifique. En effet, ces anticorps sont retrouvés dans de nombreuses autres pathologies dysimmunitaires. Ils ont une valeur diagnostique mais sont de peu d'intérêt au cours du suivi (titre non corrélé aux poussées).
- Certains sous-types de ces anticorps sont spécifiques du lupus : anti-ADN et anti-Sm.
- La présence d'**anticorps anti-ADN natif** (anti-ADN double brin ou bicaténaire) est moins fréquente (60-85 %) mais très spécifique du LED. Ils se recherchent par le test radioimmunologique de FARR, l'immunofluorescence sur *Critchidia luciliae*, ou en test ELISA. Leur titre s'élève avec l'activité du lupus et en particulier l'atteinte rénale. Ils constituent un **outil de suivi**, et en particulier de l'atteinte rénale.
- Les **anticorps anti-Sm** sont peu fréquents (20 %) mais très spécifiques du lupus.
- De nombreux autres anticorps non spécifiques du lupus peuvent être rencontrés : anticorps anti-antigène nucléaires solubles (anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP...), anticoagulant circulant, anti-plaquettes, anti-Ig (Facteur rhumatoïde), cryoglobulinémie, etc.

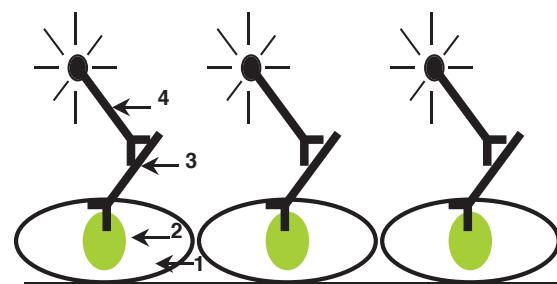
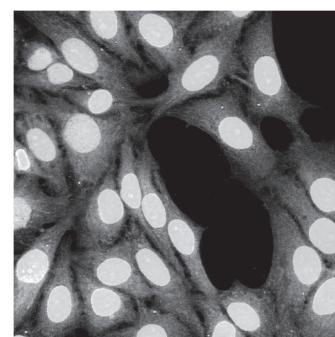


Figure 5. Détection d'anticorps anti-nucléaire par immunofluorescence indirecte sur une culture de cellule Hep-2.

C. Complément

Les **poussées** lupiques sont très souvent associées à une **activation de la voie classique** du complément: chute du C4, du C3 et du CH50. Leur dosage est donc un outil de suivi. (Une diminution isolée en C4 peut toutefois être le seul témoin d'un déficit constitutionnel en C4).

VI. FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

A. Lupus induits (ou lupus médicamenteux)

- L'administration prolongée de certains médicaments peut induire un lupus (isoniazide, minocycline, phénothiazines, β -bloquant, quinine, phénytoïne, propylthiouracile, anti-TNF, interferon α).
- La symptomatologie peut associer manifestations générales, atteintes rhumatologiques, atteintes cutanées, et atteintes péricardiques ou pleuro-pulmonaires.
- Les atteintes rénales et neurologiques sont exceptionnelles.

B. Formes associées

- Le LED peut être associé à :
 - un syndrome de Gougerot-Sjögren ;
 - une cryoglobulinémie ;
 - une connectivite mixte dont le syndrome de Sharp, les formes associant lupus-polymyosite ou lupus-sclérodermie.

VII. ÉVOLUTION

- Le LED est une maladie chronique qui évolue par poussées de gravité variable.
- Entre les poussées, les phases de rémission sont plus ou moins longues.
- La maladie est plus sévère en cas :
 - de début pédiatrique ;
 - chez les sujets non caucasiens ;
 - chez les hommes.
- L'activité de la maladie s'atténue après la ménopause ou le recours à un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale (dialyse, transplantation rénale).
- Sans traitement, le lupus systémique met en jeu le pronostic vital. Historiquement les glomérulonéphrites prolifératives avec activité (classe IVA d'aujourd'hui) étaient associées à une mortalité > 90 % 2 ans après leur diagnostic.
- Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 90 %. Le taux de survie à 20 ans est de 80 %.
- Les causes de mortalité précoce sont :
 - poussées lupiques incontrôlées ;
 - thromboses (SAPL) et autres manifestations cardiovasculaires (athérosclérose) ;
 - infections (complication du traitement).
- La principale cause de mortalité à long terme est cardiovasculaire (infarctus et accident cérébral vasculaire). L'athérosclérose accélérée est en partie liée à l'utilisation des corticoïdes. Viennent ensuite les cancers et les infections.
- Les causes de morbidité à long terme sont :
 - une nouvelle poussée de la maladie ;
 - une séquelle d'une poussée (insuffisance rénale chronique, hémiplégie...) ;
 - maladies cardiovasculaires (AVC, angor...) ;
 - atteintes osseuses (ostéoporose, fracture, ostéonécrose aseptique...) ;
 - susceptibilité aux infections ;
 - trouble de la mémoire ;
 - néoplasie (pas de lien direct avec le lupus).
- Les traitements utilisés pour prévenir la morbidité et la mortalité à court terme participent à la morbidité et mortalité à long terme.

VIII. TRAITEMENT

Le traitement doit être adapté à la forme clinique et à la sévérité de la maladie. Il doit être efficace et le moins toxique possible. Les formes viscérales graves doivent être traitées rapidement et efficacement de façon à limiter les séquelles et le décès. Tout traitement immunosupresseur excessif devra être évité.

A. Traitement de fond et traitement des formes mineures cutanéo-articulaires

- Il repose sur les anti-malariaques de synthèse ; hydroxychloroquine (PLAQUENIL®) qui nécessite une surveillance ophtalmologique. L'atteinte articulaire est accessible aux AINS.
- En cas de résistance de l'atteinte articulaire au traitement AINS-hydroxychloroquine, une corticothérapie complémentaire à faible dose est associée. En cas de corticodépendance, un traitement par belimumab peut être discuté.
- En cas de résistance de l'atteinte cutanée au traitement par hydroxychloroquine, un traitement dermatologique spécifique tel que la thalidomide est associé.
- Hydroxychloroquine et corticothérapie à faible posologie constituent le traitement de fond pour contrôler et prévenir les rechutes de ces formes ainsi que celle des formes plus sévères.

B. Le traitement des formes viscérales

Il comprend deux étapes :

- **Un traitement d'induction** qui doit être suffisamment efficace pour contrôler une poussée aiguë et éviter décès et séquelles.

Ce traitement comprend en général des corticoïdes *per os* à forte dose (prednisone CORTANCYL® 0,5 à 1 mg/kg/j) et parfois des perfusions intraveineuses de méthylprednisolone (15 mg/kg).

Dans les formes viscérales graves (par exemple les glomérulonéphrites de classe III ou IV avec activité, certaines atteintes neurologiques) un immunosupresseur est associé aux corticoïdes : cyclophosphamide (ENDOXAN®) par voie iv discontinue ou mycophénolate mofétil (CELLCEPT®) *per os*.

Le traitement d'induction dure plusieurs mois (3 à 6 mois) au cours desquels la posologie des corticoïdes est progressivement diminuée.

- **Un traitement d'entretien** qui fait suite au traitement d'induction.

Son but est de prévenir les rechutes.

Il associe :

- de l'hydroxychloroquine (PLAQUENIL®),
- un immunosupresseur (en cas d'utilisation d'un immunosupresseur pendant la phase d'induction) type azathioprine (IMUREL®) ou mycophénolate mofétil (CELLCEPT®). Le traitement d'entretien est poursuivi plusieurs années,
- une corticothérapie à faible dose si nécessaire.

C. Les traitements et mesures associés

- Photoprotection +++.
- Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabac...).
- Prévention des complications de l'immunodépression (vaccination contre le pneumocoque, contre la grippe, traitement des foyers infectieux).
- Prévention des complications de la corticothérapie (régime désodé et sans sucre rapide, vitamine D + calcium ± biphosphonate).

- Contraception sans œstrogène : progestatifs (acétate de chlomadinone, LUTERAN®) en période de poussée ou en cas d'utilisation de médicament tératogène (thalidomide, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, IEC, ARAII...).
- Programmation et encadrement des grossesses.
- Soutien psychologique.
- Déclaration ALD.
- Éducation thérapeutique.

IX. SURVEILLANCE

- La surveillance est clinique et biologique, systématique, à vie, en milieu spécialisé.
- Une réascension du titre de certains auto-anticorps (anti-ADN) et une diminution du complément en période de rémission doivent faire craindre une rechute, et doivent inciter à rapprocher la surveillance clinique.
- Une réapparition d'une protéinurie ou son ascension en cas de protéinurie résiduelle chronique \pm une hématurie \pm une insuffisance rénale doivent être recherchées au moins tous les 6 mois. Toute anomalie devra faire (re-)envisager une biopsie rénale.

X. SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES (SAPL)

- Le SAPL est une thrombophilie dont la physiopathologie est encore mal comprise. Les anticorps anti-phospholipides contribuent directement et indirectement à une hypercoagulabilité chez certains patients.
- Le lupus est parfois associé à un SAPL, chez 10 à 15 % des patients, à l'inverse, le SAPL peut être associé au LED ou à une autre connectivité, ou être isolé (SAPL primaire). Lorsqu'elles sont associées, les deux maladies sont indépendantes.
- Le SAPL est défini par l'association de :
 - thromboses artérielles ou veineuses et/ou d'événements obstétricaux (avortements à répétition, mort fœtale, éclampsie...);
 - et des anticorps antiphospholipide de type anticoagulant circulant lupique ou anticardiolipine, ou anti-β2GPI, retrouvés à au moins deux reprises espacées de 12 semaines.
- Le SAPL peut donner de nombreuses autres manifestations, en particulier cutanées (livedo) ou cardiaques (valvulopathies surtout mitrales).
- Le SAPL a une forme suraigüe : le syndrome catastrophique des anti-phospholipides. Il s'agit de trois atteintes du SAPL (l'atteinte thrombotique de trois organes) survenant en moins d'une semaine. Il comprend souvent une atteinte de la vascularisation artérielle distale (artériolaire) et en particulier une atteinte rénale dans 90% des cas. La mortalité à court terme est élevée : 30 à 50%.
- Les lésions rénales associées au SAPL sont :
 - une néphropathie vasculaire aiguë proximale : des thromboses des artères ou des veines rénales ;
 - et/ou une néphropathie vasculaire distale aiguë de type microangiopathie thrombotique qui peut s'intégrer à un syndrome catastrophique des anti-phospholipides
 - et/ou une néphropathie vasculaire chronique.

- Le traitement de SAPL consiste en :
 - un traitement symptomatique de ses complications (traitement anti-hypertenseur en cas d'HTA secondaire à une atteinte rénale, traitement local des manifestations cutanées...) ;
 - un traitement assurant la prophylaxie secondaire des nouvelles manifestations vasculaires : traitement anticoagulant à vie pour prévenir les nouveaux accidents thrombotiques
 - programmation et prise en charge spécialisée des grossesses, antiaggrégation plaquettaire et anticoagulation pendant les grossesses qui peuvent être interrompues à 6 semaines de post-partum en cas de SAPL obstétrical seul (sans thromboses)
 - le syndrome catastrophique des anti-phospholipides nécessite une prise en charge spécialisée, initialement soins intensifs ou en réanimation, une anticoagulation efficace, des échanges plasmatiques ou des IVIg, une corticothérapie voire un traitement immunosupresseur en cas de lupus associé, en plus du traitement symptomatique des atteintes d'organes.

Fiche flash

- Le LED est une maladie systémique auto-immune.
- Le LED est la plus fréquente des connectivites rares (prévalence = 40/100 000).
- Le LED survient 9 fois sur 10 chez une femme en période d'activité ovarienne.

A. Manifestations cliniques

- Multisystémiques. Signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) quasi constants.

Atteintes	Fréquence	Manifestations cliniques	Particularités
Cutanées	50-80 %	<ul style="list-style-type: none"> Éruption érythémateuse visage Alopécie Ulcérations buccales, génitales 	<ul style="list-style-type: none"> À distinguer du Lupus discoïde (localisé et isolé)
Articulaires	90-100 %	<ul style="list-style-type: none"> Polyarthrite ou oligoarthrite : main > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules Ténosynovites Ostéonécroses 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement par antipaludéens, AINS CS (+IS)
Rénales	10-20 %	<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie, ± hématurie, ± syndrome néphrotique, ± syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive 	<ul style="list-style-type: none"> 6 classes histologiques Classe III et IV actives = néphropathies lupiques prolifératives – Classe V = GEM Traitements par CS +IS dans les classes III, IV avec activité et V avec SN
Neuro-psychiatriques	< 10 %	<ul style="list-style-type: none"> Crise convulsive Déficit moteur central Neuropathies périphériques Troubles psychotiques 	<ul style="list-style-type: none"> Vascularite cérébrale mise en évidence par l'IRM (indication de traitement par CS, IS ± échanges plasmatiques)
Cardiovasculaires	20-40 %	<ul style="list-style-type: none"> Péricardite Myocardite Endocardite de Liebmann et Sacks Syndrome de Raynaud Phlébo-thromboses 	<ul style="list-style-type: none"> Réponse aux CS pour péricardite et myocardite
Pulmonaires	25 %	<ul style="list-style-type: none"> Pleurésie surtout Hémorragie intra-alvéolaire (rare) HTAp (rare) 	
Digestives	rares	<ul style="list-style-type: none"> Perforation intestinale (vascularite) Pancréatite 	
Hématologiques	20-60 %	<ul style="list-style-type: none"> Adénopathies-splénomégalie Anémie (hémolytique avec Coombs +) Leucopénie Thrombopénie (auto-immune ou associée à MAT) Syndrome d'activation macrophagique 	

CS : corticostéroïdes

IS : immunosuppresseurs.

B. Signes biologiques

- ❑ Syndrome inflammatoire :
 - poussées de la maladie : augmentation de la VS et anémie inflammatoire ;
 - la CRP s'élève peu (si oui rechercher infection associée).
- ❑ Auto-anticorps :
 - FAN = facteur anti-nucléaire : titre élevé ($> 1/160$) constant mais peu spécifique, intérêt pour le diagnostic ;
 - Ac anti-ADN natif : moins fréquent (60-85 %) mais très spécifique, indicateur de l'activité du lupus. Recherche par : RIA (FARR), IF (*Crithidia luciliae*), ou ELISA : intérêt pour le suivi.
 - anticorps anti-Sm peu fréquents (20 %) mais très spécifiques ;
 - autres anti-anticorps : anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anticoagulant circulant, anti--plaquettes, facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie.
- ❑ Complément :
 - activation de la voie classique : chute de CH50, C3 et C4 ;
 - intérêt pour le suivi : consommation = activité du lupus.

C. Diagnostic = 4 Critères de l'ARA ou néphropathie lupique démontrée par la PBR + FAN et/ou anti-ADN

D. Évolution

- ❑ Chronique, évolue par poussées.
- ❑ Survie à 5 ans $> 90\%$ (mortalité : poussée lupique incontrôlée, thrombose (SAPL), infection).
- ❑ Survie à 20 ans = 80 % (mortalité cardiovasculaire).
- ❑ Risques de complications liées au traitement ++.

E. Traitement

- ❑ Moyens : AINS, hydroxychloroquine, corticostéroïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide, MMF, azathioprine), biothérapies (rituximab, belimumab).
- ❑ Traitement de fond : hydroxychloroquine et parfois corticoïdes à faible dose
- ❑ Traitement d'induction : stéroïdes à forte dose et immunosuppresseurs (cyclophosphamide et MMF)
- ❑ Traitement d'entretien : stéroïdes à faible dose et immunosuppresseur (Azathioprine ou MMF)
- ❑ Indications :
 - formes mineures : traitement de fond \pm AINS ;
 - formes viscérales peu graves (ex : sérite) : traitement de fond + corticothérapie intermédiaire voire à forte dose, transitoire
 - formes viscérales graves : traitement de fond + traitement d'attaque puis traitement -d'entretien.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ – ITEM 190

- ▶ **Q1.** Une jeune femme de 23 ans consulte pour une asthénie, des rougeurs du visage et du décolleté apparues pendant ses vacances estivales, et des douleurs articulaires touchant les poignets et les inter-phalangiennes sans gonflement articulaire. Quel(s) est(sont), parmi les suivants, le(s) critère(s) diagnostique(s) cliniques de l'ACR qui vous permettraient de retenir le diagnostic de Lupus ?
 - A. Éruption malaire en aile de papillon
 - B. Ulcération buccales
 - C. Pneumopathies à germes encapsulés
 - D. Pancréatite cryptogénétique
 - E. Polyarthrite érosive
- ▶ **Q2.** Vous envisagez le diagnostic de lupus systémique chez une jeune femme. Quel(s) est(sont), parmi les suivants, le(s) critère(s) diagnostique(s) biologiques qui vous permettraient de retenir le diagnostic de Lupus ?
 - A. Thrombopénie < 100G/L
 - B. Hyperlymphocytose > 3000/mm³
 - C. Recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaire positive
 - D. Recherche d'anticorps anti-ADN positive
 - E. Recherche d'anticorps anticardiolipine positive
- ▶ **Q3.** Parmi les éléments suivants lesquels peuvent avoir un effet favorisant dans le déclenchement de la maladie lupique ?
 - A. Antécédents familiaux de sclérose en plaques
 - B. Exposition au soleil
 - C. Déficit en homocystéine
 - D. Déficit en composant C4 du complément
 - E. Grossesse
- ▶ **Q4.** Un compte-rendu de biopsie rénale indique : « *dans 12 des 21 glomérules, on observe une prolifération endo-capillaire et parfois une prolifération extra-capillaire en regard de points de nécrose de la membrane basale glomérulaire. Des dépôts granuleux sont visibles sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire dans la majorité des glomérules. En immunofluorescence, il existe des dépôts d'IgG, d'IgA, d'IgM, de C1q, de C3 dans les tiges mésangiales et dans les anses capillaires et des dépôts granuleux le long des membranes basales glomérulaires* ». Quel(s) diagnostic(s) retelez-vous ?
 - A. Glomérulonéphrite lupique classe II
 - B. Glomérulonéphrite lupique classe III
 - C. Glomérulonéphrite lupique classe IV+V
 - D. Glomérulonéphrite post-infectieuse
 - E. Purpura rhumatoïde
- ▶ **Q5.** Quel(s) traitement(s) proposez-vous pour traiter une néphropathie lupique de classe IV active ?
 - A. Hydroxychloroquine
 - B. Injections de méthylprednisolone intraveineuses : 500 mg/j pendant 3 jours
 - C. Prednisone à forte dose
 - D. Cyclophosphamide séquentiel intraveineux
 - E. Méthotrexate sous-cutané

Item 255

ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 255. Élévation de la créatininémie

OBJECTIFS

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Objectifs annexes:

- Connaître l'interprétation d'un dosage de créatininémie, savoir calculer la clairance de la créatinine.
- Citez les circonstances au cours desquelles il convient de doser la créatinine.
- Citez les arguments en faveur d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance rénale aiguë devant une élévation de la créatinine.
- Connaître les éléments cliniques (interrogatoire et examen physique) et para-cliniques en faveur de la nature obstructive, fonctionnelle ou parenchymateuse d'une élévation de la créatininémie.

Devant une élévation de la créatininémie, il faut:

- savoir reconnaître une élévation significative;
- savoir si cette élévation est ancienne ou récente.

I. SAVOIR RECONNAÎTRE UNE ÉLÉVATION SIGNIFICATIVE D'UN DOSAGE ISOLÉ DE LA CRÉATININÉMIE

Créatininémie

- La valeur de créatinine dans le plasma est inversement liée au Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), donc à la fonction rénale. Ainsi, plus la fonction rénale est altérée, plus la créatininémie augmente.
- La valeur de créatinine dans le plasma dépend aussi de la production musculaire de créatinine. Pour un individu donné, il est donc difficile de déterminer le caractère normal ou anormal d'une valeur de créatininémie.
- La créatininémie en tant que telle est donc un marqueur imparfait de la fonction rénale. Les valeurs considérées comme « normales » sont habituellement situées :
 - entre 50 et 90 µmol/L chez la femme;
 - entre 80 et 115 µmol/L chez l'homme.
 - Par exemple, un sujet avec une masse musculaire importante peut avoir une valeur de créatininémie élevée sans avoir d'insuffisance rénale. Inversement, une personne âgée dénutrie ou une personne avec anorexie mentale peut avoir une créatininémie normale avec une réelle insuffisance rénale.

Formules d'estimation du DFG

- Pour faire de la créatininémie un marqueur spécifique de la fonction rénale, indépendant de la masse musculaire, on utilise la créatininémie dans des formules mathématiques qui estiment la valeur du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). Ces formules incluent, outre la créatininémie, certains paramètres anthropométriques (âge, sexe, poids, ethnie).
- La formule de **Cockcroft et Gault** a été établie en 1976. C'est une **estimation de la clairance de créatinine** qui est elle-même une estimation du DFG. Elle inclut l'âge, le sexe, le poids et la créatininémie. Le résultat obtenu est en ml/min (non indexé à la surface corporelle). Elle s'écrit :

- **Formule de Cockcroft et Gault :**

$$\text{Ccr} = \frac{[(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}] \times k}{\text{Créatininémie (\mu mol/L)}}$$

$k = 1,23$ chez l'homme
 $k = 1,04$ chez la femme

Cette formule est simple d'utilisation, mais de moins en moins utilisée, car la méthode de dosage de la créatininémie qui a servi à son développement n'existe plus et que ses performances sont mauvaises, en particulier chez le sujet âgé et le sujet obèse. Ceci explique qu'elle n'est plus recommandée pour définir et classer la Maladie Rénale Chronique. Historiquement, les études de développement de certains médicaments ayant été faites avec la formule de Cockcroft, elle reste encore utilisée pour adapter la posologie de ces médicaments. Les futures recommandations devraient conduire à l'abandon définitif de cette formule.

Plus récemment, deux autres formules estimant directement le DFG (et non la clairance de la créatinine) ont été développées :

- La **formule MDRD** (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) simplifiée (2006) :

$$\text{MDRD (DFG estimé en mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times [\text{Créatininémie (\mu mol/L)} \times 0,885]^{-1,154} \times \text{Âge}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times 1,21 \text{ si afro-américain}$$

► La formule CKD-EPI (2009) :

$$\text{CKD-EPI (DFG estimé en mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min (\text{Créatininémie} \times 0,885/\kappa, 1)^\alpha \times \max (\text{Créatininémie} \times 0,885/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}} \times 1,018 \text{ si femme} \times 1,159 \text{ si afro-américain}$$

κ 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes,

α -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes,

min indique la valeur minimale de Crétatinnémie \times 0,885/ κ ou 1, max indique la valeur minimale de Crétatinnémie \times 0,885/ κ ou 1

- Les formules MDRD et CKD-EPI estiment directement le DFG indexé sur la surface corporelle (résultat en ml/min/1,73 m²). Elles incluent le **sexe, l'âge, la créatininémie et l'ethnie, mais pas le poids**.
- Compte tenu de leur complexité d'écriture (ne pas apprendre par cœur la formule !!), elles nécessitent l'utilisation de calculateurs (disponibles facilement par voie électronique : site de la société SFNDT : <http://www.sfnndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>).
- Les performances de ces formules sont nettement supérieures à celles de la formule de Cockcroft. La formule CKD-EPI est supérieure à la formule MDRD pour les valeurs basses de créatininémie (hyperfiltration, dénutrition). La Haute Autorité de Santé (2012) recommande d'utiliser la formule CKD-EPI à partir d'une créatininémie dosée par méthode enzymatique, à défaut la formule MDRD si la créatininémie est dosée par méthode colorimétrique (méthode dite de Jaffé).
- Ces formules d'estimation restent des estimateurs du DFG, et donc peuvent être mises en défaut.
- De façon générale, on retiendra qu'elles ne peuvent être utilisées :
 - chez l'enfant (utiliser la formule de Schwartz, spécifique de l'enfant)
 - en cas de dénutrition majeure
 - en cas de variation aiguë de la fonction rénale (car il n'y a pas d'état d'équilibre entre l'élimination rénale et la production musculaire de créatinine)
 - en cas de cirrhose hépatique décompensée
 - en cas de gabarit hors norme
 - en cas d'amyotrophie importante (amputation, myopathie, para ou tétraplégie)
 - en cas de grossesse
- Dans ces situations, l'évaluation de la fonction rénale passe par d'autres méthodes
 - **Clairance urinaire de la créatinine sur les urines des 24 heures** : elle ne dépend pas de la masse musculaire. La valeur obtenue est proche du DFG, avec une discrète surestimation car la créatinine est également sécrétée par le tubule, en plus d'être filtrée. Elle n'est donc plus recommandée (à l'exception de la grossesse) ce d'autant que sa fiabilité repose aussi sur la précision du recueil des urines de 24 heures souvent pris en défaut.
 - **Mesure du DFG par calcul de la clairance de substances exogènes filtrées par le rein.** Ce sont les plus précises (**méthodes de référence ou gold-standard**), mais elles sont longues et coûteuses (structures spécialisées hospitalières). Elles sont indispensables lorsqu'il est nécessaire de connaître la valeur exacte du DFG (avant néphrectomie pour don de rein) ou lorsque les formules d'estimation sont trop imprécises pour la prise de décision clinique au cas par cas.

- Plusieurs traceurs peuvent être utilisés :

- **Inuline**: cette méthode était le « gold standard » de la mesure du DFG, mais, depuis 2018, elle ne peut plus être réalisée, après la survenue de cas d'hypersensibilité (ANSM);
- **EDTA marqué au Chrome-51**: de réalisation plus facile car ne nécessite que des injections en bolus du traceur radioactif;
- **Iothalamate radioactif** marqué à l'iode-125;
- **Iohexol** (produit de contraste iodé).

Signification du DFG au cours de l'insuffisance rénale chronique (cf. chapitre 15) :

- Le DFG est normal entre 90 et 120 ml/min/1,73 m²;
- Entre 60 à 89 ml/min/1,73 m², l'insuffisance rénale chronique est légère. En l'absence de marqueur d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois (protéinurie et/ou hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques de l'appareil urinaire), elle est considérée comme non pathologique (absence de maladie rénale chronique),
- **Un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² suffit à définir une maladie rénale chronique (cf. chapitre 15), que des marqueurs d'atteinte rénale soient ou non présents.**

II. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RÉNALE OU UNE MALADIE RÉNALE (ALD 19 : MALADIE RÉNALE CHRONIQUE DE L'ADULTE, HAS 2012)

- Une estimation du DFG est recommandée:
 - chez les patients ayant une anomalie de l'appareil urinaire ;
 - diabète;
 - HTA traitée ou non;
 - âge > 60 ans;
 - obésité (IMC > 30 kg/m²)
 - maladie cardio-vasculaire athéromateuse;
 - insuffisance cardiaque;
 - maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde);
 - affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes, etc.);
 - antécédents familiaux de maladie rénale;
 - antécédents d'insuffisance rénale aiguë;
 - exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure);
 - traitement néphrotoxique antérieur (médicaments néphrotoxiques, en particulier AINS, exposition aux produits de contraste iodés, chimiothérapie, radiothérapie, etc.).

III. SAVOIR APPRÉCIER LE CARACTÈRE ANCIEN OU RÉCENT DE L'ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE (DISTINGUER INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ET CHRONIQUE)

Devant une élévation de la créatininémie, la première étape consiste à préciser le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale.

■ En faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale, il existe 3 critères :

➤ **critères anamnestiques :**

- antécédent de maladie rénale,
- notion de créatininémie augmentée plusieurs mois ou années auparavant,
- absence de contexte clinique exposant à l'insuffisance rénale aiguë (choc, réanimation, hypovolémie efficace, médicaments...);

➤ **critères morphologiques (à l'échographie) :**

- diminution de la taille des reins : < 10 cm à l'échographie ;

➤ **critères biologiques :** deux anomalies orientent vers une IRC :

- anémie normochromie normocytaire arégénérative (défaut de production d'EPO),
- hypocalcémie par carence en vitamine D active (calcitriol, défaut d'hydroxylation en 1 α).

■ **Il existe cependant des exceptions résumées dans le tableau suivant :**

Tableau 1: **Les exceptions**

IRC avec gros reins ou de taille normale	Diabète (++) Hydronephrose bilatérale Polykystose autosomique dominante Amylose Néphropathie associée au VIH (HIVAN)
IRC sans hypocalcémie	Myélome Sarcoïdose ou autre granulomate
IRA avec hypocalcémie	Rhabdomyolyse Syndrome de lyse tumorale
IRA avec anémie	Syndrome hémolytique et urémique Choc hémorragique

Une fois cette distinction entre la nature aiguë ou chronique établie, la discussion diagnostique dépend du type d'insuffisance rénale.

IV. L'INSUFFISANCE RÉNALE EST AIGUË

L'insuffisance rénale est aiguë (reins de taille normale, élévation récente de la créatininémie en quelques jours ou quelques semaines) (voir également chapitre 14 sur l'insuffisance rénale aiguë).

Rappelons qu'aucune formule d'estimation du DFG n'est utilisable en cas d'IRA.

A. Existe-t-il un obstacle (cause post-rénale) ?

- Diagnostic positif:
 - examen clinique: notion de dysurie importante ou de mictions par regorgement à l'interrogatoire, recherche d'un globe vésical à la percussion, un gros rein ou une sensibilité des fosses lombaires à la palpation bi-manuelle;
 - **échographie rénale, réalisée de principe devant toute IRA:** recherche d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles.
- Diagnostic étiologique

Orienté par les touchers pelviens, le contact lombaire, une échographie ou un scanner:

 - obstacle sous-vésical: adénome de prostate, maladie du col vésical;
 - obstacle sus-vésical: cancer de la prostate par envahissement du trigone, du col de l'utérus, lithiase bilatérale, fibrose rétropéritonéale, syndrome de la jonction.

B. Existe-t-il une IRA fonctionnelle (cause pré-rénale) ?

- Correspond à un état d'hypovolémie vraie ou efficace:
 - situation fréquente ++ ;

Attention: si la situation d'hypovolémie vraie ou efficace se prolonge, l'insuffisance rénale peut devenir organique (nécrose tubulaire aiguë).

- Diagnostic positif:

➤ Contexte clinique:

- hypovolémie vraie,
 - hypotension artérielle: déshydratation extracellulaire (perte de poids, pli cutané) ou globale, hémorragie,
 - avant le stade d'hypotension: rechercher une hypotension orthostatique (++) ;
- hypovolémie efficace (situations où la pression de perfusion rénale est basse sans hypovolémie vraie):
 - états cédémateux majeurs au cours des hypoprotidémies (syndrome néphrotique, insuffisance hépatocellulaire, dénutrition), cirrhoses en décompensation oedémato-ascitique, insuffisance cardiaque globale ou droite,
 - chocs septique, anaphylactique ou cardiogénique à la phase initiale,
 - médicaments interférant avec la régulation de l'hémodynamique rénale: anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2...

- Arguments biologiques:

- rapport (1000 x urée plasmatique mmol/L / créatininémie $\mu\text{mol/L}$) > 100;
- indices traduisant des urines concentrées:
 - U/P osmolaire > 2,
 - U/P urée > 10,
 - U/P créatinine > 30;

- Na urinaire < 20 mmol/L, fraction d'excrétion du Na < 1 % (sauf en cas de pertes rénales de sodium, par exemple lors de l'instauration d'un traitement diurétique) ;
- fraction excrétée d'urée basse (< 35 %) témoin de l'augmentation de sa réabsorption tubulaire ;
- inversion du rapport Na/K urinaire (hyperaldostéronisme secondaire).

Une fois les étapes A (Obstacle) et B (IRA fonctionnelle) éliminées, l'IRA est probablement organique.

C. L'insuffisance rénale est organique (parenchymateuse)

Le plus souvent, il s'agit d'une nécrose tubulaire aiguë. Les causes moins fréquentes d'IRA sont les causes glomérulaires, interstitielles et vasculaires.

Les éléments évocateurs et les principales causes d'IRA parenchymateuses sont indiqués dans le tableau 2 ci-après (l'IRA est détaillée dans le chapitre 14).

Tableau 2 : Description des IRA parenchymateuses

Type d'IRA	Diagnostic positif	Étiologies
Nécrose tubulaire aiguë (≈ 80 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Contexte clinique évocateur • Arguments biologiques : <ul style="list-style-type: none"> – rapport 1000 x urée P mmol/L créatinine P μmol/L < 100; – urines peu concentrées : <ul style="list-style-type: none"> ➤ U/Posm < 1 ➤ U/P urée < 10 ➤ U/P créatinine < 30 – Na U > 40 mmol/L (FE Na > 2 %) • IRA « nue » <ul style="list-style-type: none"> – Absence de protéinurie – Absence d'anomalie du sédiment U – Absence d'HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • Hémodynamique : états de choc • Toxiques • Rhabdomolyse • Obstruction intra-tubulaire
IRA glomérulaire (Glomérulonéphrite = GN) (≈ 5 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie glomérulaire • Hématurie macroscopique ou microscopique • HTA \pm 	<ul style="list-style-type: none"> • GNA post-infectieuse. • GN rapidement progressive • GN membrano-proliférative
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (≈ 5 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Signes allergiques • Hyperéosinophilie • Leucocyturie aseptique • Éosinophilurie (pathognomonique) • Hématurie macroscopique • Protéinurie tubulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Infectieuses • Médicamenteuse immuno-allergique • Infiltration tumorale (lymphome)
Néphropathie vasculaire aiguë (≈ 10 %)	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • Protéinurie et hématurie en fonction de la cause • Signes associés en fonction de la cause (anémie hémolytique, orteils pourpres, multinévrile...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle maligne • Syndrome hémolytique et urémique • Emboles de cristaux de cholestérol • Thrombose de l'artère rénale (rare)

V. L'INSUFFISANCE RÉNALE EST CHRONIQUE (IRC)

- ⊕ La recherche systématique de l'étiologie d'une insuffisance rénale chronique est indispensable.
- ⊕ La prise en charge thérapeutique est :
 - toujours symptomatique : la néphroprotection s'applique quelle que soit la cause
 - et éventuellement étiologique mais il n'existe pas toujours de traitement spécifique.
- ⊕ La survenue d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë est possible au cours d'une insuffisance rénale chronique.

■ L'interrogatoire recherche :

- des antécédents familiaux de maladie rénale, de diabète, des antécédents personnels de diabète, d'obésité, de prématurité, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de maladie athéromateuse, de lithiase, de maladie systémique ou de maladie auto-immune, de goutte, de protéinurie, d'hématurie;
- la prise chronique ou intermittente de médicaments ou de substances potentiellement néphrotoxiques : anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies, certains antiviraux...;
- l'exposition à des toxiques professionnels : plomb, cadmium.

■ L'examen clinique recherche :

- une hypertension artérielle, un souffle vasculaire sur les axes artériels, la disparition de pouls périphériques;
- des œdèmes;
- des reins palpables, un obstacle urologique (globe vésical, touchers pelviens si nécessaire);
- des signes extra-rénaux de maladie systémique ou de maladie génétique (peau, articulations, yeux, audition...);
- à la bandelette urinaire, une hématurie, une protéinurie, une leucocyturie.

■ Les examens paracliniques recommandés en première intention, pour le diagnostic étiologique sont les suivants :

- examens biologiques sanguins :
 - électrophorèse des protéines sériques,
 - glycémie à jeun : diabète évoqué si glycémie à jeun $> 1,26 \text{ g/L}$ (7 mmol/L)
 - uricémie
 - ionogramme (Na, K, Cl, bicarbonates);
- examens biologiques urinaires :
 - protéinurie des 24 heures, ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urines,
 - cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches pour détecter une hématurie, une leucocyturie (numération des GR et des GB par mm^3);
- imagerie :
 - échographie rénale pour apprécier la taille des reins, pour rechercher une asymétrie, des contours bosselés, des gros reins polykystiques, une néphrocalcinose, des calculs, une hydronéphrose, la présence de kyste(s) ou de tumeur(s),
 - échographie vésicale à la recherche d'une pathologie du bas appareil, d'un résidu post-mictionnel.

- Les orientations diagnostiques sont résumées dans le tableau 3.
- À l'issue de cette démarche, **un avis néphrologique est recommandé pour l'indication d'une biopsie rénale, pour des explorations complémentaires fonctionnelles (tubulopathie, lithiase) ou morphologiques (kystes, dysplasie), des enquêtes génétiques, des examens biologiques ciblés** (électrophorèse des protéines urinaires, une immunofixation des protéines urinaires, α galactosidase...).

Tableau 3 : Orientation diagnostique devant une insuffisance rénale chronique

	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
Néphropathie glomérulaire	<ul style="list-style-type: none"> HTA Œdèmes ATCD de protéinurie, d'hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie glomérulaire (>50% albumine) de débit variable (parfois néphrotique) Hématurie et/ou cylindres hématiques en fonction de la cause Reins symétriques, contours réguliers Atrophie harmonieuse à un stade évolué
Néphropathie tubulo-interstitielle	<ul style="list-style-type: none"> HTA absente ou modérée et tardive ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique 	<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie de faible débit (<1 g/j et/ou < 50 % d'albumine) Leucocyturie sans germes Cylindres leucocytaires Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
Atteinte vasculaire parenchymateuse	<ul style="list-style-type: none"> HTA ancienne Facteurs de risque cardio-vasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie faible Reins de taille symétrique
Atteinte réno-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> HTA résistante à une trithérapie incluant un diurétique OAP flash Athéromatose 	<ul style="list-style-type: none"> Protéinurie faible Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose) Alcalose hypokaliémique

HTA : hypertension artérielle

ATCD : antécédent

POUR EN SAVOIR PLUS...

Pourquoi la créatininémie est-elle un marqueur imparfait de la fonction rénale ?

- ▶ La créatinine est le produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire. Pour un individu donné, la production de créatinine est stable et dépend essentiellement de sa masse musculaire. Celle-ci varie en fonction du poids, de l'état nutritionnel, de l'âge, du sexe, et de l'ethnie du patient. La production, et donc la concentration plasmatique de créatinine, est relativement constante au cours du nycthémère (la fluctuation de concentration plasmatique est inférieure à 10 % sur 24 heures).
- ▶ La créatininémie est utilisée en pratique clinique courante pour évaluer le débit de filtration glomérulaire (DFG) car la créatinine est essentiellement éliminée par le rein par filtration glomérulaire et pour une très faible part, par sécrétion tubulaire; donc, toute élévation de la créatinine plasmatique doit, en principe, correspondre à une diminution de la filtration glomérulaire.
- ▶ Il existe une relation hyperbolique inverse entre le DFG et la créatininémie (figure 1). En pratique cela signifie que de faibles variations de la créatininémie (axe des y) dans les valeurs proches de la normale correspondent à une perte importante de DFG. Au contraire des variations importantes de la créatininémie dans des valeurs déjà élevées (insuffisance rénale sévère) correspondent à une baisse relativement faible du DFG.
Exemples :
 - un patient dont la créatininémie passe de 100 à 150 $\mu\text{mol/L}$ (+50 $\mu\text{mol/L}$) a un DFG qui en moyenne diminue de 100 à 40 mL/min (-60 %) ;
 - un patient dont la créatininémie passe de 300 à 500 $\mu\text{mol/L}$ (+200 $\mu\text{mol/L}$) a un DFG qui ne diminue « que » de 20 à 15 mL/min (-25 %).
- ▶ Conclusions : de faibles variations de la créatininémie au début de la maladie rénale chronique témoignent déjà d'une perte importante de fonction rénale (et du nombre de néphrons fonctionnels).

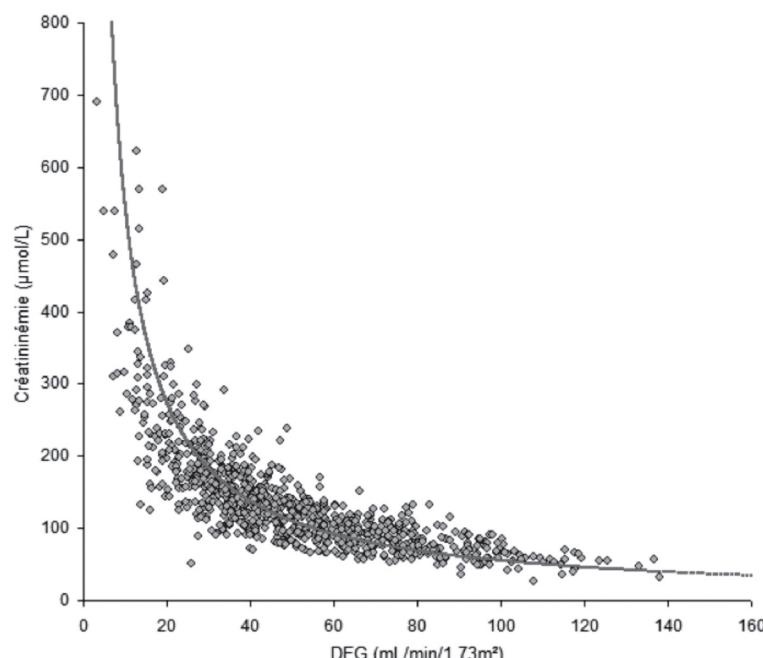


Figure 1. Relation entre DFG et créatininémie

- ▶ On estime que 85 % des sujets qui ont un DFG < 60 ml/min/1,73 m² ont une créatininémie : > 137 µmol/L pour les hommes et > 104 µmol/L pour les femmes.
- ▶ Cependant, il existe des circonstances où une élévation aiguë de la créatininémie ne correspond pas à une baisse du DFG :
 - substances interférant avec le dosage de la créatininémie : acide acéto-acétique (acidocétose diabétique), bilirubine, acide ascorbique, céfoxitine, flucytosine...;
 - production accrue de créatinine : rhabdomyolyse massive, régime très riche en viande bouillie;
 - médicaments diminuant la sécrétion tubulaire de créatinine : cimétidine, triméthoprime, amiloride, spironolactone.
- ▶ En outre, en cas d'insuffisance rénale chronique, la clairance mesurée de la créatinine (avec recueil urinaire des 24 h : (Créat U × Volume U)/Créat P) surestime de façon importante le DFG du fait de l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine (en cas d'insuffisance rénale sévère, la créatinine urinaire peut provenir pour près de 30 % d'une sécrétion tubulaire). Cette limite de la clairance urinaire n'existe pas avec les formules d'estimation dérivées de la créatininémie (MDRD et CKD-EPI), qui modélisent le DFG en fonction de la créatininémie, intégrant donc tous les facteurs de variation de la créatininémie autre que le DFG (sécrétion tubulaire, excréition digestive...)
- ▶ La créatininémie ne dépendant pas que du DFG, un dosage dit « normal » pour des normes de laboratoire peut en fait correspondre à une altération sévère de la fonction rénale :
- ▶ Pour exemple, une créatininémie à 100 µmol/L peut correspondre à une fonction rénale normale chez un jeune homme de 80 kg, et à une diminution importante de la fonction rénale chez une femme âgée de 40 kg.
- ▶ **IL EST DONC ESSENTIEL D'ESTIMER SYSTÉMATIQUEMENT LE DFG (formules MDRD ou CKD-EPI). L'estimation par calcul est suffisante dans la très grande majorité des cas.**

ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE – ITEM 255

- ▶ **Q1.** Quelle(s) variable(s) est (sont) commune(s) aux formules Cockcroft et CKD-EPI ?
 - A. Poids
 - B. Créatininémie
 - C. Sexe
 - D. Ethnie
 - E. Âge
- ▶ **Q2.** Concernant l'insuffisance rénale chronique, quel(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Elle s'accompagne d'une réduction du nombre de néphrons fonctionnels
 - B. Elle est définie par une baisse du DFG
 - C. Elle s'accompagne d'une baisse du débit urinaire
 - D. Elle peut être responsable d'une HTA
 - E. Elle peut être responsable d'une hypovolémie
- ▶ **Q3.** Concernant l'insuffisance rénale aiguë, quel(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Son diagnostic repose sur les variations de la créatininémie et non sur l'estimation du DFG
 - B. L'association IRA fonctionnelle et œdèmes oriente vers une hypovolémie efficace
 - C. La présence d'une protéinurie témoigne d'une atteinte parenchymateuse
 - D. Une excréition fractionnelle de l'urée basse oriente vers une origine organique
 - E. L'insuffisance rénale fonctionnelle peut se compliquer d'une nécrose tubulaire aiguë
- ▶ **Q4.** Quel(s) est(sont) le(les) élément(s) compatible(s) avec une néphropathie interstitielle chronique diagnostiquée à un stade précoce ?
 - A. Hypertension artérielle
 - B. Hématurie
 - C. Protéinurie > 3 g/24 h
 - D. Antécédents d'infections urinaires récidivantes dans l'enfance
 - E. Petits reins bosselés à l'échographie
- ▶ **Q5.** Devant une élévation rapide de la créatininémie, quel(s) est(sont) le(les) argument(s) en faveur d'insuffisance rénale aiguë glomérulaire ?
 - A. Rapport U/P urée > 10
 - B. Protéinurie majoritairement composée d'albumine
 - C. Hématurie
 - D. Leucocyturie aseptique
 - E. Anémie hémolytique mécanique

Item 343

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

UE 11. Urgences

N° 343. Insuffisance rénale aiguë - Anurie

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) et une anurie
- Diagnostiquer une IRA fonctionnelle, obstructive et parenchymateuse
- Connaître les principales causes des IRA
- Argumenter les principes du traitement et la surveillance des IRA.

Objectifs annexes :

- ➔ Connaître les différentes modalités thérapeutiques à mettre en œuvre pour traiter une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (modalités et surveillance).
- ➔ Connaître les conditions d'utilisation des méthodes de remplissage vasculaire (expansion volémique) et de l'utilisation des diurétiques au cours de l'IRA.
- ➔ Connaître les principales modalités de prévention des insuffisances rénales aiguës, en particulier les IRA toxiques (PCI, médicaments...).
- ➔ Connaître les principes généraux du traitement de l'insuffisance rénale aiguë et les indications de la dialyse.

I. DÉFINITION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

- Le diagnostic et le stade de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) reposent sur une définition universelle qui tient compte de l'élévation de la créatininémie et/ou le volume de la diurèse (cf. tableau 1). Noter qu'en période de fonction rénale instable, on ne peut pas estimer le débit de filtration glomérulaire par les différentes formules de calcul. Enfin, il ne faut pas confondre anurie (absence de filtration glomérulaire) et rétention urinaire (obstacle empêchant l'évacuation de l'urine).

Tableau 1 : Définition universelle de l'insuffisance rénale aiguë selon les KDIGO (Kidney Disease/Improving Global Outcome 2012).

Stade IRA	Creatininémie	Diurese
1	Augmentation > 26 µmol/L (3 mg/L) en 48 h ou > 50 % en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	Créatininémie x 2 en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h ≥ 12 h
3	Créatininémie x 3 en 7 jours ou créatininémie > 354 µmol/L (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure ou nécessité de dialyse	< 0,3 ml/kg/h ≥ 24 h ou anurie ≥ 12 h

II. PHYSIOPATHOLOGIE et PRINCIPAUX TYPES D'IRA

A. Les déterminants de la filtration glomérulaire

- Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de plusieurs paramètres physiques. Il est modélisé par la formule :

$$DFG = P_{UF} \times K_f$$

Où : PUF = Gradient de pression transcapillaire glomérulaire (pression d'ultrafiltration),

K_f = coefficient de filtration.

P_{UF} dépend :

- de la différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire (P_{cg} , voisine de 45 mmHg) et la chambre urinaire du glomérule (P_u , voisine de 10 mmHg) ;
- et de la différence de pression **oncotique** entre le capillaire glomérulaire (Π_{cg} , d'environ 25 mmHg) et la chambre urinaire (Π_u qui est nulle à l'état normal).
- d'où $P_{UF} = (P_{cg} - P_u) - (\Pi_{cg} - \Pi_u)$

- Le débit plasmatique rénal (DPR) n'apparaît pas directement dans l'équation du DFG, mais sa diminution entraîne une diminution de la PUF par «un effet shunt capillaire glomérulaire».

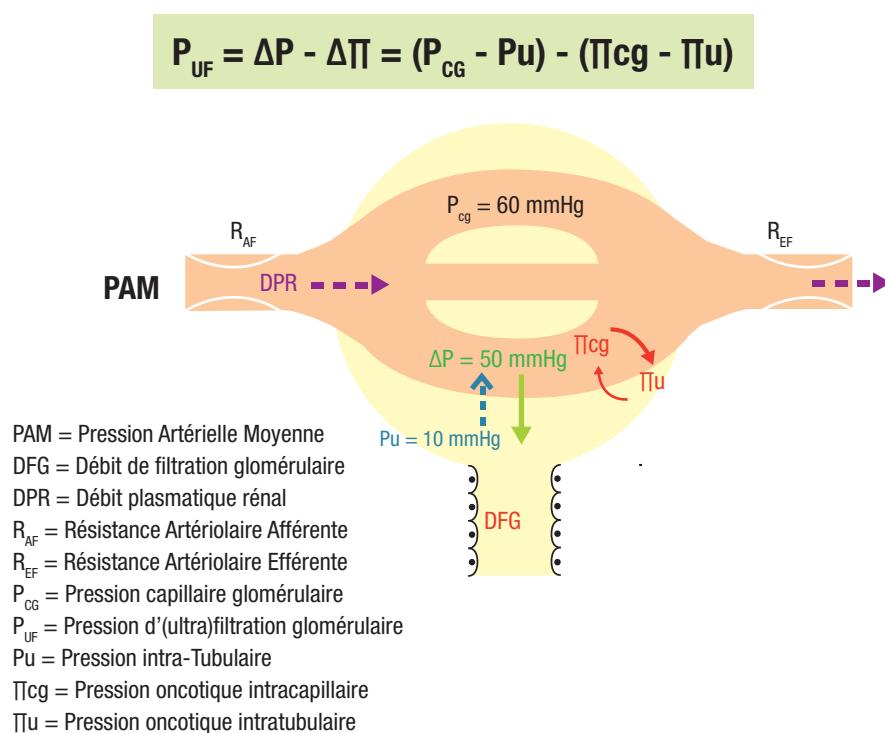


Figure 1. Composantes de l'hémodynamique glomérulaire

B. Les mécanismes de l'insuffisance rénale

- Ainsi la filtration glomérulaire baisse ou s'annule quand :
 - le débit plasmatique rénal diminue (hypovolémie, état de choc, hypoperfusion rénale augmentation de la pression veineuse rénale) ;
 - la pression hydrostatique capillaire glomérulaire diminue (hypovolémie, état de choc, hypoperfusion rénale) ;
 - les R_{EF} diminuent (vasodilatation de l'artériole efférente glomérulaire) ;
 - les R_{AF} augmentent (vasoconstriction pré-glomérulaire) ;
 - la P_u augmente (obstacle intra-tubulaire ou sur la voie excrétrice).
 - le coefficient d'ultrafiltration K_f diminue (diminution de la surface capillaire)

C. Principaux types d'IRA

1. L'IRA obstructive, ou post-rénale

- Elle est due à un obstacle bilatéral sur les voies excrétrices (ou unilatéral sur rein unique). La pression augmente dans la chambre urinaire du glomérule jusqu'à atteindre la pression du capillaire glomérulaire : cela annule la filtration glomérulaire.
- L'obstacle peut être incomplet, et n'est donc pas toujours associé à une anurie. Une polyurie hypotonique peut être observée (En effet, l'hyperpression dans les voies urinaires bloque la filtration glomérulaire, entraînant une redistribution du flux sanguin rénal qui empêche la constitution du gradient osmotique cortico-médullaire nécessaire à l'effet de l'ADH).

2. L'IRA « fonctionnelle », pré-rénale

- Elle est liée à une diminution du débit plasmatique rénal et de la pression d'ultrafiltration en raison d'une hypovolémie vraie (hémorragie, déshydratation) ou « efficace » (insuffisance cardiaque ou hépatique, sepsis...). Le parenchyme rénal est intact (la baisse de la filtration glomérulaire est la conséquence de l'hypo-perfusion rénale).

- L'hypoperfusion rénale stimule la synthèse et la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire, et donc la formation d'angiotensine II puis la sécrétion d'aldostérone ; le système sympathique périphérique et la sécrétion d'ADH sont également activés.
- Les conséquences rénales sont :
 - dans les **glomérules** : vasoconstriction post-glomérulaire de l'artériole efférente qui maintient un temps la pression de filtration malgré la chute du débit sanguin rénal ; au-delà d'une certaine limite cependant, l'adaptation n'est plus possible et la pression de filtration chute : l'insuffisance rénale fonctionnelle apparaît alors.
 - dans les **tubules** :
 - réabsorption proximale accrue de sodium sous l'effet α adrénergique et sous l'effet de l'angiotensine 2 (stimulation de la NaK-ATPase).
 - réabsorption distale accrue de sodium sous l'effet de l'aldostérone, avec augmentation de l'excrétion urinaire de potassium ;
 - réabsorption d'eau lié à la réabsorption proximale de sodium et sous l'effet de l'ADH .
- L'urine excrétée est donc peu abondante (= oligurie), pauvre en sodium, riche en potassium, acide, et très concentrée en osmoles (particulièrement en urée). La réabsorption de sel et d'eau au niveau du tube proximal s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, expliquant l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles.
- L'IRA fonctionnelle est particulièrement sévère lorsque la vasoconstriction de l'artériole efférente est empêchée par les bloqueurs du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 ou inhibiteur direct de la rénine), ou lorsque la vasodilatation de l'artériole afférente (dépendante de la synthèse de prostaglandines) est rendue impossible par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3. Les IRA parenchymateuses

- Elles sont dues à des lésions anatomiques des différentes structures du rein : les plus fréquentes sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA), mais une IRA peut aussi compliquer les néphropathies interstitielles, glomérulaires ou vasculaires aiguës.
- Au cours des NTA, deux mécanismes sont le plus souvent en cause et souvent associés : l'un ischémique, l'autre toxique.

Cas des NTA ischémiques

- La baisse du flux sanguin rénal au cours des états de choc est à l'origine d'une ischémie rénale, en particulier dans la zone externe de la médullaire externe car la PaO_2 y est physiologiquement basse (environ 40 mmHg) alors que les besoins énergétiques sont importants. Dans cette zone, la nécrose porte généralement sur le troisième segment du tube contourné proximal (la pars recta). Les vaisseaux, les glomérules et l'interstitium restent normaux. Mais le flux sanguin rénal est constamment et durablement diminué au cours des NTA constituées, et la filtration glomérulaire est effondrée en raison d'une vasoconstriction intra-rénale pré et post-glomérulaire majeure et d'une augmentation de la pression intra-tubulaire. La vasoconstriction est médiée par plusieurs agents : angiotensine II, endothéline 1, catécholamines, thromboxane A₂. Le déficit en substances vasodilatatriques tels que la PGE2, et le NO joue un rôle aggravant.
- Le défaut de réabsorption tubulaire par un tubule proximal ischémique engendre un afflux de sodium dans la macula densa du tube contourné distal qui active le « feed-back » tubulo-glomérulaire, d'où la vasoconstriction pré-glomérulaire (médiateur : adénosine).

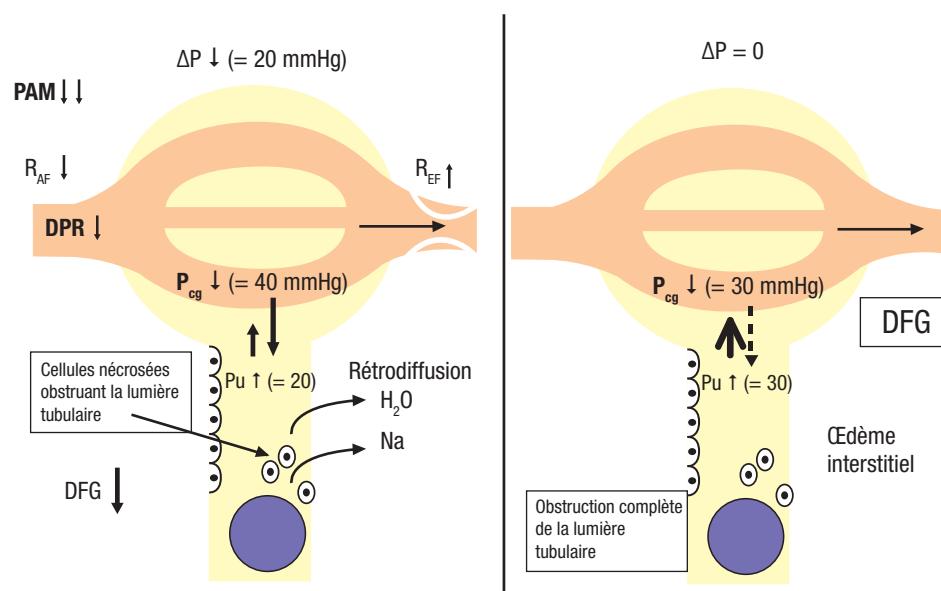


Figure 2. Mécanismes des nécroses tubulaires ischémiques

- Dans un cercle vicieux, l'accumulation dans la lumière des tubes de débris cellulaires nécrosés voire de cellules entières desquamant de la membrane basale tubulaire augmente la pression intra-tubulaire, ce qui tend à diminuer davantage encore la filtration glomérulaire.
- L'anurie, qui accompagne les formes les plus sévères de NTA, est due à la baisse importante de la filtration glomérulaire, à l'obstruction intra-tubulaire, et même à la rétrodiffusion possible de l'urine à travers l'épithélium lésé.

Les autres IRA parenchymateuses

- L'IRA des autres formes d'atteintes rénales obéit à des mécanismes différents :
 - Au cours de néphropathies tubulaires non ischémiques
 - Soit du fait de la précipitation intra-tubulaire de myoglobine (rhabdomyolyse), d'hémoglobine (hémolyses massives), de chaînes légères d'immunoglobulines (myélomes), ou encore de médicaments ;
 - Soit du fait de la toxicité directe de médicaments (aminosides, cisplatine...) ou de produits de contraste iodés
 - Au cours des glomérulonéphrites ou des microangiopathies thrombotiques, en raison de la baisse de la surface saine de filtration (baisse du Kf) ;
 - Au cours des néphrites interstitielles aiguës, car l'œdème interstitiel augmente la pression intra-rénale, diminuant ainsi le flux sanguin et la pression de filtration glomérulaire ;
- Les IRA fonctionnelles et les IRA organiques sont de loin les plus fréquentes. À titre d'exemple la répartition des différents types d'IRA dans un service de réanimation est indiquée dans la figure 3.

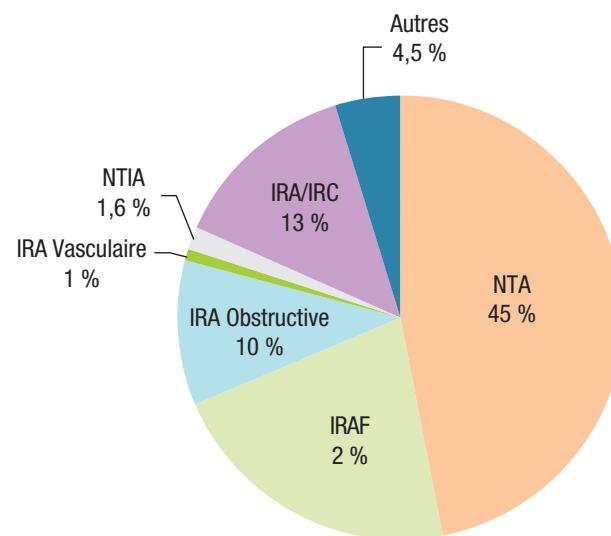


Figure 3.

III. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE IRA ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Un certain nombre de critères aident à distinguer le caractère aigu ou chronique d'une insuffisance rénale lorsque la fonction rénale antérieure n'est pas connue (tableau 2). De plus, une IRA peut compliquer une insuffisance rénale chronique sous-jacente, par exemple après injection de produits de contraste iodés ou prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Tableau 2 : Principaux signes distinctifs entre insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique

Signes	IRA	IRC
Anémie	Habituellement absente	Souvent présente
Hypocalcémie	Absente	Présente
Atrophie rénale bilatérale	Le plus souvent absente	Souvent présente
Péricardite	Absente	Possible

■ Pièges :

- l'IRA peut être associée à une anémie, en cas d'hémolyse aiguë ou de choc hémorragique eux-mêmes à l'origine de l'IRA, ou en cas de syndrome inflammatoire (sepsis, vascularite) ;
- une hypocalcémie précoce et parfois profonde peut être présente au cours des IRA secondaires à une rhabdomyolyse.
- des reins de taille normale voire augmentée peuvent se voir dans certaines formes d'IRC (diabète, myélome et amylose, polykystose). Seule l'atrophie rénale bilatérale permet d'affirmer le caractère chronique de l'IRC. L'atrophie rénale bilatérale n'est retrouvée que dans les IRC avancées.

- Dans le doute, le clinicien doit considérer a priori qu'une insuffisance rénale de découverte récente est aiguë et doit :
 - écarter d'abord un obstacle (IRA obstructive),
 - puis considérer la possibilité d'une hypoperfusion rénale (IRA fonctionnelle),
 - et aboutir par défaut au diagnostic d'IRA organique.

IV. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS OBSTRUCTIVES

1. Présentation

- L'IRA obstructive doit être **évoquée** devant :
 - des antécédents de lithiase de l'appareil urinaire ;
 - de cancer digestif ou pelvien ;
 - de tumeur prostatique ou vésicale.
- Le début peut être **marqué** par une douleur lombaire uni ou bilatérale ou une hématurie macroscopique avec caillots. Il faut **rechercher** un globe vésical, un blindage pelvien au toucher vaginal ou au toucher rectal.
 - Biologiquement, une acidose (tubulaire distale) est fréquente.
- Les IRA obstructives sont affirmées sur la mise en évidence d'une **dilatation des cavités pyélo-calicielles à l'échographie rénale**. La dilatation est bilatérale, ou unilatérale sur un rein fonctionnellement ou anatomiquement unique. Une simple hypotonie des cavités pyélo-calicielles, ou l'absence de dilatation des cavités ne permettent pas d'exclure une origine obstructive à l'IRA : l'obstacle a pu s'installer brutalement.
- **La tomodensitométrie rénale** sans injection de produit de contraste peut compléter l'échographie à la recherche d'une lithiase, ou d'une infiltration rétro-péritonéale tumorale ou fibreuse.
- Si nécessaire, une **uro-IRM après injection de gadolinium** peut permettre de visualiser les voies excrétrices.

En pratique devant toute IRA, une imagerie des voies urinaires est indispensable pour visualiser les cavités pyélo-calicielles et en cas de dilatation, rechercher un obstacle.

2. Causes des IRA obstructives

- Les principales causes d'IRA obstructives sont listées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Principales causes d'IRA obstructives

Lithiases urinaires
Calcul unilatéral sur rein fonctionnel unique ou lithiases bilatérales
Pathologie tumorale
Adénome de prostate
Cancer de la prostate
Cancer du col utérin
Tumeur de vessie
Cancer du rectum, de l'ovaire, de l'utérus
Métastases rétropéritonéales (rare)
Pathologie inflammatoire : fibrose ou liposclérose rétropéritonéale
Attention, la dilatation peut manquer (les voies urinaires sont enserrées dans la fibrose)

- Chez le sujet jeune, les obstacles sont essentiellement d'origine lithiasique (lithiases oxalo-calciques le plus souvent). La migration calculeuse bilatérale simultanée est exceptionnelle. L'IRA peut survenir en cas d'obstruction sur un rein unique.
- Chez le sujet âgé, les causes tumorales (compression urétérale par envahissement métastatique rétro-péritonéal) sont fréquentes et de mauvais pronostic.

3. Traitement des IRA obstructives

- Toute anurie obstructive constitue une urgence médico-chirurgicale. Une insuffisance rénale aiguë compliquée de surcharge hydro-sodée et d'hyperkaliémie ou un sepsis surajouté peuvent rapidement engager le pronostic vital. Il convient de drainer en urgence l'urine en amont de l'obstacle, dès lors qu'il n'existe pas de contre-indication provisoire à l'anesthésie (nécessité parfois d'une dialyse préalable).
- L'urgence est grande en cas de rétention purulente des urines (risque de pyonéphrose, et de choc septique).
- Si l'obstacle est bas situé (vessie, urètre, prostate), la dérivation est réalisée par sondage vésical ou cathétérisme vésical (cystocath) avec les précautions d'usage : contrôle préalable de l'hémostase, évacuation des urines de façon lente et fractionnée afin de prévenir l'hémorragie vésicale *a vacuo*.
- Si l'obstacle est plus haut situé, deux techniques de dérivation sont disponibles : la mise en place d'une sonde endo-urétérale ou d'une néphrostomie percutanée (réalisée sous anesthésie locale après repérage échographique des cavités dilatées, mais à plus haut risque hémorragique).
- Après dérivation des urines, il faut anticiper le risque d'une reprise de diurèse abondante (**polyurie de la levée d'obstacle**). La prise en charge du syndrome de levée d'obstacle nécessite :
 - l'administration de solutés par voie orale ou mieux, intraveineuse de façon adaptée aux données de l'examen clinique, au ionogramme sanguin et urinaire, et à la diurèse
 - une compensation en solutés (soluté salé isotonique et/ou bicarbonate de sodium isotonique et/ou glucosé isotonique) volume pour volume durant les premières heures
- La compensation doit être progressivement dégressive en quelques jours.
- La fonction rénale se normalise habituellement.

V. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS FONCTIONNELLES

A. Circonstances de survenue

- Les IRA fonctionnelles surviennent le plus souvent au cours des déshydratations extracellulaires importantes avec :
 - hypotension artérielle ;
 - tachycardie ;
 - pli cutané ;
 - perte de poids ;
 - hémocoïntration (augmentation de l'hématocrite et des protides sanguins).
- Les IRA fonctionnelles peuvent aussi compliquer les hypovolémies efficaces observées lors :
 - de l'insuffisance cardiaque congestive ;
 - des décompensations œdémato-ascitiques des cirrhoses ;
 - du syndrome néphrotique.

- Les principales causes d'IRA fonctionnelles sont listées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Principales causes d'IRA fonctionnelles

1. Déshydratation extracellulaire

- Pertes cutanées (sudation, brûlure) ou digestives (vomissements, diarrhée, fistules).
- Pertes rénales :
 - traitement diurétique excessif
 - polyurie osmotique du diabète décompensé et du syndrome de levée d'obstacle
 - néphrite interstitielle chronique
 - insuffisance surrénale

2. Hypovolémie réelle ou « efficace »

- Syndrome néphrotique sévère ;
- Cirrhose hépatique décompensée ;
- Insuffisance cardiaque congestive (aiguë ou chronique) : syndrome cardio-rénal
- Hypotension artérielle des états de choc débutants cardiogéniques, septiques, anaphylactiques, hémorragiques.

3. IRA hémodynamiques (IEC, ARA2, AINS, anticalcineurines)

- Leur point commun est la survenue **d'un bas débit sanguin rénal**. L'IRA fonctionnelle est immédiatement réversible quand le flux sanguin rénal est restauré. En revanche si la diminution de la perfusion du rein persiste, une ischémie rénale s'installe et des lésions de **nécrose tubulaire** peuvent s'installer : l'IRA devient alors organique.
- Les bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, ARA2, inhibiteurs directs de la rénine) ne sont pas néphrotoxiques mais en cas de déshydratation extracellulaire, ils favorisent l'IRA et l'oligo-anurie. Chez le sujet âgé ayant une néphroangiosclérose, ces agents, seuls ou associés à un traitement diurétique ou anti-inflammatoire, peuvent induire un effondrement de la pression de filtration glomérulaire et une IRA « hémodynamique ». Dans ce cas, la recherche de sténose de l'artère rénale doit être systématique. La récupération de l'IRA est habituellement très rapide en 24 à 48 heures à l'arrêt des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

B. Les signes distinctifs entre IRA fonctionnelle (IRA F) et IRA organique par nécrose tubulaire (NTA)

- Ils sont indiqués dans le tableau 5.

Tableau 5 : Indices plasmatiques et urinaires permettant de distinguer IRA F et IRA organiques (NTA)

Signes	IRA F	NTA
Urée plasmatique	augmentée	augmentée
Créatininémie	normale ou peu augmentée (< 300 µmol/L)	augmentée
Urée/Créatinine P (en µmol/L)	> 100	< 50
Na ⁺ U	< 20 mmol/L (si pas de diurétiques)	> 40 mmol/L
FE Na ⁺	< 1 % (si absence de diurétiques)	> 1-2 %
FE urée (utile si diurétiques)	< 35 %	> 35-40 %
Na ⁺ /K ⁺ urinaire	< 1	> 1
U/P urée	> 10	< 10
U/P créatinine	> 30	< 30
U/P osmopes	> 2	< 2

FE Na⁺ : fraction d'excration du sodium = CNa/Ccr = (UNa/PNa)/(Ucr/Pcr) x 100

FE urée : fraction d'excration de l'urée = Curée/Ccr (même calcul)

- Pièges :

- persistance de la natriurèse, au cours des IRA fonctionnelles (rapport Na⁺/K⁺ urinaire > 1), si la cause de l'hypovolémie est due à une perte rénale de sodium (diurétiques, hypoaldostéronisme, hypercalcémie, alcalose, diurèse osmotique...). Dans ce cas une FE urée basse (< 35 %) est un meilleur indicateur d'une IRA fonctionnelle.
- effondrement de la natriurèse en cas de glomérulonéphrite aiguë, en l'absence d'hypovolémie, dans certaines néphropathies interstitielles aiguës, dans la nécrose tubulaire aiguë secondaire à une rhabdomyolyse ou à la toxicité des produits de contraste iodés.

C. Traitement de l'IRA fonctionnelle

1. Les IRA fonctionnelles par déshydratation extracellulaire et hypovolémie

- Le traitement des IRA fonctionnelles repose sur la restauration d'une volémie efficace.
- En cas de pertes hydro-sodées, on s'aidera pour estimer la quantité de volume perdu :
 - de la variation du poids ;
 - de l'échographie cardiaque et de la veine cave.
- On utilise le plus souvent du soluté salé isotonique (NaCl 9 %) par voie intra-veineuse. Dans les IRA peu sévères, une réhydratation orale (régime salé et boissons abondantes) peut suffire.
- La surveillance est basée sur la courbe de poids, la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la reprise de la diurèse, et l'ionogramme urinaire pour observer la disparition des signes d'hyperaldostéronisme secondaire.

2. Cas des insuffisances rénales fonctionnelles avec syndrome œdémateux

- L'IRA du syndrome hépato-rénal est une situation grave, parfois irréversible. L'objectif du traitement est de restaurer une volémie efficace en entraînant une expansion volémique, par de l'albumine (en particulier en cas d'hypo-albuminémie < 20 g/L), associée à un vasoconstricteur, la glypressine. Les diurétiques doivent être interrompus.
- Au cours du syndrome néphrotique, uniquement lorsque l'hypoalbuminémie est profonde, la perfusion d'albumine et l'utilisation de diurétiques par voie intraveineuse permettent à la fois de corriger l'hypovolémie efficace et de faire perdre les œdèmes.
- Au cours du syndrome cardio-rénal de type 1 (retentissement rénal d'une insuffisance cardiaque aiguë) ou de type 2 (retentissement rénal d'une insuffisance cardiaque congestive chronique), l'IRA fonctionnelle est secondaire à la baisse du débit cardiaque et/ou à l'élévation des pressions droites. La correction des anomalies hémodynamiques (β_1 -mimétiques, diurétiques...) permet d'améliorer parallèlement la fonction rénale.

VI. LES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS ORGANIQUES

A. Diagnostic syndromique des IRA organiques

- L'analyse syndromique est essentielle pour reconnaître le type d'atteinte rénale et doit prendre en compte les signes cliniques uro-néphrologiques et le syndrome urinaire (tableau 6).

Tableau 6 : Diagnostic syndromique des insuffisances rénales aiguës parenchymateuses

Signes	NTA	NIA	NGA	NVA
HTA	non	non	oui	oui
Œdèmes	non	non	oui	non
Protéinurie	< 1 g/j	< 1 g/j	> 1 g/j	variable
Hématurie micro	non	possible	toujours	non
Hématurie macro	non	possible	possible	possible
Leucocyturie	non	possible	non	non
Infection urinaire	non	possible	non	non

NTA : nécrose tubulaire aiguë

NIA : néphrite interstitielle aiguë

NGA : néphropathie glomérulaire aiguë

NVA : néphropathie vasculaire aiguë

- Une fois le diagnostic syndromique établi, la recherche de la cause peut être envisagée. Celle-ci repose sur l'analyse des signes cliniques extrarénaux associés, le contexte et les examens complémentaires.

B. Procédures diagnostiques

- La ponction biopsie rénale (PBR) a des indications précises au cours de l'IRA :
 - elle est réalisée quand le tableau diffère de celui d'une nécrose tubulaire aiguë et que sont évoquées une néphropathie glomérulaire, certaines atteintes vasculaires ou interstitielles ;
 - devant un tableau de NTA, la PBR doit aussi être faite précocement lorsque les circonstances d'apparition ne sont pas évidentes, ou plus tardivement lorsque la fonction rénale ne s'améliore pas 3 à 4 semaines après l'apparition de l'IRA.

- Dans tous les cas, la PBR expose au risque d'hémorragie, et les précautions habituelles doivent être prises (bon contrôle de l'hypertension artérielle, absence de trouble de l'hémostase, repérage échographique des reins, expérimentateur entraîné).

C. Causes des IRA parenchymateuses

Les principales causes d'IRA parenchymateuses sont listées dans le tableau 7.

1. Les nécroses tubulaires aiguës

- Elles représentent environ 80 % de toutes les IRA organiques.
- Elles s'observent essentiellement en cas de collapsus ou de choc et/ou de prise de médicaments ou de produits néphrotoxiques.
 - Au cours des NTA ischémiques (par hypoperfusion rénale sévère), le tableau est souvent dominé par le collapsus/choc, quelle que soit sa cause (hypovolémique, cardiogénique, septique). Il y a le plus souvent une oligurie initiale ; le profil urinaire est le plus souvent organique.
 - Au cours des NTA toxiques, le profil urinaire est souvent organique (sauf toxicité de l'iode au début de l'IRA) mais la diurèse est le plus souvent conservée.

Tableau 7 : Principales causes d'IRA parenchymateuses

Nécroses tubulaires aiguës	
• Ischémiques par choc	<ul style="list-style-type: none"> – Septique – Hypovolémique – Hémorragique – Anaphylactique – Cardiogénique
• Toxicité tubulaire directe	<ul style="list-style-type: none"> – Aminosides – Produits de contraste iodés – Anti-inflammatoires non stéroïdiens – Cisplatine – Amphotéricine B – Céphalosporines (1^{re} génération) – Ciclosporine A et tacrolimus
• Précipitation intratubulaire	<ul style="list-style-type: none"> – Acyclovir, inhibiteurs des protéases – Méthotrexate – Sulfamides, anti-rétroviraux – Chaînes légères d'immunoglobulines (myélome) – Myoglobine (rhabdomyolyse) – Hémoglobine (hémolyse) – Syndrome de lyse tumorale
Néphrites interstitielles aiguës	
• Infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> – Ascendantes (pyélonéphrites aiguës) – Hématogènes – Leptospiroses, fièvres hémorragiques virales
• Immuno-allergiques	<ul style="list-style-type: none"> – Sulfamides – Ampicilline, méthicilline – Anti-inflammatoires non stéroïdiens – Fluoroquinolones
Néphropathies glomérulaires aiguës ou rapidement progressives	
<ul style="list-style-type: none"> • Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse • GNP endo et extra-capillaire (lupus, cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde) • Glomérulonéphrite extracapillaire pure : vascularite à ANCA, maladie de Goodpasture 	
Néphropathies vasculaires aiguës	
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome hémolytique et urémique • Emboles de cristaux de cholestérol • Thromboses et embolies des artères rénales 	

Cas particulier de l'IRA au cours des rhabdomyolyses

- ⊕ Les **rhabdomyolyses** sont des affections liées à une souffrance des muscles striés. Les principales causes sont représentées par les traumatismes physiques des muscles, soit par écrasement soit par ischémie. Les autres causes sont l'exercice physique intense, les crises convulsives tonico-cloniques sévères, la consommation excessive d'alcool, certaines intoxications médicamenteuses et infections virales et bactériennes.
- ⊕ Le diagnostic est relativement simple à faire : il s'agit d'une IRA ayant un profil organique secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, survenant dans un contexte particulier, associé à une rhabdomyolyse sévère, avec élévation franche des **CPK** (au moins 10 fois la normale, souvent plus de 100 fois), et de la **myoglobine**. Les patients sont souvent oliguriques et sur le plan biologique, outre l'élévation de l'urée et de la créatinine plasmatique, on observe une **hyperkaliémie** parfois sévère, une **hyperphosphatémie** précoce, une élévation de l'acide urique et une hypocalcémie précoce et parfois sévère liée aux dépôts sur les fibres musculaires lésées de phosphate de calcium.
- ⊕ L'altération de la fonction rénale est très souvent favorisée par une déplétion volémique elle-même liée à la séquestration musculaire d'un volume plasmatique parfois important et à la réduction des apports hydriques notamment chez les personnes âgées restées allongées sur un plan dur après une chute ou un AVC. Cette déplétion volémique active les systèmes sympathiques et rénine- angiotensine entraînant une vasoconstriction des artéries afférentes. La libération, par les cellules musculaires lésées, de myoglobine et d'autres fragments cellulaires va entraîner une toxicité épithéliale, notamment au niveau des cellules du tubule proximal, et la formation de cylindres dans les tubules distaux par précipitation de la myoglobine avec la protéine de Tamm-Horsfall, favorisée par l'acidité urinaire.
- ⊕ Le traitement repose sur le remplissage du secteur extra-cellulaire avec du soluté salé isotonique (NaCl 9 g %) voire du bicarbonate isotonique à 14 g %. (pour permettre l'obtention d'un pH urinaire > 6). Le recours à l'hémodialyse doit être précoce (épuration de la myoglobine, correction des troubles métaboliques).

2. Les néphrites interstitielles aiguës

- Mode de présentation : **IRA organique** ; le plus souvent à diurèse conservée, parfois anurique avec hématurie (parfois macroscopique), leucocyturie (± éosinophilurie dans les causes médicamenteuses), protéinurie (tubulaire) < 1 g/L ; des **signes généraux sont associés en fonction de la cause de la NIA +++ (tableau 6)** :
 - Infectieuses, ascendantes (pyélonéphrites) ou hématogènes (avec septicémie et foyers septiques extra-rénaux). Elles peuvent être peu bruyantes, notamment chez la femme âgée, alitée. Elles peuvent à l'inverse être très sévères, avec **choc septique**, surtout s'il existe un obstacle sur la voie excrétrice. La dérivation des urines est alors une urgence. Le scanner (avec injection de produit de contraste) ou l'IRM montrent habituellement des foyers typiques de pyélonéphrite ou des micro-abcès, voire un véritable abcès ou un phlegmon péri-néphrélique.
 - Médicamenteuses : soit toxiques, soit immuno-allergiques et associées alors à une hyperéosinophilie, une éosinophilurie (>1 % d'éosinophiles dans le culot leucocytaire urinaire, rare), une fièvre, un rash cutané ou une cytolysé hépatique.

3. Les glomérulonéphrites rapidement progressives

- Elles doivent être reconnues précocement car ce sont des urgences thérapeutiques. Typiquement la protéinurie est de débit glomérulaire, et l'hématurie abondante (> 105/mL) parfois même macroscopique. La PBR est urgente, et il faut pratiquer un bilan immunologique.

■ Les trois types de causes sont :

- glomérulonéphrites pauci-immunes nécrosantes avec prolifération extra-capillaire pure. Il s'agit de vascularites associées à des anticorps anti cytoplasme des poly-nucléaires (ANCA) : polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite, ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite ;
- glomérulonéphrites avec dépôts immuns, et prolifération endo et extracapillaire compliquant par exemple un lupus, une cryoglobulinémie mixte, un purpura rhumatoïde, etc. ;
- la maladie de Goodpasture, où l'IRA est souvent associée à une hémoptysie (révélant une hémorragie intra-alvéolaire) : glomérulonéphrite avec prolifération extracapillaire pure et dépôts linéaires d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire.

4. Les néphropathies vasculaires

■ Liées à l'atteinte des artères de petits calibres et des capillaires dans :

- Le syndrome hémolytique et urémique avec insuffisance rénale, anémie hémolytique régénérative de type mécanique (présence de schizocytes), augmentation des LDH, baisse de l'haptoglobine, et thrombopénie sans signe de CIVD (chapitre 18) (tableau de microangiopathie thrombotique).
- La crise rénale sclérodermique : hypertension artérielle sévère, sclérodactylie, et insuffisance rénale aiguë rapidement progressive en rapport avec une réduction de la lumière des artères (prolifération myo-intimale et oedème pariétal) avec là aussi microangiopathie thrombotique.
- La maladie des emboles de cristaux de cholestérol : l'IRA est associée à des signes cutanés avec nécrose distale péri-unguéale et livedo. Elle survient chez un sujet athéromateux, après une artériographie ou une manœuvre endo-vasculaire, ou lors d'un traitement anticoagulant (chapitre 18).

■ Liées à l'atteinte des artères ou des veines rénales principales :

- Causes : embolies artérielles, thromboses artérielles athéromateuses, dissection des artères rénales ou thrombose veineuse (bilatérale ou sur rein unique fonctionnel) peuvent aussi se compliquer d'IRA ;
- Signes : douleur lombaire, hématurie macroscopique et fièvre, augmentation des LDH sont évocatrices ; le diagnostic est confirmé par l'écho-doppler, un angio-scanner ou une angio-IRM.

VII. COMPLICATIONS ÉVOLUTIVES ET PRONOSTIC DES IRA ORGANIQUES

A. Mortalité

- La mortalité associée à la mono-défaillance rénale est de l'ordre de 10 %. Mais au cours de l'IRA survenant en réanimation (la plupart du temps consécutive à un état de choc), la mortalité est plus élevée, en moyenne de 40 % toutes causes confondues.
- Elle est liée :
 - à la maladie causale : choc septique ou hémorragique, convulsions, insuffisance respiratoire, grand traumatisme, pancréatite ;
 - au terrain sur lequel survient l'IRA : âge du patient, maladies coronariennes sous-jacentes, insuffisance respiratoire, diabète, cancers ;
 - aux complications secondaires de la réanimation et en particulier aux infections nosocomiales : septicémie sur cathéter, pneumopathie, dénutrition.

B. Principales complications

- Les complications métaboliques propres à l'IRA sont :
 - acidose métabolique et hyperkaliémie sont rapidement contrôlées par l'hémodialyse ;
 - hypervolémie et œdème pulmonaire contrôlés par l'ultrafiltration ;
 - risque de dénutrition par défaut d'anabolisme et souvent hypercatabolisme azoté.
- Les infections nosocomiales sont fréquentes.
- Les hémorragies digestives sont prévenues par les traitements anti-acide prophylactiques.

C. Les facteurs de pronostic

- Les facteurs du pronostic rénal sont :
 - la fonction rénale antérieure ;
 - le type de l'IRA organique : le pronostic des NTA est le meilleur. Typiquement, après une phase d'IRA de 1 à 3 semaines, la fonction rénale récupère progressivement et revient à l'état antérieur. Cette récupération est le fait de la régénération de l'épithélium tubulaire nécrosé à partir des cellules épithéliales tubulaires ayant survécu à l'agression. Néanmoins, une séquelle (insuffisance rénale chronique) est possible. Surtout, il est indispensable de surveiller la fonction rénale au cours des mois et des années suivant un épisode même résolutif d'IRA car c'est un facteur de risque établi d'insuffisance rénale chronique secondaire, pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale terminale.
- Les facteurs du pronostic vital sont :
 - l'existence d'un choc septique initial ;
 - le nombre de défaillances viscérales associées à l'IRA ;
 - les complications ;
 - le terrain sur lequel survient l'IRA.

VIII. PRÉVENTION DE L'IRA

Compte tenu de la gravité de l'IRA, la prévention est extrêmement importante.

A. Prévention de la NTA chez les sujets à risque

- Dans les situations à risque :
 - patients présentant une infection grave ;
 - collapsus ou état de choc ;
 - chirurgie lourde notamment cardiaque ou aortique avec circulation extracorporelle voire clampage de l'aorte sus-rénale ;
 - en particulier chez les sujets âgés, diabétiques, athéromateux, ayant déjà une insuffisance rénale chronique.
- **Le traitement préventif repose sur le maintien d'une volémie et d'une pression de perfusion efficace.**
- Les apports hydrosodés seront adaptés en fonction :
 - de la courbe de poids ;
 - de l'apparition d'œdèmes ;
 - du bilan des entrées et des sorties (diurèse et natriurèse, pertes digestives...).
- On pourra s'aider de l'échographie cardiaque trans-thoracique.
- Les solutés de remplissage utilisés sont principalement les cristalloïdes.

B. Prévention de la tubulopathie aux produits de contraste

- Les sujets à risque sont les patients :
 - âgés ;
 - diabétiques ;
 - insuffisants rénaux ;
 - insuffisants cardiaques ;
 - ou ayant un myélome avec excrétion en excès de chaînes légères.
- Si l'administration de produits de contraste iodés (PCI) ne peut être évitée, il est indispensable d'en prévenir la toxicité :
 - par l'arrêt préalable des AINS et des diurétiques ;
 - par une hydratation correcte soit *per os* (eau de Vichy), soit par perfusion de soluté salé isotonique à 9 g/L ou de bicarbonate de sodium isotonique à 14 % (1 ml/kg/h pendant les 12 h précédent l'examen et les 12 heures suivantes) ;
 - par l'utilisation des PCI de faible osmolarité ou iso-osmolaires en limitant le volume de PCI administrés .

C. Prévention de la néphrotoxicité médicamenteuse (aminosides, cisplatine, amphotéricine B)

- La posologie journalière des aminosides doit être adaptée à la fonction rénale.
- En cas de prescription prolongée (plus de 48 h), la dose journalière doit être adaptée aux concentrations résiduelles. La déshydratation et la prise de diurétiques aggravent le risque de néphrotoxicité.
- Les mêmes précautions d'hydratation voire d'hyperhydratation doivent être prises pour tous les médicaments néphrotoxiques (amphotéricine B, cisplatine, etc.).

D. Prévention des IRA fonctionnelles médicamenteuses

- Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :
 - doivent être prescrits avec prudence chez le sujet âgé et chez les patients à risque vasculaire ;
 - leur prescription est précédée de la recherche d'un souffle abdominal et en cas de doute sur une sténose des artères rénales, un écho-doppler doit être réalisé ;
 - doivent être transitoirement interrompus en situation de déshydratation (ex : gastro-entérite, canicule...).
- Les AINS sont contre-indiqués au cours de l'insuffisance rénale chronique.

E. Prévention du syndrome de lyse

- Au cours des rhabdomyolyses ou des lyses tumorales importantes (spontanées ou après chimiothérapie des leucémies aiguës, des lymphomes, des cancers anaplasiques à petites cellules), la NTA doit être prévenue par une hydratation massive.
- L'alcalinisation des urines :
 - est recommandée au cours des rhabdomyolyses pour limiter la précipitation de myoglobine et de protéine de Tamm-Horsfall ;
 - mais évitée au cours des syndromes de lyse tumorale car cela augmente le risque de précipitation de cristaux de phosphate de calcium. L'injection précoce d'uricase (Fasturtec®) permet d'éviter l'hyperuricémie des syndromes de lyse tumorale.

IX. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DES IRA ORGANIQUES (EN DEHORS DE L'ÉTAT DE CHOC)

1. Traitement préventif des complications

- De très nombreux médicaments sont éliminés par le rein. Il faut donc systématiquement adapter leur posologie.
- La prévention des hémorragies digestives repose sur les inhibiteurs de la pompe à proton.
- Un apport calorique et azoté suffisant est nécessaire pour éviter la dénutrition (liée au catabolisme azoté), et permet de diminuer le risque de certaines complications (hémorragie digestive, retard de cicatrisation, épisodes infectieux). Pour les patients sédatés, on utilisera de préférence la voie entérale. En pratique, les apports doivent être de 20 à 40 cal/kg/j et 0,2 à 0,3 g/kg/j d'azote.

2. Traitement de l'hyperkaliémie

- L'hyperkaliémie est une complication grave potentiellement mortelle.
- Elle est principalement à la baisse de sécrétion tubulaire de potassium, et est plus fréquente dans les formes anuriques.
- Elle est aggravée par le relargage du potassium intracellulaire dans la circulation (acidose métabolique, rhabdomyolyse, hémolyse, syndrome de lyse tumorale) ou par la prise de certains médicaments (anti-aldostérone, IEC, triméthoprime-sulfaméthoxazole...).
- La kaliémie doit être dosée systématiquement et il faut faire un électrocardiogramme à la recherche de modifications électriques : ondes T amples pointues et symétriques, et surtout troubles de conduction. Le risque d'arrêt cardio-circulatoire est alors majeur et le traitement de l'hyperkaliémie doit être débuté immédiatement (voir chapitre 3).

3. Traitement de l'acidose métabolique

- Elle est fréquente et le plus souvent modérée au cours des IRA.
- Elle est liée à l'accumulation d'acides faibles organiques et minéraux et à la diminution de l'élimination des protons H^+ . L'accumulation d'acides faibles (non dosés) explique l'augmentation du trou anionique.
- Dans certains cas l'acidose peut être plus importante (tableau 8) :

Tableau 8 : Causes d'IRA avec acidose importante

- IRA toxiques : éthylène glycol (acidose oxalique)
- IRA au cours des états de choc septiques, cardiogéniques ou mixtes (acidose lactique)
- Acidocétose diabétique avec IRA fonctionnelle
- Pertes digestives de bicarbonates (IRA fonctionnelle secondaire à une diarrhée)
- IRA obstructive

- Dans la majorité des cas, il n'y a pas lieu de traiter l'acidose métabolique à la phase aiguë : d'une part, l'acidose pourrait avoir un effet cytoprotecteur (épargne énergétique) ; d'autre part, l'alcalinisation présente des risques car l'apport de bicarbonate de sodium augmente la production de CO_2 qui doit être éliminé par le poumon ; enfin, l'alcalinisation relance la glycolyse et la production de lactates par les cellules (aggravation de l'acidose lactique, en particulier au cours des acidoses lactiques et des acidocétoses). La seule indication de l'alcalinisation est en fait la perte digestive de bicarbonate.

- L'épuration extrarénale est indispensable si l'injection de bicarbonates est impossible (surcharge hydro sodée), au cours des états de choc avec acidose lactique ou en cas d'intoxication (éthylène glycol, méthanol).

4. Traitement de la surcharge hydro-sodée

- **Hyperhydratation extracellulaire :**
 - l'hyperhydratation extracellulaire se traduit par une HTA et la présence d'œdèmes déclives, éventuellement associés à des épanchements séreux (plèvres, péricarde). Elle peut se compliquer d'œdème aigu pulmonaire ;
 - la surcharge hydro-sodée apparaît surtout au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës ;
 - elle est plus rare au cours des tubulopathies, sauf en cas d'expansion volémique excessive ;
 - le traitement est basé sur les diurétiques de l'anse PO ou IV, en bolus ou en continu. En l'absence de réponse au traitement diurétique, ou en cas d'OAP menaçant, le recours à l'épuration extrarénale est nécessaire. Attention, l'indication des diurétiques n'est pas « rénale » : forcer la diurèse n'accélère pas la récupération rénale, et peut même la compromettre en induisant une hypovolémie.
- **Hyperhydratation intracellulaire :**
 - Une hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie) est fréquente, souvent modérée et sans conséquence clinique ;
 - Elle est liée à un apport excessif d'eau alimentaire ou parfois iatrogène (apport inapproprié de soluté hypotoniques).

5. Indications de la dialyse

- La dialyse est indiquée pour prévenir ou traiter une hyperkaliémie, une acidose et ou une hyperhydratation sévère.
- L'hémodialyse peut être intermittente ou continue (en réanimation) ; la dialyse péritonéale est peu utilisée chez l'adulte en contexte aigu. Toutes ces méthodes, sauf la dialyse péritonéale, nécessitent un traitement anticoagulant, soit à base d'héparine soit à base de citrate, pour éviter la coagulation du sang dans le circuit extra-corporel.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Annexe 1

Techniques d'épuration extrarénale

Technique	Principe
Hémodialyse intermittente	<p>Le sang est dialysé à travers la membrane de dialyse semi-perméable, contre un bain de dialyse qui circule à contre-courant.</p> <p>Il est possible d'ultrafiltrer l'eau (jusqu'à 4 ou 6 litres), le NaCl et les autres petites molécules.</p> <p>Les séances durent en moyenne 4 à 6 heures.</p> <p>Les débits de dialysat et du sang du patient sont élevés (plus d'épuration sur une période courte).</p>
Hémodiafiltration continue	<p>Au principe de l'hémodialyse en continue est ajouté celui de l'ultrafiltration en continu qui implique une compensation horaire pour éviter une perte de poids trop importante tout en améliorant la qualité de l'épuration. Les débits sont plus lents qu'en hémodialyse conventionnelle, mais compensés par la durée.</p>
Dialyse péritonéale	<p>Cette technique utilise le péritoine comme membrane de dialyse.</p> <p>Elle est très peu utilisée en France dans le cadre de l'IRA.</p>

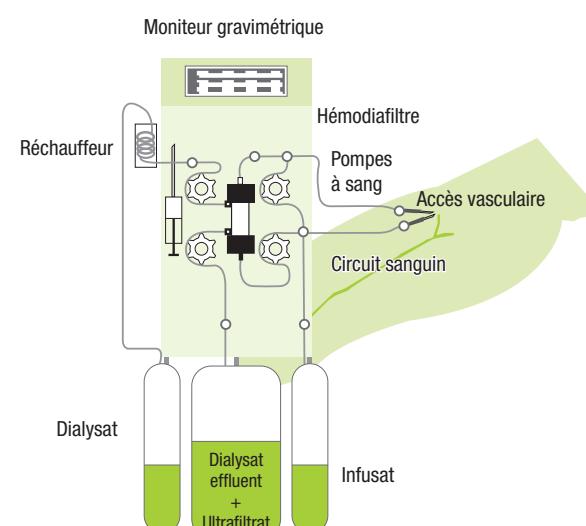


Figure. Technique d'hémodiafiltration continue veino-veineuse

Annexe 2

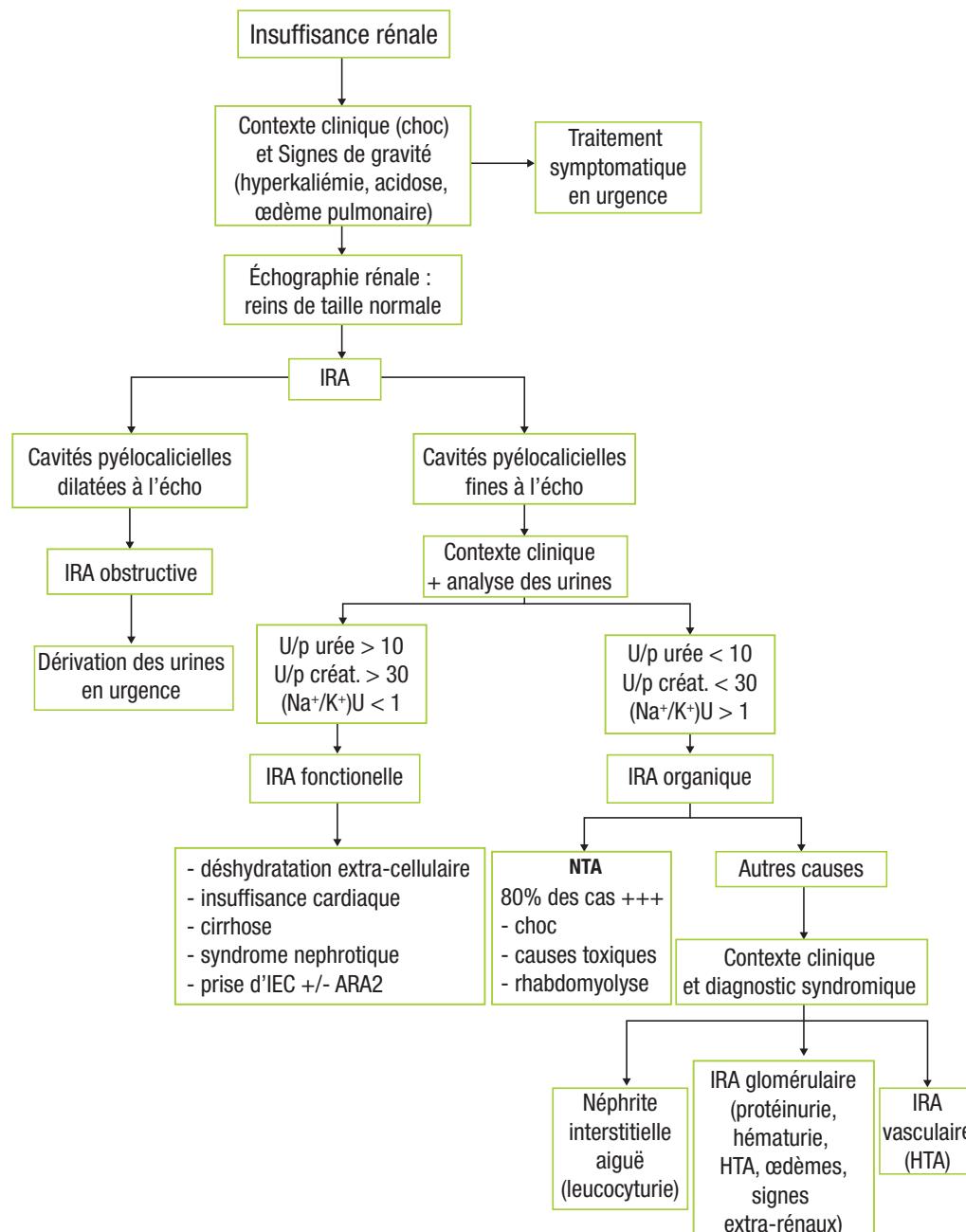
Les points forts à retenir

- Devant toute IRA, il faut éliminer un obstacle sur les voies excrétrices en pratiquant systématiquement une imagerie rénale, ainsi qu'une IRA fonctionnelle par l'anamnèse, l'examen clinique et l'ionogramme urinaire.
- Il faut systématiquement rechercher des complications qui sont des urgences thérapeutiques et doivent motiver l'hospitalisation voire le transfert en réanimation. Ce sont principalement l'hyperkaliémie (faire un ECG systématiquement) et l'OAP, surtout si le patient est anurique, ainsi que l'état de choc. Il faut penser au risque de surdosage médicamenteux lié à l'IRA (acidose lactique par surdosage en biguanide, hémorragie par surdosage en anticoagulant direct ...)

- Il faut connaître certaines règles de prescription :
 - rechercher une sténose de l'artère rénale en cas d'IRA survenant après prescription d'IEC ou d'ARAII ;
 - chez le patient diabétique ou insuffisant rénal chronique, l'injection de produit de contraste iodé doit être motivée et précédée d'une hydratation suffisante (par du soluté salé) ;
 - la prescription de médicaments néphrotoxiques doit être adaptée à l'âge, au poids, à la fonction rénale et aux concentrations résiduelles (aminosides), en veillant à maintenir une hydratation correcte du patient.

Fiche flash

I. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE IRA (ARBRE DÉCISIONNEL)



II. DYSFONCTIONS RÉNALES CAUSÉES PAR DES MÉDICAMENTS

- ❑ **Médicaments associés à la survenue d'une IRA pré-rénale :**
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
 - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ;
 - Anti-inflammatoires non-stéroïdiens.
- ❑ **Médicaments associés à la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë :**
 - AINS ;
 - Aminosides ;
 - Amphotéricine B ;
 - Nombreuses chimiothérapies anti-cancéreuses ;
 - Produits de contraste iodés.
- ❑ **Médicaments associés à la survenue de néphrite interstitielle aiguë :**
 - Pénicillines ;
 - Céphalosporines ;
 - Rifampicine ;
 - Sulfamides ;
 - AINS...
- ❑ **Médicaments associés à la survenue d'une obstruction dans les voies urinaires :**
 - Acyclovir ;
 - Sulfadiazine ;
 - Méthotrexate ;
 - Indinavir.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË – ITEM 343

- **Q1.** Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë :
- A. Peut être évoqué dès l'apparition d'une oligurie
 - B. Nécessite un sondage urinaire
 - C. Repose toujours sur au moins deux valeurs de créatininémie
 - D. Nécessite un intervalle de temps de 7 jours
 - E. Est posé dès l'élévation de 26 µmol/L de créatininémie en 48 h
- **Q2.** Au cours d'une nécrose tubulaire aiguë ischémique :
- A. La nécrose porte essentiellement sur le tube contourné distal
 - B. La réparation de l'épithélium prend plusieurs jours à semaines
 - C. La diurèse est toujours fortement diminuée
 - D. Le traitement diurétique accélère la récupération rénale
 - E. Il existe un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique
- **Q3.** En situation d'insuffisance rénale aiguë, l'hémodialyse :
- A. Doit être débutée dès le diagnostic
 - B. Permet le maintien de la kaliémie dans des valeurs physiologiques
 - C. Permet le traitement d'une hyperhydratation extracellulaire
 - D. Nécessite souvent la création d'une fistule artéio-veineuse
 - E. Nécessite souvent un traitement anticoagulant à dose curative
- **Q4.** Dans l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, quelle(s) anomalie(s) retrouve-t-on habituellement ?
- A. Na^+ urinaire > 100 mmol/L
 - B. Fraction d'excrétion du sodium < 1 %
 - C. Hypotension artérielle
 - D. Rapport urée urinaire/urée plasmatique supérieur à 10
 - E. Rénine plasmatique basse
- **Q5.** Chez un patient diabétique de type 2 ayant une fonction rénale altérée (DFG estimé à 40 ml/min/1.73m²) et devant bénéficier d'une coronarographie, quelles sont les 2 principales mesures prophylactiques à préconiser pour éviter la néphropathie des produits de contraste iodés ?
- A. Arrêt d'un éventuel traitement diurétique avant l'examen
 - B. Hydratation per os la veille de l'examen par eau de Vichy
 - C. Administration de furosémide juste avant et après l'injection d'iode
 - D. Hémodialyse en urgence après l'administration d'iode
 - E. Utilisation de produits iodés hypo-osmolaires (150 mOsm/kg H₂O)

Item 261

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIES RÉNALES CHRONIQUES

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 261. Insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant

OBJECTIFS

- Définir le stade d'une maladie rénale chronique
- Connaître les facteurs de progression des maladies rénales chroniques et les mesures thérapeutiques adaptées
- Diagnostiquer les complications des maladies rénales chroniques et connaître le principe de leur traitement
- Expliquer les modalités des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale

I. DÉFINITION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë.

■ Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence **depuis plus de 3 mois**:

- d'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m²,
- et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative »,
- et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès. Chez la plupart des patients en France, l'IRT peut être traitée par la transplantation rénale et/ou l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

II. ÉPIDÉMIOLOGIE. POPULATIONS EXPOSÉES

- Quelques données sur l'insuffisance rénale terminale en France:
 - sa prévalence est d'environ 1 200 patients par million d'habitants en métropole dont environ 625 traités par hémodialyse, 43 par dialyse péritonéale et 525 ayant une greffe rénale fonctionnelle. Dans les départements d'outre-mer, la prévalence de l'IRT traitée par dialyse est double de celle de la métropole à 2 000 par million d'habitants ;
 - son incidence est d'environ 160 par million d'habitants et par an ;
 - elle est 2 à 3 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme ;
 - l'âge des nouveaux patients débutant la dialyse **augmente régulièrement** (âge médian 71 ans) ;
 - les principales causes d'IRT sont:
 - néphropathies vasculaires et hypertensives (25 %),
 - néphropathies diabétiques (22 %, essentiellement diabète type 2),
 - glomérulonéphrites chroniques (11 %),
 - néphropathies héréditaires (8 %, essentiellement polykystose rénale autosomique dominante),
 - néphropathies interstitielles chroniques (moins de 5 %),
 - néphropathies diverses (10 %),
 - néphropathies d'origine indéterminée (16 %).
 - les patients ayant un greffon rénal fonctionnel sont de plus en plus nombreux et représentent plus de la moitié des patients IRT dans plusieurs régions.
- Le risque de développer une insuffisance rénale chronique est élevé chez certains individus, ce qui justifie un dépistage annuel dans la population à risque par l'estimation du DFG et la mesure de l'albuminurie à partir d'un échantillon d'urine:
 - hypertendus traités ou non ;
 - diabétiques ;
 - âgés de plus de 60 ans ;
 - obèses ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) ;
 - ayant des infections urinaires récidivantes, des lithiasés urinaires récidivantes ou un obstacle sur les voies excrétrices ;
 - ayant une diminution (congénitale ou acquise) de leur capital néphronique ;
 - exposés à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques) ;
 - ayant des antécédents de néphropathie aiguë ;
 - ayant des antécédents familiaux de maladie rénale ;
 - ayant une maladie auto-immune ;
 - ayant des infections systémiques ;
 - maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
 - insuffisance cardiaque .

III. DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

- La démarche diagnostique comprend 6 étapes:
 - affirmer la maladie rénale chronique ;
 - préciser son stade et son rythme évolutif, et éliminer une agression rénale aiguë surajoutée en particulier fonctionnelle ;
 - faire le diagnostic étiologique ;
 - évaluer et prendre en charge les facteurs de progression ;

- rechercher le retentissement, si le DFG est inférieur à $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$;
- rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires.

A. Première étape : affirmer la maladie rénale chronique

- Pour savoir s'il existe une maladie rénale, il faut, dans tous les cas :
 - connaître la créatininémie, et en cas de stabilité estimer le DFG (chapitre 13);
 - savoir s'il existe une protéinurie (ou une albuminurie);
 - savoir s'il existe une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie);
 - savoir s'il existe une anomalie morphologique des reins ou des voies excrétrices.
- Dans quelques cas très particuliers (certaines tubulopathies), le diagnostic de MRC repose sur l'existence d'anomalies ioniques sanguines.
- Le DFG peut être mesuré (mesure de la clairance de traceurs exogènes qui sont filtrés par le glomérule, mais qui ne sont ni réabsorbés, ni métabolisés, ni sécrétés dans le tubule rénal : inuline, EDTA-Cr⁵¹, iothalamate ou iohexol), mais il est le plus souvent estimé à partir de quelques paramètres simples que sont la créatinine sérique, l'âge et éventuellement le poids et l'éthnie. On utilise différentes formules pour estimer le **DFG** :

- + la formule de Cockcroft et Gault sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments (*elle a l'avantage de pouvoir être calculée sans ordinateur, et donc d'être demandée aux examens dont l'ECN...*);
- + la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) est nettement plus précise, elle donne le DFG directement indexé à la surface corporelle;
- + la formule CKD-EPI, qui est une évolution de MDRD plus juste si le DFG est > 60 .

(Voir discussion sur l'utilisation et les limites de ces formules dans le chapitre 13.)

Le caractère chronique de la maladie rénale est évoqué sur plusieurs critères

- Une maladie rénale chronique est définie comme une maladie évoluant depuis plus de 3 mois. Elle peut être affirmée devant :
 - des critères anamnestiques : antécédent de maladie rénale, nature de la maladie rénale, antériorité de créatininémie élevée, présence ancienne d'une protéinurie ou d'anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie);
 - des critères morphologiques : diminution de la taille des reins (grand axe $\leq 10 \text{ cm}$ à l'échographie ou ≤ 3 vertèbres sur un cliché d'abdomen sans préparation);
 - des critères biologiques présents en cas d'IRC évoluée :
 - anémie normochrome normocytaire arégénérative (secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal), pouvant être profonde, mais souvent bien tolérée du fait de son caractère chronique,
 - hypocalcémie (par carence en vitamine D active (1,25-dihydroxycholestérol) par défaut d'hydroxylation rénale en position 1 α).

Mais ces critères peuvent être pris en défaut et ils ne sont pas utilisables en cas d'insuffisance rénale modérée.

Il faut notamment connaître les exceptions qui sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Particularités diagnostiques

IRC sans diminution de taille des reins	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Amylose • Hydronephrose bilatérale • Polykystose rénale autosomique dominante
IRC sans hypocalcémie	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome, métastase osseuse • IRC + cause d'hypercalcémie surajoutée
IRC sans anémie	<ul style="list-style-type: none"> • Polykystose rénale autosomique dominante
IRA avec hypocalcémie	<ul style="list-style-type: none"> • Lyses cellulaires • En particulier rhabdomyolyse
IRA avec anémie	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies ou hémolyses

B. Deuxième étape: préciser le stade de la MRC

Il repose sur la mesure ou l'estimation du DFG (tableau 2) qui permet de définir 5 stades de MRC.

Tableau 2: Stades de la Maladie Rénale Chronique

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale: protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

- Le stade 3 a été divisé en stades 3A et 3B, du fait de son hétérogénéité.
- Pour un patient, être au stade 5 d'insuffisance rénale terminale ne signifie pas nécessairement que la dialyse doit être débutée. Attention à l'amalgame « MRC stade 5 = dialyse » que commettent souvent médecins et patients.
- Pour un malade dialysé, on parle de stade 5D. Pour un malade transplanté rénal, le stade est suivi de la lettre T.
- L'intérêt de cette classification en stades est qu'à chaque stade correspond une prise en charge spécifique (tableau 3).

Tableau 3 : Prise en charge de la MRC en fonction du stade

Stade	Conduite à tenir
1 et 2	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic étiologique et traitement Ralentissement de la progression de la maladie rénale (détection des facteurs de risque) Éviction des substances néphrotoxiques Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires Prise en charge des comorbidités
3A	<ul style="list-style-type: none"> Idem stade 1 et 2 Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées
3B	<ul style="list-style-type: none"> Idem stade 1, 2 et 3A Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées +++ Préservation du capital veineux Vaccination contre l'hépatite B
4	<ul style="list-style-type: none"> Idem stade 1, 2 et 3 Information et préparation au traitement de suppléance
5	<ul style="list-style-type: none"> Inscription sur la liste de transplantation rénale lorsqu'elle est possible Traitement de suppléance par dialyse : le patient doit être informé et préparé à la technique choisie. Le début de la dialyse est indiqué en fonction de la symptomatologie clinique et biologique

- La vitesse de progression de la maladie rénale est appréciée à partir du DFG estimé.
- Le déclin annuel est calculé de la manière suivante :

$$\text{DFG année}_n - \text{DFG année}_{n+1}$$

- avec les repères suivants (d'après la HAS) :
- déclin annuel « physiologique » observé après 40 ans : $\leq 1 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$;
 - déclin annuel « modéré » : $> 1 \text{ et } < 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$;
 - déclin annuel « rapide » : $\geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$.
 - Par exemple :
 - une néphropathie diabétique mal contrôlée progresse de 1 ml/min/mois, soit 12 ml/min/an;
 - les polykystoses rénales secondaires aux mutations les plus graves (mutations PKD₁ tronquantes) progressent de 0,5 ml/min/mois, soit 6 ml/min/an.
 - En cas de rupture de pente de perte de DFG, il faudra rechercher une cause d'insuffisance rénale aiguë surajoutée, en particulier fonctionnelle (chapitre IRA).+++

C. Troisième étape : faire le diagnostic étiologique

- L'étiologie de la maladie rénale chronique est importante à rechercher, elle peut impliquer une prise en charge thérapeutique spécifique (ex. : immunosupresseurs et stéroïdes dans les néphropathies glomérulaires).
- Le diagnostic étiologique est d'autant plus possible que la MRC est moins évoluée. Aux stades évolués d'atrophie rénale (traduisant une fibrose rénale), les lésions touchent toutes les structures, empêchant souvent le diagnostic causal.

- La démarche doit être la même que celle adoptée pour l'insuffisance rénale aiguë (cause post-rénale, pré-rénale, rénale). Quelques éléments simples permettent une orientation étiologique :
 - anamnèse et examen clinique;
 - échographie rénale;
 - protéinurie :
 - quantifiée sur un recueil d'urine des 24 h, ou avec le rapport protéine/ créatinine urinaire sur un échantillon d'urine,
 - composition : électrophorèse;
 - sédiment urinaire.

+ La protéinurie clinique peut-être définie :

- un ratio albuminurie/créatininurie $> 300 \text{ mg/g}$ ou 30 mg/mmol
- un ratio protéinurie/créatininurie $> 500 \text{ mg/g}$ ou 50 mg/mmol
- ou une protéinurie des 24 h $> 0,5 \text{ g}$

Les questions à formuler pour rechercher une cause à la MRC

1. Y a-t-il un obstacle chronique ?

Toutes les causes d'obstacle chronique négligé peuvent aboutir à une IRC. Plus l'obstacle sera levé tardivement et plus la récupération de la fonction rénale sera incomplète. L'examen clinique (globe vésical, gros rein et touchers pelviens si nécessaire) et l'échographie vésicale (résidu post-mictionnel) et des reins et des voies excrétrices (dilatation des cavités pyélocalicielles) doivent être systématiques.

2. La néphropathie chronique est-elle d'origine glomérulaire ?

- L'interrogatoire recherche :
 - contexte de maladie générale : diabète, lupus et autres maladies dysimmunitaires,
 - antécédents personnels ou familiaux de protéinurie ou d'hématurie (médecine scolaire ou du travail, grossesse).
- Il faudra rechercher un syndrome glomérulaire :
 - une protéinurie faite d'albumine ($> 50\%$) ou de gammaglobulines polyclonales, avec parfois un syndrome néphrotique,
 - en cas de glomérulonéphrites, une hématurie microscopique avec hématies déformées et parfois des cylindres hématiques, ou même macroscopique totale sans caillots dans les formes graves,
 - l'HTA et la rétention hydrosodée sont particulièrement fréquentes.

3. La néphropathie chronique est-elle d'origine interstitielle ?

- L'interrogatoire recherche :
 - des antécédents urologiques, notamment d'infections urinaires hautes,
 - la prise de médicaments néphrotoxiques, en particulier d'antalgiques ou l'exposition à des toxiques.
- Il faudra rechercher un syndrome de néphropathie interstitielle :
 - une protéinurie généralement modérée ($< 1 \text{ g}/24 \text{ h}$ ou un rapport protéinurie/ créatininurie $< 1 \text{ g/g}$ ou $< 100 \text{ mg/mmol}$), et surtout de type tubulaire (alpha et bétaglobulines avec moins de 50 % d'albumine),
 - une leucocyturie sans germes,
 - une acidose hyperchlémique avec trou anionique normal,
 - l'HTA et la rétention hydrosodée sont plus tardives.

Tableau 4: Principales causes de NIC

Infections urinaires hautes	• Favorisées par une malformation urologique ou des lithiasés
Causes toxiques	• Analgésiques, AINS, plomb, lithium
Anomalies métaboliques	• Hypokaliémie chronique, goutte, oxalose, cystinose Maladies kystiques héréditaires, néphronophytose

4. La néphropathie chronique est-elle d'origine vasculaire ?

- L'interrogatoire recherche:
 - une HTA ancienne et mal contrôlée,
 - des facteurs de risque vasculaire (tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, antécédents familiaux, etc.),
 - des antécédents cardio-vasculaires (accident vasculaire cérébral, coronaropathie, artérite),
 - la dégradation de la fonction rénale sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II en l'absence de déshydratation extracellulaire.
 - L'examen clinique recherche:
 - abolition de pouls, souffles sur les trajets vasculaires,
 - anomalies vasculaires au fond d'œil.
 - Les examens complémentaires comportent:
 - une échographie Doppler des artères rénales à la recherche de signes directs et indirects de sténoses des artères rénales, avec mesure des index de résistance vasculaire intrarénale,
 - l'évaluation du retentissement de l'HTA (hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG et surtout à l'échographie cardiaque).
- Les néphropathies vasculaires associent à des degrés divers, sténoses des artères rénales, néphroangiosclérose et emboles de cristaux de cholestérol.

5. La néphropathie chronique est-elle héréditaire ?

- Les antécédents familiaux de néphropathie doivent être systématiquement recherchés: faire un arbre généalogique.
- Les étiologies les plus fréquentes de MRC génétique chez l'adulte sont:
 - surtout la polykystose rénale autosomique dominante,
 - et le syndrome d'Alport de transmission en général liée à l'X.

D. Quatrième étape: évaluer et prendre en charge les facteurs de progression

- En dehors du traitement étiologique de la maladie rénale chronique, les interventions pour ralentir la progression des maladies rénales chroniques sont:
 - le contrôle strict de la pression artérielle;
 - la diminution de la protéinurie;
 - l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de bloqueurs des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II;
 - la prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë et de la néphrotoxicité;
 - la restriction protidique modérée et adaptée au patient;
 - le contrôle d'un diabète s'il existe et l'arrêt du tabac.

1. Le contrôle de la pression artérielle et de la protéinurie

Un contrôle strict de la pression artérielle permet de ralentir la progression des maladies rénales et de diminuer le risque de complication cardio-vasculaire.

■ La pression artérielle doit être :

- inférieure à 130/80 mmHg chez les patients ayant une maladie rénale chronique avec une albuminurie $\geq 30 \text{ mg/24 h}$ (ou mg/g de créatininurie) qu'ils soient diabétiques ou non;
- inférieure à 140/90 mmHg chez les patients ayant une MRC avec une albuminurie $< 30 \text{ mg/24 h}$ (ou mg/g de créatininurie);
- supérieure à 110 mmHg de systolique dans tous les cas.

■ Les conditions de mesure de la PA sont importantes :

- l'automesure tensionnelle est la référence et permet d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Les valeurs cibles sont inférieures de 5 mmHg aux valeurs de cabinet (PAS $< 125 \text{ mmHg}$ en automesure pour 130 mmHg au cabinet);
- la MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) permet d'évaluer le profil tensionnel sur 24 heures;
- en cas d'asymétrie tensionnelle, la PA sera prise du côté où elle est la plus élevée;
- la mesure au cabinet doit rechercher une hypotension orthostatique.

Une restriction sodée à **100 mmol/j** (6 g de NaCl/j) permet une amélioration du contrôle de la PA chez les patients ayant une MRC. Son suivi peut être vérifié par la mesure de la **natriurèse des 24 heures (1 g d'apport de sel correspondant à 17 mmol de Na urinaire)**.

■ Le blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou en cas d'intolérance un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2) doit être utilisé en première intention chez le patient diabétique dès que l'albuminurie est $\geq 30 \text{ mg/24 h}$ (ou mg/g de créatininurie) et chez le patient non diabétique dès que l'albuminurie est $\geq 300 \text{ mg/24 h}$ (correspondant environ à une protéinurie de 0,5 g/24 h) car ils permettent de ralentir la progression des MRC par :

- la baisse de la pression artérielle;
- la baisse de la protéinurie conséquence de la diminution de la pression capillaire glomérulaire.

En cas de **protéinurie sans HTA**:

- un bloqueur du SRA doit être utilisé;
- la cible est d'obtenir une protéinurie $< 0,5 \text{ g/g}$ de créatinine;
- avec la dose maximale tolérée pour que la PAS reste $> 110 \text{ mmHg}$.

Les associations IEC-ARA2 et/ou inhibiteur direct de la rénine doivent être évitées en dehors d'un avis spécialisé (par exemple en cas de protéinurie abondante chez un sujet jeune).

La mise en route d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine nécessite des précautions pour éviter :

- une hypotension ou une insuffisance rénale aiguë à l'introduction du traitement ou lors de l'augmentation des doses, surtout en cas d'hypovolémie;
- une hyperkaliémie, surtout chez le diabétique ou en cas d'insuffisance rénale.

■ ***Utilisation des bloqueurs du SRA***

Diminuer éventuellement les doses de diurétiques, et éviter en tout cas l'introduction d'un bloqueur du SRA après une déplétion sodée aiguë (traitement d'un œdème aigu du poumon).

Débuter par une posologie basse, puis augmenter progressivement par paliers de 2 à 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 ou les doses maximales de l'AMM.

- Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie doit être fait avant la prescription, et après 7 à 15 jours de traitement initial et après chaque modification de la posologie du fait du risque de baisse (fonctionnelle) de la fonction rénale sous antagoniste du système rénine-angiotensine:
 - une augmentation de la créatininémie de 10 à 20 % témoigne de l'efficacité du traitement, elle ne justifie pas de diminution de la posologie,
 - en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 %, arrêter temporairement l'IEC ou l'ARA2, qui pourra être réintroduit progressivement après avoir écarté une sténose d'artère rénale, et après une diminution des doses de diurétiques,
 - l'arrêt temporaire du traitement est envisagé pour une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L. Pour une kaliémie comprise entre 5 et 6 mmol/L, rechercher un écart diététique et débuter éventuellement un traitement diurétique hypokaliémiant ou une résine empêchant l'absorption du potassium alimentaire.
- À posologie stable, une surveillance clinique et biologique d'un traitement par IEC ou ARA2 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.
- Il est souhaitable d'éduquer le patient à l'arrêt des diurétiques et du bloqueur du SRA en cas de déshydratation extracellulaire aiguë (ex. : gastro-entérite virale), pour éviter une insuffisance rénale fonctionnelle sévère.

■ ***Stratégie thérapeutique en fonction de l'atteinte ou non des cibles***

- **Les cibles thérapeutiques sont atteintes:** poursuite du traitement et de la surveillance. En cas d'effets secondaires spécifiques des IEC, notamment une toux gênante, remplacer l'IEC par un ARA2.
- **Si PA > cibles 130/80 mmHg:** vérifier l'observance du traitement et de la restriction sodée (natriurèse des 24 h). Au besoin, un diurétique thiazidique (si DFG > 30 ml/mn) ou de l'anse (si DFG ≤ 30 ml/mn) peut être prescrit en complément des IEC. En cas d'échec, associer une autre classe thérapeutique (β -bloquant ou calcium-bloqueur) et demander un avis spécialisé néphrologique.
- **Si protéinurie > 0,5 g/j ou g/g de créatinine:** augmenter progressivement la posologie de l'antagoniste du système rénine-angiotensine prescrit (jusqu'à la dose maximale autorisée par l'AMM) à condition d'une bonne tolérance clinique (PAS > 110 mmHg) et biologique.

2. La prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë

Devant toute IRC d'aggravation brutale, il faut rechercher un facteur aggravant surajouté. Les principaux facteurs aggravants sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Facteurs aigus aggravant une IRC

Facteur	Causes	Caractéristiques
Déshydratation extra-cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Diurétiques Vomissements Diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> Réversibilité après diminution des doses de diurétiques et apport de sel et d'eau
Médicaments à effets hémodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> AINS IEC ++ ARA2 	<ul style="list-style-type: none"> Hypovolémie associée ++ Sténose des artères rénales, ou lésions vasculaires graves Réversibilité à l'arrêt
Obstacle	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les causes d'obstacle 	<ul style="list-style-type: none"> Réversibilité après lever d'obstacle
Produits toxiques	<ul style="list-style-type: none"> Produits de contraste iodés Médicaments néphrotoxiques 	<ul style="list-style-type: none"> Nécessité d'une hydratation ++ Peser les indications Respecter les règles de prescription
Pathologie surajoutée	<ul style="list-style-type: none"> Pyélonéphrite aiguë Néphropathie vasculaire surajoutée 	<ul style="list-style-type: none"> Réversibilité après traitement spécifique

3. La restriction protidique

- Une restriction protéique modérée pourrait permettre de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m²:
 - apport protéique d'environ 0,8 à 1 g/kg/jour;
 - apport calorique suffisant (30 à 35 kcal/kg/jour) et prise en charge diététique régulière pour éviter le risque de dénutrition.

4. le contrôle métabolique du diabète

- Chez les diabétiques, l'obtention d'un contrôle optimal:
 - permet de ralentir la progression de la protéinurie et peut-être de l'insuffisance rénale;
 - fait le plus longtemps possible appel aux antidiabétiques oraux à doses adaptées à la fonction rénale:
 - MRC stade 3 : demi-dose de metformine, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (iDPP4) et agonistes du « Glucagon-like Peptide 1 » (aGLP1), sulfamide d'action courte, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase;
 - MRC stade 4 et 5 : iDPP4, repaglinide;
 - à tous les stades, si les cibles ne sont pas atteintes, insuline.
- Les cibles d'HbA1c sont adaptées au profil du patient:
 - cible basse < 6,5 % chez les sujets ayant un diabète récent (moins de 5 ans) non compliqué;
 - cibles moins strictes < 7 % si MRC stade 3, et < 8 % si MRC stade 4 ou 5 ou complications macrovasculaires documentées (HAS 2013).

5. L'arrêt du tabac

Outre ses effets cardiovasculaires, le tabac favorise la progression de la MRC ; son arrêt est impératif chez tout patient ayant une MRC.

E. Cinquième étape : rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires associés

Les patients insuffisants rénaux chroniques sont des patients à **très haut risque cardio-vasculaire**. Ainsi, le risque de mortalité cardio-vasculaire d'un patient atteint de MRC est bien supérieur au risque d'insuffisance rénale terminale.

Il est donc fondamental de prendre en charge très scrupuleusement l'ensemble des facteurs de risques cardio-vasculaires chez les patients ayant une maladie rénale chronique et notamment l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'inactivité physique, l'obésité.

La dernière étape consiste en la prise en charge du retentissement de l'IRC. Elle est détaillée ci-dessous.

IV. COMPLICATIONS DE L'IRC ET PRISE EN CHARGE

- Les reins ont trois types de fonctions:
 - élimination de toxines, notamment de toxines dérivées du catabolisme azoté;
 - homéostasie (régulation du bilan hydroélectrolytique et de l'équilibre acide-base);
 - fonction endocrine avec synthèse de rénine, d'érythropoïétine et de vitamine D active.
- D'une manière générale, en dehors d'une rétention d'urée et de créatinine, ces fonctions sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Avec la progression de l'IRC, les différentes fonctions s'altèrent et apparaissent:
 - une hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires;
 - des troubles du métabolisme phosphocalcique;
 - une acidose métabolique;
 - une anémie;
 - une hyperkaliémie;
 - une dénutrition;
 - d'autres complications sont possibles, mais elles sont tardives et ne se voient que chez des patients pour qui le traitement de suppléance est débuté trop tard ou inefficace.

A. Les conséquences cardio-vasculaires de l'IRC

1. Hypertension artérielle

- Elle est précoce, précédant souvent l'insuffisance rénale surtout au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires et de la polykystose.
- Elle est un des facteurs majeurs de progression de l'IRC.
- Elle est essentiellement **volo-dépendante**, justifiant le régime pauvre en sel et l'utilisation des diurétiques dans l'HTA de l'IRC.

2. Lésions artérielles accélérées : athérosclérose et artériosclérose

- Différents facteurs contribuent au développement de ces lésions chez les patients IRC:
 - les **facteurs de risque vasculaire communs**: hypertension artérielle, dyslipidémie (augmentation du LDLc surtout en cas de protéinurie néphrotique), tabagisme, diabète, âge ;
 - les facteurs **spécifiques** à l'IRC: troubles du métabolisme phosphocalcique (média-calcose), hyperhomocystéinémie, anémie, insulino-résistance, toxines urémiques.
- Le risque vasculaire des IRC est beaucoup plus élevé que dans la population générale. Plus de 50 % des décès sont liés à un accident vasculaire au sens large:
 - cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde 3 fois plus fréquent que dans la population générale) ;
 - accident vasculaire cérébral ;
 - artériopathie des membres inférieurs... .

3. Atteinte cardiaque

- Les atteintes cardiaques sont:
 - **l'hypertrophie ventriculaire gauche** secondaire essentiellement à l'HTA et à l'anémie ;
 - les calcifications valvulaires et coronariennes ;
 - une cardiopathie urémique d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques...).

B. Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux

- Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux sont caractérisés par:
 - une **hyperparathyroïdie secondaire**, précoce ;
 - un **déficit en vitamine D** active secondaire à la diminution de l'activité 1- α hydroxylase rénale ;
 - une **hypocalcémie** ;
 - une **hyperphosphatémie**, liée à la diminution de l'excrétion rénale des phosphates ;
 - **l'acidose métabolique** aggrave les lésions osseuses.
- Le FGF23, hormone d'origine osseuse a été récemment identifié. Son augmentation permet aux stades précoces de MRC (2 et 3) de maintenir l'excrétion rénale des phosphates malgré la baisse du DFG.
- Deux grands types de lésions osseuses peuvent s'associer à des degrés divers pour constituer la **maladie osseuse rénale (anciennement ostéodystrophie rénale)** :
 - **l'ostéomalacie** (diminution de la formation osseuse) secondaire au déficit en vitamine D:
 - signes cliniques: douleurs osseuses rares,
 - signes radiologiques: déminéralisation, stries de Looser-Milkman tardives,
 - signes biologiques: diminution de la concentration de la 1,25 (OH)₂- vitamine D₃ n'est pas dosée en pratique, et seule la carence en vitamine D native évaluée par le dosage de la 25 OH vitamine D₃ (due à une moindre exposition solaire) doit être corrigée ;
 - **l'ostéite fibreuse** (destruction osseuse accélérée) secondaire à l'hyperparathyroïdie:
 - signes cliniques: douleurs osseuses, fractures pathologiques tardives,
 - signes radiologiques: résorption des extrémités osseuses (phalanges et clavicules), lacunes au niveau des phalanges des doigts, déminéralisation,
 - signes biologiques: augmentation de la concentration de PTH.

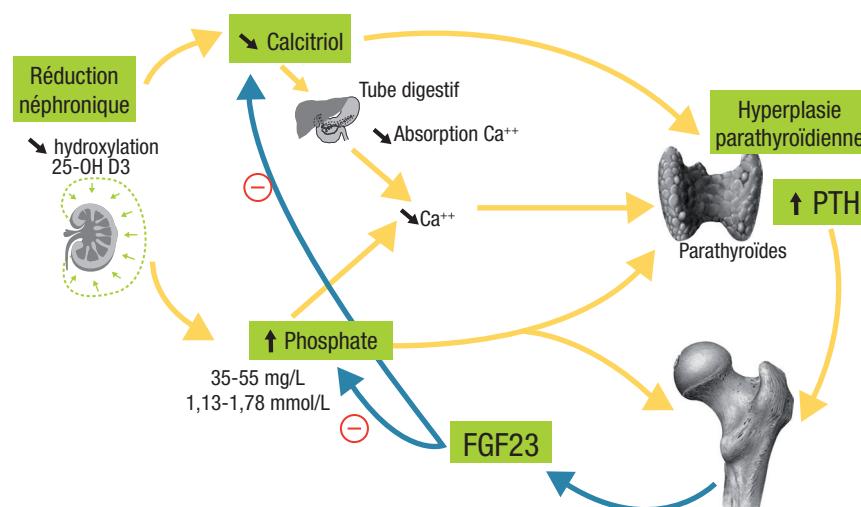


Figure 1. Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie secondaire dans l'IRC

■ Prévention et traitement des troubles phosphocalciques :

- Leur prévention nécessite :
 - Des apports en vitamine D₃ naturelle (ex. Uvedose[®]) en cas de carence documentée,
 - Une restriction des apports alimentaires en phosphore, par une restriction protéique mais aussi par une limitation des apports en phosphate inorganique de l'industrie alimentaire (conservateurs),
 - Des complexants du phosphore dont les indications dépendent du stade de la MRC : initialement surtout à base de carbonate ou acétate de calcium, puis chélateurs sans calcium (sevelamer...) dont la prescription est rarement nécessaire avant le stade 5.
 - Les gels d'aluminium ne doivent plus être utilisés (toxicité neurologique et osseuse) ;
 - Des apports calciques mais sans excès (entre 1 et 2,5 g/jour en calcium élément),
 - Après avis spécialisé, utilisation de dérivés actifs de la vitamine D, 1- α OH-vitamine D₃ ou 1,25-(OH)₂-vitamine D₃, voir calcimimétiques en cas d'hyperparathyroïdie non contrôlée en dialyse.
- Les objectifs de traitement sont d'obtenir :
 - une calcémie normale,
 - une phosphatémie inférieure à 1,5 mmol/L,
 - une PTH normale avant le stade de la dialyse, puis entre 2 et 9 fois la borne supérieure de la normale chez le patient traité par dialyse.
- Exceptionnellement, la parathyroïdectomie est nécessaire avant le stade terminal en cas d'hyperparathyroïdie secondaire échappant au traitement médical.

C. Les troubles de l'équilibre acide-base

- Une **acidose métabolique** survient au cours de l'IRC en raison d'un défaut d'élimination de la charge acide.

Elle est en règle modérée (sauf lors de certaines tubulopathies), avec :

- diminution des bicarbonates,
- augmentation faible du trou anionique,
- pH conservé jusqu'à un stade évolué des MRC.

- Cette **acidose métabolique chronique** a pour conséquences :

- un catabolisme protéique musculaire excessif,
- une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale,
- une majoration du risque d'hyperkaliémie.

■ **Prévention et traitement**

- La correction de l'acidose métabolique :

- a pour objectif une bicarbonatémie supérieure à 22 mmol/L,
- nécessite l'utilisation d'alcalinisants type bicarbonate de sodium (ex.: gélules de NaHCO_3 à 0,5 ou 1 gramme, 3 à 6 grammes par jour) ou eau de Vichy (0,5 à 11/j).

D. Les conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles de l'IRC

1. La dénutrition protéino-énergétique

- La dénutrition protéino-énergétique au cours de l'IRC avec :
 - une réduction spontanée des apports alimentaires proportionnelle au degré de l'IRC ;
 - une augmentation du catabolisme protéique, en particulier du fait de l'acidose ;
 - une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline.
- De nombreux patients arrivent dénutris au stade terminal. Or, les marqueurs nutritionnels (albumine, pré-albumine...) sont des facteurs prédictifs majeurs de mortalité chez ces patients.
- **La prise en charge diététique** fait partie du suivi des patients avec MRC, avec comme objectifs :
 - assurer des apports caloriques suffisants ($\geq 30 \text{ kcal/kg/jour}$) ;
 - éviter les carences protéiques, notamment dans le cadre de la restriction protéique prescrite pour ralentir la progression de la MRC ;
 - intégrer la correction des troubles phosphocalciques et de l'acidose métabolique.

2. L'hyperuricémie

L'hyperuricémie est très fréquente au cours de l'IRC mais la plupart des patients hyperuricémiques restent asymptomatiques et ne doivent pas être traités.

Elle peut parfois entraîner des crises de goutte et doit alors être traitée et prévenue (allopurinol).

3. L'hyperlipidémie

- Deux profils d'hyperlipidémie peuvent être observés :
 - une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL-cholestérol ;
 - une hypercholestérolémie souvent majeure en cas de pathologie glomérulaire.
 - Il est souhaitable de traiter l'hyperlipidémie, ce qui permet de réduire le risque cardiovasculaire des IRC. Le régime hypolipémiant et les statines peuvent être utilisés en cas d'IRC, avec les précautions d'usage (surveillance de la toxicité musculaire), pour une cible de $\text{LDLc} < 1 \text{ g/L}$, comme pour les patients en prévention secondaire. Les fibrates sont indiqués pour les hypertriglycéridémies extrêmes après avis spécialisé.

4. Les modifications des hormones sexuelles

- Chez l'homme : impuissance, fertilité diminuée.
- Chez la femme : aménorrhée, fertilité diminuée, risque maternel et fœtal important en cas de grossesse. Toutefois, la MRC ne contre-indique pas la grossesse.

E. Les conséquences hématologiques de l'IRC

1. Anémie normochrome normocytaire arégénérative

Le défaut de synthèse rénale d'érythropoïétine entraîne une anémie.

- Les conséquences de l'anémie sont:
 - l'asthénie, l'incapacité à faire des efforts, l'altération de la qualité de vie;
 - parfois un angor fonctionnel;
 - l'augmentation du débit cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG).
- L'origine rénale de l'anémie est affirmée sur:
 - le caractère arégénératif: taux de réticulocytes bas;
 - le caractère normochrome, absence de carence martiale (saturation de la transferrine et ferritinémie);
 - le caractère normocytaire, absence de carence en folates et vitamine B₁₂;
 - l'absence d'inflammation chronique ou aiguë (CRP).
- **Traitements:**
 - Un bilan à la recherche d'une carence en fer, vitaminique ou d'inflammation doit être réalisé dès que le taux d'hémoglobine devient inférieur à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme, et une supplémentation vitaminique est alors indiquée;
 - Les objectifs de stock martiale sont plus élevés que pour la population générale: apports en fer *per os*, ou par voie intra-veineuse pour un **coefficient de saturation de la transferrine > 20 % et une ferritinémie > 200 ng/ml**.
 - Un traitement spécifique doit être envisagé dès que l'hémoglobinémie est $\leq 10 \text{ g/dL}$ de façon stable, en fonction du contexte (âge, activité physique et sociale, comorbidités);
 - Il repose sur l'administration d'**agents stimulant l'érythropoïèse**, érythropoïétine recombinante (époïétine) ou d'un agent dérivé de l'érythropoïétine mais dont la structure a été un peu modifiée de façon à en augmenter la durée de vie (darbépoïétine, époïétine pegylée) par voie sous-cutanée entre une fois/semaine et une fois/mois;
 - Il a pour objectif l'obtention d'une hémoglobinémie entre **10 et 12 g/dL**.
 - L'indication des transfusions de culots globulaires est rare et doit être limitée aux situations urgentes, en particulier chez les patients pouvant être transplantés (recherche systématique d'anticorps anti-HLA après transfusion).

2. Troubles de l'hémostase primaire

Les hémorragies sont plus fréquentes au cours de l'IRC avancée (saignements digestifs occultes, règles prolongées). Seule l'hémostase primaire est anormale, le TS est allongé, du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite.

Attention: les héparines fractionnées de bas poids moléculaire (type énoxaparine – Lovenox[®] ou nadroparine – Fraxiparine[®]) sont **contre-indiquées** lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min, du fait de leur élimination rénale qui entraîne un risque d'accumulation. De même, aucun des nouveaux agents anti-agrégants ou anti-coagulants (ticagrelor, dabigatran) ne peut être utilisé en cas de MRC stade 4.

3. Le déficit immunitaire

- Modéré mais indiscutable, il se caractérise notamment par une réponse atténuée aux vaccinations. Il faut vacciner les patients avec MRC:
 - contre la grippe tous les patients;
 - contre le pneumocoque chez les patients dialysés susceptibles d'être transplantés
 - contre l'hépatite B dès le stade 3B.

F. Les troubles hydro-électrolytiques

Les troubles du bilan du sodium, de l'eau, et du potassium sont en général tardifs car les néphrons restants sont capables d'augmenter leur fonction d'excrétion.

1. Le bilan de l'eau et du sodium

- Une rétention hydrosodée contribuant à l'HTA est présente dès les stades précoce de l'IRC, mais cette rétention reste très modérée jusqu'au stade pré-terminal.
- En cas de déplétion ou de surcharge hydrosodée aiguë, la capacité des reins à adapter le bilan hydro-sodé pour maintenir la stabilité de la composition corporelle est diminuée.
- Il existe un défaut de concentration des urines responsable de polyurie (mictions nocturnes).
- Prévention : il faut éviter dans la plupart des néphropathies :
 - des apports sodés excessifs (supérieurs à 6 g NaCl/jour), sauf dans les rares néphropathies avec perte de sel (Néphropathie interstitielle chronique) ;
 - des apports hydriques excessifs source d'hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie).

2. Le bilan du potassium

- L'hyperkaliémie est favorisée par :
 - l'acidose métabolique ;
 - la prise de certains médicaments : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, AINS, diurétiques épargneurs de potassium ;
 - un diabète souvent associé à un profil hyporéninisme-hypoaldostéronisme.
- Sa prévention repose sur :
 - la limitation des apports en potassium parfois difficile à concilier avec la restriction des apports protéiques ;
 - la correction de l'acidose métabolique (voir plus haut) ;
 - la prise de résines échangeuses d'ions, Kayexalate® (échange le sodium contre du potassium dans la lumière digestive) ou Resikali® (échange le calcium contre du potassium).

Elle ne doit pas remettre en cause l'utilisation de traitement par bloqueur du système rénine angiotensine.

Le traitement d'urgence de l'hyperkaliémie est détaillé dans le chapitre 3.

G. Les autres conséquences tardives de l'IRC évoluée (en cas de suppléance trop tardive ou insuffisante)

- Les conséquences digestives :
 - nausées voire vomissements reflètent une intoxication urémique importante et doivent faire envisager le début du traitement de suppléance ;
 - gastrite et ulcère majorent l'anémie secondaire à l'IRC et doivent être recherchés en cas de symptomatologie fonctionnelle ou de carence martiale. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être utilisés (privilégier doses faibles et traitements courts).
- Les conséquences neurologiques :
 - les crampes sont fréquentes. Elles peuvent être liées à des problèmes d'hydratation, ou à des anomalies électrolytiques :
 - acidose métabolique à éliminer en premier,
 - dyskaliémies,
 - hypocalcémie,
 - hypomagnésémie ;

- les troubles du sommeil altèrent la qualité de vie:
 - syndrome des jambes sans repos,
 - insomnie;
 - les polynévrites urémiques ne devraient plus être observées si la prise en charge de la MRC est précoce et adaptée. Elles évoluent favorablement avec un traitement de suppléance adapté;
 - l'encéphalopathie urémique survient en cas d'IRC majeure. Elle ne devrait plus exister. Elle est régressive avec la dialyse;
 - l'encéphalopathie hypertensive est en règle régressive avec le contrôle tensionnel.
- **Les conséquences cardiaques : péricardite urémique.**

V. LE TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE DE LA FONCTION RÉNALE

A. Les techniques de suppléance de la fonction rénale

Trois types de traitement permettent d'assurer la suppléance de la fonction rénale.

1. La transplantation rénale

- Lorsqu'elle est possible, il s'agit de la meilleure méthode de suppléance de la fonction rénale par rapport à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale du fait:
- d'une meilleure qualité de vie;
 - d'une morbidité cardio-vasculaire moindre;
 - d'une espérance de vie supérieure;
 - d'un coût de traitement inférieur après la première année.

Dans la plupart des cas où elle est possible, elle peut être envisagée au stade 5, avant qu'un traitement par dialyse ne soit institué. La transplantation rénale fait l'objet d'un chapitre spécifique.

2. L'hémodialyse

■ Généralités

- L'hémodialyse est la technique de dialyse:
 - la plus utilisée en France (> 90 %),
 - qui permet les durées de survie dans la technique les plus longues (jusqu'à 20 ans et plus),
 - la plus coûteuse;
- Elle peut être réalisée dans différentes structures:
 - centre d'hémodialyse avec présence médicale permanente,
 - unité de dialyse médicalisée avec présence médicale intermittente,
 - unité d'autodialyse assistée ou non par un infirmier sans présence médicale,
 - au domicile par des patients autonomes.
- Son coût varie suivant les structures de 25 000 à 50 000 euros/an environ.

■ Principes

- Deux types d'échanges sont utilisés pour le traitement par l'hémodialyse:
 - des **transferts diffusifs** selon les gradients de concentration permettent la diffusion des molécules dissoutes, au travers d'une membrane semi-perméable mettant en contact le sang et un bain de dialyse de composition contrôlée,
 - des **transferts convectifs** des molécules dissoutes dans le sang sont réalisés par ultrafiltration résultant de l'application d'une pression hydrostatique positive au travers de la même membrane semi-perméable. Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques et l'élimination concomitante par convection des substances dissoutes.

Réalisation pratique

- Les séances d'hémodialyse sont réalisées en général 3 fois par semaine, et durent chacune 4 à 6 heures. L'hémodialyse nécessite:
 - une circulation extracorporelle,
 - un générateur d'hémodialyse et un dialyseur (membrane) permettant la réalisation des échanges selon les principes définis ci-dessus,
 - une installation de traitement de l'eau;
- La circulation extracorporelle nécessite:
 - un abord vasculaire:
 - fistule artério-veineuse de préférence,
 - anse prothétique artério-veineuse,
 - cathéter tunnellisé ou non (pose en urgence);
 - une anticoagulation efficace du circuit extracorporel par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire,
 - un circuit extracorporel (à usage unique);
- Les échanges sont réalisés dans un dialyseur (jetable) en fibres capillaires, dont le principe est d'offrir une surface d'échange importante (surface d'échange de 1,5 à > 2 m²) pour un volume de sang faible (< 100 ml);
- Le générateur d'hémodialyse permet:
 - la réalisation et le contrôle de la circulation extracorporelle,
 - la fabrication du bain de dialyse à partir de l'eau osmosée (voir plus bas),
 - le contrôle du débit et du volume d'ultrafiltrat soustrait au patient;
- L'eau osmosée est obtenue à partir de l'eau de ville, par une chaîne de traitement complexe qui permet d'éliminer:
 - bactéries et toxines,
 - métaux toxiques (aluminium, plomb, etc.),
 - calcium et autres ions.

Clinique

- L'hémodialyse chronique permet, grâce aux 3 séances hebdomadaires:
 - de contrôler les volumes liquidiens en ramenant le patient à un poids idéal théorique – dit « poids sec » – correspondant à un état d'hydratation et une pression artérielle normaux,
 - de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire comme l'urée, la créatinine ou d'autres toxines,
 - de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale (hyperkaliémie, acidose métabolique, hypocalcémie, dysnatrémies);
- Le régime alimentaire des patients hémodialysés comprend:
 - une restriction hydrique de 500 ml + le volume de la diurèse résiduelle,
 - une alimentation peu salée,
 - des apports protéiques de 1,2 g/kg/jour,
 - des apports caloriques de 30 à 35 kcal/kg/jour.

3. La dialyse péritonéale

Généralités

- La dialyse péritonéale est une technique de dialyse:
 - moins utilisée que l'hémodialyse en France (< 10 % des patients),
 - qui permet le traitement à domicile et qui est mieux tolérée au plan hémodynamique que l'hémodialyse,
 - qui a des performances d'épuration moindres que l'hémodialyse (difficultés techniques chez les patients de fort gabarit) et dont la durée d'utilisation chez un patient est limitée à quelques années du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine,
 - moins coûteuse que l'hémodialyse en centre.

■ **Principes**

- La membrane péritonéale permet les échanges en dialyse péritonéale:
 - les transferts diffusifs selon les gradients de concentration transmembranaires permettent la diffusion des molécules dissoutes,
 - l'ultrafiltration est réalisée avec des solutions de dialyse péritonéale de forte osmolarité (glucose hypertonique) ou à pression colloïde élevée (polymère de glucose type amidon). Ceci permet d'obtenir une soustraction nette de liquide, nécessaire chez les patients anuriques.

■ **Réalisation pratique**

- La dialyse péritonéale nécessite:
 - un cathéter de dialyse péritonéale inséré chirurgicalement, l'extrémité étant dans le cul-de-sac de Douglas, l'autre étant tunnélisée dans un trajet sous cutané latéro-ombilical,
 - un système de connexion qui permet d'assurer les échanges de façon aseptique,
 - des poches de dialysat stérile d'un volume d'environ 1,5 à 2,5 litres;
- Les échanges peuvent être réalisés de deux façons:
 - par une technique manuelle permettant 3 à 5 échanges par jour. Une stase de quelques heures (4 en moyenne) permet les échanges diffusifs. Le liquide est ensuite drainé par simple gravité. Le plus souvent 8 à 10 litres d'échanges quotidiens sont nécessaires (technique DPCA ou dialyse péritonéale continue ambulatoire),
 - par une technique automatisée, une machine assurant les échanges la nuit (technique DPA ou dialyse péritonéale automatisée);
- Le choix entre les deux techniques dépend:
 - de la nécessité d'assurer un volume d'échange plus important (patients de fort gabarit),
 - de la nécessité de libérer le patient pendant la journée (patients ayant une activité professionnelle).

■ **Clinique**

- Comme l'hémodialyse, la dialyse péritonéale permet, grâce aux échanges réalisés quotidiennement:
 - de contrôler les volumes liquidiens,
 - de soustraire les différentes molécules à élimination urinaire,
 - de corriger les différentes anomalies électrolytiques induites par l'IRC terminale;
- le régime alimentaire des patients traités par dialyse péritonéale comprend:
 - une restriction hydrique souvent moins sévère qu'en hémodialyse, la diurèse résiduelle étant conservée plus longtemps,
 - une alimentation peu salée,
 - des apports protéiques importants comme en hémodialyse, soit 1,2 g de protéines/kg/jour, avec le problème supplémentaire d'une déperdition protéique liée à la technique,
 - des apports caloriques de 35 kcal/kg/jour.

B. Planification du traitement de suppléance

1. Information du patient

- Les différentes techniques de suppléance de l'IRC, doivent être expliquées au patient au stade d'IRC sévère ou plus tôt, en tenant compte des contraintes médicales, c'est-à-dire de celles qui sont effectivement réalisables chez lui (voir plus loin) :
 - transplantation rénale (donneur vivant ou décédé);
 - hémodialyse;
 - dialyse péritonéale.
- Les conséquences sociales et psychologiques de l'IRC devront être envisagées :
 - prise en charge à 100 % par la sécurité sociale;
 - perspective d'un reclassement professionnel éventuel (travailleurs manuels surtout).

2. Précautions

- Chez tous les patients, il faut préserver le réseau veineux d'un membre supérieur (pas de ponction veineuse ou de perfusion), de préférence le non dominant, dans la perspective d'un traitement éventuel par l'hémodialyse.
- La vaccination contre l'hépatite B :
 - est nécessaire pour tous les patients IRC susceptibles d'être traités par hémodialyse pour protéger du risque d'hépatite B nosocomiale en hémodialyse;
 - est d'autant plus efficace que l'IRC est moins évoluée et doit donc être effectuée dès le stade 3B.

3. Début du traitement de suppléance

Comme indiqué tableau 5, le stade 5 implique d'envisager le début du traitement de suppléance.

La fistule artério-veineuse doit être créée plusieurs mois avant l'échéance de l'IRC terminale, alors que le cathéter de dialyse péritonéale est posé environ quinze jours avant le début du traitement.

L'inscription sur la liste de transplantation rénale peut être réalisée quand le DFG est $\leq 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$.

- Le début de l'utilisation de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale est ensuite une décision qui dépend de :
 - symptômes cliniques :
 - asthénie, altération de la qualité de vie,
 - crampes, insomnie,
 - rétention hydrosodée, hypertension artérielle,
 - nausées, dénutrition et perte de poids;
 - signes biologiques :
 - toxicité urémique majeure (urée et créatinine très élevées),
 - vitesse de dégradation du DFG,
 - troubles électrolytiques et acido-basiques majeurs (hyperkaliémie, acidose, hyperphosphorémie, hypocalcémie).

La dialyse est en général débutée entre 10 et 5 ml/min/1,73 m². L'estimation du DFG n'est en aucun cas le critère de décision unique du début de la dialyse.

Une préparation optimale du début du traitement de suppléance permet de diminuer la morbidité et la mortalité précoce en dialyse. Il faut en particulier éviter le début en urgence de la dialyse, source d'hospitalisation prolongée et de surmortalité.

Fiche flash

I. DÉFINITIONS DE L'IRC

- ❑ Diminution progressive et irréversible du DFG.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'IRCT

- ❑ Incidence: environ 160/million et par an en France – 2 x plus fréquente chez l'homme.
- ❑ Causes les plus fréquentes: Néphropathies vasculaires, diabétiques, glomérulonéphrites.

III. DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

A. Diagnostic de l'IRC

- ❑ Insuffisance rénale diagnostiquée par estimation du DFG (formule MDRD ou CKD EPI).
- ❑ Recherche de signes de néphropathie associée (protéinurie, hématurie...), d'anomalies sur les voies excrétrices (échographie ++).
- ❑ Caractère chronique:
 - insuffisance rénale depuis > 3 mois;
 - taille des reins diminuée;
 - critères biologiques: anémie normochrome, normocytaire, arégénérative, hypocalcémie.

B. Stades de la MRC (cf. tableau 2)

C. Diagnostic étiologique

1. Rechercher un obstacle.
2. Rechercher un syndrome glomérulaire: maladie générale (diabète, amylose, lupus...) + protéinurie > 1 g/j majoritaire en albumine ± hématurie (Biopsie rénale si possible).
3. Rechercher un syndrome interstitiel: antécédents urologiques et/ou infectieux, protéinurie < 1 g/24 h, leucocyturie, acidose, absence d'HTA.
4. Rechercher une néphropathie vasculaire: contexte athéromateux, HTA, syndrome urinaire pauvre (écho-doppler des artères rénales ++).
5. Rechercher une néphropathie héréditaire (polykystose hépato-rénale, syndrome d'Alport).

D. Évaluer et prendre en charge les facteurs de progression

1. Facteurs de progression: protéinurie – HTA.
2. Cibles: protéinurie < 0,5 g/j et PA < 130/80 mmHg si albuminurie ≥ 30 mg/24 h. PA < 140/90 mmHg si albuminurie < 30 mg/24 h.
3. Moyens: blocage du SRA par un IEC – associé à régime restreint en sel (< 6 g NaCl/j) ± diurétiques.
4. Surveillance: clinique (PA) et biologique (créatininémie, K, protéinurie).

5. Autres moyens:

- restriction protidique modérée (0,8 à 1 g/kg/j);
- éviter les épisodes de néphrotoxicité (PCI, médicaments néphrotoxiques...).

E. Rechercher et prendre en charge les facteurs de RCV associés (++)

- HTA, tabagisme, dyslipidémies, diabète, inactivité physique, obésité...

IV. COMPLICATIONS DE L'IRC ET PRISE EN CHARGE**A. Les conséquences cardiovasculaires de l'IRC**

1. HTA volodépendante (fréquente ++).
2. Lésions artérielles accélérées: 50 % des décès liés à infarctus du myocarde ++, AVC, AOMI.
3. Atteinte cardiaque: HVG (HTA, anémie), calcifications valvulaires et coronariennes; cardiopathie urémique (ischémie, toxines urémiques...); péricardite urémique.

B. Les troubles du métabolisme phospho-calcique et osseux

1. Hyperparathyroïdie, précoce.
2. Hypocalcémie, hyperphosphatémie.
3. Acidose métabolique aggravant les lésions osseuses:
 - Maladie osseuse rénale = ostéomalacie (diminution de la formation osseuse 2^{aire} au déficit en vit. D) et ostéite fibreuse (destruction osseuse accélérée 2^{aire} à HPT);
 - Prévention et traitement: vitamine D native, apports calciques, complexants du phosphore, dérivés actifs de la vitamine D en l'absence d'hyperphosphatémie ;
 - Objectifs de traitement: calcémie et phosphatémie normales, PTH modérément augmentée.

C. ACIDOSE MÉTABOLIQUE

- Conséquences: catabolisme protéique musculaire excessif; aggravation des lésions osseuses, risque d'hyperkaliémie.
- Prévention: bicarbonatémie > 22 mmol/L; (bicarbonate de sodium ou eau de Vichy).

D. Les conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles

1. Dénutrition protéino-énergétique: prise en charge diététique indispensable.
2. Hyperuricémie: souvent asymptomatique – Si crise de goutte, doit être traitée.
3. Hyperlipidémie.
4. Modifications des hormones sexuelles.

E. Les conséquences hématologiques de l'IRC

1. Anémie normochrome normocytaire arégénérative:
 - ❑ Traitement: si hémoglobinémie est ≤ 10 g/dl de façon stable;
 - ❑ Corriger une carence martiale (apports en fer *per os*, ou par voie IV pour un coefficient de saturation de la transferrine $> 20\%$ et ferritinémie > 200 ng/ml);
 - ❑ Administration d'érythropoïétine, voie S/C;
 - ❑ Objectif: hémoglobinémie 10 à 12 g/dl;
 - ❑ Indication des transfusions exceptionnelle.
2. Troubles de l'hémostase primaire.
3. Déficit immunitaire.

F. Les troubles hydro-électrolytiques

1. Rétention hydrosodée (HTA volodépendante) d'où éviter:
 - ❑ Apports sodés excessifs (supérieurs à 6 g NaCl/jour)
 - ❑ Apports hydriques excessifs source d'hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie).
2. Risque d'hyperkaliémie favorisée par:
 - ❑ Acidose métabolique;
 - ❑ Prise de médicaments: IEC, ARA2, AINS, diurétiques épargneurs de K^+ ;
 - ❑ Des apports excessifs.

G. Les autres conséquences de l'IRC évoluée

- ❑ Digestives: nausées, vomissements, gastrite et ulcère (IPP).
- ❑ Neuromusculaires: crampes, troubles du sommeil, polynévrites urémiques, encéphalopathie urémique, encéphalopathie hypertensive.

V. LE TRAITEMENT DE SUPPLÉANCE DE LA FONCTION RÉNALE

A. Techniques

- ❑ Transplantation rénale (préparation du donneur éligible, QS).
- ❑ Hémodialyse (création précoce d'un abord vasculaire: fistule artério-veineuse).
- ❑ Dialyse péritonéale.

B. Mise en route du traitement

- ❑ Information (patient et entourage ++), vaccination (anti-hépatite B).
- ❑ Repose sur des critères cliniques (tolérance, qualité de vie, anorexie, surcharge hydrosodée, etc.) et biologiques (toxicité urémique, troubles électrolytiques).
- ❑ Le DFGe est un des éléments de la décision, mais pas le seul.
- ❑ Début en général entre 5 et 10 ml/min/1,73 m² de DFGe.

POUR EN SAVOIR PLUS...

1. Épidémiologie de l'IRC en France

- ▶ Le rapport annuel du réseau épidémiologie information en néphrologie est accessible sur le site de l'agence de la biomédecine :
<http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/rapport-rein-2014.pdf>

2. Prise en charge thérapeutique des maladies rénales chroniques graves

- ▶ Un guide explicitant la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade admis en ALD au titre de l'ALD 19: néphropathie chronique grave est accessible sur le site de la Haute autorité de santé :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald_19_nephropathie.pdf

3. Guide du parcours de soins : Maladie Rénale Chronique de l'adulte, Haute Autorité de Santé 2012.

4. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte, Haute Autorité de Santé 2011.

5. Rapport annuel 2015 : Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie, Agence de la Biomédecine 2015.

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIES RÉNALES CHRONIQUES – ITEM 261

- **Q1.** Quelle(s) est(sont) les données exactes concernant l'insuffisance rénale terminale (IRT) en France ?
- A. L'incidence de l'IRT est de 1200 patients par million d'habitants en métropole
 - B. Il y a aujourd'hui deux fois plus de patients transplantés rénaux que de patients hémodialysés en France
 - C. La prévalence de l'IRT est deux fois plus importante dans les départements d'outre-mer
 - D. En France, la répartition du nombre de patients traités par hémodialyse et par dialyse péritonéale est d'environ 9 pour 1
 - E. L'incidence de l'IRT est d'environ 160 patients par million d'habitants en France
- **Q2.** Quel(s) élément(s) permet(tent) d'orienter vers le caractère chronique d'une insuffisance rénale ?
- A. Une réduction du débit de filtration glomérulaire évoluant depuis au moins 1 mois
 - B. La présence d'une hyperkaliémie associée à une acidose métabolique
 - C. La présence de reins dont la taille est significativement réduite
 - D. La présence d'une anémie normochrome normocytaire et arégénérative au moment du diagnostic
 - E. L'existence depuis plus de 3 mois d'une protéinurie et d'une anomalie du sédiment urinaire
- **Q3.** À partir de quel(s) stade(s) de la maladie rénale chronique apparaissent les désordres biologiques conséquences de la réduction néphronique ?
- A. Le Stade 1
 - B. Le stade 2 (insuffisance rénale légère)
 - C. Le stade 3B (insuffisance rénale modérée à sévère)
 - D. Le stade 4 (insuffisance rénale sévère)
 - E. Le stade 5 (insuffisance rénale terminale)
- **Q4.** Quelle(s) est (sont) la (les) complication(s) habituelle(s) d'une insuffisance rénale chronique sévère ?
- A. Une dénutrition protéino-énergétique
 - B. Une alcalose métabolique
 - C. Une hyperuricémie
 - D. Une anémie régénérative
 - E. Une hypocalcémie favorisée par la diminution de production rénale de $1,25\text{ (OH)}_2$ vitamine D

- **Q5.** Quelle(s) est(sont) la (les) mesure(s) de néphroprotection à mettre en place chez un patient qui présente une insuffisance rénale de stade 3 ?
- A. Contrôle tensionnel optimal avec des cibles de PA < 130/80 mmHg
 - B. Traitement par bloqueurs calciques dans les néphropathies protéinuriques
 - C. Mise en place d'une voie d'abord pour la dialyse
 - D. Traitement par érythropoïétine dès que le taux d'hémoglobine est < 12 g/dL
 - E. Prescrire un régime hypo-protidique entre 0,4 et 0,6 g/kg/j
- **Q6.** Quelles est la démarche à suivre chez un patient de 55 ans atteint de polykystose rénale pris en charge avec une insuffisance rénale sévère (DFG 20mL/min) ?
- A. Proposer d'emblée un bilan pré-transplantation rénale
 - B. Vacciner contre l'hépatite B
 - C. Corriger les anomalies phosphocalciques en prescrivant des chélateurs calciques intestinaux du phosphore
 - D. Corriger l'acidose avec une cible de bicarbonatémie à 27 mmol/L
 - E. Privilégier les diurétiques de l'anse pour traiter l'HTA

Items 317 et 217

ATTEINTES RÉNALES DU MYÉLOME ET AMYLOSE AL

UE 9. Cancérologie. Onco-hématologie

N° 317. Myélome multiple des os

- Diagnostiquer un myélome multiple des os
- Connaître la démarche diagnostique en présence d'une gammopathie monoclonale.

En ce qui concerne le rein :

- savoir diagnostiquer une atteinte rénale au cours du myélome;
- connaître les principales atteintes rénales au cours du myélome;
- argumenter les principes du traitement et de surveillance des atteintes rénales du myélome.

UE 7. Inflammation. Immunopathologie

N° 217. Amylose (atteinte rénale de l'amylose AL)

- Diagnostiquer une amylose de type (AA ou) AL.
- Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

Le myélome est une affection liée à une prolifération plasmocytaire monoclonale. Elle se caractérise par une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse responsable de la synthèse d'une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète. L'atteinte rénale est fréquente au cours du myélome et la persistance d'une insuffisance rénale impacte fortement la survie des patients.

I. LA NÉPHROPATHIE À CYLINDRES MYÉLOMATEUX (NCM) OU TUBULOPATHIE MYÉLOMATEUSE

- La survenue d'une insuffisance rénale est une complication fréquente du myélome, survenant chez environ la moitié des patients au cours de l'évolution de la maladie. Elle est présente chez 30 à 40 % des malades au diagnostic, et jusqu'à 10 % ont d'emblée une insuffisance rénale sévère nécessitant la dialyse.
- La **NCM ou tubulopathie myéomateuse** est la plus fréquente des complications rénales du myélome. Elle est liée à la précipitation intratubulaire de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale (sans surreprésentation d'un isotype particulier de chaîne légère). Elle s'observe plus souvent au cours des myélomes à chaînes légères et des myélomes à IgD.

A. Signes biocliniques

- Le **diagnostic** de NCM se fait le plus souvent au cours de l'exploration d'une **insuffisance rénale aiguë**, volontiers **révélatrice** du myélome.
- Le tableau néphrologique est caractérisé par :
 - une **insuffisance rénale aiguë** souvent sévère et « nue », sans signe d'accompagnement en dehors d'une altération de l'état général ou de douleurs osseuses ;
 - l'absence d'hématurie, d'hypertension artérielle ou d'œdèmes ;
 - une **protéinurie**, souvent de fort débit (supérieure à 2 g/j), constituée essentiellement de chaînes légères d'immunoglobuline ;
 - le dosage pondéral de la protéinurie des 24 heures doit être complété par une **électrophorèse des protides urinaires** qui met en évidence un pic étroit dans la zone des globulines et permet d'évaluer la composition de la protéinurie, l'albuminurie représentant typiquement moins de 10 % des protéines urinaires. La présence d'une albuminurie supérieure à un gramme par jour doit faire remettre en cause le diagnostic et rechercher une atteinte glomérulaire associée (maladie de dépôts de chaînes légères monoclonales de type Randall ou plus rarement amylose AL) ;
- **Les chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines ne sont pas ou mal détectées par les bandelettes urinaires réactives.** La dissociation entre une protéinurie détectée par le dosage pondéral des protéines urinaires et une bandelette réactive négative doit faire évoquer la présence chaînes légères dans les urines.
- **L'immunofixation** des protéines sériques et urinaires est indispensable pour identifier l'immunoglobuline monoclonale sécrétée dans le sérum, confirmer la présence de chaînes légères monoclonales et en préciser l'isotype. Elle doit être complétée par le dosage néphéломétrique des chaînes légères libres sériques qui permet d'orienter rapidement le diagnostic et d'évaluer la réponse au traitement. Le diagnostic de NCM est peu probable si le taux de chaînes légères libres sériques est inférieur à 500 mg/L.
- À ce tableau néphrologique s'ajoutent les signes classiques du myélome symptomatique. La NCM est l'un des éléments définissant le caractère symptomatique du myélome multiple [critères CRAB : C = hypercalcémie ; R = insuffisance rénale ; A = anémie ; B = atteinte osseuse (*bone*)]. Les explorations visant à confirmer le diagnostic de myélome et à évaluer son pronostic (médullogramme montrant une plasmocytose médullaire > 10 %, étude cytogénétique de la moelle osseuse, LDH, albuminémie, bilan osseux) sont à réaliser sans délai.

B. Facteurs favorisant la précipitation des chaînes légères

Chez plus de la moitié des malades atteints de myélome et présentant une insuffisance rénale aiguë, on retrouve un ou plusieurs **facteurs favorisant** la précipitation intratubulaire de chaînes légères. Leur connaissance permet la mise en œuvre de mesures préventives efficaces (tableau 1).

Tableau 1: Facteurs favorisant la précipitation de chaînes légères

- Hypercalcémie
- Déshydratation extracellulaire, quelle qu'en soit la cause (fièvre, diarrhée, vomissements, traitement diurétique...)
- Infections
- Prescription de médicaments néphrotoxiques (aminosides) ou de médicaments modifiant l'hémodynamique rénale (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, chez un patient déshydraté)
- Produits de contraste iodés (rare)

C. Histologie rénale

- La **biopsie rénale ne doit pas être systématique** chez un patient présentant une insuffisance rénale aiguë dans le contexte d'un myélome multiple si l'électrophorèse des protides urinaires montre une protéinurie constituée majoritairement de chaînes légères.
- La **biopsie rénale est indiquée** dans les circonstances suivantes :
 - en cas de **suspicion de dépôts tissulaires de chaînes légères monoclonales** (amylose AL ou maladie de dépôts de chaînes légères de type Randall). Ces maladies sont évoquées devant une **albuminurie supérieure à 1 g/j** et la présence de manifestations extrarénales évocatrices. Il est donc recommandé, en cas de suspicion d'une maladie liée au dépôt d'immunoglobuline monoclonale et notamment d'une amylose, de réaliser dans un premier temps la biopsie d'un tissu facilement accessible (glandes salivaires, graisse péri-ombilicale, muqueuse digestive). Si cette biopsie est négative, la biopsie rénale est alors indiquée;
 - en **l'absence de facteur favorisant** la NCM ou dans les situations pathologiques complexes (administration de produits néphrotoxiques, sepsis...).
- Si elle est réalisée, la biopsie rénale montre (Figure 1)
 - des **cylindres** qui obstruent la lumière des tubes distaux et collecteurs. Ils sont particuliers par leur caractère polychromatophile après coloration au trichrome de Masson, par leur aspect fracturé et par leur association à une réaction giganto-cellulaire de contact;
 - des altérations de l'épithélium tubulaire;
 - souvent une **fibrose interstitielle** plus ou moins importante.

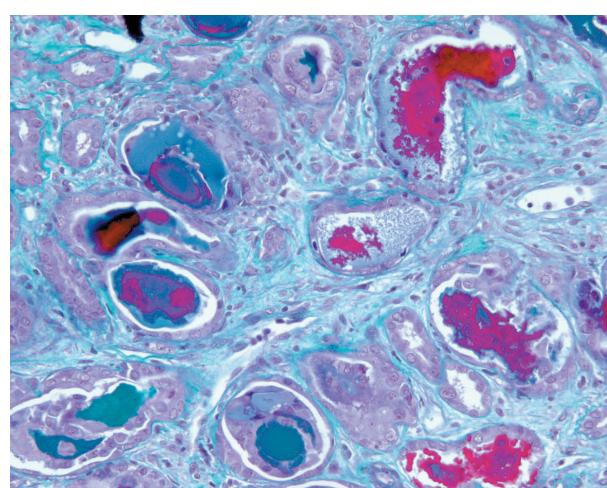


Figure 1. Néphropathie à cylindres myélomateux

L'étude de la biopsie rénale en immunofluorescence montre habituellement la fixation, au niveau des cylindres, de l'anticorps reconnaissant la chaîne légère monoclonale (c'est-à-dire anti-kappa ou anti-lambda).

D. Traitement

- Le traitement de la tubulopathie myélomateuse comporte deux grands volets:
 - d'une part des mesures symptomatiques visant à limiter la précipitation des chaînes légères dans les urines;
 - et d'autre part la réduction rapide de la production des chaînes légères, grâce à la chimiothérapie.
- Les mesures symptomatiques sont une urgence médicale. Pour limiter la précipitation des chaînes légères dans les urines, il faut:
 - rétablir une **volémie normale**;
 - **supprimer tous les facteurs favorisant** (tableau 1);
 - assurer le **maintien d'une diurèse abondante et alcaline** (pH urinaire supérieur à 7 sur tout le nycthémère).

Le maintien d'une diurèse abondante permet de diluer les chaînes légères libres présentes dans les urines. L'alcalinisation des urines permet d'augmenter la solubilité de la protéine de Tamm-Horsfall ou uromoduline (protéine synthétisée par les cellules de la branche large ascendante de Henle se liant aux chaînes légères pour former des cylindres myélomateux).

- La **chimiothérapie** doit être débutée aussi précocement que possible, en tenant compte de l'élimination rénale des médicaments :
 - l'utilisation de **dexaméthasone** à forte dose par voie orale, du fait de son action anti-inflammatoire et de sa rapidité d'action sur la production des chaînes légères monoclonales;
 - associée préférentiellement à un agent qui ne nécessite pas d'adaptation à la fonction rénale : **bortezomib** (action synergique avec la dexaméthasone), **thalidomide**. L'utilisation d'un alkylant est possible : le cyclophosphamide doit être préféré au melphalan dont la dose est à adapter à la fonction rénale;
 - après l'obtention d'une rémission hématologique par le traitement « conventionnel » un traitement intensif par **melphalan haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** est envisageable chez les patients jeunes et dont l'insuffisance rénale a régressé;
 - la surveillance de la réponse au traitement repose sur l'évaluation du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques et **le dosage des chaînes légères libres sériques** par néphéломétrie.

Au traitement de la tubulopathie myélomateuse s'ajoute le traitement symptomatique de l'insuffisance rénale. **L'hémodialyse en urgence** est indiquée devant une insuffisance rénale aiguë mal tolérée. L'utilisation de membranes de dialyse de très haute perméabilité, qui permettent d'épurer rapidement les chaînes légères libres circulantes, pourrait améliorer le pronostic rénal. Chez les malades évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, le recours à la dialyse chronique doit être envisagé.

E. Évolution - Pronostic

Le pronostic des patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale grave s'est nettement amélioré au cours des dernières années même si l'insuffisance rénale contribue à diminuer l'espérance de vie. La persistance d'une insuffisance rénale chronique, a fortiori terminale, demeure cependant un facteur pronostique péjoratif majeur. Pour ce qui est du **pronostic rénal**, une amélioration significative de la fonction rénale est observée **dans 60 % des cas** environ. Elle peut être lente, retardée de plusieurs mois. Elle dépend essentiellement de l'obtention rapide d'une réponse hématologique avec le traitement (appréciée au mieux par la réduction de la concentration sérique des chaînes légères libres), et de la sévérité de l'atteinte rénale initiale.

II. LE SYNDROME DE FANCONI ASSOCIÉ AUX CHAÎNES LÉGÈRES MONOCLONALES

Le syndrome de Fanconi est caractérisé par des anomalies des transports tubulaires proximaux. Si, au cours de l'évolution du myélome, des signes discrets de dysfonctionnement du tube proximal peuvent souvent être détectés, l'existence d'un syndrome de Fanconi associé à un myélome symptomatique est rare.

- Les signes caractéristiques du syndrome de Fanconi sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2: **Syndrome de Fanconi**

- Glycosurie normoglycémique
- Hypouricémie par fuite urinaire
- Diabète phosphaté source d'ostéomalacie à long terme
- Amino-acidurie généralisée
- Acidose métabolique tubulaire proximale (type 2)
- Hypokaliémie avec kaliurèse inadaptée
- Insuffisance rénale lentement progressive dans un cas sur deux

- La découverte d'un syndrome de Fanconi même incomplet chez un adulte doit faire rechercher une **prolifération plasmocytaire associée**: gammopathie monoclonale isolée (le plus souvent kappa) ou myélome, habituellement de faible masse tumorale. Les douleurs osseuses secondaires à l'ostéomalacie par fuite urinaire de phosphate et l'existence d'une insuffisance rénale chronique lentement évolutive sont les modes de découverte habituels du syndrome de Fanconi.
- Le syndrome de Fanconi révèle habituellement la prolifération plasmocytaire ou précède sa découverte de plusieurs mois ou années.
- Les lésions histologiques affectent essentiellement les cellules tubulaires proximales, site de réabsorption des chaînes légères et de leur dégradation dans les lysosomes. Dans la majorité des cas, le diagnostic histologique est porté devant la mise en évidence de cristaux faits de chaînes légères (le plus souvent kappa) dans le compartiment endo-lysosomal des cellules tubulaires proximales. Le traitement repose sur des mesures symptomatiques (supplémentation en phosphore et vitamine D, correction de l'acidose métabolique) et la chimiothérapie ciblant le clone plasmocytaire sous-jacent.

III. L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË FONCTIONNELLE

L'**hypercalcémie aiguë** qui accompagne volontiers les myélomes avec atteinte osseuse sévère peut entraîner un syndrome polyuro-polydipsique sévère, susceptible de se compliquer d'une déshydratation extracellulaire et d'une hypovolémie. Cette hypovolémie peut se compliquer d'une **insuffisance rénale fonctionnelle** parfois révélatrice du myélome.

La correction de la déshydratation extracellulaire et de l'hypercalcémie entraîne le retour à la normale de la fonction rénale.

IV. L'AMYLOSE AL (ITEM 217)

Dans moins de 20 % des cas, le myélome est associé à une **amylose dite AL** (pour *Amyloidosis Light-chain*). Dans la majorité des cas, l'amylose AL complique une gammopathie monoclonale dite «benigne» (MGUS : *monoclonal gammopathy of unknown significance*). L'**amylose AL** se caractérise par le dépôt extracellulaire d'un matériel protéique composé de

chaînes légères monoclonales (le plus souvent **lambda**) et d'autres protéines (**composant amyloïde P**), organisé en feuillets β -plissés formant des fibrilles. Il s'agit le plus souvent d'une maladie multi-systémique, pouvant toucher tous les organes à l'exception du cerveau. L'augmentation progressive des dépôts modifie la structure et la fonction des organes atteints, donnant, suivant les cas, une cardiopathie restrictive, un syndrome néphrotique, une atteinte digestive, hépatique, neurologique, articulaire, musculaire ou cutanée.

Il existe également des formes localisées d'amylose AL (sphère ORL, poumons, voies urinaires notamment), liées au dépôt de chaînes légères monoclonales près de leur lieu de synthèse par un clone focal de cellules plasmocytaires ou lymphomateuses. L'évolution vers une amylose systémique est exceptionnelle et le pronostic généralement favorable.

A. Épidémiologie

L'amylose AL systémique est une maladie rare dont l'incidence est estimée entre 6 et 10 cas par million d'habitants et par an. Comme dans le myélome, il existe une prédominance masculine modérée et l'âge moyen au diagnostic est proche de 65 ans.

B. Manifestations cliniques

Le diagnostic d'amylose AL est souvent retardé du fait des symptômes parfois très divers et souvent peu spécifiques. Il doit cependant être effectué précocement, car sans traitement, la médiane de survie ne dépasse pas 12 mois.

L'atteinte rénale est la plus fréquente des manifestations de l'amylose AL (environ 70 % des patients). Souvent révélatrice, elle se manifeste généralement par une protéinurie volontiers de rang néphrotique associé à différents signes récapitulés dans le tableau 3.

Tableau 3 : **Signes rénaux de l'amylose AL**

- Protéinurie (composée en majorité d'albumine), généralement abondante, avec dans un tiers des cas environ un syndrome néphrotique
- Insuffisance rénale dans environ la moitié des cas
- Augmentation de taille des reins
- Absence d'hématurie
- Absence d'HTA

■ **L'atteinte cardiaque constitue le facteur pronostique majeur.** Elle est présente chez 60 % des patients au moment du diagnostic. Il s'agit d'une cardiomyopathie hypertrophique restrictive, se manifestant initialement par une asthénie et une dyspnée d'effort croissante. Elle évolue vers une insuffisance cardiaque restrictive avec adiastolie. Elle s'accompagne d'anomalies de la conduction et de troubles du rythme auriculaire et ventriculaire qui doivent être recherchés par holter rythmique. Le diagnostic repose sur l'association de signes électrocardiographiques caractéristiques, microvoltage prédominant sur les dérivations périphériques et ondes Q de pseudonécrose dans les dérivations précordiales, et échographiques. Celles-ci se caractérisent typiquement par un aspect brillant, granité du muscle cardiaque et une hypertrophie concentrique des parois (septum interventriculaire), associé à une péricardite et à une dilatation de l'oreillette gauche. Le diagnostic précoce de l'atteinte cardiaque est possible grâce à des techniques sensibles, telles que l'étude de la déformation longitudinale du cœur (2D strain) et l'IRM cardiaque. La mesure des concentrations sériques de troponine et du peptide natriurétique B (BNP) ou de la fraction N terminale de la prohormone (NT-proBNP) permet d'évaluer la gravité et d'établir un score pronostique. Les dépôts amyloïdes intéressent parfois les artères coronaires, se manifestant par des symptômes d'insuffisance coronarienne ou un infarctus myocardique.

- **L'atteinte du tractus gastro-intestinal** est mise en évidence dans plus de 80 % des biopsies de muqueuse gastrique ou rectale. Souvent asymptomatique, elle peut se traduire par des troubles de la motilité digestive (parfois aggravés par une neuropathie autonome), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. Une macroglossie est présente dans 15 % des cas, parfois suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes.
- L'hépatomégalie est un symptôme initial dans 30 % des cas, fréquemment associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines et des gammaGT, sans ictere et sans symptômes d'insuffisance hépatocellulaire. Il existe une forme rare d'atteinte hépatique avec ictere cholestatique de pronostic extrêmement sévère.
- Lorsqu'elle est massive l'infiltration de la rate s'accompagne de signes d'hyposplénisme sur le frottis sanguin (corps de Howell-Joly) et peut être responsable d'une hyperplaquetose.
- L'atteinte pulmonaire est responsable d'une pneumopathie interstitielle, souvent associée à une atteinte cardiaque. Elle peut entraîner une insuffisance respiratoire rapidement progressive. Il existe des formes nodulaires isolées souvent asymptomatiques correspondant à des amyloses AL localisées sans évolution systémique.
- **L'atteinte neurologique** est présente chez environ 20 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice douloureuse, touchant en premier la sensibilité thermo-algique, d'aggravation progressive et ressemblant à la neuropathie diabétique. L'association à un syndrome du canal carpien est fréquente. Une neuropathie autonome responsable d'hypotension orthostatique souvent extrêmement invalidante, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impuissance. Elle peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique.
- L'atteinte cutanée prend la forme d'écchymoses, de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc, plus rarement de lésions bulleuses. Le purpura périoculaire est fréquent et très évocateur du diagnostic d'amylose AL systémique.
- **Les manifestations articulaires** sont marquées par l'installation progressive d'une polyarthropathie bilatérale et symétrique intéressant poignets, doigts, épaules et genoux. Des déformations digitales par infiltration des gaines tendineuses et la présence de nodosités sous-cutanées périarticulaires, responsables au niveau des épaules de l'aspect en « épaulette », sont évocatrices.
- **L'infiltration des ceintures musculaires**, qui est communément associée à une cardiopathie amyloïde, se traduit par une hypertrophie d'allure « pseudo-athlétique » d'installation progressive.
- **L'infiltration de la muqueuse buccale** entraîne une sécheresse buccale et une modification du goût pouvant aller jusqu'à l'agueuse complète, entraînant alors une limitation de l'alimentation et un amaigrissement.
- **L'atteinte des glandes endocrines** peut se manifester par un goitre, une insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne.
- L'amylose AL est associée à un risque de **complications hémorragiques** potentiellement graves, secondaires à l'infiltration vasculaire, à un déficit en facteur X (plus rarement V ou IX) ou encore à une fibrinolyse accrue.

C. Caractéristiques immuno-hématologiques

- **Les fibrilles d'amylose AL** sont constituées de **chaînes légères libres** monoclonales (ou beaucoup plus rarement de chaînes lourdes: amylose AH) produites par une population monoclonale de cellules B. Cette population est dans environ 90 % des cas plasmocytaire, avec une infiltration médullaire faible (en moyenne 7 %), correspondant aux critères de gammopathie monoclonale dite « bénigne ». L'association à un myélome symptomatique au diagnostic ou l'évolution vers un myélome symptomatique

au cours de la maladie est rare. Le pronostic est bien davantage dominé par le type et l'importance des atteintes d'organe, en particulier cardiaque, que par la nature de la prolifération responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes. L'hémopathie sous-jacente peut également être une maladie de Waldenström ou un lymphome non hodgkinien B, l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale étant alors souvent une IgM. La majorité des patients avec une amylose AL ont un excès de chaînes légères libres sériques (d'isotype lambda dans 2 cas sur 3), associé ou non à une immunoglobuline monoclonale complète.

- Il est important de caractériser au mieux la prolifération monoclonale B responsable de la production des chaînes légères amyloïdogènes : myélogramme et radiographies osseuses si la prolifération est plasmocytaire, ou plus rarement biopsie ganglionnaire et/ou médullaire, imagerie si la prolifération est de nature lymphomateuse. Les examens immunochimiques (électrophorèse sérique et urinaire, immunofixation sérique et urinaire, dosage des chaînes légères libres sériques) sont nécessaires pour identifier et mesurer la protéine monoclonale. Le dosage des chaînes légères libres sériques par néphéломétrie à l'aide d'anticorps reconnaissant uniquement les chaînes légères non liées aux chaînes lourdes est l'examen le plus important, puisqu'il permet une quantification précise du taux de la chaîne légère monoclonale qui va permettre de mesurer l'efficacité du traitement.

D. Diagnostic histologique

- L'étape initiale du diagnostic d'amylose AL repose sur la mise en évidence de la présence de **dépôts extracellulaires amorphes colorés par le Rouge Congo avec dichroïsme et biréfringence jaune-vert caractéristiques en lumière polarisée**. Les prélèvements biopsiques peuvent concerner un organe cliniquement atteint, ou un tissu plus facilement accessible, tel que **glandes salivaires accessoires ou graisse sous-cutanée**, ce qui limite le risque d'accident hémorragique.

+ Cette première étape doit obligatoirement être suivie d'explorations visant à préciser la nature des dépôts amyloïdes, de façon à ne pas traiter une amylose non immunoglobulinique par chimiothérapie. En effet, la présence d'une immunoglobuline monoclonale circulante ou urinaire ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'amylose AL, du fait de la fréquence des gammopathies monoclonales de signification indéterminée chez les sujets de plus de 60 ans.

- La caractérisation des dépôts repose essentiellement sur **l'étude en immunofluorescence de fragments congelés**, à l'aide d'anticorps anti-CL kappa et lambda, dont le rendement est supérieur à celui de l'immunohistochimie sur coupes incluses en paraffine. En cas de doute diagnostique, l'analyse histologique en microscopie ou immuno-microscopie électronique, les études génétiques à la recherche d'une mutation amyloïdogène (transthrétine, chaîne alpha du fibrinogène, apolipoprotéine A1...), et la caractérisation des protéines amyloïdes déposées par spectrométrie de masse, doivent être mises en œuvre.
- **La biopsie rénale ne doit pas être réalisée systématiquement** si le diagnostic a été porté par la biopsie d'un tissu plus accessible (glandes salivaires, graisse abdominale...). Elle s'avère parfois nécessaire et permet alors la mise en évidence et le typage des dépôts dans plus de 90 % des cas. Dans le rein, les **dépôts amyloïdes** peuvent intéresser toutes les structures, mais ils prédominent habituellement dans les glomérules (Figure 2). Localisés initialement au niveau du mésangium, ils oblitèrent progressivement l'ensemble du floculus. Il faut noter qu'il n'y a pas de corrélation entre le débit de protéinurie et l'abondance des dépôts. L'étude en immunofluorescence montre dans la majorité des cas la fixation, au niveau des dépôts, de l'anticorps reconnaissant la **chaîne légère monoclonale (le plus souvent lambda)**.

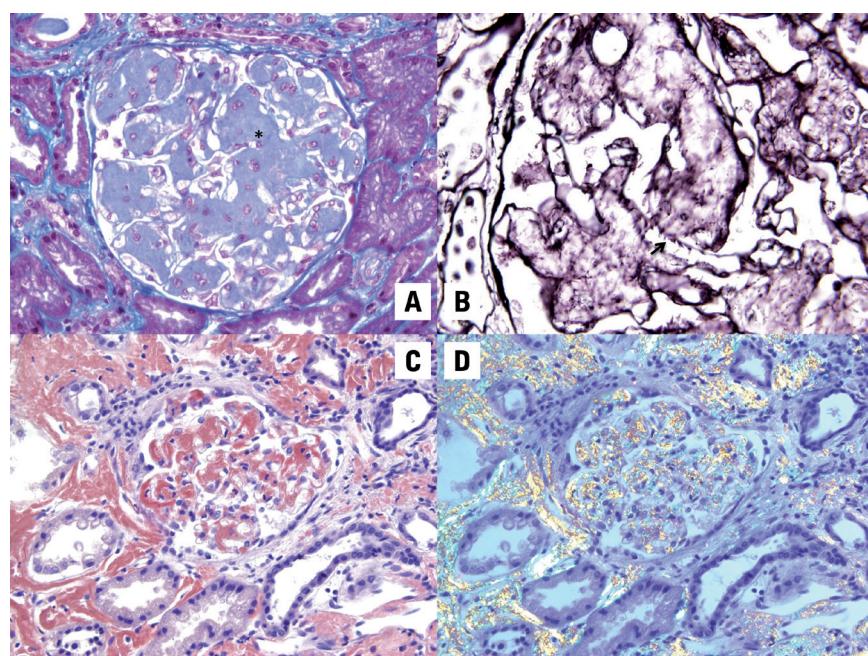


Figure 2. Amylose AL rénale

- A. Amylose glomérulaire de type AL avec présence de dépôts mésangiaux (*) amorphes anhistes de couleur bleu « ciel d'orage » au trichrome bleu de Masson (x 400)
- B. Dépôts amyloïdes extramembraneux (versant externe de la MBG): images en « feu d'herbe » ou « balai-brosse » (→)(Coloration argentique x 1000)
- C. Distribution mésangiale et interstitielle des dépôts amyloïdes colorés en rouge (Rouge Congo x 200)
- D. Dépôts amyloïdes mésangiaux et interstitiels biréfringents et dichroïques jaune-vert en lumière polarisée (Rouge Congo x 200 en lumière polarisée)

E. Pronostic, évolution et traitement

- C'est le nombre et la sévérité des atteintes viscérales, en particulier **cardiaque**, et non la prolifération plasmocytaire sous-jacente, qui conditionnent le pronostic. La médiane de survie sans traitement efficace de l'ensemble des patients est de l'ordre de 12 mois, et de 5 mois en cas d'atteinte cardiaque symptomatique. **L'atteinte cardiaque** est la principale cause de décès, par trouble du rythme ou de la conduction ou par **insuffisance cardiaque** réfractaire.
- Un diagnostic et un traitement précoces sont donc essentiels. Le but du traitement est de réduire à un taux minimum le taux sérique de la protéine monoclonale responsable des dépôts. Il existe un équilibre entre la formation des dépôts d'amylose et leur élimination par l'organisme. La diminution du taux sérique de la protéine amyloïdogène grâce au traitement déplace l'équilibre vers l'élimination des dépôts permettant à terme leur régression, souvent après un délai prolongé.
- **Le traitement est celui de la prolifération plasmocytaire, lympho-plasmocytaire** ou lymphocytaire sous-jacente, responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les leucémies lymphoïdes chroniques (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés, en tenant compte de leur toxicité potentielle et des organes atteints.
- La réponse clinique étant souvent lente, **l'efficacité du traitement est régulièrement évaluée par le dosage des chaînes légères sériques** et le traitement modifié chez les non-répondeurs d'autant plus rapidement que la maladie est sévère. La chimiothérapie vise à obtenir une réduction rapide et importante de la concentration sérique de la chaîne légère pathogène, et si possible sa normalisation. Le suivi des marqueurs d'atteinte cardiaque (**troponine et NT-pro BNP**) est utile pour l'évaluation du pronostic.

- La stratégie utilisée actuellement en France (hors programme ECN) pour les amyloses non IgM repose sur une **chimiothérapie classique (melphalan – dexaméthasone)** en première intention, en l'absence d'atteinte cardiaque. Les nouvelles molécules, notamment le **bortezomib** apparaissent très efficaces et doivent être mises en œuvre d'emblée chez les patients les plus graves (cardiopathie amyloïde).

V. MALADIE DES DÉPÔTS D'IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES (SYNDROME DE RANDALL)

La maladie des dépôts de chaînes d'immunoglobulines monoclonales (ou **MIDD** pour « *monoclonal immunoglobulin deposition disease* ») désigne les affections comportant des **dépôts non amyloïdes** d'immunoglobulines monoclonales, généralement des chaînes légères isolées (LCDD), plus exceptionnellement des chaînes lourdes isolées (HCDD), ou une association de chaînes légères et de chaînes lourdes (LHCDD).

A. Signes cliniques et biologiques de la LCDD

- L'atteinte rénale est **constante** et souvent révélatrice. Elle se traduit:
 - par une insuffisance rénale de sévérité variable;
 - et une protéinurie de débit variable, souvent de rang néphrotique;
 - plus rarement, une hématurie microscopique et/ou une hypertension artérielle.
- La LCDD est une maladie systémique. Les atteintes extrarénales, présentes chez environ 30 % des patients sont surtout hépatiques, cardiaques et neurologiques. Elles sont souvent moins symptomatiques qu'au cours de l'amylose AL.
- La LCDD peut s'observer au cours de proliférations plasmocytaires de faible masse, ou d'un myélome multiple symptomatique (un cas sur 2), souvent alors associée à une NCM.

B. Histologie rénale

- Le diagnostic de LCDD repose sur la mise en évidence, en immunofluorescence, de dépôts monotypiques de chaînes légères d'immunoglobulines, le plus souvent **kappa**, sur les membranes basales et dans le mésangium.
- L'atteinte tubulaire est constante, caractérisée par un épaississement des membranes basales tubulaires. Les lésions glomérulaires sont plus hétérogènes et parfois réalisent une véritable glomérulosclérose nodulaire (diagnostic différentiel du diabète). Ces dépôts ne prennent pas les colorations de l'amylose.

C. Évolution et traitement

Le pronostic rénal et vital des patients est sombre sans traitement avec souvent une évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement associe les mesures symptomatiques habituelles (bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone) à la suppression de la production de l'Ig monoclonalement néphrotoxique par une chimiothérapie adaptée à la prolifération sous jacente (le plus souvent plasmocytaire) qui doit être introduite précocement dans l'évolution de la maladie. L'efficacité du traitement est évaluée par la réponse hématologique, basée sur la réduction des concentrations de la chaîne légère monoclonalement impliquée (le plus souvent kappa). Les protocoles à base d'inhibiteur du protéasome (bortezomib) ou le traitement intensif suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en induisant des taux élevés de réponse hématologique, apparaissent remarquablement efficaces, avec un pronostic rénal et une survie prolongée des patients.

Fiche flash

- Environ 50 % des patients atteints de myélome ont ou auront une atteinte rénale.
- Le pronostic de la maladie est plus sombre en cas d'insuffisance rénale.
- La biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire pour faire le diagnostic étiologique de ces atteintes.
- Le traitement doit souvent tenir compte de la fonction rénale de ces patients.
- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est fréquente en cas d'hypercalcémie.
- S'il existe une protéinurie importante l'électrophorèse des protéines urinaires doit être faite pour déterminer la proportion d'albumine qu'elle contient pour orienter soit vers une NCM compliquant un myélome de forte masse tumorale (majorité de chaînes légères), soit vers une atteinte glomérulaire (majorité d'albumine) qui doit alors faire discuter la biopsie rénale

Schématiquement, 3 tableaux d'atteintes rénales spécifiques peuvent être individualisés chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale :

A. Insuffisance rénale aiguë avec protéinurie faite de chaînes légères d'immunoglobuline

- Néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) (ou tubulopathie myélomateuse):
- Toujours associée à un myélome de forte masse (c'est un des critères CRAB définissant le myélome symptomatique). Il s'agit d'un myélome à chaînes légères dans 50 % des cas
- Complication rénale du myélome la plus fréquente:
 - Présentation : insuffisance rénale aiguë souvent sévère, secondaire à la précipitation de chaînes légères d'immunoglobuline dans la lumière des tubules rénaux associée à une protéinurie abondante faite presque exclusivement de chaînes légères kappa ou lambda (albuminurie : < 10 % des protéines urinaires en électrophorèse);
 - Facteurs de risque : déshydratation extracellulaire (troubles digestifs, diurétiques), hypercalcémie, AINS;
 - Traitement préventif : assurer une diurèse alcaline, abondante, et éviter d'utiliser des produits néphrotoxiques ou modifiant l'hémodynamique glomérulaire (AINS).

B. Protéinurie glomérulaire, constituée principalement d'albumine

- **L'amylose AL :**
 - Associée le plus souvent à une gammapathie monoclonale « bénigne », rarement à un myélome symptomatique
 - Présentation : syndrome néphrotique, souvent intense, associé à une hypotension artérielle et souvent à une cardiopathie hypertrophique (impact pronostique majeur);
 - Diagnostic : biopsie des glandes salivaires, de la graisse abdominale ou du rein. Dépôts rouge Congo positifs, constitués majoritairement de chaîne légère lambda
- **La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales, rare :**
 - Présentation : parfois syndrome néphrotique et insuffisance rénale rapidement évolutive. Atteintes hépatique et cardiaque rarement symptomatiques.
 - Diagnostic : biopsie rénale, dépôts linéaires de chaînes légères (le plus souvent kappa) sur les membranes basales tubulaires et glomérulaires

C. Syndrome de Fanconi (Tubulopathie proximale)

- Associé typiquement à une prolifération plasmocytaire de faible masse. Il est lié à la précipitation, sous forme de cristaux, de chaînes légères kappa dans les cellules proximales.
- Présentation : hypophosphatémie (responsable d'ostéomalacie), hypouricémie par fuite urinaire, acidose métabolique, glycosurie en l'absence de diabète et insuffisance rénale chronique lentement évolutive.

ATTEINTES RÉNALES DU MYÉLOME ET AMYLOSE AL ITEMS 317 ET 217

- **Q1.** Au cours de l'amylose AL :
- A. La protéinurie est souvent de rang néphrotique
 - B. L'hématurie microscopique est importante
 - C. La présence d'une HTA sévère est souvent présente d'emblée
 - D. La taille des reins peut être augmentée
 - E. La biopsie rénale est indispensable au diagnostic d'amylose rénale
- **Q2.** Parmi les signes histologiques rénaux suivants, lequel(lesquels) est(sont) observé(s) au cours d'une amylose AL ?
- A. Prolifération extra-capillaire au niveau des glomérules
 - B. Présence de cylindres protéiques dans les lumières des capillaires glomérulaires
 - C. Dépôts glomérulaires biréfringents en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo
 - D. Dépôts d'IgG et de C3 au sein de la membrane basale glomérulaire
 - E. Fixation de la chaîne légère monoclonale au sein des dépôts
- **Q3.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant la néphropathie à cylindres myélomateux ?
- A. Elle est la plus fréquente des complications rénales du myélome
 - B. L'immunoglobuline monoclonale entière précipite et entraîne une obstruction tubulaire
 - C. Le tableau clinique est celui d'un syndrome néphrotique
 - D. La protéinurie peut être quantifiée à 5 g/L
 - E. Les chaînes légères d'immunoglobulines urinaires ne sont pas détectées par les bandlettes
- **Q4.** Au cours d'une tubulopathie myélomateuse, quel(s) est(sont) le(les) facteur(s) favorisant la précipitation des chaînes légères dans les tubules ?
- A. La déshydratation extracellulaire
 - B. L'hyperkaliémie
 - C. L'hypercalcémie
 - D. Les produits de contraste iodés
 - E. Les AINS
- **Q5.** Chez un patient atteint de myélome, quel(s) est(sont) le(les) signe(s) biologique(s) qui vont vous faire évoquer un syndrome de Fanconi ?
- A. Glycosurie normoglycémique
 - B. Hyperuricémie
 - C. Acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal
 - D. Hypophosphatémie
 - E. Hypokaliémie avec kaliurèse < 20 mmol/L

Item 263

POLYKYSTOSE RÉNALE

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 263. Polykystose rénale.

OBJECTIFS

- Diagnostiquer la polykystose rénale autosomique dominante.
- Connaître les complications de la polykystose rénale.

- ➔ Savoir faire l'enquête familiale, décrire le mode de transmission et donner les informations au patient et à sa famille.
- ➔ Argumenter le traitement.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE. GÉNÉTIQUE

- La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une **maladie héréditaire** fréquente : prévalence **1/1 000** dans la population générale.
- C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires : elle est la cause de 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales.
- La transmission de la maladie se fait sur le mode **autosomique dominant**. Le risque qu'un parent atteint transmette la maladie est donc de 50 % pour chacun de ses enfants, quel que soit le sexe de celui-ci. Au sein d'une famille atteinte de PKRAD, un sujet non atteint ne transmet pas la maladie.
- La PKRAD est **génétiquement hétérogène** : deux gènes sont impliqués dans la grande majorité des cas, **PKD₁** et **PKD₂**. Les mutations sont « privées ». Environ 5 % des patients ont une mutation *de novo*, *c'est-à-dire non transmise par un parent*.
- Le tableau 1 résume les principales caractéristiques associées aux mutations des gènes **PKD₁** et **PKD₂**. La maladie est semblable quel que soit le gène muté, à une exception près, l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale, qui est de 15 ans plus tardif dans les familles liées à **PKD₂**.

Tableau 1 : Caractéristiques des gènes PKD₁ et PKD₂

	PKD ₁	PKD ₂
Localisation	Chromosome 16	Chromosome 4
Fréquence	85 %	15 %
Protéine mutée	Polycystine 1	Polycystine 2
Fonction(s) possible(s) de la protéine	Mécano-récepteur Interaction avec la matrice extracellulaire	Homologie avec un canal calcique
Âge moyen de l'IRT*	54 ans	69 ans

* IRT : insuffisance rénale terminale

II. CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

A. Circonstances amenant à poser le diagnostic

- Le plus souvent chez un adulte jeune, pour l'un des motifs suivants :
 - **Bilan d'HTA** ;
 - **Complications rénales** :
 - gros rein bilatéral,
 - douleurs ou pesanteur lombaires,
 - hématurie macroscopique,
 - colique néphrétique,
 - infection d'un kyste,
 - insuffisance rénale ;
 - **découverte à l'échographie de kystes rénaux** :
 - fortuitement,
 - ou lors d'une enquête familiale ;
 - parfois **manifestation extrarénale** (kystes hépatiques par exemple).

B. Critères diagnostiques

- Le diagnostic repose généralement sur :
 - **l'histoire familiale** (maladie rénale kystique chez un apparenté du propositus) ;
 - **et l'échographie abdominale**.
 - elle montre typiquement deux gros reins dont les contours sont déformés par des kystes multiples et bilatéraux, et souvent une polykystose hépatique (présente chez 30-70 % des patients) ;
 - le nombre et la taille des kystes augmentent avec l'âge : chez l'enfant et l'adulte jeune, le diagnostic peut être incertain si les kystes sont très peu nombreux ou de petite taille, et des critères de diagnostic échographique ont été validés pour établir le diagnostic de PKRAD ou exclure la maladie dans le cadre d'une enquête familiale chez les apparentés d'un sujet atteint (donc des individus « à risque » d'avoir hérité la mutation déterminant la maladie) (tableau 2). Une échographie normale avant l'âge de 40 ans n'exclut donc pas le diagnostic.

Tableau 2 : Critères diagnostiques de polykystose rénale autosomique dominante à l'échographie chez les apparentés d'un sujet atteint

Âge	Données de l'échographie chez un individu à risque de PKRAD	Signification
15-39 ans	≥ 3 kystes rénaux (uni ou bilatéraux)	PKRAD (1 ou 2)
≥ 40-59 ans	≥ 2 kystes rénaux dans chaque rein	PKRAD (1 ou 2)
> 60 ans	> 4 kystes dans chaque rein	PKRAD (1 ou 2)

N.B. : Entre 30 et 39 ans, l'absence de kyste exclut l'existence de la maladie à 99 %. Après l'âge de 40 ans, le constat de 0-1 kyste exclut la maladie.

- Le scanner a une sensibilité supérieure à celle de l'échographie. La figure 1 montre un aspect tomodensitométrique typique.
- Dans tous les cas, un arbre généalogique complet et détaillé est indispensable.
- Il n'est pas actuellement indiqué d'identifier la mutation génétique dans les familles, sauf cas particulier (doute diagnostique en l'absence d'histoire familiale, ou présentation atypique).

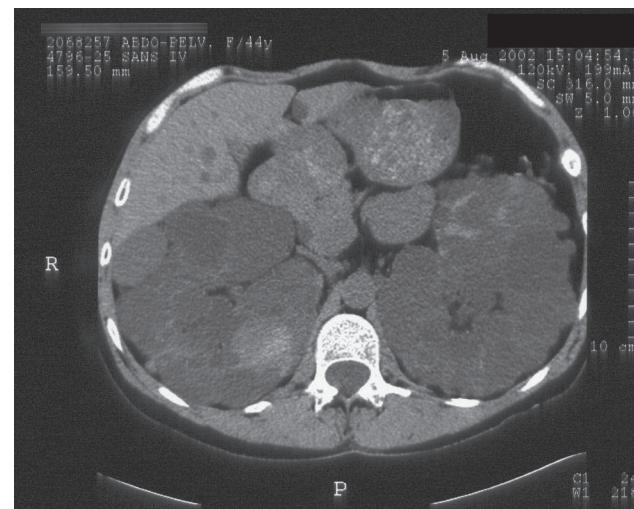


Figure 1. Polykystose rénale autosomique dominante : tomodensitométrie rénale.

Noter l'augmentation de taille des reins et la déformation de leurs contours, et dans le foie, quelques kystes de petite taille.

III. ATTEINTE RÉNALE DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

- L'atteinte rénale est secondaire au développement progressif de **multiples kystes** dans les deux reins, responsables d'une compression et d'une fibrose progressive du parenchyme rénal non-kystique. Les kystes sont développés aux dépens de n'importe quel segment des tubules rénaux : la PKRAD est par conséquent une néphropathie tubulo-interstitielle chronique. Chaque kyste est une cavité liquide bordée d'un épithélium dérivé des cellules tubulaires rénales. La croissance des kystes résulte d'une prolifération des cellules bordant les kystes, et d'une sécrétion de fluide par ces mêmes cellules. Ces kystes peuvent être responsables de pesanteurs lombaires et abdominales particulièrement invalidantes pour les patients.
- La PKRAD se caractérise en général par une période de 2 à 4 décennies sans anomalie clinique rénale perceptible.

■ **L'insuffisance rénale chronique** est la complication sévère la plus fréquente au cours de la PKRAD. L'évolution de la fonction rénale dans la PKRAD est hétérogène d'une famille à l'autre, mais aussi au sein d'une même famille (hétérogénéité phénotypique). Une fois l'insuffisance rénale apparue, le déclin annuel du débit de filtration glomérulaire est de -2 à -5 ml/min. **L'âge habituel de l'insuffisance rénale terminale** se situe entre 50 et 70 ans. Le pronostic rénal de la PKRAD est principalement lié au gène muté (tableau 4), au type de mutation (caractère tronquant ou non tronquant) et au **volume des reins**. Le volume total des reins reflète le volume kystique et permet de prédire le risque d'apparition et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. Le volume rénal peut être mesuré par TDM ou IRM. Le volume rénal total normal est d'environ 300 ml, il peut atteindre 6-7 litres dans les formes les plus marquées.

■ Les autres complications rénales sont fréquentes :

- douleurs lombaires : en l'absence de fièvre, il peut s'agir :
 - d'une **hémorragie intrakystique** (avec distension brutale d'un kyste),
 - ou d'une **migration lithiasique**.

Le **scanner** peut être nécessaire pour distinguer l'une et l'autre ; le calcul peut être constitué d'acide urique (densité : 500 UH environ) ou d'oxalate de calcium (densité : 1 000-1 500 UH) :

- **hématurie macroscopique** associée à des douleurs lombaires : en l'absence de fièvre, il s'agit le plus souvent d'une hémorragie intra-kystique avec rupture secondaire dans la voie urinaire excrétrice ; plus rarement d'une migration lithiasique ;
- **infection du rein** : toute fièvre d'origine incertaine au cours de la PKRAD justifie un ECBU et doit faire considérer la possibilité d'une infection rénale. Les signes sont résumés dans le tableau 3 ; il peut s'agir :
 - d'une pyélonéphrite ascendante,
 - ou d'une infection intrakystique, qui est l'équivalent d'un abcès du rein. Dans ce dernier cas, l'urine est souvent stérile, et la ponction du kyste infecté peut être nécessaire si fièvre et douleurs persistent plus d'une semaine sous antibiothérapie probabiliste, afin d'identifier le germe responsable. Le PET-scan est utile pour confirmer le diagnostic et localiser le kyste infecté.

Le traitement des infections du haut appareil urinaire repose dans tous les cas sur l'usage d'un antibiotique ayant une bonne diffusion intrakystique (fluoroquinolone ou triméthoprime-sulfamétoxazole) poursuivi trois à quatre semaines. Une bithérapie est nécessaire initialement en cas d'infection intra-kystique.

Tableau 3 : Infection d'un kyste rénal dans la polykystose rénale autosomique dominante

Signes cliniques	Examens complémentaires
Douleurs lombaires, fièvre, ± frissons	Hyperleucocytose à PNN CRP élevée
Signes fonctionnels urinaires rares	ECBU : leucocyturie et hématurie fréquentes, mais bactériurie inconstante Imagerie : indication de scanner (± PET-scan)

Tableau 4 : Probabilité cumulée d'insuffisance rénale terminale

Âge	Familles PKD ₁	Familles PKD ₂
< 40 ans	10 %	2 %
50 ans	40 %	10 %
60 ans	80 %	25 %
70 ans	95 %	60 %

IV. ATTEINTES EXTRARÉNALES DE LA POLYKYSTOSE RÉNALE AUTOSOMIQUE DOMINANTE

1. Les kystes hépatiques

- Ils sont très fréquents, que le gène responsable soit *PKD₁* ou *PKD₂*.
- Ils se développent plus tardivement que les kystes rénaux.
- Ils apparaissent plus précocement chez la femme que chez l'homme.
- L'atteinte hépatique est le plus souvent **asymptomatique** avec tests hépatiques normaux.
- Dans un petit nombre de cas se développe chez la femme une **hépatomégalie massive** responsable de : pesanteur, inconfort, douleurs et compression digestive. Une élévation de la gamma-GT et de la phosphatase alcaline est alors banale. Contrairement à l'insuffisance rénale qui est associée aux gros reins, il n'y a jamais d'insuffisance hépatique dans la polykystose hépatique massive. Un traitement chirurgical (résection hépatique ou transplantation du foie) est exceptionnellement indiqué dans les formes les plus invalidantes. Une autre option consiste à utiliser un analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide, hors AMM) qui diminue modérément le volume du foie et de ses kystes.

2. Manifestations non kystiques

- Une **HTA** est très fréquente, liée à la fois à l'atteinte vasculaire spécifique de la PKRAD et à l'atteinte rénale. Elle apparaît précocement, avant même le déclin de la fonction rénale, en général avant 40 ans et parfois dans l'enfance.

Les principales autres manifestations de la PKRAD sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Manifestations extrarénales non kystiques

Manifestations	Caractéristiques
HTA	• Apparition précoce < 40 ans
Anévrismes des artères cérébrales	• Associés au gène <i>PKD₁</i> ou <i>PKD₂</i> • Prévalence : 8 %*, 16 % en cas d'antécédent familial d'anévrisme • Siège : polygone de Willis • Âge moyen de rupture : 41 ans
Hernie inguinale	• Incidence 3-5 fois plus élevée que dans la population générale
Diverticulose colique	• Incidence 3 fois plus élevée que chez les dialysés d'âge équivalent
Prolapsus de la valve mitrale	• Prévalence 20 à 25 % (2 % dans la population générale)

* La prévalence est de 1,5 % dans la population générale, et donc 5 fois plus élevée dans la polykystose dominante.

Chez qui et quand rechercher un anévrisme intracrânien asymptomatique dans la polykystose dominante ? En raison d'une prévalence accrue des anévrismes cérébraux dans certaines familles, une angio-IRM de dépistage doit être proposée avant 50 ans aux **apparentés du premier degré des patients PKRAD ayant rompu un anévrisme cérébral** (ou dans les professions à risque, ex : « pilote de ligne »). En cas de résultat négatif, une imagerie tous les 5 ans est recommandée. Le dépistage d'un anévrisme cérébral n'est pas systématique en l'absence de symptôme ou d'antécédent familial.

V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

■ Avant le stade d'insuffisance rénale terminale :

1. **le traitement non spécifique** (cf. question insuffisance rénale chronique, chapitre 15) avec :

- **boissons abondantes, environ 2 l/j** pour la prévention des lithiases et des infections ;
- contrôle tensionnel : l'objectif est d'obtenir une **PA inférieure à 140/90 mmHg**. Une cible plus basse (non consensuelle) peut être discutée au cas par cas. La plupart des médicaments anti-hypertenseurs sont efficaces. En première intention, les deux classes les plus appropriées sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2). Comme pour les autres néphropathies, une surveillance de la créatininémie et de la kaliémie est nécessaire 5 à 10 J après introduction d'un IEC ou d'un ARA2 ;
- contrôle des troubles hydro-électrolytiques (cf. question insuffisance rénale chronique) ;
- il n'y a pas de bénéfice démontré à une restriction protidique sévère : environ 0,8-1 g/kg/j est approprié ;
- le traitement des complications (lithiases, infections de kystes...) a été détaillé plus haut.

2. **traitement spécifique :**

- le tolvaptan (Jinarc®), un antagoniste des récepteurs V2 de la vasopressine, a fait la preuve d'une efficacité modeste pour ralentir l'augmentation de taille des reins et la vitesse de progression de l'insuffisance rénale dans la PKRAD (*c'est un « aquarétique » ; il inhibe la production rénale d'AMPc intracellulaire, la prolifération des cellules bordantes et la sécrétion de fluide kystique*). Il sera indiqué chez les patients répondants aux caractéristiques suivantes :

- gros reins : hauteur > 17 cm ou volume estimé par IRM > 600 ml/mètre (de taille corporelle) ;
- insuffisance rénale progressive (perte > 5 ml/min/an) ou complications rénales (douleurs, hématurie, infection) mais DFG > 30 ml/min/1,73 m².
- Ce traitement expose à deux complications : une toxicité hépatique rare et réversible, et surtout un syndrome polyuropolydypsique sans gravité mais gênant (5 à 6 l/24 h), conséquence de son mécanisme d'action.

- les analogues de la somatostatine en cours d'évaluation.

■ Au stade d'insuffisance rénale terminale :

- prise en charge en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.
- transplantation rénale, qui est le traitement de choix. Dans ce cadre il est parfois nécessaire de réaliser une néphrectomie d'un des reins polykystiques si ceux-ci atteignent la région iliaque et gènent l'implantation ultérieure du greffon rénal,

VI. QUE DIRE AU PATIENT ET À SA FAMILLE ?

- Surveillance au minimum annuelle de la pression artérielle et de la créatininémie sont nécessaires.
- Conseil génétique : le risque de transmission à un enfant d'un sujet atteint est de 50 % ;
- Dépistage de la PKRAD chez les apparentés à risque :
 - avant l'âge de 18 ans, en l'absence de symptôme rénal, l'intérêt d'une échographie de dépistage est débattu, puisqu'aucun traitement n'est disponible pour s'opposer à la croissance des kystes à cet âge-là. Par contre, il est important d'informer le médecin traitant et le pédiatre de l'existence de la maladie dans la famille, et de mesurer la pression artérielle une fois par an (une élévation modérée de la PA est fréquente dès l'adolescence) ;
 - après l'âge de 18 ans, une échographie peut être proposée, après avoir informé personnellement l'individu des résultats possibles (conséquences thérapeutiques possibles ; impact négatif sur les emprunts financiers ou les assurances).
- La descendance d'un sujet non atteint sera indemne de PKRAD.
- Aborder avec empathie les aspects psychologiques et sociaux en lien avec le caractère héréditaire de la maladie, ses symptômes et son évolution potentielle vers l'insuffisance rénale terminale.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Diagnostic différentiel : les autres maladies kystiques rénales

1. Maladies kystiques héréditaires à transmission dominante

► **Mutation ou délétion de *TCF2/HNF-1β* :**

- prévalence inconnue, vient en fréquence au 2^e rang des néphropathies héréditaires à transmission dominante ;
- le gène *HNF-1β* (hepatocyte nuclear factor-1β) code pour un facteur de transcription *TCF2* impliqué dans le développement du foie, du rein, du pancréas et des voies génitales ;
- phénotype hétérogène :
 - atteinte rénale :
 - en période anténatale, reins hyperéchogènes hypodysplasiques,
 - dans l'enfance, kystes glomérulaires ou dysplasie rénale,
 - chez l'adulte jeune, reins pauci-kystiques de taille diminuée ou IRC lente,
 - à tout âge, hypomagnésémie, hyperuricémie, hypokaliémie.
 - pancréas :
 - diabète de type MODY (MODY-5),
 - insuffisance pancréatique exocrine,
 - atrophie pancréatique,
 - génital :
 - utérus didelphique (femme),
 - agénésie des canaux déférents (homme),
 - foie : anomalies fluctuantes des tests hépatiques.

► **Maladie kystique de la médullaire rénale ou néphropathie familiale hyperuricémique avec goutte précoce :**

- prévalence inconnue (rare) ;
- caractérisée par une goutte dès la 2-3^e décennie et une diminution de la fraction excrétée d'acide urique (FE_{AU} qui est le rapport de la clairance de l'acide urique sur la clairance de la créatinine) ;
- les kystes rénaux sont de petite taille et localisés à la jonction cortico-médullaire ;
- mutation du gène *UMOD* codant pour l'uromoduline ;
- l'insuffisance rénale terminale survient entre 30 et 50 ans.

► **Maladie de von Hippel-Lindau :**

- prévalence 1/35 000 ;
- le gène en cause, *VHL*, est un gène suppresseur de tumeur. Il confère une prédisposition héréditaire au développement :
 - de kystes et cancers du rein, bilatéraux et multiples,
 - d'hémangioblastomes du système nerveux central (fosse postérieure et moelle) et de la rétine,
 - de kystes et tumeurs solides du pancréas,
 - de phéochromocytomes ;
- un conseil génétique et la recherche d'une mutation de *VHL* doivent être proposés à tous les apparentés à risque d'un sujet atteint ;
- chez les sujets porteurs d'une mutation germinale de *VHL*, le dépistage des lésions rénales doit être effectué une fois par an à partir de l'âge de 15 ans, et un traitement est proposé si le diamètre des tumeurs solides dépasse 30 mm.

► **Sclérose tubéreuse de Bourneville :**

- prévalence 1/10000 environ ;
- deux gènes en cause : *TSC1* et *TSC2*, tous deux gènes suppresseurs de tumeur. Les mutations *de novo* concernent environ 50 % des patients, dont les deux parents sont en conséquence indemnes ;
- tableau clinique hétérogène, par pénétrance variable :
 - comitialité grave et retard mental dès l'enfance,
 - lésions cutanées : fibromes unguéraux, angiofibromes de la face, lésions hypopigmentées ou « café au lait » de la peau,
 - rhabdomyome cardiaque dans l'enfance,
 - lymphangiomyomatose pulmonaire chez la femme jeune ;
- l'atteinte rénale peut combiner :
 - des angiomyolipomes bilatéraux ou multiples : ce sont des tumeurs bénignes à triple composante (grasseuse, d'où un aspect hyperéchogène en écho et hypodense en TDM ; vasculaire, qui expose à un risque hémorragique ; et musculaire). Le saignement provoque une hématurie ou un tableau d'hématome rétro-péritonéal. Le traitement peut requérir chirurgie ou embolisation. Un traitement préventif, interventioonnel ou médical (inhibiteur de mTOR) doit être discuté en cas d'angiomyolipomes à haut risque de saignement,
 - des kystes,
 - très rarement un cancer du rein,
- un conseil génétique doit être proposé à tous les apparentés à risque d'un sujet atteint.

2. Maladies kystiques héréditaires à transmission récessive

► **Polykystose rénale autosomique récessive :**

- prévalence : 1/40 000 ;
- pas de kyste rénal chez les parents qui sont hétérozygotes ;
- diagnostic chez l'enfant :
 - en période néo-natale, deux très gros reins kystiques, insuffisance respiratoire par hypoplasie pulmonaire,
 - dans l'enfance, hépatomégalie avec fibrose hépatique et hypertension portale ; rares épisodes d'angiocholite,
 - 1 seul gène identifié, *PKHD1*.
 - insuffisance rénale parvenant au stade terminal entre 10 et 30 ans.

3. Maladies kystiques héréditaires à transmission liée à l'X

► **Syndrome orofaciiodigital de type 1 :**

- ne s'observe que chez les filles car létal chez le garçon ;
- sporadique dans 75 % des cas ;
- présentation clinique :
 - doigts : polydactylie ou syndactylie,
 - face : langue bifide, anomalie palatine,
 - reins : kystes bilatéraux de petite taille.

Fiche flash

Polykystose rénale dominante

1. ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

- ❑ Fréquente – Prévalence = 1/1 000.
- ❑ Autosomique dominante.
- ❑ Deux gènes impliqués : *PKD₁* (85 %) et *PKD₂* (15 %).

2. DIAGNOSTIC

- ❑ Circonstances :
 - Bilan d'HTA;
 - signes rénaux : gros reins, pesanteurs et douleurs lombaires, hématuries macroscopiques (lithiase ou hémorragie kystique), infection de kyste, insuffisance rénale chronique ;
 - échographie rénale (enquête familiale ou découverte fortuite) : gros reins à contours déformés par des kystes multiples et bilatéraux ± polykystose hépatique ;

3. ATTEINTE RÉNALE DE LA PKRAD

- ❑ Insuffisance rénale progressive sans protéinurie ni hématurie.
- ❑ Déclin du DFG : – 2 à 5 ml/min/an à partir de 30-40 ans.
- ❑ Âge habituel de l'insuffisance rénale terminale : 50-70 ans.

4. ATTEINTES EXTRARÉNALES DE LA PKRAD

Manifestations kystiques extrarénales :

- Kystes hépatiques :
 - fréquents, plus tardifs que les kystes rénaux,
 - plus précoces chez la femme,
 - le plus souvent asymptomatiques,
 - parfois hépatomégalie massive.

Manifestations non kystiques extrarénales :

- HTA précoce
- anévrismes des artères cérébrales (prévalence : 8 %, 16 % si antécédents familiaux), âge moyen de rupture : 41 ans. Dépistage par angio-IRM indiqué si antécédent familial ;
- prolapsus de la valve mitrale ;
- hernie inguinale ;
- diverticulose colique.

5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- Boissons abondantes (prévention des lithiases, et des infections).
- Traitement de l'HTA
- Prise en charge symptomatique de l'IRC.
- Intérêt potentiel du tolvaptan pour ralentir la progression de la maladie rénale.
- Traitement des complications : lithiases, infections kystiques.
- Préparation à la transplantation rénale, l'hémodialyse, et/ou la dialyse péritonéale.

POLYKYSTOSE RÉNALE – ITEM 263

- ▶ **Q1.** La polykystose rénale diagnostiquée chez l'adulte :
 - A. A un mode de transmission lié à l'X
 - B. Est liée à des mutations génétiques portant sur les gènes *PKD₁* ou *PKD₂*,
 - C. Est responsable d'environ 10 % des causes d'insuffisance rénale terminale
 - D. Ne nécessite pas la réalisation d'un arbre généalogique car la majorité des cas sont secondaires à des mutations *de novo*
 - E. Est une indication formelle à une analyse génétique pour caractériser la mutation en cause
- ▶ **Q2.** Parmi les circonstances suivants, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être révélatrice(s) d'une polykystose rénale chez l'adulte ?
 - A. Hématurie macroscopique
 - B. Protéinurie à 4 g/24 h
 - C. Colique néphrétique
 - D. Cryptorchidie
 - E. Infection urinaire fébrile
- ▶ **Q3.** Quelles sont les causes d'hématurie chez un patient atteint de polykystose rénale autosomique dominante ?
 - A. Lithiase urinaire radio-transparente
 - B. Lithiase urinaire radio-opaque
 - C. Rupture d'anévrysme d'une branche d'artère rénale
 - D. Infection de l'appareil urinaire
 - E. Hémorragie intra-kystique
- ▶ **Q4.** Un patient atteint de polykystose rénale autosomique dominante vous indique que son père a été traité par dialyse à partir de l'âge de 35 ans puis greffé quelques mois avant son décès d'un AVC par rupture prouvée d'un anévrysme d'artère cérébrale. Parmi les affirmations suivantes, indiquez celle(s) qui est ou sont juste(s) :
 - A. L'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale au cours de la PKRAD est de 35-45 ans
 - B. L'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale au cours de la PKRAD est de 50-70 ans
 - C. Un anévrysme d'artère cérébrale est décelé chez 5-15 % des patients atteints de PKRAD
 - D. Le dépistage d'un anévrysme d'artère cérébrale est recommandé chez ce patient atteint de PKRAD
 - E. Un dépistage d'anévrysme d'artère cérébrale est indispensable chez tous les patients PKRAD
- ▶ **Q5.** Concernant les complications de la polykystose hépatorénale :
 - A. L'HTA est précoce et fréquente
 - B. L'atteinte hépatique expose la majorité des patients au risque d'insuffisance hépatocellulaire à long terme
 - C. L'absence de germes dans les urines permet d'éliminer le diagnostic d'infection intra-kystique
 - D. La stérilité est fréquente chez l'homme
 - E. Le Tolvaptan (antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine) peut permettre de ralentir la progression de la taille des kystes rénaux

Item 260

NÉPHROPATHIES VASCULAIRES

UE 8. Circulation - Métabolismes**N° 260. Néphropathie vasculaire.****OBJECTIFS**

- Diagnostiquer une néphroangiosclérose, une sténose de l'artère rénale, une microangiopathie thrombotique, une maladie des emboles de cristaux de cholestérol

I. INTRODUCTION

Les néphropathies vasculaires regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux. Certaines maladies impliquent les gros vaisseaux (obstruction des artères rénales), d'autres les petits vaisseaux (néphroangiosclérose, syndrome hémolytique et urémique, et maladies des emboles de cristaux de cholestérol). L'HTA est souvent au premier plan. Elle peut être la cause ou la conséquence de la maladie rénale. Les néphropathies vasculaires peuvent être classées selon leur vitesse d'évolution et la localisation de l'atteinte artérielle rénale (tableau 1 et figure 1).

Tableau 1: **Classement des néphropathies vasculaires**

1. Les néphropathies vasculaires aiguës ou rapidement progressives

- Syndrome de microangiopathie thrombotique (SHU, PTT...)
- HTA et Néphroangiosclérose malignes (vaisseaux intrarénaux de tous calibres).
- Emboles de cristaux de cholestérol (artéries intrarénales de petit calibre).
- Occlusion aiguë d'une ou des artères rénales, responsable d'infarctus rénal.
- Périartérite noueuse macroscopique (artéries de moyen calibre).
- Crise aiguë sclérodermique (vaisseaux intrarénaux de tous calibres).

2. Les néphropathies vasculaires évoluant sur un mode chronique

- La sténose de l'artère rénale.
- La néphroangiosclérose bénigne (vaisseaux intrarénaux de tous calibres).
- Le syndrome des anti-phospholipides.

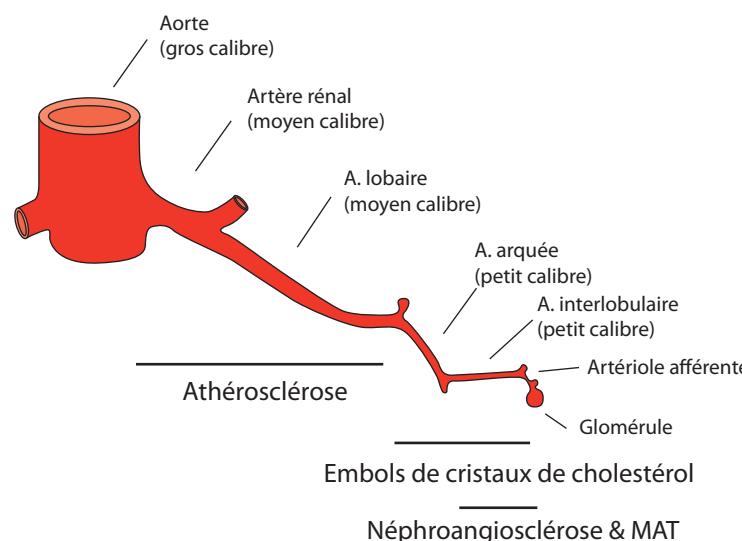


Figure 1. Arbre vasculaire

II. LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES AIGUËS OU RAPIDEMENT PROGRESSIVES

A. Syndrome de microangiopathie thrombotique (SHU, PTT...)

- Le syndrome de MAT répond à une définition biologique associant :
 - une anémie hémolytique (haptoglobine effondrée, LDH élevée), de type mécanique (schizocytes sur le frottis sanguin) ;
 - une thrombopénie de consommation.

Il correspond sur le plan histologique à la lésion de microangiopathie thrombotique : une occlusion des lumières artériolaires et/ou capillaires par des thrombi fibrineux, avec un remaniement des parois artériolaires et/ou capillaires, un endothélium des capillaires glomérulaires altéré, parfois décollé, une impression d'obstruction des lumières capillaires, des doubles contours et une mésangiolysie.

1. Présentation clinique

- Deux grandes formes cliniques de MAT sont décrites :
 - le **purpura thrombotique thrombocytopénique** (PTT) ou syndrome de Moschowitz : l'**atteinte cérébrale** est au premier plan (confusion, obnubilation, déficit, coma), la thrombopénie profonde, tandis que l'**atteinte rénale** est absente ou modérée. Cette forme touche préférentiellement les adultes ;
 - le **syndrome hémolytique et urémique** (SHU) : l'**atteinte rénale** est au premier plan avec une insuffisance rénale aiguë, une HTA, avec souvent hématurie et protéinurie parfois abondante. Cette forme touche préférentiellement les enfants.

2. Les causes du syndrome de microangiopathie thrombotique

Elles sont très variées et sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Causes du syndrome de MAT

- SHU typique (post-diarrhéique) entérobactéries productrices de « *Shiga-like toxins* » (SLT) : *E. Coli* O157 : H7, Salmonelles, Shigelles...
- SHU atypique : mutation des gènes codant pour les protéines du complément (C3 du complément, facteur H, facteur I, CD46), ou anticorps anti-facteur H, mutation du gène de la thrombomoduline
- Infections : septicémie, virus VIH, grippe H1N1
- Médicaments : mitomycine C, gemcitabine, ciclosporine, tacrolimus
- HTA maligne
- Éclampsie
- Maladie dysimmunitaire : sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, syndrome des anti-phospholipides
- Cancers
- Purpura thrombotique thrombocytopénique : auto-anticorps anti-ADAMTS13 (protéase du facteur von Willebrand) ou déficit génétique en ADAMTS13

3. La forme typique : le SHU post-diarrhée de l'enfant

- Le SHU est causé, dans la **forme typique** de l'enfant, par **des toxines « Shiga-like »**, produites par des entérobactéries, qui détruisent l'endothélium. La lésion endothéiale conduit à une agrégation plaquettaire diffuse, puis à l'occlusion de la lumière vasculaire par des thrombi fibrineux.

Cette forme représente 90 % des SHU de l'enfant.

- Le SHU est la **première cause d'insuffisance rénale aiguë** chez l'enfant âgé de 1 à 3 ans. **Déclaration obligatoire du SHU post-diarrhéique avant l'âge de 15 ans.**
- Il survient souvent l'été, parfois par petites épidémies (viande peu cuite, fromages non pasteurisés, eau contaminée).
- L'agent infectieux le plus souvent responsable est *E. Coli*, en particulier la souche O157 : H7.
- Le début est brutal avec diarrhée parfois sanguinolente, fièvre, insuffisance rénale aiguë souvent anurique.
- La biopsie rénale est le plus souvent **inutile** chez l'enfant.
- L'examen des selles (écouvillonnage rectal) trouve rarement la bactérie en cause, mais l'analyse par PCR permet de mettre en évidence le gène codant pour la toxine pendant les quelques jours qui suivent la diarrhée.
- L'évolution est **spontanément favorable** en une à deux semaines. Le traitement est habituellement limité au traitement symptomatique (contrôle de l'HTA, dialyse...).
- Il n'y a pas de récidive et le pronostic rénal est favorable.

4. Les SHU atypiques

- Plus fréquemment rencontrés chez l'adulte.
- Contrairement au SHU typique, ils ne surviennent pas après un épisode diarrhéique. Ils sont le plus souvent associés à une anomalie de la régulation de la voie alterne du complément (liée à une mutation des gènes codant pour les protéines du complément ou à la présence d'anticorps dirigés contre ces protéines).

Le risque de récidive est élevé y compris après transplantation, le pronostic rénal est mauvais.

- Si nécessaire au diagnostic, une **biopsie rénale** est habituellement réalisée (après correction de la thrombopénie et de l'HTA).
- Le traitement repose sur les échanges plasmatiques, la biothérapie (anticorps anti-fracture C5 du complément).

B. HTA maligne (néphroangiosclérose maligne)

L'HTA maligne est définie par une PA « très élevée » avec **lésions ischémiques d'organes cibles**. La néphroangiosclérose maligne est la conséquence rénale de l'HTA maligne.

1. Physiopathologie de l'HTA maligne

L'HTA génère une **natriurèse importante dite « de pression »** responsable à la phase initiale d'une hypovolémie paradoxale (en l'absence de néphropathie sous-jacente accompagnée d'insuffisance rénale). Cette hypovolémie induit une activation du système rénine angiotensine (SRA). L'HTA induit des lésions vasculaires rénales responsables en parallèle d'une activation du SRA. L'activation du SRA aggrave à son tour l'HTA. La rénine plasmatique et l'aldostérone sont habituellement très élevées (hyperaldostéronisme secondaire). Cf. figure 2.

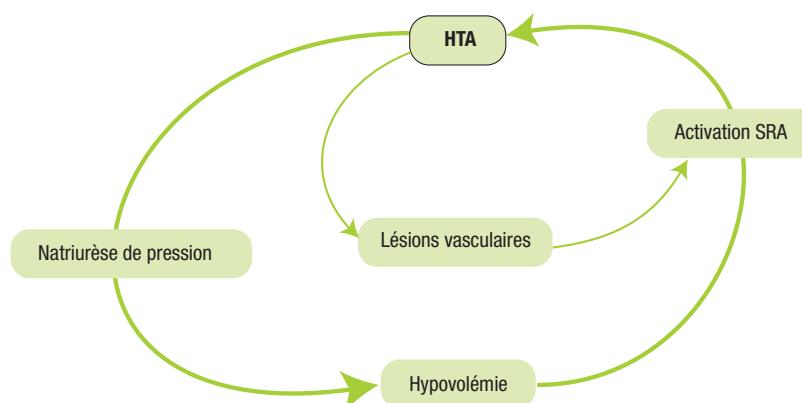


Figure 2. Physiopathologie de l'HTA maligne

2. Présentation

- **La définition de l'HTA maligne est clinique (ESH/ESC 2013):**
 - il faut:
 - la PA diastolique est généralement supérieure ou égale à 130 mmHg,
 - associée à des signes de retentissement d'origine ischémique parmi les suivants:
 - **rétinopathie hypertensive** aux stades III ou IV (classification Keith et Wagener) ou stades II ou III de Kirkendall,
 - **encéphalopathie hypertensive**,
 - **insuffisance rénale rapidement progressive**,
 - **insuffisance ventriculaire gauche**.
- Autres signes dans les semaines qui précèdent le diagnostic:
 - signes généraux: asthénie, amaigrissement;
 - déshydratation extracellulaire;
 - syndrome polyuro-polydipsique fréquent.
- **Signes biologiques**
 - insuffisance rénale avec protéinurie (parfois de type néphrotique) en cas de néphroangiosclérose maligne;
 - parfois anémie hémolytique, schizocytes (syndrome de MAT);
 - hypokaliémie (hyperaldostéronisme secondaire).

■ **Signes histologiques de néphroangiosclérose maligne**

- la PBR est contre-indiquée tant que l'HTA n'est pas contrôlée. La PBR est réalisée à distance à la recherche d'une néphropathie sous-jacente;
- la NAS maligne est caractérisée par des lésions des petites artères, des artéries et des glomérules:
 - obstruction totale ou partielle de la lumière des vaisseaux par une prolifération myo-intimale (aspect en « bulbe d'oignon »),
 - lésions de nécrose fibrinoïde au niveau des artéries,
 - glomérules ischémiques,
 - lésions de microangiopathie thrombotique;
- les lésions de la maladie rénale sous-jacente peuvent être observées.

3. Diagnostic étiologique

- Toutes les causes d'HTA peuvent se compliquer d'HTA maligne
- HTA **essentielle**: 2/3 des cas: HTA négligée, arrêt de traitement, prise d'œstro-progestatifs.
- HTA **secondaires**: 1/3 des cas:
 - sténose de l'artère rénale (à rechercher systématiquement ++);
 - glomérulonéphrite chronique (en particulier néphropathie à IgA);
 - sclérodermie.

4. Traitement et pronostic

■ **Traitement**

Le traitement de l'HTA maligne est **une urgence médicale** et nécessite l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs. Ce traitement repose sur:

➤ **Le contrôle tensionnel.**

Objectifs tensionnels: **baisse de la PA de 25 % les premières heures** sans chercher à normaliser la PA. Titration par voie IV des anti-hypertenseurs.

Les traitements les plus utilisés sont:

- à la phase initiale: Urapidil (Eupressyl®) et/ou Nicardipine IV (Loxen® veino-toxicité, utilisation d'une voie centrale si possible),
- et après normalisation de la volémie: inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC);

➤ **le contrôle de la volémie**: l'évaluation de la volémie est indispensable:

- en cas d'hypovolémie (perte de poids): elle doit être corrigée rapidement par administration de NaCl 9 g/L IV. Les diurétiques sont contre-indiqués,
- en cas d'insuffisance ventriculaire gauche: diurétiques de l'anse et dérivés nitrés.

■ **Évolution**

- détérioration fréquente de la fonction rénale (aggravation de l'hypoperfusion et perte du réflexe myogénique) lors de la correction initiale de l'HTA avec parfois nécessité de dialyse;
- ultérieurement, possibilité de restauration de la fonction rénale antérieure;
- nécessité d'un traitement anti-hypertenseur au long cours par bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

C. La maladie des emboles de cristaux de cholestérol

1. Physiopathologie

- La maladie des emboles de cristaux de cholestérol correspond à la rupture de plaques athéromateuses avec migration de cristaux de cholestérol dans tous les organes, notamment les reins et les membres inférieurs.
- Cette pathologie a une incidence **sous-estimée**.

2. Présentation clinique et Diagnostic

Il repose sur l'association d'un terrain athéromateux, d'un facteur déclenchant et du tableau clinique (tableau 3).

Tableau 3 : Mode de présentation des emboles de cristaux de cholestérol

Facteurs déclenchant	<ul style="list-style-type: none"> Sur un terrain athéromateux ++ : <ul style="list-style-type: none"> Chirurgie aortique. Artériographie (réalisée quelques jours à plusieurs semaines avant l'apparition des premiers signes). Traitements anticoagulant ou thrombolytique.
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> Souvent décalés de quelques jours ou semaines du facteur déclenchant (temps de latence) Insuffisance rénale aiguë. Orteils pourpres, livedo, gangrène distale. Asthénie, myalgies. Signes d'ischémie mésentérique. Signes neurologiques : AVC, AIT, syndrome confusionnel. Troubles de la vision.
Signes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome inflammatoire. Éosinophilie, hypocomplémentémie (ces 2 derniers signes sont inconstants).

- Si le diagnostic doit être confirmé (diagnostic différentiel ou enjeu thérapeutique), un des 3 examens suivants peut mettre en évidence les cristaux :
 - fond d'œil qui visualise les emboles;
 - biopsie cutanée d'un livedo (risque de non-cicatrisation +++);
 - biopsie rénale : elle montre l'occlusion des artéries de petit calibre par des emboles de cristaux de cholestérol, avec au voisinage, une réaction inflammatoire importante.

3. Diagnostic différentiel

- Vascularites des artères de petit calibre : vascularites associées aux ANCA, cryoglobulinémie...
- Néphropathies secondaires aux produits de contraste iodés qui surviennent plus tôt, dans les 48 heures après une artériographie.
- Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après introduction d'un traitement par AVK.

4. Traitement

- Il est essentiellement **symptomatique** : arrêt des anticoagulants, contre-indication des gestes intravasculaires, contrôle de l'HTA et des facteurs de risque cardiovasculaires, dialyse, prévention des escarres, support nutritionnel...
- Une corticothérapie peut être proposée ; elle semble augmenter la survie.
- Le pronostic est sévère avec **une mortalité supérieure à 40 % à 6 mois**.

D. Infarctus rénal

- Une occlusion aiguë d'une artère rénale peut survenir:
 - sur une anomalie de la paroi vasculaire : dissection de l'artère rénale ou de l'aorte étendue aux artères rénales;
 - en l'absence d'anomalie pariétale : il s'agit alors d'une embolie artérielle (fibrillation auriculaire, valve mécanique, végétation mitrale, thrombophilie), ou d'une thrombose in situ (thrombophilie).
- Le tableau est brutal pouvant associer:
 - douleurs lombaires mimant la colique néphrétique ou douleur abdominale;
 - hématurie macroscopique;
 - poussée hypertensive;
 - anurie si l'occlusion est bilatérale ou sur rein unique;
 - fièvre.
- Biologie:
 - **élévation des LDH**;
 - élévation de la créatinine;
 - syndrome inflammatoire.
- Le diagnostic est parfois fait à l'échodoppler. Il est confirmé par une tomodensitométrie spiralée, ou une angio-IRM ou une artériographie.
- C'est une **urgence** car la **revascularisation** (par angioplastie intraluminale ou chirurgicale) n'est réalisable qu'au cours des premières heures qui suivent l'occlusion. Les alternatives thérapeutiques sont les fibrinolytiques et les anticoagulants.

E. La périartérite noueuse (PAN)

- La PAN est une angéite nécrosante qui touche les artères de moyen calibre.
- Elle est sans cause identifiée ou liée à une hépatite B.
- La symptomatologie est souvent riche:
 - signes généraux : altération de l'état général, fièvre, syndrome inflammatoire;
 - neuropathie périphérique : sciatique du poplité externe;
 - arthralgies, myalgies, douleurs abdominales;
 - signes cutanés : nodules, livedo;
 - artérite des membres inférieurs;
 - accident vasculaire cérébral;
 - orchite;
 - atteinte rénale : HTA, insuffisance rénale. La principale cause d'insuffisance rénale est liée à la survenue d'infarctus rénaux.
- Le diagnostic est évoqué sur les éléments cliniques.
- L'examen histologique (muscle, nerf, peau) apporte la certitude diagnostique en montrant un aspect d'angéite nécrosante (nécrose fibrinoïde de la media, réaction inflammatoire, et parfois granulomes périvasculaires). La **biopsie du rein est à éviter** (risque hémorragique) en raison des **anévrismes artériels** sacciformes intra-parenchymateux.
- Le traitement repose sur les stéroïdes ± un immunosupresseur, des échanges plasmatiques et le traitement antiviral en cas d'hépatite B.

F. La sclérodermie

- Affection rare touchant essentiellement les femmes entre 30 et 50 ans, la sclérodermie est une maladie systémique qui altère principalement la peau et les artères de petits calibres. Les principaux signes sont:
 - cutanés: sclérodermie, syndrome de Raynaud, troubles pigmentaires, ulcères digitaux;
 - œsophagiens: reflux, dysphagie;
 - pulmonaires: fibrose interstitielle diffuse;
 - cardiaques: péricardite chronique, myocardite.
- Les signes rénaux sont présents dans 20 à 60 % des cas selon les études. Il peut s'agir:
 - d'une **atteinte rénale chronique** lentement progressive: HTA (devant être traitée par IEC), protéinurie modérée, insuffisance rénale d'évolution lente. La biopsie rénale montre des lésions d'endartérite avec fibrose péri-artérielle souvent importante;
 - ou d'une **atteinte rénale aiguë** (crise aiguë sclérodermique): HTA maligne avec syndrome de MAT. Le traitement doit être instauré en urgence. Il repose sur les anti-hypertenseurs dont les IEC.

III. LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES ÉVOLUANT SUR LE MODE CHRONIQUE

A. La sténose de l'artère rénale

1. Définition

- Il faut distinguer:
 - La sténose athéromateuse de l'artère (SAAR) rénale qui est fréquente et touche le sujet âgé et/ou athéromateux. Elle survient le plus souvent chez des sujets hypertendus. Elle n'est pas la cause de l'HTA. Elle peut parfois l'aggraver et participer à l'insuffisance rénale.
 - La sténose par fibrodysplasie de l'artère rénale (SFAR) qui est rare et touche la femme jeune. La SFAR est la cause de l'HTA.

Tableau 4: Les 2 types de sténose de l'artère rénale

	Sténoses athéromateuses	Fibrodysplasie de la media
Incidence	• 90 % des cas	• 10 % des cas
Terrain	• homme > 45 ans, athéromateux	• femme entre 25 et 40 ans
Facteurs de risque cardio-vasculaires	• multiples (HTA, obésité, diabète de type 2, tabac...)	• absents
Localisation de la sténose	• lésions proximales (près de l'ostium) et souvent bilatérales avec dilatation post-sténotique	• lésions distales avec aspect en « collier de perles » et souvent bilatérales
Risque de thrombose	• élevé	• faible

2. Présentation clinique

- **SAAR**
 - Le plus souvent asymptomatique.
 - Plus rarement :
 - HTA résistante à une trithérapie incluant un diurétique;
 - OAP flash;
 - dégradation de la fonction rénale sous IEC ou ARA2;
 - insuffisance rénale chronique en cas de sténose bilatérale (néphropathie ischémique).
- **Fibrodysplasie de l'artère rénale**
 - HTA de découverte récente et parfois sévère et symptomatique.
 - parfois hypokaliémie et alcalose métabolique (hyperaldostéronisme secondaire).

3. Diagnostic

Les choix des examens énumérés dans le tableau 6 dépendent des habitudes et des possibilités locales.

Tableau 5 : Examens utiles au diagnostic

Examen	Intérêt	Limites
Échographie rénale	• Asymétrie de la taille des reins	
Doppler des artères rénales	• Facilement disponible. • Bonne sensibilité. • Analyse des flux (degré de sténose). • Mesure des index de résistance (valeur prédictive de réponse au traitement).	• Sujets obèses. • Expérience du radiologue.
Tomodensitométrie spiralée	• Visualisation directe des artères rénales (tronc + branches de division). • Mise en évidence des calcifications.	• Fortes quantités de produits de contraste iodés (toxicité rénale). • Irradiation.
Angio-IRM (figure 3)	• Visualisation directe des artères rénales. • Absence de toxicité rénale (gadolinium).	• Accès plus restreint. • Surestimation des lésions.
Artériographie rénale	• Examen de référence. • Intérêt diagnostique et thérapeutique.	• Injection d'iode (toxicité rénale). • Emboles de cristaux de cholestérol.

- L'artériographie rénale est l'examen de référence :
 - réalisée seulement en cas de décision de revascularisation (angioplastie, chirurgie);
 - confirme le diagnostic (sténose uni ou bilatérale);
 - précise le type de sténose (athéromateuse ou fibrodysplasique); et le caractère serré de la sténose (> 75%);
 - précise la localisation (ostiale, proximale, distale, segmentaire).

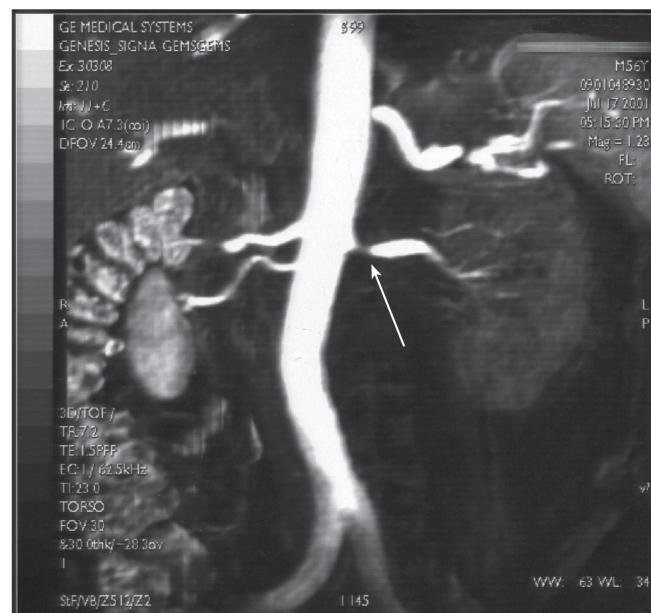


Figure 3. Sténose juxta-ostiale de l'artère rénale gauche (angio-IRM)

4. Traitement des sténoses de l'artère rénale

■ Objectifs thérapeutiques

- Le but du traitement est :
 - d'améliorer le contrôle tensionnel,
 - de prévenir la dégradation de la fonction rénale
 - de diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire.

■ Méthodes de revascularisation

- techniques interventionnelles :
 - angioplastie transluminale percutanée :
 - dilatation par ballonnet,
 - endoprothèse (stent);
 - chirurgie : pontage aorto-rénal ou réimplantation artérielle.
- traitement médical :
 - anti-hypertenseurs.

■ Indications et résultats

➤ Sténoses fibrodysplasiques

- Traitement de choix : angioplastie transluminale de l'artère rénale.
- Résultats :
 - guérison ou amélioration de l'HTA dans 70 à 90 % des cas;
 - resténose rare;
 - en cas d'échec, indication à une revascularisation chirurgicale.

➤ Sténoses athéromateuses

• Traitement médical de la SAAR :

- le traitement de l'HTA repose sur **les bloqueurs du SRA** ;
- il est indispensable de **surveiller la kaliémie et la créatininémie** dans les jours et les semaines qui suivent leur prescription. Une élévation importante de la créatininémie fera discuter l'indication d'une revascularisation ;
- contrôler les facteurs de risque cardio-vasculaire (arrêt du tabac, statines et aspirine à posologie anti-agrégante plaquettaire).

- **Indication de la revascularisation** retenue en cas de:
 - sauvetage rénal en cas de dégradation rapide de la fonction rénale;
 - HTA résistante;
 - œdèmes pulmonaires récidivants;
 - Intolérance aux bloqueurs du système rénine-angiotensine.
- Les indications chirurgicales sont exceptionnelles. Elles sont réservées aux échecs ou impossibilité technique de l'angioplastie.

B. La néphroangiosclérose dite « bénigne »

1. Définition et épidémiologie

- Cette néphropathie chronique d'origine vasculaire est la conséquence tardive d'une HTA ancienne et insuffisamment contrôlée. Cette pathologie peut aboutir à une insuffisance rénale terminale.
- Elle correspond sur le plan anatomique à une oblitération progressive des petits vaisseaux par une endartérite fibreuse.
- C'est la seconde cause d'insuffisance rénale terminale. Elle est plus fréquente chez l'homme, les sujets noirs (allèle G1 et/ou G2 de l'apolipoprotéine L1) et les sujets âgés.

2. Diagnostic

- Il s'agit souvent d'un diagnostic d'exclusion, sans éléments spécifiques et qui repose sur un faisceau d'arguments:
 - terrain: antécédents cardiovasculaires, facteurs de risque cardiovasculaires, sujet âgé, sujet noir;
 - HTA ancienne, souvent mal équilibrée et avec un retentissement (hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie hypertensive);
 - insuffisance rénale chronique lentement progressive;
 - syndrome urinaire pauvre:
 - pas d'hématurie, ni de leucocyturie
 - protéinurie absente ou modérée;
 - reins de taille normale ou diminuée selon le degré d'insuffisance rénale, de taille symétrique, de contours harmonieux, sans sténose des artères rénales.

3. Traitement

- Traitement de l'HTA: association de 2 ou plusieurs anti-hypertenseurs souvent nécessaire, incluant un IEC si albuminurie $\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ (ou 30 mg/g de créatininurie).
- Cible: PA $< 130/80 \text{ mmHg}$ si albuminurie $\geq 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$; PA $< 140/90 \text{ mmHg}$ si albuminurie $< 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$.
- Correction des facteurs de risque cardiovasculaires.
- Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique.
- Prise en charge des complications de l'insuffisance rénale chronique.

Fiche flash

Les néphropathies vasculaires

- ❑ Signe commun: HTA.
- ❑ Maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux.
- ❑ Mode évolutif: aigu ou chronique.

A. Les néphropathies vasculaires aiguës ou rapidement progressives

1. Le syndrome de MAT

- ❑ **Définition biologique:**
 - **anémie hémolytique** (haptoglobine effondrée, LDH élevée), de type mécanique (schizocytes sur le frottis sanguin);
 - **thrombopénie** de consommation.
- ❑ **Définition histologique:** thrombi fibrineux avec un remaniement des parois artériolaires et/ou capillaires.
- ❑ **Causes:**
 - SHU typique: plus souvent chez l'enfant, diarrhée à entérobactéries, insuffisance rénale au premier plan, bon pronostic;
 - SHU atypique: plus souvent chez l'adulte, anomalie de la voie alterne du complément, mauvais pronostic;
 - infections: septicémie, virus VIH, grippe H1N1;
 - médicaments: mitomycine C, gemcitabine, ciclosporine, tacrolimus;
 - HTA maligne;
 - éclampsie;
 - maladie dysimmunitaire: sclérodermie, lupus érythémateux disséminé, syndrome des anti-phospholipides;
 - cancers;
 - purpura thrombotique thrombocytopénique.

2. HTA maligne

- ❑ Clinique: PA diastolique souvent ≥ 130 mmHg + retentissement viscéral ischémique et déshydratation extracellulaire.
- ❑ Biologie: hypokaliémie, IR rapidement progressive, protéinurie, syndrome de MAT.
- ❑ Étiologie: HTA négligée, sténose de l'artère rénale, glomérulopathies...

Urgence médicale: anti-hypertenseur par voie intraveineuse.

3. La maladie des emboles de cristaux de cholestérol

- ❑ Terrain athéromateux.
- ❑ **Facteurs déclenchants:** anticoagulant, artériographie, chirurgie aortique.
- ❑ Clinique: IR rapidement progressive, orteil pourpre, livedo, signes neurologiques, signes digestifs, myalgies...;
- ❑ Diagnostic: clinique +++, mise en évidence des cristaux de cholestérol au fond d'œil ou sur une biopsie cutanée ou rénale;
- ❑ Arrêt des facteurs déclenchant (anticoagulant...), traitement symptomatique.

4. Infarctus rénal
 - ❑ Douleurs lombaires ou abdominales, HTA, hématurie.
 - ❑ Étiologie: dissection, cardiopathies emboligènes, thrombophilie.
 - ❑ Urgence diagnostique (doppler, TDM, artériographie) pour revascularisation.
5. La périartérite noueuse
6. La sclérodermie

B. Les néphropathies vasculaires évoluant sur le mode chronique

1. La sténose de l'artère rénale
 - ❑ Définitions
 - Sténose athéromateuse (SAAR, 90 %), homme > 45 ans, facteurs de risque cardio-vasculaire multiples, lésions artérielles proximales souvent bilatérales, le plus souvent asymptomatique.
 - Fibrodysplasie des artères rénales (10 %), femme jeune, lésions artérielles distales en « collier de perles », responsable d'HTA rénovasculaire.
 - ❑ Présentation clinique
 - SAAR:
 - le plus souvent asymptomatique;
 - rarement:
 - HTA résistante,
 - OAP flash,
 - insuffisance rénale sous IEC ou ARA2,
 - insuffisance rénale chronique en cas de sténose bilatérale (néphropathie ischémique);
 - Fibrodysplasie de l'artère rénale:
 - HTA de découverte récente et parfois sévère;
 - **Hypokaliémie** et alcalose métabolique.
 - ❑ Diagnostic: doppler artères rénales, angioscanner, angiomRM, artériographie rénale (examen de référence).
 - ❑ Traitement des sténoses de l'artère rénale.
 - **Sténoses fibrodysplasiques:**
 - traitement de choix: angioplastie transluminale.
 - **Sténoses athéromateuses:**
 - traitement médical de l'HTA (IEC...) et contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire (arrêt du tabac, statines) et aspirine à posologie anti-aggrégante plaquettaire.
 - revascularisation retenue en cas de:
 - sauvetage rénal avec dégradation rapide de la fonction rénale;
 - œdèmes pulmonaires récidivants;
 - intolérance aux bloqueurs du système rénine-angiotensine.
 - les indications chirurgicales sont exceptionnelles. Elles sont réservées aux échecs ou impossibilité technique de l'angioplastie.
2. La néphroangiosclérose dite « bénigne »
 - ❑ Conséquence tardive d'une HTA ancienne, peut aboutir à une insuffisance rénale terminale.
 - ❑ Insuffisance rénale chronique lentement progressive.
 - ❑ Syndrome urinaire pauvre.
 - ❑ Reins de taille normale ou diminuée.
 - ❑ Traitement de l'HTA: association de 2 ou plusieurs anti-hypertenseurs souvent nécessaire.

NÉPHROPATHIES VASCULAIRES – ITEM 260

- **Q1.** Parmi les propositions suivantes concernant les néphropathies vasculaires, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) ?
- A. Elles s'expriment par une HTA
 - B. Elles peuvent être responsables d'une insuffisance rénale chronique
 - C. Elles peuvent être responsables d'une insuffisance rénale aiguë
 - D. Elles s'accompagnent habituellement d'une hématurie
 - E. Elles ne touchent que les artères de petit calibre
- **Q2.** Parmi les propositions suivantes concernant le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. Le SHU typique est associé à une infection digestive par une entérobactérie productrice de « shiga like toxin »
 - B. Il est associé à une anémie hémolytique avec test de Coombs positif
 - C. Il comporte habituellement une atteinte neurologique centrale
 - D. Le SHU atypique est fréquemment associé à des anomalies de régulation de la voie alterne du complément
 - E. Il comporte fréquemment une thrombopénie périphérique
- **Q3.** Concernant L'HTA maligne :
- A. Elle peut révéler une sclérodermie
 - B. Elle peut s'associer à une hémolyse mécanique et à une thrombopénie
 - C. Elle ne s'accompagne habituellement pas d'atteinte neurologique centrale
 - D. Une hypovolémie paradoxale liée à une « natriurèse de pression » peut être observée
 - E. La pression artérielle diastolique est souvent supérieure à 130 mmHg
- **Q4.** En cas de sténose athéromateuse d'une artère rénale, l'(les) indication(s) d'une angioplastie est(sont) :
- A. Une sténose artérielle rénale évaluée à 50 %
 - B. Une HTA non contrôlée malgré trois antihypertenseurs dont un diurétique
 - C. Un « OAP flash »
 - D. Une dégradation rapide de la fonction rénale sans autre cause
 - E. Un rein de taille diminuée
- **Q5.** La néphroangiosclérose
- A. Est habituellement responsable d'un syndrome néphrotique
 - B. Est une conséquence de l'HTA
 - C. Est évoquée devant un tableau d'hypokaliémie associée à une HTA sévère
 - D. Est un diagnostic souvent posé par excès en l'absence d'histologie rénale
 - E. Est une cause possible d'insuffisance rénale chronique

Item 221

HYPERTENSION ARTÉRIELLE DE L'ADULTE

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 221. Hypertension artérielle de l'adulte

OBJECTIFS

- Expliquer l'épidémiologie, les principales causes et l'histoire naturelle de l'hypertension artérielle de l'adulte
- Réaliser le bilan initial d'une hypertension artérielle de l'adulte
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient (voir aussi Item 326, pharmacologie des anti-hypertenseurs et des diurétiques)
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours

Références pour les recommandations citées dans ce chapitre

- SFHTA/HAS 2016 : Société Française d'Hypertension Artérielle/Haute Autorité de Santé
- KDIGO 2012 : Kidney Disease Improving Global Outcomes

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DE L'ADULTE

A. Mortalité cardiovasculaire et risque rénal

- L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire et rénal majeur. Les maladies cardiovasculaires sont responsables d'environ 30 % de la mortalité globale dans les 2 sexes. La mortalité de cause ischémique coronarienne (8,0 %) devance celle des AVC (6,6 %).
- Depuis la fin des années 1960, la mortalité cardiovasculaire a progressivement diminué en France et dans l'ensemble des pays occidentaux. Cette diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire serait en partie attribuable aux mesures de prévention primaire (réduction de certains facteurs de risque dont le traitement de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie) et secondaire (interventions thérapeutiques à visée cardiovasculaire).

B. Épidémiologie de l'HTA en France

- En France, environ 12 millions de patients sont traités pour une hypertension artérielle. La pression artérielle (PA) augmente avec l'âge (cf. figure 1), si bien que la prévalence de l'HTA augmente aussi significativement avec l'âge. Chez les assurés sociaux de plus de 35 ans, la prévalence de l'HTA atteint 30 %. 60 à 70 % des personnes de plus de 70 ans sont traitées pour HTA. La prévalence de l'HTA est associée à la consommation d'alcool, à l'index de masse corporelle (IMC), au tabagisme et à un niveau socioéconomique plus bas. Dans la population, seulement 50 % des hypertendus sont au courant de leur HTA et parmi ceux-ci, 80 % sont traités. Parmi les hypertendus traités, 50 % sont contrôlés par le traitement (à la cible de 140/90 mmHg).

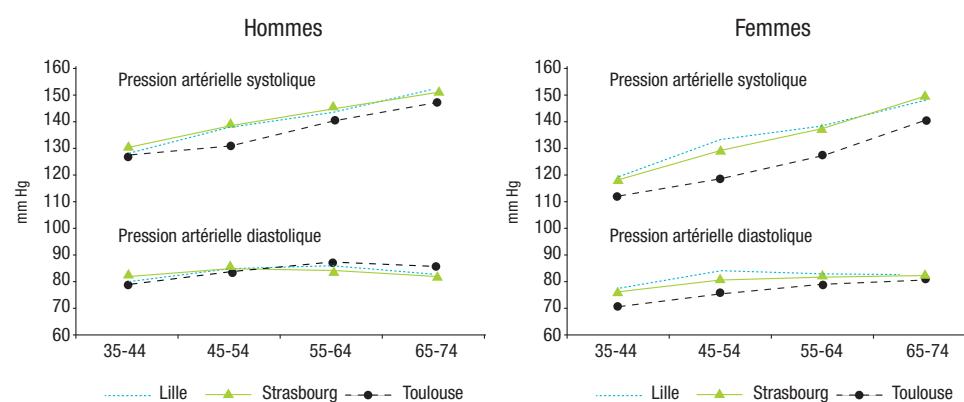


Figure 1. Évolution de la pression artérielle en France selon les groupes d'âge dans 3 régions analysées dans l'étude Mona Lisa (2007)

C. Implications économiques de santé publique

- En raison de la forte prévalence de l'HTA en France et de son impact comme facteur de risque de mortalité cardiovasculaire et rénale, le traitement de l'HTA représente un **enjeu économique** important. Les dépenses de soins de ville des hypertendus sont le double de celles des sujets non hypertendus. L'HTA est le premier motif de consultation (11 % des consultations médicales) et les traitements médicaux anti-hypertenseurs représentent 12 % de l'ensemble de la prescription pharmaceutique.
- S'il s'améliore avec le temps, le traitement de l'HTA est loin d'être optimal, en particulier dans les sous-groupes de patients les plus à risque (sujets âgés, sujets diabétiques et insuffisants rénaux).
- Ces résultats non optimaux résultent de plusieurs facteurs, en particulier :
 - la **mauvaise perception du risque associé à l'HTA** dans la population générale et chez les praticiens ;
 - la **mauvaise diffusion des recommandations** de prise en charge et de traitement auprès des professionnels de santé ;
 - l'**inertie thérapeutique des médecins** qui hésitent à « alourdir » le traitement de patients non contrôlés.

II. DÉFINITION DE L'HTA (SFHTA/HAS 2016)

- L'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est directement corrélée à l'élévation de la PA dans les études épidémiologiques, selon une relation continue au-dessus de 115/75 mmHg ce qui rend difficile la détermination d'un seuil précis définissant l'HTA.
- **L'HTA est définie par une PA systolique ≥ 140 mmHg et/ou une PA diastolique ≥ 90 mmHg au cabinet médical et persistant dans le temps.**

Tableau 1 : Niveau de PA au cabinet définissant l'HTA

Définitions	PA systolique	PA diastolique
HTA Grade 1 (légère)	140-159 mmHg	et/ou 90-99 mmHg
HTA Grade 2 (modérée)	160-179 mmHg	et/ou 100-109 mmHg
HTA Grade 3 (sévère)	> 180 mmHg	et/ou > 110 mmHg

III. CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE L'HTA (SFHTA/HAS 2016)

- En consultation, une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg fait suspecter une HTA.

A. Vérification de la qualité de la mesure de PA au cabinet

- Pour la mesure au cabinet, il est recommandé de privilégier les appareils électroniques validés. Pour ces derniers, un appareil utilisant un brassard est préférable à un appareil au poignet. En cas de rythme cardiaque irrégulier, les valeurs obtenues par mesure automatisée peuvent être sujettes à caution. Il est recommandé de respecter les conditions de mesure.
- Avant toute mesure de la PA, il est nécessaire d'observer un repos de plusieurs minutes. Le brassard doit être en position correcte au niveau du cœur.
- La première fois il est recommandé de mesurer la PA aux 2 bras et de considérer le bras présentant la valeur la plus élevée (risque de sous-estimer la PA en cas de sténose artérielle d'amont). En consultation, dans le cadre du diagnostic et du suivi d'un sujet hypertendu, la mesure de la PA peut être réalisée en position assise ou couchée. La mesure en position debout après 1 et 3 minutes d'orthostatisme dépiste l'hypotension orthostatique (diminution de la PAS ≥ 20 mmHg et/ou de la PAD ≥ 10 mmHg) et doit être pratiquée systématiquement lors du diagnostic de l'HTA chez le malade diabétique, âgé, insuffisant rénal ou lorsque la clinique est évocatrice, ainsi qu'au cours du suivi.

B. Confirmer le diagnostic d'HTA par une mesure de PA en dehors du cabinet médical

- Il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical pour confirmer l'HTA, avant le début du traitement anti-hypertenseur médicamenteux, sauf en cas d'HTA sévère (PA $\geq 180/110$ mmHg).
- Il existe 2 techniques de mesure de la PA en dehors du cabinet:
 - **L'automesure tensionnelle (AMT):** en automesure les mesures sont recommandées en position assise avec **trois mesures le matin au lever, trois mesures le soir avant le coucher, trois jours de suite (règle des 3)**, les mesures étant espacées de quelques minutes. L'AMT est particulièrement adaptée à la prise en charge ambulatoire et favorise l'implication du patient dans sa prise en charge. Un professionnel de santé doit au préalable faire au patient une démonstration d'AMT.
 - **La Mesure Ambulatoire de la PA (MAPA):** mesures répétées de la PA par un appareil automatique portable sur 24 heures, à intervalle régulier. La MAPA est utile dans les situations suivantes: en cas de discordance entre la PA au cabinet médical et en AMT, devant la constatation d'une PA normale et d'une atteinte des organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche, albuminurie élevée), en cas de variabilité tensionnelle importante ou de suspicion d'hypotension artérielle.
- La définition de l'HTA en AMT ou en MAPA est différente de la mesure au cabinet médical:
 - chez l'adulte, les **valeurs normales au cabinet médical sont: PA systolique < 140 mmHg et PA diastolique < 90 mmHg;**
 - les valeurs normales en automesure ou pendant la période diurne de la MAPA sont: **PA systolique < 135 mmHg et PA diastolique < 85 mmHg;**
 - la MAPA est la seule méthode qui permette d'obtenir des mesures pendant l'activité et le sommeil: les valeurs normales de sommeil chez l'adulte sont: PA systolique < 120 mmHg et PA diastolique < 70 mmHg.
 - les valeurs normales de PA moyenne sur le nycthémère en MAPA sont: PA systolique < 130 mmHg et PA diastolique < 80 mmHg.
- **L'HTA sera affirmée si l'AMT ou la MAPA diurne montre une PAS ≥ 135 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg.**
- La reproductibilité de la mesure de la PA est meilleure en AMT et en MAPA qu'au cabinet médical. L'AMT et la MAPA sont toutes deux plus fortement corrélées à l'atteinte des organes cibles et au risque de complications cardiovasculaires que la PA au cabinet médical.
- L'AMT et la MAPA permettent de **diagnostiquer l'HTA blouse blanche** (PA élevée au cabinet médical et normale en dehors). Elle ne justifie généralement pas de traitement antihypertenseur mais des règles hygiéno-diététiques compte tenu du risque élevé d'évolution vers une HTA permanente. Une surveillance tensionnelle annuelle sera réalisée dans ce cadre.

C. Affirmer une HTA malgré une mesure de PA normale au cabinet

- **L'HTA masquée** est définie par une PA normale au cabinet médical, associée à une PA élevée en dehors (AMT ou MAPA). Elle est moins fréquente que l'HTA blouse blanche et concerne surtout l'hypertendu traité. Dans ce cas, une intensification du traitement anti-hypertenseur est proposée.

IV. ÉVALUATION DU PATIENT HYPERTENDU

A. Évaluation initiale (SFHTA/HAS 2016)

- **L'examen clinique** recherche les facteurs provoquant ou aggravant une HTA,
 - Mesure du poids et de la taille pour le calcul de l'IMC et du tour de taille,
 - Mesure de la PA aux 2 bras à la recherche d'une anisotension (asymétrie de la PAS > 20 mmHg),
 - Mesure de la PA couchée et debout pour la recherche d'une hypotension orthostatique,
 - Recherche de signe d'hyperhydratation extracellulaire et d'insuffisance cardiaque,
 - Recherche de signes d'apnée du sommeil,
 - Recherche d'un gros rein au palper bimanuel (hydronéphrose, polykystose),
 - Recherche de signes en faveur d'une anomalie endocrinienne (Cushing, hyperthyroïdie, acromégalie)
 - Palpation et auscultation des pouls périphériques et recherche d'un souffle systolique-diastolique péri ombilical ou lombaire (recherche d'une artériopathie périphérique, d'une coarctation de l'aorte et d'une sténose de l'artère rénale).
- **L'évaluation paraclinique** initiale d'un patient hypertendu avant tout traitement médicamenteux anti-hypertenseur a pour objectif (SFHTA/HAS 2016) :
 1. de rechercher une étiologie de l'HTA :
 - **Créatinine plasmatique** et estimation du débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI) ;
 - **Recherche d'une protéinurie, quelle que soit la méthode (bandelette urinaire ou rapport protéinurie/créatininurie, le dosage de l'albuminurie ne se justifiant pas chez l'hypertendu, sauf s'il est diabétique non protéinurique).**
 - **Kaliémie** (prélèvement sanguin sans serrer le poing et sans garrot prolongé) et natrémie.

Une **hypokaliémie**, une insuffisance rénale et/ou une protéinurie doivent faire suspecter une HTA secondaire.
 2. d'évaluer le risque cardiovasculaire :
 - **Glycémie à jeun**,
 - **Anomalie lipidique (EAL) à jeun : cholestérol total et HDL, triglycérides**, avec calcul du cholestérol LDL par la formule de Friedewald ;
 3. d'évaluer le retentissement de l'HTA
 - **Électrocardiogramme** de repos.

B. Évaluation du risque cardiovasculaire

Le risque CV est la probabilité de survenue chez une personne d'un événement CV majeur (décès CV, infarctus, AVC) sur une période donnée. L'évaluation du risque CV prend en compte le niveau de pression artérielle, l'association à d'autres facteurs de risque, l'existence d'atteinte infra-clinique des organes cibles, d'une insuffisance rénale chronique indépendamment de sa cause et/ou l'existence d'une complication cardiovasculaire (tableau 2). L'importance du risque CV global permet d'adapter la prise en charge thérapeutique. Selon les recommandations HAS 2017, entre 40 et 65 ans l'évaluation du niveau de risque CV doit reposer sur l'outil SCORE (tableau 3), mais cette méthode est moins utilisée en pratique que la méthode classique (tableau 2). Le SCORE évalue le risque à 10 ans de décès cardiovasculaire en fonction du sexe, de l'âge (entre 40 et 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et de la concentration de cholestérol total. Il est accessible en ligne via <http://www.heartscore.org/fr/FR/access>.

- **Facteurs de risque classiquement utilisés pour estimer le risque CV global:**
 - **âge** (> 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme);
 - **tabagisme** (en cours ou arrêté depuis moins de 3 ans);
 - **antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce:**
 - infarctus du myocarde ou de mort subite avant 55 ans chez le père ou un autre parent masculin du 1^{er} degré,
 - infarctus du myocarde ou de mort subite avant 65 ans chez la mère ou une parente du 1^{er} degré,
 - AVC précoce < 45 ans;
 - **diabète** (traité ou pas);
 - **dyslipidémie:**
 - LDL cholestérol $> 1,60$ g/L (4,1 mmol/L),
 - HDL cholestérol $\leq 0,40$ g/L (1 mmol/L) quel que soit le sexe¹.
- **Atteinte des organes cibles:**
 - hypertrophie ventriculaire gauche. L'échocardiographie est réservée au patient hypertendu symptomatique (douleurs thoraciques, dyspnée d'effort) ou ayant un souffle cardiaque ou encore en cas d'anomalie de l'électrocardiogramme (troubles de la repolarisation, bloc de branche gauche);
 - excréition urinaire d'albumine anormale (micro-albuminurie : 30 - 300 mg/j, mais dosage non recommandé en dehors du diabète
 - le fond d'œil n'est généralement pas indiqué en dehors des urgences hypertensives
- **Maladies cardiovasculaires et rénales associées:**
 - insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/min), ou protéinurie > 500 mg/j;
 - accident vasculaire cérébral (AVC ou AIT);
 - ischémie coronarienne;
 - artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Tableau 2: Stratification classique du risque cardiovasculaire

	HTA légère	HTA modérée	HTA sévère
0 FR	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1-2 FR	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
3 FR ou diabète ou atteinte d'un organe-cible	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
Maladie CV* ou rénale**	Risque très élevé	Risque très élevé	Risque très élevé

FR = facteur de risque cardiovasculaire.

*maladie CV = ATCD d'AVC, ins. coronaire, artériopathie.

**atteinte rénale = protéinurie > 500 mg/j ou insuffisance rénale (DFG estimé < 60 ml/min/ $1,73$ m 2).

Tableau 3 : Stratification du risque cardiovasculaire selon SCORE (HAS 2017)

		Niveau de risque cardiovasculaire
	Faible	SCORE < 1%
	Modéré	1% ≤ SCORE ≤ 5% Diabète < 40 ans sans autre FR ni atteinte d'organe cible
Élevé		5% ≤ SCORE ≤ 10%
		Diabète < 40 ans avec au moins un FR ou atteinte d'organe cible ≥ 40 ans sans FR ni atteinte d'organe cible
		Insuffisance rénale chronique stade 3
		HTA ≥ 180/110 mmHg
Très élevé		SCORE ≥ 10%
		Diabète ≥ 40 ans avec au moins un FR ou atteinte d'organe cible
		Insuffisance rénale chronique ≥ stade 4
		Maladie CV documentée (prévention secondaire)

FR = facteur de risque cardiovasculaire.

SCORE calculable en ligne ou par application disponible via http://www.heartscore.org/fr_FR/access

V. ORGANISER UNE CONSULTATION D'INFORMATION ET D'ANNONCE DE L'HTA (SFHTA 2013 & SFHTA/HAS 2016)

- Cette consultation d'annonce a pour objectif d'informer le patient sur sa maladie, ses conséquences, les moyens médicamenteux, les objectifs du traitement, puis de recueillir son avis et d'évaluer sa balance décisionnelle. Chaque consultation doit aborder les dix points ci-dessous ; le temps dévolu à chacun des points sera à adapter à chaque patient ; la consultation d'annonce ne devra pas durer moins de 30 minutes.

1. Définition de l'hypertension artérielle

- L'hypertension artérielle correspond à une augmentation de la pression artérielle dans les artères. Elle est définie par une pression artérielle supérieure à 140 mmHg pour la maxima et/ou supérieure à 90 mmHg pour la minima. La pression artérielle doit être mesurée au repos à plusieurs reprises pour confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle.

2. Origine de l'hypertension artérielle

- L'hypertension artérielle est différente du stress et de la «tension nerveuse». L'HTA peut avoir plusieurs causes (maladie de la paroi des artères, anomalies des reins...).

3. Conséquences de l'hypertension artérielle

- Même si cette maladie est peu symptomatique (céphalées occipitales, acouphènes, phosphènes, etc.), elle est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les hypertendus ont un risque accru de présenter un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un anévrysme, une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale.

4. Réversibilité du risque attribuable

- Les essais thérapeutiques ont clairement démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une réduction substantielle du risque cardiovasculaire.

5. Moyens thérapeutiques

- Il y a plusieurs moyens efficaces pour réduire les chiffres de pression artérielle:
 - les médicaments antihypertenseurs,
 - les moyens non médicamenteux sont également utiles:
 - la réduction de la consommation de sel, d'alcool
 - la réduction pondérale,
 - l'activité physique,
 - la modification de l'alimentation avec une alimentation riche en fruits et en légumes.

6. Schémas thérapeutiques

- Chaque patient hypertendu justifie d'une personnalisation de son traitement antihypertenseur, parfois seulement des mesures non médicamenteuses, souvent des médicaments, le plus souvent les deux. Les médicaments antihypertenseurs peuvent s'accompagner d'effets secondaires, comme tous les autres médicaments ; ces effets secondaires sont dans l'immense majorité des cas réversibles à l'arrêt du traitement. Le but du traitement est qu'il soit à la fois efficace mais aussi bien toléré.

7. Temporalité

- Un traitement antihypertenseur est un traitement au long cours ; dans l'immense majorité des cas, on sait traiter l'hypertension artérielle mais on ne peut guérir les patients que très rarement de l'hypertension artérielle.

8. Objectifs

- L'objectif principal du traitement est la normalisation de la pression artérielle pour éviter les complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle.

9. Balance décisionnelle

- Il convient ensuite de recueillir le point de vue du patient afin de comprendre sa balance décisionnelle personnelle. Quels sont les avantages et inconvénients perçus par le patient à suivre le traitement antihypertenseur (médicamenteux et non médicamenteux) ? Quels sont les avantages et inconvénients perçus par le patient à ne pas suivre ce traitement ?

10. Approfondissement

- Cette dernière partie a pour but, après la partie d'échange précédente, de reprendre un ou plusieurs points qui n'auraient pas été bien compris par le patient, mais aussi de l'aider à renforcer sa motivation en s'appuyant sur les éléments personnels qu'il aura lui-même avancés en faveur du traitement.

VI. RECHERCHE D'UNE HTA SECONDAIRE (SFHTA/HAS 2016)

- La liste des causes identifiaables d'HTA est longue mais leur fréquence dans la population générale des patients hypertendus est faible, inférieure à 5-10 % ; celle des causes curables est de l'ordre de 1 %.
- La recherche d'une HTA secondaire par des examens biologiques ou d'imagerie spécifiques, ne sera envisagée que
 - si l'interrogatoire, l'examen clinique ou les examens systématiques recommandés apportent une **orientation étiologique**, qu'il sera alors nécessaire de confirmer (tableau 4),
 - en cas d'HTA du **sujet jeune**,
 - en cas d'association HTA + **hypokaliémie** (ou kaliémie limite basse à plusieurs reprises),
 - en cas d'**HTA d'emblée sévère** (PAS > 180 ou PAS > 110 mmHg) ,
 - dans la plupart des cas de **résistance** de l'HTA au traitement (PA \geq 140/90 malgré une trithérapie comportant un diurétique thiazidique),
 -
- **Les principales causes d'HTA secondaires sont (liste non exhaustive):**
 - causes très fréquentes:
 - **obésité** (index de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$) abdominale (périmètre $> 102 \text{ cm}$ chez l'homme, 88 cm chez la femme),
 - **syndrome d'apnées du sommeil**,
 - **consommation excessive d'alcool** (plus de 3 verres de vin par jour chez l'homme et 2 verres par jour chez la femme),
 - **HTA médicamenteuses** (section XII) ;
 - causes peu fréquentes:
 - maladies rénales et insuffisance rénale,
 - sténose de l'artère rénale athéromateuse ou par dysplasie fibromusculaire (fibrodysplasie),
 - HTA toxique (réglisse, ecstasy, amphétamine, cocaïne, AINS, ...)
 - hyperminéralocorticisme et syndromes apparentés : une hypokaliémie d'origine rénale peut être observée (avec kaliurèse supérieure à 30 mmol/24 h). L'association HTA + hypokaliémie est alors la conséquence de l'activation conjointe de la réabsorption de Na (HTA) et de la sécrétion de K (hypokaliémie) par la cellule principale du canal collecteur. Les causes de ce tableau spécifique peuvent être:
 - hyperminéralocorticisme primaire (aldostérone élevée, rénine basse) : adénome de Conn ou hyperplasie bilatérale des surrénales,
 - hyperaldostéronisme secondaire (aldostérone et rénine élevées) : sténose des artères rénales, HTA maligne,
 - pseudohyperaldostéronisme (aldostérone et rénine basses) : Cushing, prise de réglisse (glycyrrhizine)
 - causes exceptionnelles:
 - coartation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance),
 - phéochromocytome,
 - dysthyroïdie,
 - formes rares monogéniques d'HTA,
 - acromégalie,
 - tumeur à rénine.

Tableau 4: Principales situations orientant vers une cause spécifique d'HTA

Contexte	Causes potentielles
HTA chez l'adulte jeune, ou l'adolescent, protéinurie, hématurie, insuffisance rénale	Néphropathies
HTA chez l'adulte jeune ou l'adolescent, HTA résistante, OAP flash, athéromatose diffuse, asymétrie de taille des reins, IRA sous IEC ou ARA2	Sténose de l'artère rénale
Hypokaliémie d'origine rénale	
Hypokaliémie spontanée ou induite d'origine rénale, HTA résistante	Hyperminéralocorticisme (hyperaldostéronisme primitif surtout)
Hypersomnie diurne, asthénie matinale, élévation nocturne de la PA, céphalées, surpoids, ronchopathie, pauses respiratoires nocturnes. HTA résistante	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
Triade « céphalées + sueurs + palpitations »	Phéochromocytome

VII. PLAN DE SOIN INITIAL (6 PREMIERS MOIS) (SFHTA/HAS 2016)

A. Mettre en place les mesures hygiéno-diététiques et leur suivi

- Des mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé. Au niveau individuel, ces mesures doivent être hiérarchisées et étaillées dans le temps.
- Ces mesures hygiéno-diététiques comprennent :
 - **l'arrêt du tabac** associé si besoin à un accompagnement au sevrage tabagique (ne réduit pas la PA, mais réduit le risque cardiovasculaire) ;
 - **une réduction du poids** en cas de surcharge pondérale ou d'obésité, de façon à maintenir l'IMC en dessous de 25 kg/m² ;
 - la pratique d'une **activité physique** régulière d'au moins 30 minutes/jour 3 fois par semaine ;
 - la normalisation de la **consommation en chlorure de sodium** aux alentours de 6 g/jour de NaCl (soit une natriurèse de 100 mmol/24 heures, 1 g de NaCl = 17 mmol de Na) ;
 - la limitation de la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme ;
 - un **régime alimentaire de type méditerranéen** riche en fruits et légumes (fibres) et pauvre en graisses totales et saturées.
- Ces mesures permettent de réduire la valeur de la PAS de 5 à 15 mmHg et la PAD de 3 à 7 mmHg.
- Leur mise en œuvre ne doit pas retarder l'initiation du traitement pharmacologique chez les patients ayant une HTA sévère ou un risque cardiovasculaire élevé.

B. Obtenir un contrôle de la pression artérielle dans les 6 premiers mois

1. Planification et objectif

- Les visites au cabinet médical doivent être mensuelles, jusqu'à l'obtention de l'objectif tensionnel.
- **L'objectif tensionnel, y compris chez les diabétiques et les patients avec maladies rénales, est d'obtenir une pression artérielle systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg**, confirmées par une mesure de la PA en dehors du cabinet médical (automesure tensionnelle ou MAPA diurne < 135/85 mmHg).
- Des objectifs plus ambitieux peuvent être proposés chez certains patients, notamment à haut risque cardiovasculaire, après avis spécialisé et dans le cadre d'un suivi rapproché (NB Suite à la publication d'un grand essai clinique en 2015, les cibles tensionnelles, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire, font l'objet de recommandations générales plus strictes par les principales sociétés savantes d'HTA nord-américaines, cibles non retenues par les sociétés française et européenne d'HTA en 2018).

2. Privilégier les classes d'antihypertenseurs qui ont démontré une prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus

- Par ordre d'ancienneté, il s'agit des diurétiques thiazidiques, des antagonistes calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2).
- Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

3. Individualiser le choix du premier traitement antihypertenseur

- Le choix d'une classe thérapeutique ou d'une association thérapeutique, sera adapté à chaque patient en fonction:
 - de l'existence de co-morbidité pouvant justifier (indications préférentielles, tableau 5) ou contre-indiquer certains anti-hypertenseurs;
 - de l'efficacité de la tolérance des médicaments déjà pris par le patient;
 - du coût du traitement et de sa surveillance.
- L'initiation du traitement antihypertenseur par un ARA2 ou un IEC est associée à une persistance plus élevée que l'initiation du traitement par un diurétique ou par un bêtabloquant, pour des raisons à la fois d'efficacité et de tolérance; les antagonistes calciques étant en position intermédiaire.
- Chez le patient diabétique à partir du stade de micro-albuminurie et l'hypertendu non diabétique avec protéinurie, débuter au choix par un IEC ou un ARA2.
- Chez les patients noirs et chez le sujet âgé, l'HTA apparaît plus sensible aux diurétiques et aux bloqueurs des canaux calciques, qu'aux bloqueurs du système rénine angiotensine ou aux β -bloqueurs.
- Au sein d'une même classe, il existe des différences pharmacologiques entre les médicaments qui ont des conséquences sur l'efficacité et la tolérance.
- Privilégier les médicaments dont la durée d'action permet une prise par jour.
- Les médicaments antihypertenseurs génériques commercialisés en France ont une efficacité antihypertensive comparable aux produits princeps.

Tableau 5 : Indications préférentielles du traitement anti-hypertenseur en cas d'HTA compliquée (SFHTA/HAS 2016)

Contexte	Indications préférentielles
Diabète à partir du stade microalbuminurie	IEC ou ARA2
Insuffisance rénale et/ou protéinurie	IEC ou ARA2
Coronaropathie	IEC, Béta bloquant
Insuffisance cardiaque	IEC (ARA2 si intolérance), BB ayant l'AMM dans cette indication, Diurétiques
ATCD d'AVC	Diurétique thiazidique, IEC (ARA2 si intolérance), Inhibiteurs calciques

4. Associer deux principes actifs

- En cas de réponse tensionnelle insuffisante à une monothérapie à dose optimale, une association d'anti-hypertenseurs avec un 2^e médicament sera instaurée après un délai d'au moins 4 à 6 semaines. L'association d'anti-hypertenseurs pourra être instaurée dans un délai plus court chez les patients avec une:
 - PA > 180/110 mmHg, quel que soit le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire associé;
 - PA à 140-179/90-109 mmHg, et un risque cardiovasculaire élevé.
- Lors de l'instauration d'une association médicamenteuse, il faut choisir les associations qui se sont révélées efficaces (effet additif ou potentialisation) et bien tolérées d'un point de vue pharmacologique et qui ont été validées par les études cliniques.
- Pour la Haute Autorité de Santé (HAS), les associations préférentielles sont (figure 2):
 - **diurétiques thiazidiques avec tous les autres (bloqueurs du système rénine angiotensine, β -bloquants, inhibiteurs calciques);**
 - **calcium-bloqueurs avec tous les autres (bloqueurs du système rénine angiotensine, β -bloquants, diurétiques thiazidiques).**

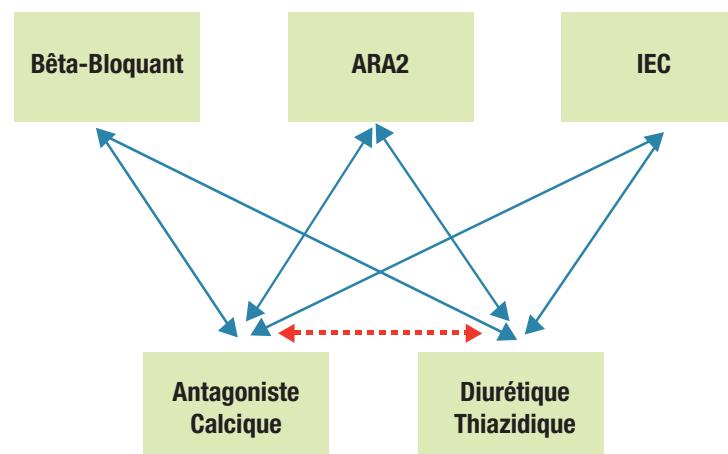


Figure 2. Associations possibles d'anti-hypertenseurs (HAS 2005)

- Préférentiellement en un seul comprimé (**bithérapie fixe**), si la monothérapie ne permet pas le contrôle de la pression artérielle après un mois de traitement.
- L'association IEC - ARA2 **est contre-indiquée**.
- L'association bêtabloquant - diurétique augmente le risque de diabète.

- Les autres classes d'anti-hypertenseurs (α -bloqueurs, anti-hypertenseurs centraux) n'ont pas démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans des essais contrôlés et ne sont donc pas recommandées dans les phases initiales du traitement. Ces classes peuvent cependant aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables des médicaments appartenant aux classes d'anti-hypertenseurs de première intention ou après le stade de quadrithérapie.

C. S'assurer de la bonne tolérance

- Les médicaments antihypertenseurs peuvent parfois s'accompagner d'effets secondaires. Ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement, et un autre antihypertenseur doit être prescrit.
- S'assurer de l'absence d'**hypotension orthostatique**, en particulier chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou le patient diabétique.
- Après chaque introduction ou adaptation posologique des bloqueurs du système rénine angiotensine et/ou des diurétiques, ou après un événement intercurrent, il est recommandé de réaliser un **ionogramme sanguin avec créatininémie** et débit de filtration glomérulaire estimé.
- **Les diurétiques, IEC et ARA2 doivent être arrêtés transitoirement en cas de situation de déshydratation.**

D. Autres traitements pharmacologiques du risque cardiovasculaire global

- Chez le patient hypertendu non diabétique **en prévention primaire**, une **statine** ayant démontré son efficacité sur le risque coronarien est proposée:
 - pour atteindre une cible de LDL-cholestérol < 1,6 g/L (4,1 mmol/L) si le patient présente un autre FR en plus de l'HTA ;
 - pour atteindre une cible de LDL-cholestérol < 1,3 g/L (3,4 mmol/L) si le patient présente 2 autres FR en plus de l'HTA ;
 - pour atteindre une cible de LDL-cholestérol < 1 g/L (2,6 mmol/L) si le patient présente un diabète ou en **prévention secondaire (maladie cardiovasculaire ou rénale avérée)**.

Un traitement par **aspirine** n'est pas recommandé en **prévention primaire** chez le patient non diabétique quel que soit le niveau de risque (bénéfice limité par le risque hémorragique).

- En **prévention secondaire** (maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou rénale associée) et chez les patients diabétiques, un traitement par **aspirine** à dose faible (75 mg/j) est recommandé après avoir vérifié l'absence de contre-indication. Le traitement ne peut être débuté que lorsque la PA est contrôlée (en raison du risque augmenté d'hémorragie cérébrale lorsque l'HTA n'est pas contrôlée). Chez les patients diabétiques en prévention primaire, un traitement par aspirine à dose faible (75 mg/j) n'est recommandé que lorsque la PA est contrôlée.

VIII. PLAN DE SOIN A LONG TERME APRÈS 6 MOIS (SFHTA/HAS 2016)

A. En cas d'HTA non contrôlée à six mois

1. **Vérifier la prescription d'une trithérapie antihypertensive à posologie optimale: bloqueur du système rénine-angiotensine + diurétique thiazidique + antagoniste calcique**
 - Une HTA est définie comme résistante en cas de persistance de la PA $\geq 140/90$ mmHg, malgré un traitement pharmacologique associant au moins 3 classes thérapeutiques dont 1 diurétique thiazidique (ou diurétique de l'anse si altération marquée de la fonction rénale), un bloqueur du SRA et un inhibiteur calcique associés à des mesures hygiéno-diététiques et confirmation par une mesure en ambulatoire (AMT ou MAPA).

2. Dépister les facteurs de résistance

- Mauvaise observance des traitements: mettre en place des stratégies adaptées à chacun permettant d'évaluer et d'améliorer l'observance (simplification du schéma thérapeutique, arrêt des traitements mal tolérés, usage de piluliers, favoriser l'usage de l'automesure tensionnelle, l'éducation thérapeutique).
- Erreur de mesure de la PA, par exemple brassard non adapté à la taille du bras du patient;
- Cause iatrogène (stéroïdes, anti-inflammatoires, contraceptifs oraux, etc.);
- Consommation d'alcool excessive;
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil;
- Surcharge volémique, rétention hydrosodée liée à une insuffisance rénale, une consommation de sel excessive, des doses de diurétiques inadaptées;
- Doses inadéquates des anti-hypertenseurs ou combinaison non synergiques.

3. Favoriser la pratique de l'automesure tensionnelle (systématique en cas de PA non contrôlée à 6 mois)

- Réaliser 3 mesures en position assise, le matin au petit-déjeuner, le soir avant le coucher, 3 jours de suite, les mesures étant espacées de quelques minutes.
- Réaliser une série d'automesure à présenter au médecin lors de la consultation.
- Le bon usage de l'automesure favorise l'alliance thérapeutique.

4. Après vérification de tous ces éléments, demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire et/ou de proposer d'autres associations de médicaments antihypertenseurs

B. En cas d'HTA contrôlée

- Prévoir une visite auprès du médecin traitant tous les 3 à 6 mois,
 - évaluant le niveau tensionnel (favoriser l'automesure tensionnelle), les symptômes, et recherchant une complication cardiovasculaire,
 - rappelant les buts du traitement,
 - fixant les objectifs personnalisés et atteignables à moyen terme,
 - encourageant le suivi des traitements (renforcement positif),
 - assurant le dépistage et le suivi médical des comorbidités, notamment chez les diabétiques et les insuffisants rénaux,
 - comportant un contrôle biologique annuel, avec ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé, ou plus fréquemment en cas de comorbidités, en particulier d'insuffisance rénale ou d'événement la favorisant (en particulier déshydratation).

C. Cas particuliers

1. Après 80 ans, il est recommandé (SFHTA/HAS 2016)

- De fixer un objectif de pression artérielle systolique < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique,
- De ne pas dépasser la prescription de plus de trois antihypertenseurs,
- D'évaluer les fonctions cognitives (au moyen du test MMSE) qui peuvent impacter, en outre, l'adhésion thérapeutique.

2. Après une complication cardiovasculaire, il est recommandé

- De maintenir l'objectif tensionnel (pression artérielle systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et pression artérielle diastolique inférieure à 90 mmHg), confirmé par une mesure en dehors du cabinet médical,
- D'ajuster le traitement avec introduction des médicaments antihypertenseurs ayant également l'indication pour la pathologie (indication préférentielle, tableau 5),
- D'ajuster les traitements associés selon les recommandations spécifiques (règles hygiéno-diététiques, antiagrégants plaquettaires, antidiabétiques, hypolipémiants).

3. Chez un patient protéinurique (diabétique ou non, insuffisant rénal ou non), les recommandations d'un groupe international de néphrologues (KDIGO 2012) sont plus strictes que les cibles générales

- En cas d'albuminurie $\geq 30 \text{ mg/24 h}$ (ou 30 mg/g de créatininurie):
 - L'objectif tensionnel est < 130/80 mmHg,
 - Le blocage du SRA n'est spécifiquement recommandé que chez les sujets diabétiques.
- En cas d'albuminurie $\geq 300 \text{ mg/24 h}$ (ou 300 mg/g de créatininurie):
 - L'objectif tensionnel est < 130/80 mmHg,
 - Le blocage du SRA est recommandé chez tous les patients.

IX. URGENCES HYPERTENSIVES, HTA MALIGNE

A. Définition (selon ESH/ESC 2013)

- Urgences hypertensives : PAS > 180 ou PAD > 120 avec atteinte d'organe cible
- HTA maligne : PA « très élevée » avec lésion ischémique d'organes cibles

B. Raisonnement en 4 étapes devant une PAS $> 180 \text{ mmHg}$

1. En l'absence de souffrance viscérale

- Repos, surveillance, majoration traitement PO

2. En cas de signes neurologiques focaux

- Une imagerie par TDM ou IRM doit être obtenue en urgence :
 - si l'imagerie documente un AVC hémorragique : faire baisser la PA
 - si l'imagerie documente un AVC ischémique : baisser la PA si $> 220/120$ (15-25 % en 24 h), ou si PA $> 185/110$ et une thrombolyse est envisagée

3. Certaines souffrances viscérales imposent un transfert en unité spécialisée

- Dissection aortique : chirurgie cardiovasculaire
- Éclampsie : maternité de niveau 3
- Syndrome coronarien aigu : USIC

4. HTA maligne

- En cas d'œdème aigu pulmonaire: furosémide et nitrés IV
- En cas d'insuffisance rénale aiguë, et/ou encéphalopathie modérée, et/ou FO III/IV: réhydratation salé isotonique et antihypertenseur IV avec comme objectif une baisse de la PA de 25 % les 1^{res} heures.

X. HTA SECONDAIRES

A. Les causes rénales d'HTA

- Une néphropathie responsable d'HTA sera suggérée par l'existence d'une atteinte rénale familiale (par exemple une polykystose), des antécédents urologiques, des symptômes (dysurie, etc.), une anomalie à la bandelette urinaire (protéinurie ou hématurie microscopique), la notion d'une élévation de la créatinine plasmatique ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé.
- L'HTA est fréquente au cours des néphropathies, en particulier au cours des néphropathies glomérulaires, des néphropathies vasculaires, et de la polykystose rénale. L'HTA est moins fréquente au cours des néphropathies interstitielles chroniques. D'une façon générale, la prévalence de l'HTA augmente avec l'aggravation de l'insuffisance rénale pour atteindre 80 à 85 % des patients lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/mn. En présence d'une insuffisance rénale, la rétention hydrosodée est un facteur important d'apparition et de persistance de l'HTA.

B. Les maladies rénovasculaires

- La sténose de l'artère rénale est fréquente en particulier chez **les sujets âgés et/ou athéromateux** ou encore **diabétiques de type 2**.
- La sténose de l'artère rénale doit être suspectée dans les situations suivantes:
 - **HTA de début précoce** avant 30 ans notamment chez la jeune femme (évacatrice de dysplasie fibromusculaire);
 - **HTA résistante** au traitement;
 - **HTA associée à une hypokaliémie d'origine rénale** (avec kaliurèse supérieure à 30 mmol/24 h);
 - **un contexte athéromateux symptomatique** (carotide, coronaire, membres inférieurs) et/ou un souffle abdominal;
 - OAP récidivant avec fonction ventriculaire gauche préservée (définissant « **l'OAP flash** »);
 - **insuffisance rénale chronique** même modérée sans syndrome urinaire ou insuffisance rénale aiguë précipitée par un traitement bloqueur du système rénine angiotensine.

Les examens utiles au diagnostic de sténose de l'artère rénale et leur traitement sont détaillés dans l'item 260.

C. Hyperminéralocorticisme primitif

- Il s'agit le plus souvent d'un hyperaldostéronisme primaire, lié à une hyperproduction d'aldostérone à partir de la zone glomérulée de la corticosurrénale. Dans 1/3 des cas, on retrouve au scanner un **adénome surrénalien**, dans 1/3 des cas une **hyperplasie uni ou bilatérale** des surrénales et dans 1/3 des cas, le scanner est normal.

- Le diagnostic est généralement évoqué devant:
 - une **hypokaliémie** ($K^+ < 3,9 \text{ mmol/L}$ sans diurétique ou $< 3,6$ chez un patient traité par diurétique) avec une kaliurèse conservée ($> 30 \text{ mmol/24 h}$);
 - une HTA chez un sujet jeune (< 40 ans);
 - une HTA sévère ou résistante malgré une thérapeutique bien conduite.
 - un retentissement disproportionné sur les organes cibles
 - un incidentalome surrénalien
- Il est nécessaire de doser la kaliémie chez tout hypertendu avant l'institution du traitement. On insiste sur la fréquence des formes normokaliémiques (50 %) ou démasquées par un traitement diurétique.
- Les manifestations cliniques sont pauvres et peu spécifiques : asthénie, crampes musculaires, tétanie, polyurie, plutôt évocatrices d'une hypokaliémie sévère et prolongée.
- Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est biologique et repose en premier lieu sur l'élévation du rapport aldostérone plasmatique / rénine plasmatique associé à une aldostérone plasmatique augmentée. Ces dosages doivent être réalisés en conditions standardisées : le matin, plus de 2h après le lever, en en position assise depuis 5 à 15 minutes, en régime normosodé, en normo-kaliémie et sous traitement anti-hypertenseur n'interférant pas avec le système rénine angiotensine aldostérone (sont privilégiés les alpha bloquants et les inhibiteurs calciques, idéalement non dihydropyridiniques). Chez les patients dont les résultats sont équivoques un test dynamique de confirmation est nécessaire (mesure de la freination de l'aldostérone après charge sodée intraveineuse) (Consensus SFE/SFHTA 2016).
- S'il existe un hyperaldostéronisme primaire mis en évidence, alors l'imagerie surrénalienne est justifiée : la recherche d'un adénome repose sur **l'imagerie par scanner ou IRM**. Il existe des faux négatifs, tous les adénomes n'étant pas hypodenses. Un tableau biologique typique associé à une image typique d'adénome latéralisé chez un sujet jeune (< 35 ans) doit faire proposer une surrénalectomie unilatérale. En cas d'imagerie atypique chez un sujet de moins de 35 ans ou d'une image surrénalienne unilatérale suggestive d'un adénome chez un patient de plus de 35 ans chez qui la chirurgie est possible (pas de contre-indication) et envisagée **un cathétérisme veineux sélectif** des veines surrénales pour rechercher une asymétrie sécrétoire (rapport aldostérone/cortisol dans les veines surrénales) est souvent nécessaire avant chirurgie. **L'adénome**, lésion unilatérale, bénéficie habituellement d'une **exérèse chirurgicale**, surrénalectomie par laparoscopie. Les autres cas sont traités médicamenteusement, en première intention par un **antagoniste de l'aldostérone** (spironolactone, Aldactone® parfois à forte dose). Un diurétique épargneur potassique (amiloride) ou un antagoniste plus sélectif de l'aldostérone (éplérénone) peuvent être utilisés.

D. Le syndrome de Cushing

- Le diagnostic est habituellement évident devant la présence d'autres signes cliniques évocateurs d'excès en cortisol. Il est plus difficile dans les hypercortisolismes frustes et repose sur le test de freination à la dexaméthasone et le dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures.

E. Le phéochromocytome

- Le phéochromocytome est une tumeur **très rare** (bénigne ou maligne) qui se développe dans la médullo-surrénale et libère des concentrations élevées d'adrénaline ou de noradrénaline.

- L'HTA typiquement évolue par paroxysme, accompagnée de signes suggestifs d'orage adrénérique: **sueurs abondantes, céphalées pulsatiles, tachycardie** constituent une **triade symptomatique** hautement spécifique. Parfois s'y ajoutent des signes moins spécifiques: bouffées de chaleur, flush ou au contraire pâleur subite du visage, hypotension orthostatique ou encore sensation de striction thoracique. Une hyperglycémie, une hémococoncentration sont possibles.
- Le diagnostic repose sur le dosage des **métanéphrines** (provenant du métabolisme des catécholamines) **plasmatiques** ou **urinaires** des 24 heures. Les métanéphrines qui ont des demi-vies plus longues sont plus spécifiques que les catécholamines ou l'acide vanyl-mandilique urinaires (VMA). L'absence d'élévation des métanéphrines urinaires au décours d'une poussée tensionnelle permet d'exclure le diagnostic (Valeur prédictive négative 99 %).
- La tumeur surrénalienne est localisée par **l'imagerie scanner ou IRM ou** parfois la **scintigraphie au MIBG** (méthyl-iodo-benzyl-guanidine) se fixant électivement sur le tissu médullo-surrénalien.
- Le phéochromocytome peut parfois être en position ectopique, extrasurrénalienne (para-gangliome) (intérêt de la scintigraphie au MIBG) et/ou s'associer à d'autres tumeurs par exemple thyroïdienne ou parathyroïdienne dans le cadre d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) ou rénales et rétiennes au cours d'une maladie de Von-Hippel-Lindau.
- Le traitement est chirurgical mais les phéochromocytomes en particulier malins peuvent récidiver.

F. La coarctation aortique

- La coarctation est une **sténose congénitale de l'isthme de l'aorte** située après l'artère sous clavière gauche. Cette sténose entraîne une HTA dans le territoire brachio-céphalique d'amont.
- Le diagnostic est évoqué le plus souvent chez un enfant ou un adulte jeune devant **l'abolition des pouls fémoraux**. En fonction de la localisation, une **anisotension** est retrouvée entre les bras gauche et droit. Il peut exister un souffle systolique au niveau de la sténose et il existe habituellement une circulation collatérale artérielle anormalement développée sur le thorax.
- Le diagnostic repose sur l'angio-IRM et le traitement est chirurgical.

G. Les médicaments ou toxiques

- Certains médicaments ou toxiques peuvent induire ou aggraver une hypertension artérielle.
 - **Les contraceptifs oraux** augmentent de façon dose-dépendante la pression artérielle de quelques mmHg. Avec les anciens contraceptifs oraux fortement dosés, 3 à 5 % des femmes développaient une HTA qui régressait dans les mois suivants l'interruption de cette contraception. L'association d'une contraception orale et d'un tabagisme, augmente le risque de fibrodysplasie des artères rénales et constitue la cause la plus fréquente d'HTA maligne et d'AVC chez la femme jeune.
 - En revanche, **le traitement hormonal substitutif** ne modifie pas sensiblement la pression artérielle et peut être prescrit chez une femme hypertendue contrôlée en l'absence de contre-indication d'autre nature.
 - **La consommation excessive d'alcool** est un facteur important de survenue d'hypertension artérielle. Chez les sujets hypertendus, la consommation d'éthanol ne devrait pas dépasser 30 ml chez l'homme, 20 ml chez la femme. Ces quantités n'augmentent pas la PA et sont même associées à un risque réduit de cardiopathie ischémique.

- **Les glucocorticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs sélectifs de la COX2** interfèrent avec l'action antihypertensive des diurétiques, des β -bloqueurs et des IEC. Ils peuvent déséquilibrer une pression artérielle qui était normalisée antérieurement.
- **Les sympathomimétiques** (vasoconstricteurs nasaux), la **ciclosporine** et le **tacrolimus** (anticalcineurine), l'**érythropoïétine**, la **cocaïne**, les **amphétamines** sont susceptibles d'augmenter la pression artérielle et de déclencher une véritable HTA.
- Les substances contenant de la **glycyrrhizine** (régisse, antésite[®], zan[®], pastis sans alcool) consommées à très fortes doses sont responsables d'un syndrome HTA-hypokaliémie parfois sévère. Ces substances augmentent indirectement la biodisponibilité du cortisol sur le récepteur rénal aux minéralocorticoïdes en inhibant leur dégradation (inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase).
- Les médicaments anti-VEGF utilisés dans le cadre de chimiothérapies.

XI. ANNEXES : PHARMACOLOGIE DES ANTI-HYPERTENSEURS

A. Les diurétiques

- Seuls les diurétiques thiazides ont l'AMM dans le traitement de l'HTA. Les diurétiques de l'anse ne sont utilisés que pour contrôler les œdèmes de l'insuffisance rénale ou cardiaque. L'association fixe à un épargneur potassique (Aldactazine[®], Moduretic[®]) permet de diminuer le risque d'hypokaliémie.
- Les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide ou apparentés: indapamide et chlorthalidone) sont actifs en une prise par jour et leur effet anti-hypertenseur est synergique ou additif de toutes les autres classes disponibles.
- Une baisse significative de la PA peut être obtenue avec de faibles doses correspondant à 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide. Un chapitre entier est consacré à cette classe thérapeutique (chapitre 4).
- Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (spironolactone et éplérénone) sont indiqués dans l'insuffisance cardiaque particulièrement quand la fraction du ventricule gauche est inférieure à 35 % et en post-infarctus.

B. Les β -bloqueurs

- Ils ont tous une **efficacité tensionnelle indépendante de la bradycardie**. Les β -bloqueurs sont préférentiellement indiqués chez le patient hypertendu et coronarien, après un infarctus du myocarde ou pour les 4 β -bloqueurs ayant une AMM dans cette indication, en cas d'insuffisance cardiaque.
- L'association β -bloqueur + thiazide est associée à un risque augmenté de diabète et doit être évitée chez les patients hypertendus à risque (obèse, syndrome métabolique).
- **Les contre-indications** sont la bradycardie inférieure à 50/min, le bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou 3^e degré. La plupart des β -bloqueurs sont contre-indiqués dans l'asthme, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives et le syndrome de Raynaud.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie, le refroidissement des extrémités, l'impuissance, l'insomnie et les cauchemars. Les β -bloqueurs peuvent enfin masquer les signes cliniques d'hypoglycémie chez le patient diabétique. Ils ne doivent pas être arrêtés brutalement en raison du risque de syndrome de sevrage coronarien (angor *de novo*, mort subite).

C. Les inhibiteurs calciques

- Ces médicaments représentent une classe hétérogène parmi laquelle on distingue les dihydropyridines (DHP) (ex.: Lecarnidipine, Zanidip® ou Lercan®, amlodipine, Amlor®), et les inhibiteurs calciques bradycardisants (verapamil, Isoptine LP® et diltiazem, Monotildiem®).
- Les dihydropyridines sont préférentiellement indiquées chez les patients hypertendus âgés ou ayant une HTA systolique isolée.
- Certaines **urgences hypertensives vraies** relèvent du traitement par **nicardipine** (Loxen®) administrée par voie parentérale veineuse contrôlée. En revanche, l'administration sublinguale ou orale de dihydropyridine d'action rapide et courte (nifedipine capsule) est contre-indiquée dans le traitement des poussées hypertensives en raison des risques de chute tensionnelle trop rapide et incontrôlée, source d'accident ischémique coronaires ou cérébraux.
- Le vérapamil et le diltiazem sont chronotropes et dromotropes négatifs et contre-indiqués en cas de dysfonction sinusale, de troubles de la conduction supra-ventriculaire non appareillées ou d'insuffisance cardiaque. L'association de ces médicaments avec un β -bloqueur est particulièrement bradycardisante et à risque.
- **Les effets indésirables** les plus fréquents sont les céphalées, les flushs et les œdèmes des membres inférieurs, favorisés par une insuffisance veineuse associée et pouvant faire prescrire à tort des diurétiques. Certains effets indésirables sont plus spécifiques: constipation pour le vérapamil.

D. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2 ou sartans) et l'inhibiteur direct de la rénine (aliskirène) bloquent le système rénine-angiotensine à des étapes différentes (production d'angiotensine II pour les IEC, blocage du récepteur AT1 de l'angiotensine II pour les ARA2 et blocage du site actif de la rénine pour l'aliskirène).
- **Les IEC sont préférentiellement indiqués** chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque, dans le post-infarctus du myocarde et dans la prévention de la progression de l'insuffisance rénale au cours des néphropathies glomérulaires diabétiques dès que l'albuminurie est supérieure ou égale à 30 mg/24 h et chez les sujets non diabétiques si l'albuminurie est supérieure ou égale à 300 mg/24 h (correspondant environ à une protéinurie à 0,5 g/j).
- **Les ARA2 sont préférentiellement indiqués** en cas d'intolérance à ceux-ci (toux, œdème angioneurotique).
- **L'efficacité antihypertensive** de ces médicaments est fortement renforcée par le **régime peu salé** (< 6 g NaCl/j), l'introduction d'un diurétique à faible dose ou l'association à un inhibiteur calcique.
- **Les contre-indications absolues** sont la **grossesse**, et pour les IEC, l'œdème angioneurotique.
- Les précautions d'emploi sont la surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie:
 - une à deux semaines après l'introduction du traitement et après chaque modification de dose;
 - dans les situations cliniques favorisant la déshydratation extracellulaire;
 - ou en cas de coprescription d'AINS.

E. Les autres anti-hypertenseurs

- Les 3 classes suivantes correspondent à des médicaments efficaces sur la baisse tensionnelle mais dont les effets sur la prévention des événements cardiovasculaires n'ont pas été établis. Ces 3 classes peuvent être utilisées en complément d'un traitement anti-hypertenseur après la quadrithérapie ou à leur place chez certains patients en raison d'effets secondaires ou de mauvaise tolérance.

1. Les anti-hypertenseurs centraux

- Les principaux anti-hypertenseurs centraux sont la rilménidine (Hyperium®), la clonidine (Catapressan®), et l'α-méthyldopa (Aldomet®). Leurs effets indésirables principaux sont la somnolence, la sécheresse de la bouche et parfois un syndrome dépressif. Un effet rebond est possible lors de l'interruption brutale du traitement avec la clonidine. Ces produits exposent aux risques d'hypotension orthostatique, notamment chez les sujets âgés et en association avec des diurétiques ou des vasodilatateurs. L'urapidil (Eupressyl®) a une action mixte centrale et α-1-bloqueur périphérique.
- L'α-méthyldopa reste indiqué comme traitement en première intention de l'hypertension artérielle de la grossesse. Ce médicament y est efficace, bien toléré et non tératogène.

2. Les alpha-bloqueurs

- Les α-bloqueurs sont des vasodilatateurs α-1 bloqueurs périphériques. Leur effet indésirable le plus important est l'hypotension orthostatique, particulièrement fréquent à forte dose ou en association avec d'autres vasodilatateurs.
- Cette classe médicamenteuse s'est révélée moins efficace que les autres anti-hypertenseurs sur la prévention des événements cardiovasculaires et notamment de l'insuffisance cardiaque.

3. Les vasodilatateurs « musculotropes »

- Les vasodilatateurs périphériques sont une classe hétérogène de vasodilatateurs agissant sur le muscle lisse vasculaire.
- La dihydralazine (Népressol®) et le minoxidil (Lonoten®) sont réservés aux patients ayant une HTA résistante à l'une des combinaisons des 5 classes majeures.
- Le diazoxide et le nitroprussiate de sodium (Nipride®, Nitriate®) sont des médicaments injectables réservés aux urgences hypertensives de réanimations spécialisées.
- Les effets indésirables principaux sont les céphalées, la rétention hydrosodée, la tachycardie et l'augmentation du débit cardiaque. Ces médicaments sont contre-indiqués chez le coronarien et doivent être utilisés impérativement en combinaison avec un β-bloqueur et un diurétique puissant. Les autres effets indésirables sont l'hypertrichose pour le minoxidil et un effet diabétogène pour le diazoxide.

HTA DE L'ADULTE – ITEM 221

Observation

- Une femme de 62 ans, ménopausée depuis 3 ans, vous consulte pour des céphalées occipitales persistantes ayant débuté depuis 3 mois. La PA mesurée pendant ses vacances était en moyenne sur 2 mesures à 156/94 mmHg.
- Dans ses antécédents familiaux, on note que son père hypertendu a eu un infarctus du myocarde à 51 ans.
- L'interrogatoire vous apprend qu'elle a fumé 5 cigarettes/jour depuis 35 ans, mais qu'elle a arrêté toute intoxication tabagique il y a 5 ans, qu'elle boit 1/2 litre de vin par jour et 2 apéritifs, et qu'elle n'a pas de signes fonctionnels de complications cardiovasculaires.

- **Q1.** Quelle(s) précaution(s) avez-vous du prendre pour mesurer sa PA ?
 - A. La position allongée au repos 10min est requise
 - B. La position assise peut-être suffisante
 - C. Au minimum 3 mesures par consultation
 - D. Une mesure aux deux bras est nécessaire
 - E. Une mesure debout est nécessaire
- **Q2.** Pouvez-vous à ce stade affirmer l'existence d'une HTA ?
 - A. Il faut confirmer par une deuxième consultation
 - B. Il faut confirmer par deux autres consultations
 - C. Il faut réaliser d'emblée une auto-mesure
 - D. Il faut faire un test d'effort avec mesure de la PA
 - E. Il faut adresser le patient chez un cardiologue
- **Q3.** Vous avez confirmé l'HTA par une AMT. Quel(s) examen(s) complémentaire(s) parmi les suivants prescrivez-vous d'emblée ?
 - A. Une HGPO à la recherche d'un diabète
 - B. Un ionogramme sanguin avec mesure de la kaliémie
 - C. Une créatinine plasmatique
 - D. Une échographie cardiaque à la recherche d'une HVG
 - E. Une protéinurie des 24 h
- **Q4.** La glycémie est à 5,6 mmol/L (1,04 g/L), le LDL cholestérol à 1,78 g/L, le HDL cholestérol à 0,45 g/L. La protéinurie est à 0,35 g/g de créatininurie justifiant un dosage d'albuminurie à 220 mg/g de créatininurie. Quelle(s) est ou sont parmi les suivantes les propositions justes concernant le niveau du risque cardiovasculaire de la patiente à 10 ans ?
 - A. Peu élevé car elle n'est pas diabétique
 - B. Le décès de son père suite à un infarctus du myocarde n'est pas un facteur de risque car il est survenu après 50 ans
 - C. Peu élevé car il n'y a pas de protéinurie « clinique »
 - D. Élevé car il existe une microalbuminurie pathologique
 - E. Très élevé d'emblée car le LDL cholestérol est > 1,78 g/L

- **Q5.** Quelle est à ce niveau votre stratégie thérapeutique ?
- A. Il faut prescrire de mesures hygiéno-diététiques
 - B. Il faut prescrire d'emblée un traitement anti-HTA en monothérapie
 - C. Il faut prescrire d'emblée un traitement anti-HTA en bithérapie (association)
 - D. Il faut revoir la patiente tous les mois avec un plan de soin
 - E. L'objectif de contrôle de la PA doit être obtenu à 3 mois
- **Q6.** Vous décidez de prescrire un traitement pharmacologique, quelle(s) classe(s) allez-vous utiliser en première intention chez cette patiente
- A. Vous prescrivez un diurétique thiazidique, indiqué au-delà de 60 ans
 - B. Vous prescrivez un anticalcique car ils sont plus efficaces et moins chers
 - C. Vous prescrivez un β -bloquant pour prévenir le risque de coronaropathie héréditaire
 - D. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont contre-indiqués compte-tenu du risque élevé de sténose de l'artère rénale
 - E. Un IEC doit être prescrit compte-tenu de la micro-albuminurie
- **Q7.** Parmi les propositions suivantes laquelle ou lesquelles correspond(ent) le mieux à l'objectif tensionnel pour cette patiente ?
- A. $< 140/90$ mmHg
 - B. $< 135/85$ mmHg
 - C. $< 130/80$ mmHg
 - D. $< 125/75$ mmHg
 - E. $< 120/70$ mmHg
- **Q8.** Vous revoyez la patiente à 1 mois et 3 mois en ayant ajouté à son premier traitement par IEC, un anticalcique dihydropyridinique puis un diurétique thiazidique chacun aux doses maximales recommandées dans cette indication. La PA de consultation à 6 mois est à $158/96$ mmHg. Quelles sont parmi les suivantes la ou les proposition(s) vraie(s) concernant cette nouvelle situation
- A. Je confirme le caractère résistant de cette HTA par une AMT ($\geq 135/85$ mmHg)
 - B. Vous recherchez une mauvaise observance du traitement
 - C. Vous recherchez des interactions médicamenteuses telle la prise d'AINS
 - D. Je prescris un dosage des catécholamines urinaires
 - E. Je prescris une angio-IRM des artères rénales

Fiche flash de synthèse

Observation commentée : attitude pratique devant une HTA essentielle

Question 1

- Quelles précautions avez-vous dû prendre pour mesurer sa PA ?

Réponse. Il faut réaliser au minimum deux mesures par consultation, (une mesure à chaque bras au cours de la 1^{re} consultation).

Il faut utiliser un appareil validé, un brassard adapté à la taille du bras et placé sur le plan du cœur chez une patiente en position couchée ou en position assise depuis plusieurs minutes, au calme. Il faut effectuer la recherche systématique d'une hypotension orthostatique.

Question 2

- Pouvez-vous à ce stade affirmer l'existence d'une HTA ?

Réponse. Non, pour s'assurer d'une HTA, il faut réaliser une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou une automesure. Ces 2 examens permettent d'éviter les erreurs diagnostiques par excès (HTA blouse blanche).

Question 3

- Vous avez confirmé l'HTA par une AMT. Quels examens complémentaires prescrivez-vous (et dans quel but) ?

Réponse. Les examens suivants sont prescrits pour dépister les facteurs de **risque cardiovasculaire associés et rechercher une éventuelle étiologie** :

- glycémie à jeun;
- évaluation d'une anomalie lipidique (EAL), à jeun : cholestérol total et HDL cholestérol, triglycérides, calcul du LDL cholestérol;
- ECG de repos;
- créatininémie pour estimer le débit de filtration glomérulaire par la formule du MDRD ou du CKD-EPI;
- kaliémie sans garrot;
- bandelette urinaire: protéinurie, hématurie (ou microalbuminurie si diabète). Recherche d'une néphropathie.

Question 4

- La glycémie est à 5,6 mmol/l (1,04 g/L), le LDL cholestérol à 1,78 g/l, le HDL cholestérol à 0,45 g/l. La protéinurie est à 0,35 g/g de créatininurie justifiant un dosage d'albuminurie à 220 mg/g de créatininurie. Quel est le niveau du risque cardiovasculaire de la patiente à 10 ans ?

Réponse. Le niveau du risque CV est élevé car indépendamment du niveau de pression artérielle, elle a 3 facteurs de risque cardiovasculaire et surtout une atteinte d'organe cible (le rein).

Les facteurs de risque pris en compte pour l'établissement des facteurs de risque sont : son âge (62 ans), son antécédent paternel d'infarctus avant l'âge de 55 ans et l'existence d'une dyslipidémie, [LDL-cholestérol \geq 1,60 g/l (4,1 mmol/l), et HDL-cholestérol \leq 0,40 g/l (1 mmol/l)].

Le tabagisme sévré depuis plus de 3 ans n'est pas pris en compte. Le surpoids n'est pas considéré comme un facteur de risque CV mais comme un facteur de risque d'HTA.

Question 5

- Quelle est à ce niveau votre stratégie thérapeutique ?

Réponses

Mise en place des mesures hygiéno-diététiques :

- normalisation de l'apport sodé (NaCl = 6 g/j);
- réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC (IMC de la patiente à 28,5 kg/m²) en dessous de 25 kg/m²;
- pratique d'une activité physique régulière, d'au moins 30 minutes, environ 3 fois par semaine;
- limiter la consommation d'alcool à moins de 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme (3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme);
- régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisse d'origine animale).

En raison du risque CV élevé, un **traitement pharmacologique doit être débuté** par une des 5 classes préconisées en première intention chez ce patient non diabétique, ne présentant qu'une microalbuminurie, mais pas de macroprotéinurie.

Commentaire : En pratique, il faut hiérarchiser avec le patient les possibilités d'amélioration de son hygiène de vie. Il est impossible de tout modifier du jour au lendemain. Les modifications de l'hygiène de vie mettent du temps à s'installer surtout si on souhaite qu'elles deviennent pérennes.

Question 6

- Vous décidez de prescrire un traitement pharmacologique, quelle(s) classe(s) allez-vous utiliser en première intention chez cette patiente ?

Réponse. Un IEC sera le traitement de choix compte-tenu de la micro-albuminurie ou un ARA2 en cas d'intolérance (toux).

Question 7

- Quel est votre objectif tensionnel ?

Réponse. L'objectif tensionnel chez cette patiente non diabétique à fonction rénale normale, mais présentant une protéinurie pathologique est d'obtenir une PA < 130/80 mmHg.

Question 8

- Vous revoyez la patiente à 1 mois et 3 mois en ayant ajouté à son premier traitement par IEC, un anticalcique dihydropyridinique puis un diurétique thiazidique chacun aux doses maximales recommandées dans cette indication. La PA de consultation à 6 mois est à 158/96 mmHg. Quelles sont parmi les suivantes la ou les proposition(s) vraie(s) concernant cette nouvelle situation ?

Réponse. Confirmer le caractère résistant de cette HTA par une AMT ≥ 135/85 mm Hg.

Items 22, 23 et 339

COMPLICATIONS VASCULO-RÉNALES DE LA GROSSESSE

UE 2. De la conception à la naissance - Pathologie de la femme - Hérédité - L'enfant - L'adolescent

N° 22. Grossesse normale.

N° 23. Principales complications de la grossesse.

UE 11. Urgences

N° 339. Prise en charge d'une patiente atteinte de pré-éclampsie

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une grossesse et connaître les modifications physiologiques l'accompagnant = connaître l'adaptation rénale physiologique (hémodynamique rénale, fonctions tubulaires, volémie et équilibre tensionnel) au cours de la grossesse normale
- Diagnostiquer et connaître les principes de prévention et de prise en charge des principales complications de la grossesse = HTA gravidique
- Diagnostiquer une pré-éclampsie, principes thérapeutiques (posologies) (et surveillance)
- Connaître et prévenir les complications de la pré-éclampsie (dont les causes d'insuffisance rénale aiguë compliquant une grossesse)

Le néphrologue est parfois consulté à la demande des obstétriciens pour la prise en charge de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse, ou pour une complication rénale (insuffisance rénale aiguë par exemple), et surtout pour la consultation du post-partum d'une grossesse compliquée de pré-éclampsie.

L'HTA gravidique est une complication fréquente puisqu'elle survient chez 10 à 15 % des femmes nullipares et chez 2 à 5 % des femmes multipares. La pré-éclampsie, elle, touche environ 2 % des femmes en France (4 % des primipares).

I. MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE NORMALE

A. Modifications de la fonction rénale

- Au cours de la grossesse normale, le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmentent d'environ 40 %.
- Cette augmentation du DFG s'accompagne d'une baisse de la créatininémie et de l'uricémie.

B. Métabolisme rénal du sodium et de l'eau

- La grossesse est caractérisée par une rétention de sodium et d'eau.
- À la fin de la grossesse :
 - le bilan sodé est positif (+ 500 à 900 mmoles de sodium);
 - le bilan hydrique est positif (+ 6 à 8 litres d'eau);
 - la prise de poids totale incluant le fœtus est de 12 à 14 kg.

C. Effets de la grossesse sur la pression artérielle

- Au cours d'une grossesse normale le débit cardiaque augmente et la pression artérielle diminue.
- Cette diminution est liée à une vasodilatation périphérique.
- La baisse de la pression artérielle est constante au cours des 6 premiers mois. Au troisième trimestre, la pression artérielle remonte pour atteindre des valeurs identiques à celles observées avant la grossesse.

II. LES HTA DE LA GROSSESSE

A. Définitions et physiopathologie

- Les critères d'HTA au cours de la grossesse sont les suivants :
 - **PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg**, lors de deux mesures, la femme étant en décubitus latéral gauche.
- Les HTA au cours de la grossesse ont été classées par la Société internationale pour l'étude de l'hypertension de la grossesse (ISSHP).
- Les définitions retenues figurent dans le tableau 1.

Tableau 1: HTA au cours de la grossesse

	Protéinurie \leq 300 mg/24 h	Protéinurie $>$ 300 mg/24 h
Pression artérielle normale avant la grossesse, élevée après 20 SA	HTA gravidique	Pré-éclampsie
HTA avant la grossesse	HTA chronique	Pré-éclampsie surajoutée

- Le *primum movens* de la pré-éclampsie est un développement insuffisant de la vascularisation utéro-placentaire (défaut de remodelage utérin par les cytotrophoblastes extravilleux), de cause toujours inconnue. L'ischémie qui en résulte est à l'origine de la production par le placenta de plusieurs facteurs anti-angiogéniques qui donnent le syndrome maternel.

B. Tableaux cliniques

1. L'HTA gravidique

- Elle apparaît après 20 semaines d'aménorrhée, sans protéinurie.
- Chez une femme auparavant normotendue. L'HTA gravidique, isolée, disparaît en règle après l'accouchement, mais elle peut récidiver aux grossesses ultérieures, et annonce parfois la survenue d'une HTA permanente, essentielle. Elle n'a habituellement pas de retentissement sur la croissance fœtale, ni sur le pronostic maternel.

2. La pré-éclampsie

- Elle est définie par l'apparition, après la 20^e semaine d'aménorrhée :
 - d'une HTA;
 - et d'une protéinurie $> 300 \text{ mg/24 h}$ (ou 30 mg/g), de débit parfois néphrotique.
- Sont volontiers présents :
 - des œdèmes (souvent présents au cours des grossesses normales);
 - une hyperuricémie ($> 325 \text{ } \mu\text{mol/L}$).
- Certains facteurs favorisent la survenue d'une pré-éclampsie (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Principaux facteurs de risque de pré-éclampsie

Maternels	Immunologiques	Liés à la grossesse
Âge ($< 17 \text{ ans}, > 40 \text{ ans}$)	Nulliparité	Grossesse gémellaire
Diabète	Changement de partenaire	Antécédent de pré-éclampsie
HTA chronique		Môle hydatiforme
Néphropathie chronique	Exposition au sperme courte (préservatifs)	Anomalies chromosomiques
Thrombophilie		
Facteurs ethniques		

3. L'HTA chronique ou préexistante à la grossesse

L'HTA peut préexister à la grossesse (HTA chronique), mais passer inaperçue en raison de la baisse physiologique de la pression artérielle au cours des 2 premiers trimestres. Sa réapparition au cours du 3^e trimestre peut être d'interprétation difficile en l'absence d'antécédents connus. C'est un facteur de risque de pré-éclampsie « surajouté ».

III. LES COMPLICATIONS DE LA PRÉ-ÉCLAMPSIE

A. Complications maternelles

1. L'éclampsie

- L'éclampsie se manifeste par des crises convulsives généralisées. Elle est souvent précédée des signes suivants :
 - céphalées rebelles aux traitements usuels
 - troubles visuels, comme un flash (eklampsie signifie « lumière jaillissante » en grec)
 - ascension tensionnelle rapide et sévère ($> 160/110 \text{ mmHg}$);
 - prise de poids rapide (œdèmes importants);
 - agitation, mouvements anormaux.

L'éclampsie peut survenir avant l'accouchement (seul stade où le traitement curatif est à instaurer en urgence), pendant l'accouchement, ou quelques heures ou jours après l'accouchement, justifiant une surveillance prolongée des pré-éclampsies.

2. Le syndrome HELLP

- C'est une microangiopathie thrombotique intra-hépatique, qui est définie par l'association suivante :
 - hémolyse (= **H** pour *hemolysis*) aiguë avec schizocytose;
 - élévation des transaminases sans ictere (= **EL** pour « *elevated liver enzymes* »). Il s'y associe la survenue de douleurs en barre, épigastriques, ou de l'hypochondre droit (traduisant parfois la présence d'un hématome sous-capsulaire du foie);
 - thrombopénie périphérique (= **LP** pour « *low platelet count* »), sans CIVD.

3. La CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée)

Une CIVD peut être présente dans les formes graves de pré-éclampsie.

4. L'œdème pulmonaire

En cas de rétention hydrosodée importante et/ou de cardiopathie sous jacente. Il peut aussi survenir dans les suites de l'accouchement, et se compliquer d'arrêt cardiaque hypoxique.

5. L'insuffisance rénale aiguë

- Elle aggrave le pronostic maternel.
- L'œdème pulmonaire est très fréquemment associé (50 % des cas).
- La PBR est rarement pratiquée. Les anomalies histologiques sont de deux types : nécrose tubulaire aiguë et lésions glomérulaires d'endothéliose (turgescence du cytoplasme endothérial) caractéristiques des lésions de néphropathie gravidique. Des dépôts sous-endothéliaux de fibrine s'observent dans les cas les plus sévères, mais il n'y a pas de lésions de microangiopathie thrombotique.
- Ces lésions sont typiquement réversibles.

6. L'hématome rétro-placentaire : douleur pelvienne, choc, hémorragie, CIVD

B. Complications fœtales

- Les plus fréquentes sont :
 - l'hypotrophie fœtale;
 - la prématurité;
 - la mort fœtale in utero.
- Elles sont recherchées systématiquement par :
 - échographie obstétricale : biométrie, score de Manning qui permet d'évaluer la souffrance fœtale : mouvements fœtaux, mouvements respiratoires fœtaux, tonus fœtal, rythme cardiaque fœtal, quantité de liquide amniotique ;
 - enregistrement Doppler explorant l'artère ombilicale, les artères cérébrales du fœtus, et les artères utérines (présence d'un « notch » = incisure en français, cassure dans la courbe des vitesses circulatoires sanguines en rapport avec un défaut de remodelage des vaisseaux utérins) ;
 - enregistrement du rythme cardiaque fœtal après 26 semaines.

Les altérations du Doppler utérin, le retard de croissance intra-utérin et l'oligo-amnios sont des signes de gravité.

IV. TRAITEMENT DE L'HTA AU COURS DE LA GROSSESSE

A. Traitement de l'HTA chronique chez une femme enceinte

Le tableau 3 indique les traitements anti-hypertenseurs autorisés pendant la grossesse. **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont formellement contre-indiqués** (malformations cardiaques et neurologiques, et toxicité foetale: altération de la fonction rénale, oligo-amnios; toxicité néonatale: hypotension, hyperkaliémie). Les diurétiques sont également contre-indiqués (aggravation de l'ischémie utéro-placentaire), sauf en cas d'insuffisance cardiaque.

Tableau 3: Traitements anti-hypertenseurs utilisables au cours de la grossesse

Molécule	Posologie		Particularité
	Initiale	Maximale	
Alpha-methyldopa (Aldomet®, cp 250 mg et 500 mg)	2 x 250 mg/j	3 g/j	<ul style="list-style-type: none"> Donné en première intention, depuis 50 ans Innocuité foetale +++
Labetalol (Trandate®, cp 200 mg)	2 x 200 mg/j	800 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> α et β-bloquant Risque de bradycardie foetale
Nicardipine (Loxen®, cp 20 mg)	3 x 20 mg/j	90 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur calcique Risque de diminution brutale de la PA Inhibiteur du travail
Clonidine (Catapressan®, cp 0,15 mg)	2 à 4 x 0,15 mg/j	1 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> Anti-hypertenseur central peu utilisé

B. Traitement de l'HTA gravidique et de la pré-éclampsie non compliquée

- Le traitement de l'HTA a pour seul objectif d'éviter les complications graves chez la mère (éclampsie essentiellement); il ne permet pas d'éviter la souffrance foetale et la mortalité péri-natale.
- Les traitements symptomatiques s'imposent dans tous les cas, mais **le seul traitement curatif reste la délivrance**, par voie basse ou par césarienne.
- La conférence de consensus de la Société Française d'Hypertension Artérielle (2015) a défini des objectifs tensionnels modérés: PAS < 160 mmHg et PAD entre 85 et 100 mmHg, objectifs à atteindre progressivement; un traitement trop efficace peut aggraver un retard de croissance intra-utérin.**
- Mesures non médicamenteuses: repos, décubitus latéral gauche, régime normalement salé.
- Mesures médicamenteuses (tableau 3): un carnet de suivi est recommandé pour optimiser la coordination des soins entre les différents soignants.

C. Traitement des formes graves de pré-éclampsie

1. Mesures urgentes

- Du fait du risque d'éclampsie et de la sévérité de l'HTA, il faut:
 - hospitaliser la patiente;
 - débuter un traitement anti-hypertenseur par voie intraveineuse lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 160 et/ou la diastolique supérieure à 110 mmHg: nicardipine (1 à 6 mg/h) ou labétalol (0,1 mg/kg/h).

2. Surveillance du fœtus

Il faut rechercher les effets néonataux des anti-hypertenseurs (RCIU, hypotension artérielle, bradycardie, hypoglycémie), qui expliquent qu'on ne cherche pas à obtenir un « trop bon » contrôle de la PA chez une femme enceinte, mais seulement à l'abaisser sous le seuil de 160 mmHg pour la systolique et atteindre 85-100 mmHg pour la diastolique, pour mettre la mère à l'abri des complications citées plus haut, tout en prolongeant la grossesse (attitude « expectative »). Mais le **véritable traitement est l'extraction fœto-placentaire**, dont la décision finale revient à l'obstétricien.

3. Traitement de l'éclampsie

- Il repose sur :
 - l'hospitalisation en unité de soins intensifs;
 - l'administration d'anti-convulsivants : sulfate de magnésium (1 à 2 g par heure en IV) ou Diazépam (Valium® 10 mg en IV lente, puis 5 mg/h);
 - la ventilation assistée si besoin;
 - les anti-hypertenseurs par voie veineuse;
 - et l'extraction de l'enfant par césarienne.

D. La consultation du post-partum

Trois mois après l'accouchement, une consultation de néphrologie est recommandée pour établir le diagnostic final (HTA chronique, HTA gravidique et/ou pré-éclampsie, surajoutée ou pas), confirmer que l'HTA et la protéinurie ont disparu en l'absence de tout traitement. C'est aussi l'occasion d'identifier une cause à cette pré-éclampsie (tableau 1), notamment une néphropathie sous-jacente qui justifierait une biopsie rénale, ou une maladie auto-immune à explorer.

Les femmes ayant accouché précocement (avant 34 SA) ou d'un enfant hypotrophe dans un contexte de pré-éclampsie ont une augmentation de leur risque cardiovasculaire au long cours (à titre indicatif, elles rejoignent les hommes, pour le risque de cardiopathie ischémique, d'artérite oblitérante, et d'accident vasculaire cérébral). Il faut donc préconiser chez elles des mesures hygiéno-diététiques et un suivi au long cours, pour dépister régulièrement les facteurs de risque traditionnels connus (HTA, diabète, dyslipidémie, obésité, tabac).

L'aspirine à faible dose (160 mg/j) permet de prévenir la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin si elle est débutée avant la 12^e semaine chez des femmes ayant des antécédents de pré-éclampsie précoce, sévère ou compliquée de retard de croissance intra-utérin. Elle est poursuivie jusqu'à 35 SA. Ce traitement suppose que l'on soit sûr que la grossesse est intra-utérine.

V. LES AUTRES INSUFFISANCES RÉNALES AIGUËS SPÉCIFIQUES DE LA GROSSESSE

- IRA fonctionnelle par déshydratation extracellulaire pouvant compliquer des vomissements abondants.
- IRA organique:
 - compliquant une hémorragie de la délivrance (nécrose tubulaire aiguë due à un état de choc voire nécrose corticale, *a fortiori* si des agents procoagulants ou antifibrinolytiques ont été utilisés);
 - compliquant une stéatose aiguë gravidique (nécrose tubulaire aiguë avec accumulation intra-tubulaire de lipides);
 - compliquant une embolie amniotique (nécrose tubulaire aiguë, et cas exceptionnels de débris amniotiques dans le parenchyme rénal);
 - compliquant un avortement réalisé en conditions septiques (situation devenue exceptionnelle depuis la loi Veil): choc septique à *Clostridium perfringens*, fibrinolyse, nécrose corticale.
 - Insuffisance rénale aiguë par microangiopathie thrombotique dans le post-partum, plus rarement dans les jours ou semaines qui précèdent le terme.

POUR EN SAVOIR PLUS...

1. Modifications physiologiques au cours de la grossesse normale

- ▶ Le débit cardiaque augmente progressivement au cours du premier trimestre de la grossesse, tandis que les résistances vasculaires périphériques diminuent. La pression artérielle baisse du fait de la grande vasodilatation périphérique.
- ▶ La baisse des résistances vasculaires périphériques est due à l'ouverture de la circulation utéro-placentaire et à une vasodilatation artériolaire, elle-même expliquée par une résistance aux hormones vasoconstrictrices et par la présence de substances vasodilatrices.
- ▶ La nature de ces facteurs vasodilatateurs est encore incomplètement connue : prostaglandines E2 et I2, oxyde nitrique (NO), VEGF, etc.
- ▶ L'augmentation du débit cardiaque s'accompagne d'une augmentation importante de la filtration glomérulaire (+ 50 % au maximum). C'est ainsi que s'explique la baisse de l'urée et de la créatininémie et de l'uricémie par augmentation de la charge filtrée. La baisse de l'uricémie s'explique aussi par la diminution de la réabsorption tubulaire de l'acide urique, liée à l'état d'hypervolémie.
- ▶ La charge filtrée augmente donc considérablement et les capacités de réabsorption tubulaire du glucose (Tm) et des acides aminés peuvent être dépassées, expliquant l'apparition possible d'une glycosurie normoglycémique ou d'une aminoacidurie.
- ▶ Le bilan hydrosodé est positif, avec rétention progressive de 6 à 8 litres d'eau et 500 à 900 mmoles de sodium. L'hypervolémie est nécessaire au maintien de la pression artérielle, en regard de la grande vasodilatation.
- ▶ Au cours du dernier trimestre de la grossesse, la pression artérielle remonte progressivement vers les valeurs pré-grossesse.

2. Physiopathologie de la pré-éclampsie

- ▶ Paradoxalement, l'HTA au cours de la pré-éclampsie s'accompagne d'une hypovolémie relative (par rapport à la grossesse normale), d'une rétention hydrosodée majeure avec apparition d'œdèmes périphériques indépendamment de la présence ou non d'un syndrome néphrotique, et on note une diminution de l'activité rénine plasmatique. Une ischémie utéro-placentaire relative est à l'origine de la pré-éclampsie. Elle est expliquée par un défaut d'invasion des artères spiralées par les trophoblastes extravilleux ; mais d'autres facteurs jouent un rôle : artériosclérose maternelle (diabète) ; parfois demande accrue en oxygène (grossesse gémellaire, déclenchement du travail) ; enfin certains facteurs immunologiques impliquent des antigènes d'origine paternelle.
- ▶ La grossesse est une allogreffe semi-identique parfaitement tolérée habituellement. Il s'agit d'une tolérance immunologique active et spécifique dont les mécanismes ne sont pas complètement connus. Le rôle de la molécule HLA G, fortement exprimée au niveau du placenta, pourrait être prédominant en induisant une tolérance vis-à-vis des antigènes paternels. Curieusement, une forte similarité entre groupes HLA du père et de la mère est un facteur de risque de pré-éclampsie, de même qu'un défaut d'immunisation anti-HLA paternels chez la mère.

- ▶ Récemment, l'analyse par microarray des transcrits du placenta normal ou pré-éclamptique a révélé que la pré-éclampsie était caractérisée par une forte surexpression par le placenta de la forme soluble du récepteur de type 1 du VEGF, sFlt1. Cette surexpression, sûrement médiée par l'ischémie, précède de plusieurs semaines les symptômes cliniques. Le sFlt1 placentaire est soluble et traverse la barrière materno-placentaire. Dans la circulation maternelle, il capte le VEGF, lequel exerce physiologiquement un effet vasodilatateur. De plus, le VEGF est essentiel à l'intégrité de l'endothélium fenêtré glomérulaire. Ainsi, le syndrome maternel de la pré-éclampsie (HTA et protéinurie) peut se résumer à une dysfonction endothéliale systémique provoquée par la circulation d'un, en fait de plusieurs facteurs anti-angiogéniques dont la source est placentaire. Ceci explique l'effet thérapeutique de la délivrance.
- ▶ L'insuffisance placentaire est responsable d'un retard de croissance intra-utérin et d'une hypotrophie fœtale d'autant plus sévère que l'ischémie utéro-placentaire est précoce et importante.

3. Insuffisance rénale aiguë spécifique de la grossesse

- ▶ Au premier trimestre, une IRA fonctionnelle par déshydratation extracellulaire peut compliquer des vomissements abondants (« hyperemesis gravidarum »); une IRA fonctionnelle par augmentation majeure de la pression intra-abdominale peut également être observée dans le contexte d'hyperstimulation ovarienne (à des fins de procréation).
- ▶ Au troisième trimestre, une IRA organique peut compliquer une hémorragie de la délivrance. Il s'agit le plus souvent d'une nécrose tubulaire aiguë due à un état de choc, mais une nécrose corticale, bien que très rare, peut survenir, a fortiori si des produits pro-coagulants ou anti-fibrinolytiques ont été administrés pour contrôler l'hémorragie (la nécrose corticale est une lésion irréversible). Enfin, dans le post-partum (mais parfois dans les jours ou semaines qui précèdent le terme), une femme ayant une prédisposition génétique (mutation sur la voie alterne du complément, déficit en ADAMTS13) peut développer une insuffisance rénale aiguë par microangiopathie thrombotique (la grossesse est un facteur déclenchant classique). Le diagnostic différentiel est parfois difficile (une HTA et une protéinurie sont souvent présentes, faisant discuter une pré-éclampsie). Le traitement est cependant très différent (échanges plasmatiques, anticorps anti-CD20, anticorps anti-C5...) et urgent.

Fiche flash

1. L'**HTA au cours de la grossesse** est potentiellement grave, d'autant plus qu'elle est associée à une protéinurie (pré-éclampsie, définie par l'association après 20 SA d'une HTA gravidique à une protéinurie $> 300 \text{ mg/24 h}$ ou $> 30 \text{ mg/g}$ de créatinine urinaire).
2. La pré-éclampsie entraîne un risque de morbidité et de mortalité pour la mère et le fœtus.
3. La **pré-éclampsie sévère** est définie par une PA diastolique $> 110 \text{ mmHg}$, une protéinurie $> 3 \text{ g/24 h}$, une insuffisance rénale aiguë, une encéphalopathie hypertensive, une cytolysé hépatique, une CIVD ou un OAP. Elle précède l'apparition de l'éclampsie (crises convulsives généralisées).
4. Le **HELLP syndrome** est défini par une hémolyse mécanique de type microangiopathique, une cytolysé hépatique, et une thrombopénie.
5. Le bilan initial d'une HTA gravidique doit donc comporter impérativement: créatinine, protéinurie, NFS, plaquettes, ASAT, ALAT, uricémie.
6. Le **retentissement fœtal** doit être apprécié par un doppler des artères utérines, une biométrie, un rythme cardiaque fœtal. Le retard de croissance intra-utérin est fréquent, ainsi que l'hypotrophie et la prématurité.
7. Le **traitement anti-hypertenseur** n'améliore pas le pronostic fœtal mais vise à protéger la mère de l'HTA sévère ou maligne. L'alpha-méthyldopa, le labétalol et la nicardipine ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse. **Les cibles de pression artérielle** à atteindre sont: $< 160 \text{ mmHg}$ pour la systolique et $85-100 \text{ mmHg}$ pour la diastolique.
8. L'accouchement est la seule mesure qui peut mettre fin à la pré-éclampsie. La **crise éclamptique** peut survenir dans les heures ou jours suivant l'accouchement.
9. La **consultation néphrologique** doit avoir lieu au troisième mois du post-partum afin de vérifier la disparition de l'HTA et de la protéinurie en l'absence de tout traitement.
10. La **récidive** lors des grossesses ultérieures est peu fréquente, mais une information sur ce risque doit être délivrée à la patiente. L'indication d'un traitement préventif par de l'aspirine est discuté en fonction du terme et du poids de naissance.
11. Une pré-éclampsie précoce et compliquée de RCIU est associée à une **augmentation du risque cardiovasculaire**, et nécessite un suivi au long cours.
12. Pré-éclampsie mise à part, la grossesse peut se compliquer d'**insuffisance rénale aiguë fonctionnelle** en cas de vomissements incoercibles du premier trimestre, et d'**insuffisance rénale aiguë organique** au troisième trimestre, en cas d'état de choc hémorragique lors de la délivrance, ou beaucoup plus rarement lors d'une poussée de microangiopathie thrombotique.

COMPLICATIONS VASCULO-RÉNALES DE LA GROSSESSE – ITEMS 22, 23 ET 339

- **Q1.** La grossesse physiologique :
- A. Induit une augmentation de la volémie
 - B. Augmente la filtration glomérulaire dès le premier trimestre
 - C. Abaisse la pression artérielle dès le premier trimestre
 - D. Expose la mère à des facteurs anti-angiogéniques produits par le placenta
 - E. Nécessite une surveillance mensuelle de la protéinurie
- **Q2.** La pré-éclampsie :
- A. Peut être diagnostiquée dès la 15^e semaine d'aménorrhée
 - B. Son diagnostic repose sur l'élévation de la pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg et de la protéinurie > 30 mg/mmol de créatinine
 - C. Peut se compliquer de retard de croissance intra-utérin
 - D. N'est pas une cause d'insuffisance rénale aiguë
 - E. Se traite par la délivrance
- **Q3.** Les objectifs tensionnels chez la femme enceinte hypertendue sont :
- A. PAS < 180 mmHg
 - B. PAS < 160 mmHg
 - C. PAD < 110 mmHg
 - D. PAD < 100 mmHg
 - E. PAD < 85 mmHg
- **Q4.** Parmi les signes biologiques suivants, lequel(lesquels) est(sont) évocateur(s) de syndrome HELPP ?
- A. Anémie
 - B. Réticulocytes à $25\,000/\text{mm}^3$
 - C. Bilirubinémie à 50 fois la normale
 - D. Elévation des transaminases
 - E. Thrombopénie périphérique
- **Q5.** Une jeune femme atteinte d'un lupus est traitée par hydroxychloroquine (Plaquenil[®]) et prednisone (Cortancyl[®]). Elle garde une protéinurie à 1 g/24 h et a une fonction rénale normale. Elle exprime un désir de grossesse. Que lui dites-vous ?
- A. La dernière poussée de lupus remontant à 2 ans, il n'y a aucune complication à craindre
 - B. Le risque de poussée de la maladie lupique est augmenté au cours de la grossesse et dans le post-partum
 - C. Le risque d'accouchement prématuré est augmenté du fait du lupus
 - D. Le risque de pré-éclampsie est augmenté du fait du lupus et de la protéinurie persistante
 - E. Le traitement actuel doit être modifié

Item 157

INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

UE 6. Maladies transmissibles - Risques sanitaires - Santé au travail

N° 157. Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte.

OBJECTIFS

- Interpréter les résultats des bandelettes urinaires et des examens cytobactériologiques des urines
- Diagnostiquer et traiter une cystite aiguë
- Connaître la conduite à tenir face à une cystite récidivante
- Diagnostiquer et traiter une pyélonéphrite aiguë, identifier les situations nécessitant une hospitalisation
- Diagnostiquer et traiter une infection urinaire masculine, identifier les situations nécessitant une hospitalisation
- Expliquer la place de l'antibiothérapie chez un patient porteur d'une sonde urinaire

Ce chapitre s'appuie sur les recommandations 2015 de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) :

- « diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte »
- « prise en charge des infections urinaires de l'enfant » (recommandations conjointes avec le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie)
- « recommandations de bonnes pratiques : infections urinaires au cours de la grossesse »
- « recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des infections urinaires associées aux soins de l'adulte »

I. OUTILS PERMETTANT LA DÉTECTION D'UNE BACTÉRIE DANS L'URINE

A. La bandelette urinaire (BU)

1. Principe et seuils de détection

- Il s'agit d'une languette comportant plusieurs carrés de papier buvard imprégnés de réactifs changeant de couleur en fonction de la présence de certains composants dans l'urine. La bandelette doit être trempée dans l'urine fraîchement émise, dans un récipient propre mais pas nécessairement stérile.
- Les bandelettes réactives détectent :
 - la **leucocyte estérase** produite par les polynucléaires neutrophiles présents dans l'urine. Le seuil de sensibilité est de 10^4 **leucocytes/ml** ;
 - les nitrites qui témoignent de la présence de bactéries, essentiellement les entérobactéries, qui expriment une nitrate réductase capable de transformer les nitrates en nitrites. Le seuil de détection des nitrites est assez élevé, correspondant très approximativement à **10⁵ unités formant colonie (UFC) ml** (plus bas sur certaines BU). Ceci explique donc que les nitrites puissent être absents en cas de faible bactériurie.

2. Interprétation de la BU

- Une bandelette est dite « négative » si elle ne montre ni leucocytes, ni nitrites. Chez la femme, en l'absence d'immunodépression grave, une BU négative a une très bonne valeur prédictive négative. Chez l'homme une BU négative n'élimine pas le diagnostic.
- La bandelette est positive si elle détecte des nitrites et/ou des leucocytes. Chez une femme symptomatique, une BU positive suffit au diagnostic de cystite aiguë simple. Chez l'homme, une BU positive conforte le diagnostic d'infection urinaire mais doit être confirmée par un ECBU.
- Les causes de faux négatifs sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Causes de faux-négatifs de la bandelette urinaire

Absence de nitrites	Absence de leucocytes
• Bactéries n'exprimant pas de nitrate réductase : <ul style="list-style-type: none"> – <i>Staphylococcus saprophyticus</i> – Streptocoques et entérococoques – <i>Acinetobacter</i> 	• Immunodépression, neutropénie
• Faible bactériurie	• Infections urinaires masculines
• pH urinaire acide	
• Diurétiques et urines diluées	
• Infections urinaires masculines	

B. L'examen cytobactériologique des urines (l'ECBU)

1. Technique de recueil

- L'ECBU a pour objectif de recueillir l'urine vésicale, normalement stérile, en limitant sa contamination lors de la miction par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale.
- **L'ECBU est indiqué devant toute suspicion d'infection urinaire, sauf en cas de cystite aiguë simple (chez la femme, par définition).**

- Les conditions de recueil de l'urine doivent être optimales pour que le résultat de l'ECBU soit fiable :
 - nettoyage du méat urinaire avec un antiseptique ;
 - élimination de la première partie de la miction et récolte du milieu de la miction ;
 - acheminement rapide de l'échantillon au laboratoire ou conservation à 4 °C jusqu'à son acheminement.
- Lorsque le patient ne peut coopérer, l'urine peut être récoltée par sondage « aller-retour » chez la femme ou par mise en place d'un collecteur pénien chez l'homme. Lorsqu'une sonde vésicale est en place, celle-ci doit être clampée une dizaine de minutes et l'urine est récupérée par ponction de l'opercule de la sonde après l'avoir désinfecté.

2. Interprétation de l'ECBU

- L'ECBU comprend :
 - le compte cytologique : nombre de leucocytes et d'hématies par ml ou mm³, aussi appelé «sédiment urinaire».
- La leucocyturie est considérée comme significative lorsqu'elle est $\geq 10^4/\text{ml}$ (ou 10/mm³).
 - l'analyse bactériologique :
 - Comporte dans un premier temps un examen microscopique direct urinaire après coloration de Gram. **Le seuil de détection des bactéries par l'examen direct est élevé : de l'ordre de 10^5 UFC/ml . Un examen direct négatif n'élimine donc pas une IU.**
 - Puis l'urine est mise en culture. L'analyse inclut l'identification et le compte des bactéries présentes dans l'urine exprimé en UFC/ml.
 - L'identification bactérienne est systématiquement couplée à un antibiogramme lorsqu'une bactérie dominante a été identifiée (les flores polymicrobiennes reflètent en général une contamination de l'ECBU) et que cette bactérie est potentiellement uropathogène (les bactéries commensales de la peau ou de la flore vaginale de type bacille à Gram positif de Döderlein ne font pas l'objet d'un antibiogramme).
- Chez un patient avec leucocyturie significative, **les seuils de bactériurie significative dépendent du sexe, de l'espèce bactérienne et de la situation clinique** (tableau 2).

Tableau 2 : **Seuils de bactériurie significative selon le contexte clinique.**

Situation clinique	Seuil
Recueil urinaire directement dans la vessie ou le bassinet*	10^2 UFC/ml
Miction spontanée chez l'homme quelle que soit la bactérie	10^3 UFC/ml
Miction spontanée chez la femme, isolement d'<i>E. coli</i> ou de <i>S. Saprophyticus</i>	10^3 UFC/ml
Miction spontanée chez la femme, autres bactéries	10^4 UFC/ml
Bactériurie asymptomatique chez la femme enceinte	10^5 UFC/ml
Recueil urinaire sur sonde vésicale	

* recueil urinaire par sondage aller-retour, ponction sus-pubienne, ou ponction pyélique. Dans ces cas, toute bactériurie doit être considérée comme significative. Le seuil de détection des laboratoires de microbiologie est habituellement de 10^2 – 10^3 UFC/ml .

- Les causes de leucocyturie sans identification de bactérie sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Leucocyturie sans bactérie détectée par l'ECBU

Causes infectieuses	Causes non-infectieuses
Bactéries non détectées par les techniques de culture habituelles* : Mycobactéries du complexe <i>tuberculosis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>	Contamination urinaire par des leucocytes vaginaux
Infections décapitées par une antibiothérapie	Néphropathies interstitielles
	Tumeurs urothéliales
	Cystites non infectieuses : calculs, cystite radique, cystite interstitielle
	Néo-vessies iléales ou coliques

* les mycobactéries nécessitent un milieu de composition spéciale pour être cultivées. Les *Chlamydia* et les mycoplasmes sont des bactéries intracellulaires qui ne poussent donc pas dans les milieux acellulaires.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

- Les infections des voies urinaires sont une pathologie **très fréquente**, notamment chez la femme, puisque l'on estime que près de 50 % des femmes présenteront au moins une infection urinaire dans leur vie.
- Les facteurs favorisant les cystites et les pyélonéphrites sont identiques. L'épidémiologie des infections urinaires est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Épidémiologie

Sexe féminin	<ul style="list-style-type: none"> Tout âge, mais en particulier : <ul style="list-style-type: none"> en période d'activité sexuelle pendant les grossesses à partir de la ménopause
Sexe masculin	<ul style="list-style-type: none"> Âge < 10 ans ou > 50 ans
Facteurs favorisants	<ul style="list-style-type: none"> Diabète Mictions rares, retenues, incomplètes, boissons insuffisantes Anomalie de l'arbre urinaire anatomique ou fonctionnelle, congénitale ou acquise Transplantation rénale

A. Les agents pathogènes

- De nombreux micro-organismes peuvent être responsables d'infections urinaires, mais les **bacilles à Gram négatif de la famille des entérobactéries – avec en premier lieu *Escherichia coli*** – sont de loin les plus courants.
- Le réservoir bactérien des infections urinaires est le plus souvent le tube digestif. Le tableau 5 énumère les agents infectieux le plus souvent responsables d'infections urinaires.

Tableau 5 : Agents pathogènes

Microorganisme	Épidémiologie	Particularités
<i>Escherichia coli</i> *	Responsable de 50 à 90 % de toutes les infections urinaires	<ul style="list-style-type: none"> • 40 % de résistance aux amino-pénicillines • 20 % de résistance au cotrimoxazole • 5-25 % de résistance aux fluoroquinolones • Pandémie mondiale d'<i>E. coli</i> produisant une β-lactamase à spectre étendu (BLSE)
<i>Proteus mirabilis</i> *	10 % des cas communautaires	<ul style="list-style-type: none"> • Bactéries à uréase, favorise les lithiases
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 à 7 % en ville	<ul style="list-style-type: none"> • Femme jeune après rapport sexuel
Entérocoques		<ul style="list-style-type: none"> • Résistance naturelle à toutes les céphalosporines et aux quinolones • Peut accompagner une entérobactérie sans être obligatoirement pathogène
<i>Klebsiella</i> *, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> *	Infections hospitalières	<ul style="list-style-type: none"> • Bactéries souvent résistantes • Sonde à demeure, sujets diabétiques ou immunodéprimés
Staphylocoque doré	Infections hospitalières	<ul style="list-style-type: none"> • Septicémie
Tuberculose	Populations migrantes	<ul style="list-style-type: none"> • Leucocyturie sans bactériurie. La tuberculose urinaire est exceptionnelle.
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i>	Infections hospitalières	<ul style="list-style-type: none"> • Sonde à demeure • Sujets diabétiques • Après antibiothérapie à large spectre • La candidurie n'est pas toujours pathogène et ne nécessite pas obligatoirement de traitement

* entérobactéries

B. Dissémination bactérienne dans l'arbre urinaire

- **La voie ascendante** est la plus fréquente (95 % des cas). L'infection se fait donc le plus souvent par l'urètre. La prolifération des bactéries dans la vessie est favorisée par :
 - la stase urinaire : mictions peu fréquentes ou incomplètes (résidu post-mictionnel), boissons insuffisantes,
 - un corps étranger : calcul ou sonde vésicale,
 - la présence de glucose dans l'urine,
 - la présence de facteurs de virulence spécifiques des bactéries uropathogènes.
- **La voie hématogène (localisation rénale d'une septicémie)** est donc très rare. Les principaux micro-organismes impliqués sont :
 - staphylocoques blancs et dorés,
 - salmonelles,
 - *Pseudomonas*,
 - *Candida Albicans*.

III. NOMENCLATURE

A. Infection à risque de complication

- Une infection urinaire est dite à risque de complication si elle comporte au moins un des facteurs de risque pouvant rendre l'infection plus grave ou le traitement plus compliqué (tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs de risque de complication des infections urinaires.

Facteur de risque	Complément d'information
Anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire	Reflux vésico-urétéral, syndrome de la jonction urétéro-pyélique, polykystose rénale, résidu post-mictionnel, antécédent de chirurgie urologique (dont transplantation rénale), tumeur, lithiase ou corps étranger dans les voies urinaires
Sexe masculin	
Sujet âgé de plus de 75 ans	
Sujet de plus de 65 ans avec au moins 3 critères de fragilité (Fried) ci-contre	<ul style="list-style-type: none"> • Amaigrissement récent involontaire • Marche lente • Faible endurance • Faiblesse, asthénie • Activité physique réduite
Immunodépression (critères HAS ci-contre)	<ul style="list-style-type: none"> • Transplanté d'organe solide • Greffé de cellules souches hématopoïétiques • Traitement par immunosupresseur ou par biothérapie • Traitement par chimiothérapie anti-cancéreuse dans les 6 mois précédents • Déficit immunitaire héréditaire • VIH avec un nombre de CD4 < 200 /mm³
Insuffisance rénale chronique sévère	Débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m ²
Femme enceinte	

N.B. : le diabète a été retiré des facteurs de risque de complication dans ces dernières recommandations de la SPILF. En effet, bien que tous les types d'IU semblent plus fréquents chez les patients diabétiques, la littérature est discordante quant à l'impact du diabète sur la gravité des IU. La plupart des recommandations d'autres pays gardent cependant fréquemment le diabète comme facteur de risque de complication ou de gravité.

B. Définition selon la gravité

- Les critères de gravité des infections urinaires ne sont pas spécifiques. Ils sont identiques à ceux de toutes les infections.
- Les cystites ne sont jamais graves.

1. Sepsis sévère

- Une infection est responsable d'un sepsis sévère si elle est accompagnée de signes d'hypoperfusion et/ou de dysfonction d'organe (conséquence de cette hypoperfusion). Ces signes sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Critères du sepsis sévère.

Au moins un critère parmi :

Signes d'hypoperfusion	Défaillance d'organe
PA _s < 90 ou PA _d < 40 ou PA _m < 65 mmHg	Poumon : PaO ₂ < 60 mmHg ou SaO ₂ < 90 % en air ambiant
Baisse de 40 mmHg par rapport aux valeurs de base	Reins : oligurie < 0,5 ml/kg/h pendant 3 h ou augmentation de 50 % de la créatininémie
Lactates > 2 mmol/L	Sang : thrombopénie < 100 000/mm ³ ou TP < 50 %
	Foie : encéphalopathie hépatique ou bilirubinémie > 34 µmol/L

2. Choc septique

Le choc septique est défini par la présence de signes d'hypoperfusion persistant malgré un remplissage vasculaire initial (500 cc de cristalloïde tous les ¼ d'heure pendant une heure).

3. Nécessité d'un drainage

Une infection urinaire est aussi qualifiée de grave dans toute situation clinique où un drainage (chirurgical ou par radiologie interventionnelle) est nécessaire : rétention purulente sur lithiasse, abcès, pyélonéphrite emphysématuse...

IV. PRÉSENTATIONS CLINIQUES CHEZ LA FEMME

Il existe peu de différences sur les antibiotiques utilisables dans chaque situation clinique. C'est seulement l'ordre de préférence des antibiothérapies qui dépend du caractère simple, à risque de complication ou grave de l'IU. Le niveau de preuve pour préférer un antibiotique à un autre selon la situation clinique est rarement élevé.

A. Colonisation urinaire chez la femme

- Une colonisation urinaire est l'isolement d'une bactérie dans l'urine, quelle que soit sa quantité (sauf chez la femme enceinte où le seuil de significativité est fixé à 10⁵ UFC/ml sur deux ECBU consécutifs ; voir paragraphe dédié), qu'il y ait une leucocyturie associée ou non, et en l'absence de tout signe fonctionnel urinaire, de fièvre et de syndrome inflammatoire biologique.
- La colonisation urinaire n'est pas une infection urinaire. Il s'agit d'une situation de commensalisme extra-intestinal.
- Seule la qualité du recueil urinaire permet donc de distinguer une colonisation urinaire d'une contamination de l'ECBU. Si l'on pense que le recueil urinaire a pu être contaminé, il semble raisonnable de refaire le prélèvement avant de considérer qu'il s'agit d'une colonisation, notamment lorsqu'il n'y a pas de leucocyturie associée.
- Il n'y a lieu de traiter une colonisation urinaire qu'avant un geste invasif sur les voies urinaires et chez la femme enceinte (voir paragraphe dédié).

B. Cystite aiguë (par définition chez la femme)

1. Cystite aiguë simple

- Le diagnostic est clinique et repose sur l'association :
 - d'un ou plusieurs signes fonctionnels urinaires parmi :
 - brûlures mictionnelles, gène ou douleur sus-pubienne,
 - pollakiurie, impériosités (« urgenturie »),
 - urines troubles, parfois hématurie,

- d'une BU montrant la présence de nitrates et/ou de leucocytes ;
- **sans fièvre, ni douleur lombaire, ni syndrome inflammatoire.**
- Aucun examen complémentaire ne doit alors être réalisé. Si la BU est négative, un autre diagnostic doit être envisagé.
- Le traitement antibiotique est prescrit pour améliorer les symptômes :
 - **mais un tiers des cystites aiguës simples peuvent guérir spontanément,**
 - **et l'évolution naturelle d'une cystite aiguë simple vers une pyélonéphrite aiguë est très rare**, même en l'absence de traitement.
- **Les antibiotiques recommandés** sont par ordre décroissant de préférence :
 - fosfomycine-trométamol en dose unique,
 - pivmécillinam, 5 jours (prodigue d'un antibiotique apparenté aux β -lactamines, actif principalement sur les bactéries à Gram négatif),
 - fluoroquinolones en prise unique,
 - nitrofurantoïne, 5 jours (contre-indiquée si Cockcroft < 40 ml/min et en utilisation au long cours en prévention des infections urinaires récidivantes).
 - L'amoxicilline, l'association amoxicilline-acide clavulanique et le cotrimoxazole **ne sont pas indiqués** du fait du risque élevé de résistance. Les céphalosporines de 3^e génération (C3G) orales ne sont pas recommandées du fait de leur impact important sur le microbiote intestinal. Les fluoroquinolones sont citées en 3^e intention mais une épargne des quinolones semble souhaitable du fait du fort risque de sélection associé à leur utilisation : entérobactéries sécrétrices de BLSE, pyocyanique, entérocoques.
- **Aucun suivi clinique ni paraclinique n'est nécessaire en cas d'évolution favorable.** En cas de persistance des symptômes 3 jours après le début du traitement, un ECBU doit être réalisé.

2. La cystite aiguë à risque de complication

- Une BU est recommandée, mais **un ECBU doit être systématiquement réalisé afin d'obtenir un antibiogramme**. Chez les sujets âgés, la cystite peut être révélée par un épisode d'incontinence urinaire aiguë inexpliquée, des chutes, des troubles de l'appétit, une augmentation de la dépendance, un syndrome confusionnel ou d'agitation.
- En cas de **cystite peu symptomatique, il est recommandé de différer le traitement jusqu'à l'obtention de l'antibiogramme**. En fonction des résultats, les molécules à privilégier sont :
 - amoxicilline 7 jours,
 - pivmécillinam 7 jours,
 - nitrofurantoïne 7 jours,
 - triméthoprime 5 jours,
 - puis par ordre alphabétique : amoxicilline-acide clavulanique ou céfixime pendant 7 jours, ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou ofloxacine), ou TMP-SMX pendant 5 jours et fosfomycine-trométamol sur avis d'expert.
- Lorsque la clinique nécessite un traitement immédiat, le traitement probabiliste reposera sur les molécules suivantes par ordre décroissant de préférence :
 - nitrofurantoïne 7 jours,
 - céfixime 7 jours,
 - ou fluoroquinolone 5 jours.
- **Aucun suivi clinique ni paraclinique n'est nécessaire en cas d'évolution favorable.** En cas de persistance des symptômes 3 jours après le début du traitement, un ECBU devra être réalisé.

3. Cystites aiguës récidivantes

- Des cystites aiguës sont qualifiées de récidivantes lorsque **4 épisodes ou plus surviennent en moins de 12 mois**.
- En cas de cystites aiguës à risque de complication récidivantes, une prise en charge multidisciplinaire est recommandée avec, selon la situation clinique, l'intervention d'un néphrologue, d'un urologue, d'un gynécologue, d'un infectiologue et d'un radiologue.
- En cas de cystites aiguës simples récidivantes, un ECBU est recommandé à partir du 4^e épisode en moins de 12 mois pour étudier l'écologie microbienne. Les autres examens complémentaires sont à discuter de façon pluridisciplinaire (débitmétrie, recherche de résidu post-mictionnel, examen gynécologique, uroscanner, cystoscopie, cystographie).
- **Chaque épisode est traité comme une cystite aiguë simple, éventuellement en auto-traitement, après avoir réalisé une bandelette urinaire**, et après avoir réalisé quelques ECBU de façon à connaître les antibiotiques efficaces sur toutes les bactéries isolées.
- **Les mesures préventives non médicamenteuses** sont résumées dans le tableau 8.
- Enfin, **si les cystites sont très fréquentes** (au moins une fois par mois), **on peut discuter une antibioprophylaxie continue** à base de fosfomycine-trométamol (une prise par semaine), de cotrimoxazole (une prise quotidienne) ou encore sous la forme d'une cystite. La durée est de 6 mois puis une interruption doit être essayée.
- Lorsque les cystites sont liées aux rapports sexuels (**cystites post-coïtales**), on peut proposer une **antibiothérapie systématique par fosfomycine-trométamol ou cotrimoxazole dans les 2 h précédent ou suivant le rapport sexuel**, sans dépasser la posologie de l'antibioprophylaxie continue.

Tableau 8 : **Règles hygiéno-diététiques visant à réduire l'incidence des cystites aiguës récidivantes.**

- Essuyage d'avant en arrière après défécation
- Diurèse abondante
- **Mictions fréquentes, non retenues en cas d'envie et en position assise**
- **Régularisation du transit intestinal**
- **Une toilette intime par jour au maximum avec un savon doux, pH neutre**
- Port de sous-vêtements en coton
- **Miction après chaque rapport sexuel en cas de cystites post-coïtales**
- **Arrêt des spermicides éventuels**
- Canneberge (efficacité encore incertaine et non remboursé)
- Œstrogènes locaux si ménopause et trophicité vaginale insuffisante

C. Pyélonéphrite aiguë chez la femme

Les pyélonéphrites aiguës sont distinguées selon qu'elles sont simples ou à risque de complication et selon leur gravité. Les facteurs de risque de complication sont ceux évoqués dans le tableau 6 et les complications sont celles décrites au paragraphe B. Ils doivent être systématiquement recherchés.

1. Pyélonéphrite aiguë (PNA) simple sans critère de gravité

- Le tableau clinique de la **PNA simple** associe :
 - un début brutal,
 - une **fièvre** élevée (supérieure à 38,5 °C) avec frissons,
 - une **douleur lombaire** le plus souvent **unilatérale localisée**, avec **parfois** irradiation vers les organes génitaux externes évoquant alors une colite néphrétique, exacerbée par palpation de la fosse lombaire,
 - des signes inconstants de cystite.
 - Il ne s'agit presque jamais d'une cystite qui aurait été laissée sans traitement depuis plusieurs jours. Cystite et pyélonéphrite sont deux maladies urinaires différentes.
- Les signes de localisation (douleur lombaire) et les signes urinaires peuvent manquer **en particulier chez les sujets diabétiques et les personnes âgées. Il peut donc s'agir d'une fièvre isolée.**

2. Examens complémentaires

a. Examens biologiques

La réalisation d'une BU est souhaitable. Si elle est négative, il est recommandé de rechercher un autre diagnostic.

- **L'ECBU est le seul examen biologique nécessaire.** Il doit être réalisé avant tout traitement antibiotique
- **La présence d'une bactériémie ne modifie pas le pronostic ni la prise en charge des pyélonéphrites aiguës simples sans gravité.** Le prélèvement systématique d'hémocultures n'est donc pas nécessaire devant un tableau clinique typique, mais seulement en cas de doute diagnostique.
- De même, en cas de PNA simple, les autres examens biologiques tels que la NFS (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles), la CRP (élevée) et la créatininémie (normale en cas de PNA unilatérale simple) ne modifient pas la prise en charge et ne doivent donc pas être effectués de façon systématique.

b. Examens d'imagerie

- **L'échographie rénale** et des voies excrétrices n'est indiquée qu'en cas de **PNA hyper-algique**. Elle est alors **réalisée dans les 24 h** pour rechercher une complication : lithiase, dilatation des voies urinaires en amont d'un obstacle, suppuration intra- ou péri-rénale. Elle est peu sensible pour détecter un foyer de pyélonéphrite.
- En cas d'**évolution défavorable (fièvre après 72 h d'antibiothérapie efficace)**, il est recommandé d'effectuer une échographie rénale (en cas de suspicion de lithiase) ou un uroscanner (en cas de suspicion d'abcès rénal).
- **Aucun autre examen de radiologie n'est nécessaire en cas de PNA simple :**
 - L'uropathie intraveineuse (UIV) n'a plus d'indication en cas d'infection urinaire.
 - L'uréto-cystographie rétrograde peut être envisagée chez le petit garçon ou après plus de 2 épisodes de pyélonéphrite aiguë, à la recherche d'un reflux vésico-urétéral. Elle sera réalisée après vérification de la stérilisation des urines.

3. Traitement de la pyélonéphrite aiguë simple

- **Le traitement de la PNA simple est ambulatoire.** Cependant, une hospitalisation doit être envisagée dans les circonstances suivantes :
 - forme hyperalgique,
 - doute diagnostique,
 - vomissements rendant impossible un traitement par voie orale,
 - conditions socio-économiques défavorables,
 - doutes concernant l'observance du traitement.
- **Avant les résultats de l'antibiogramme**, on recommande :
 - la prescription d'une **C3G par voie intraveineuse (céftriaxone ou cefotaxime) ou une fluoroquinolone per os**. Le choix entre ces deux alternatives doit tenir compte d'un éventuel traitement antérieur. La prescription d'une fluoroquinolone moins de 6 mois avant la PNA expose au risque de sélection de souches résistantes. L'usage répété de fluoroquinolones n'est pas recommandé chez un même patient.
 - La fréquence élevée de résistance d'*E. Coli* à l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique et le SMX-TMP ne permettent pas de recommander ces molécules en traitement probabiliste des PNA.
 - En cas d'allergie sévère documentée à la pénicilline, on peut proposer l'aztreonam.
- **Après obtention de l'antibiogramme à 48 h**, il est recommandé de modifier l'antibiothérapie pour en restreindre le spectre. Les molécules qui peuvent être utilisées en relai sont l'amoxicilline, l'association amoxicilline et acide clavulanique, le céfixime, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole.
- **La durée du traitement est de 7 jours si l'on n'utilise que les C3G injectables ou les fluoroquinolones** (d'emblée ou en relai d'une C3G injectable). Lorsque l'antibiothérapie de relai comporte une autre classe thérapeutique, la durée du traitement est de 10 à 14 jours.
- **Évolution :**
 - favorable : **le suivi est uniquement clinique**, l'ECBU de contrôle est inutile sous et après traitement,
 - défavorable (fièvre après 72 heures d'antibiothérapie efficace) : ECBU de contrôle avec antibiogramme sous traitement et uroscanner (ou échographie en cas de contre-indication).

4. La PNA à risque de complication, sans signe de gravité

- Les signes cliniques sont ceux de la PNA mais s'y associent des **facteurs de risque de complication** (cf. tableau 6).
- Il est alors recommandé de doser la **CRP** et la **créatininémie**, ainsi que d'effectuer un **uroscanner** dans les 24 h. En cas de contre-indication (insuffisance rénale chronique), une échographie doit être réalisée.
- Les critères d'hospitalisations et les traitements sont les mêmes que dans la PNA simple.
- Les patientes doivent systématiquement être revues après 72 h de traitement :
 - si l'évolution est favorable, aucun examen complémentaire n'est nécessaire,
 - si l'évolution n'est pas favorable, les examens à réaliser sont les mêmes que dans la PNA simple (ECBU sous traitement et uroscanner s'il n'a pas été réalisé initialement).

5. La PNA grave (avec ou sans risque de complication)

- Les examens complémentaires doivent comporter : NFS, CRP, urée, créatininémie, hémocultures, uroscanner en urgence (ou au plus tard dans les 24 h), ou échographie rénale en cas de contre-indication.
- L'hospitalisation est systématique.
- **Le traitement antibiotique empirique initial repose sur :**
 - **l'association C3G et aminoside (amikacine) par voie intraveineuse,**
 - en cas de choc septique et de risque d'infection à entérobactérie BLSE (infection urinaire à entérobactérie productrice de BLSE ou antibiothérapie dans les 6 mois précédents, hospitalisation dans les 3 mois) : association carbapénème et aminoside.
- En relai, les mêmes molécules que pour le traitement des PNA sans gravité peuvent être utilisées.
- **La durée du traitement est de 10 à 14 j mais peut être prolongée en fonction de la situation clinique, en particulier lorsque la gravité repose sur la présence d'une collection suppurée qui nécessite un drainage.**
- Le suivi est clinique. L'ECBU de contrôle pendant ou après le traitement n'est pas systématique mais seulement en cas d'évolution défavorable ou situation particulière (lithiase).
- Le tableau 9 résume le traitement des PNA.

Tableau 9 : Résumé de la prise en charge des PNA.

Diagnostic	Traitements initial empirique	Relai	Durée
PNA simple	<ul style="list-style-type: none"> • C3G injectable (à privilégier si hospitalisation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline • Amoxicilline – acide clavulanique • Fluoroquinolone • Céfixime • Cotrimoxazole 	<ul style="list-style-type: none"> • 7 j si C3G ou FQ • 10-14 j si autre ATB de relai
PNA à risque de complication	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolone <i>per os</i> 		10-14 j
PNA grave	C3G injectable + aminoside		10-14 j (+ si collection)
Choc septique et risque BLSE	Carbapénème + aminoside		10-14 j (+ si collection)

6. Quelques situations particulières

Le tableau 10 résume quelques situations cliniques particulières :

Tableau 10 : Situations particulières d'infections urinaires

Situation clinique	Particularités
Obstacle	<ul style="list-style-type: none"> Risque de choc septique Dérivation urinaire en urgence
Sujets âgés > 70 ans	<ul style="list-style-type: none"> Présentation souvent atypique rendant le diagnostic difficile : fièvre absente dans 30 % des cas, douleurs abdominales plutôt que lombaires dans 20 % des cas, altération de l'état général, confusion Septicémie plus fréquente Complications des sondages vésicaux à demeure
Abcès du rein	<ul style="list-style-type: none"> Complication rare Scanner indispensable au diagnostic Drainage percutané ou chirurgical Antibiothérapie prolongée
PNA xanthogranulomateuse	<ul style="list-style-type: none"> Rare, diagnostic histologique Formes focales pseudo-tumorales ou diffuses Inflammation subaiguë souvent due à une obstruction ECBU stérile dans la moitié des cas (du fait de l'obstruction) Destruction progressive du rein
Transplantation rénale	<ul style="list-style-type: none"> Complication fréquente Le transplant est le plus souvent indolore, Signes urinaires inconstants : fièvre isolée Risque de dégradation de la fonction rénale
PNA emphysématuseuse	<ul style="list-style-type: none"> Présence de gaz dans le rein au scanner Les sujets atteints sont souvent diabétiques et/ou immunodéprimés Traitements antibiotiques plus prolongés Peut être polymicrobienne avec bactéries anaérobies (gaz) Discuter drainage chirurgical ou en radiologie interventionnelle Pronostic rénal engagé (risque de néphrectomie)

V. INFECTIONS URINAIRES MASCULINES

A. Présentation clinique

- En cas d'infection urinaire chez l'homme, **aucun examen clinique** (palpation des fosses lombaires, examen scrotal, toucher rectal), ni d'imagerie (échographie, IRM) **ne permet d'exclure avec certitude une atteinte bactérienne de la prostate**. **Les différents tableaux cliniques** d'infection urinaire chez l'homme (prostatite, orchépididymite et pyélonéphrite aiguës) **ont donc été regroupés sous le terme générique d'infection urinaire masculine et doivent tous être pris en charge de la même façon**.
- La prostatite aiguë est exceptionnelle chez l'enfant, sa fréquence augmente avec l'âge. La contamination de l'appareil urinaire se fait par voie ascendante le plus souvent. Les bactéries en cause sont les mêmes que celles responsables des pyélonéphrites aiguës (essentiellement les entérobactéries, dont 80 % d'*E. coli*). La contamination peut être iatrogène après tout geste endo-urétral. Dans ce cas, le risque de bactéries multi-résistantes est plus élevé.

- Par définition, les IU masculines ne peuvent pas être simples, puisque le sexe masculin est un facteur de risque de complication. Elles peuvent donc être sans gravité, ou grave.
- **Les signes cliniques sont extrêmement variés**, allant des simples signes fonctionnels urinaires, au choc septique, en incluant une fièvre isolée. Les signes peuvent associer :
 - signes fonctionnels urinaires (comme pour les cystites),
 - fièvre, frissons,
 - rétention aiguë d'urine (**la survenue d'une rétention aiguë d'urine en contexte fébrile doit faire évoquer le diagnostic d'infection urinaire masculine en première intention**),
 - parfois, des signes de localisation qui ne changent pas la prise en charge et qui n'éliminent pas une atteinte possible associée de la prostate : douleur à l'ébranlement d'une fosse lombaire évoquant une PNA (la PNA est très rare chez l'homme en l'absence d'anomalie du tractus urinaire. Par ailleurs, un tiers des prostatites aiguës sont accompagnées d'une douleur lombaire, même en l'absence de PNA associée), prostate douloureuse et tendue au toucher rectal évoquant le diagnostic de prostatite aiguë, bourse chaude rouge et douloureuse évoquant le diagnostic d'orchiépididymite.
- L'interrogatoire recherchera des **antécédents de maladie vésico-prostatique préexistante** : pollakiurie, miction impérieuse, diminution de la force du jet, nycturie, dysurie, ou anomalie au toucher rectal.

B. Examens complémentaires

- La BU est conseillée lors de la présentation du patient. Mais dans tous les cas, un ECBU doit être réalisé avant de débuter le traitement (une BU négative n'élimine pas le diagnostic).
- Les hémocultures ne sont à prélever qu'en cas de fièvre associée.
- **Le dosage du PSA n'est pas recommandé.**
- Une échographie de l'appareil urinaire par voie sus-pubienne doit être réalisée dans les 24 h lorsque l'on suspecte une obstruction (lithiasie, douleur lombaire, rétention aiguë d'urine). À la phase aiguë, l'échographie endo-rectale est douloureuse et n'est donc pas recommandée.
- **En cas d'évolution défavorable après 72 h de traitement :**
 - **échographie par voie endo-rectale ou IRM prostatique** pour l'exploration de la prostate,
 - **uroscanner pour l'exploration des reins et des uretères.**

C. Traitement des infections urinaires masculines

- **Les indications de l'hospitalisation** sont les mêmes qu'en cas de PNA (voir paragraphe IV. C. 3.), auxquels s'ajoutent :
 - les **critères de gravité** : sepsis sévère, choc septique, nécessité d'un drainage,
 - les **facteurs de risque de complication** autres que le sexe masculin (qui sont les mêmes que chez la femme, voir tableau 6) : sujet âgé ou fragile, insuffisance rénale chronique sévère, uropathie, immunodépression.
- **Le traitement antibiotique empirique** avant les résultats de l'ECBU est :
 - pour les IU masculines sans signe de gravité : identique aux PNA à risque de complication : C3G injectable ou fluoroquinolone,
 - pour les IU masculines graves : identique aux PNA graves : C3G injectable (ou carbapénème) + aminoside.

- Après réception de l'antibiogramme à 48 h, les deux molécules à privilégier sont :
 - **1^{re} intention : Fluoroquinolone** : contrairement à la prescription chez la femme où les fluoroquinolones doivent être évitées du fait du risque de résistance des bactéries urinaires à cette classe antibiotique, elles constituent le traitement de 1^{er} choix en cas d'IU masculine à bactérie sensible en raison de leur excellente diffusion prostatique,
 - **2^e intention : Cotrimoxazole.**
- Les autres alternatives selon l'antibiogramme sont les C3G injectables et l'amoxicilline.
- Les molécules suivantes **ne doivent pas être utilisées** même en cas d'IU masculine avec une bactérie sensible du fait de leur diffusion prostatique insuffisante : céfixime, association amoxicilline-ac. clavulanique, nitrofurantoïne, fosfomycine-trométamol, pivmécillinam (traitement des cystites uniquement, pour ces trois dernières molécules).
- **La durée de l'antibiothérapie est de 14 jours en cas d'IU masculine aiguë sans gravité, pauci-symptomatique et sans facteur de risque de complication autre que le sexe masculin, traitée par fluoroquinolone ou cotrimoxazole. Dans les autres cas elle est de 3 semaines** voire plus selon le contexte (lithiase, abcès prostatique, nécessité de drainage). Un traitement antibiotique trop court est un facteur d'échec thérapeutique.
- **En cas de rétention aiguë d'urine, le drainage urinaire peut être assuré par cathétérisme sus-pubien, mais aussi par sondage vésical** (ce n'est plus une contre-indication dans les dernières recommandations).
- **Bilan au décours :**
 - Après un 1^{er} épisode d'IU masculine, le suivi est clinique essentiellement. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire en cas d'évolution favorable et en l'absence d'antécédent de maladie vésico-prostatique préexistante (pollakiurie, miction impérieuse, diminution de la force du jet, nycturie, dysurie, ou anomalie au toucher rectal).
 - Après un 2^e épisode, la recherche d'anomalie vésico-prostatique sera complétée par une échographie des voies urinaires avec quantification du résidu post-mictionnel, une débitométrie urinaire et une consultation d'urologie.

VI. IU GRAVIDIQUES

Les IU sont fréquentes au cours de la grossesse. Elles peuvent avoir des conséquences graves pour la mère et le foetus. C'est pourquoi le dépistage d'une colonisation urinaire est recommandé chez toutes les femmes enceintes une fois par mois à partir du 4^e mois.

A. Colonisation urinaire gravidique

- Elle touche environ 5 % des grossesses. Contrairement à ce qui est observé chez les femmes qui ne sont pas enceintes, elle a tendance à persister en l'absence de traitement et se complique de PNA gravidique dans 1/3 des cas environ. **Le traitement systématique des colonisations urinaires gravidiques diminue l'incidence des PNA gravidiques.**
- Elle est définie par l'isolement d'une même bactérie en quantité $\geq 10^5$ UFC/ml sur deux prélèvements urinaires à 1 ou 2 semaines d'intervalle en l'absence totale de symptôme urinaire.
- **Elle est recherchée** par BU (femmes sans antécédent particulier) ou par ECBU (femmes aux antécédents d'IU, d'uropathie ou de diabète) **tous les mois à partir du 4^e mois**. Lorsque la BU est positive, un ECBU doit systématiquement être réalisé.

- Les molécules utilisables pour le traitement sont identiques à celles préconisées pour le traitement des cystites aiguës à risque de complication après le résultat de l'ECBU, en privilégiant la **fosfomycine-trométamol en prise unique**.
- On conseille d'effectuer un ECBU une semaine après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement.

B. Cystite gravidique

- Elle affecterait environ 1 % des femmes enceintes.
- **Le traitement empirique doit être débuté après réalisation d'un ECBU sans en attendre le résultat.** Les antibiotiques conseillés sont les mêmes que ceux utilisés pour traiter les cystites aiguës à risque de complication, en privilégiant la fosfomycine-trométamol en prise unique.
- Il est conseillé de réaliser un ECBU une semaine après la fin du traitement antibiotique puis une fois par mois jusqu'à l'accouchement.

C. PNA gravidique

- Elle est fréquente et présente quelques spécificités :
 - plus souvent droite que gauche (pression de l'utérus sur l'uretère droit),
 - seule imagerie autorisée : échographie,
 - comporte un risque maternel (septicémie, sepsis grave) et fœtal (prématurité).
- Examens biologiques recommandés : ECBU, NFS, CRP, ionogramme plasmatique, urée, créatinine, hémocultures.
- **Une échographie** sera effectuée en urgence (dans les 24 h) en cas de PNA hyperaligique ou de doute sur un obstacle uréteral. L'échographie doit être interprétée en tenant compte de la dilatation habituelle des cavités pyélocalicielles au cours de la grossesse (pression de l'utérus sur les uretères, effets myorelaxant de la progestérone diminuant le péristaltisme uréteral).
- **Un examen obstétrical est systématique, quel que soit le terme de la grossesse.**
- **Le traitement doit être débuté dès les prélèvements faits, sans attendre les résultats de l'ECBU.** Il suit les principes du traitement des PNA à risque de complication (grave ou non suivant si la PNA gravidique l'est ou pas, tableau 10), en privilégiant :
 - **une hospitalisation dans la majorité des cas.** Celle-ci sera courte (48-72 h) en l'absence de gravité et d'élément pouvant interférer avec l'efficacité du traitement (vomissement, inobservance, risque de complication, gravité, examen obstétrical normal...),
 - **un traitement par C3G injectable initialement (+ amikacine en cas de signe de gravité),**
 - un traitement de relai après réception de l'antibiogramme (tableau 9).
- La durée du traitement est de 10 à 14 j. L'évolution doit être vérifiée cliniquement à 48-72 h du début du traitement. Un ECBU est conseillé une semaine après la fin du traitement, puis tous les mois jusqu'à l'accouchement.

VII. IU DE L'ENFANT

A. Épidémiologie

- Les bactéries rencontrées et le mode de contamination sont identiques chez l'enfant et l'adulte. L'émergence d'IU communautaires dues à des bactéries produisant une BLSE nécessite une réévaluation permanente de ces recommandations.

B. Prélèvement d'urine chez l'enfant

- Difficultés du recueil urinaire chez l'enfant avant l'acquisition de la propreté :
- **Bandelette urinaire :**
 - **valeur prédictive négative > 90 % dès l'âge d'un mois** lorsqu'elle ne montre **ni leucocytes ni nitrites**,
 - **bonne valeur prédictive positive en cas de présence de leucocytes ET de nitrites.** La valeur prédictive positive en cas de leucocyturie isolée est insuffisante.
- **Possible faux positif après recueil urinaire par poche stérile** du fait de la contamination par les bactéries commensales périnéales, même lorsque les conditions de recueil urinaire optimales ont été respectées (bonne désinfection périnéale avant pose de la poche, faible durée du recueil, acheminement rapide au laboratoire). Ce type de recueil reste tout de même intéressant lorsque la probabilité d'IU est élevée, c'est-à-dire quand la BU montre leucocytes et nitrites en grande quantité.
- En conséquence en dehors des situations d'urgence ou graves (âge < 3 mois, sepsis sévère, neutropénie...), il est recommandé, dès l'âge d'un mois :
 - **d'effectuer une BU avant d'envisager un ECBU,**
 - **en cas de BU positive pour les leucocytes et/ou les nitrites, d'effectuer un ECBU** en privilégiant le prélèvement au jet, le cathétérisme urétral ou la ponction sus-pubienne (le recueil par poche reste envisageable si la BU montre une leucocyturie et des nitrites en grande quantité),
 - de prélever en plus une hémoculture dans les formes graves ou les sujets à risque (uropathie, âge < 3 mois...).

C. Particularités cliniques

1. La cystite

- Chez le nourrisson :
 - pauvreté des signes fonctionnels,
 - diagnostic souvent au stade de PNA.
- Chez l'enfant plus grand : après l'acquisition de la propreté :
 - signes urinaires identiques à ceux de l'adulte,
 - énurésie avec pollakiurie diurne parfois révélatrice.

En cas de suspicion de cystite, on recommande d'effectuer une BU puis un ECBU si celle-ci montre une leucocyturie et/ou la présence de nitrites. Si la BU est négative, un autre diagnostic doit être envisagé.

- Traitement : **amoxicilline et acide clavulanique, ou cotrimoxazole, ou céfixime dès l'ECBU prélevé.** Adaptation secondaire à l'antibiogramme si besoin.
- La durée totale du traitement est de 5 jours.
- Ces options thérapeutiques sont reprises dans le tableau 11.

2. Infections urinaires fébriles

- **Ce terme est actuellement préféré à celui de PNA**, car en cas de fièvre avec des urines infectées, une atteinte du parenchyme rénal n'a pas toujours pu être démontrée.
- Présentation clinique :
 - chez l'enfant de moins de 3 mois, le tableau peut être celui d'une septicémie qui peut mettre en jeu le pronostic vital,
 - chez l'enfant plus grand, fièvre, douleurs lombaires et signes urinaires,
 - **à tous les âges, le tableau peut être atypique** : fièvre prolongée isolée, vagues douleurs abdominales, asthénie,
 - chez le nourrisson, il faut rechercher des anomalies de la région périnéale (hypo ou épispadias, malposition anale...).
- **Les possibilités thérapeutiques sont limitées chez l'enfant** : quinolones, fosfomycine, nitrofuradoïne et pivémétilinam sont contre-indiquées, n'ont pas d'AMM, ou encore ne sont pas commercialisées avec une galénique pédiatrique (tableau 11).
 - **En cas de situation grave : âge < 3 mois, sepsis sévère, uropathie sous-jacente :**
 - Hospitalisation,
 - C3G injectable + amikacine.
 - **En l'absence de gravité :**
 - Traitement ambulatoire,
 - C3G injectable (par voie IV ou IM) ou aminoside IV seul, voire C3G orale dans les situations les moins sévères.
- **Dans tous les cas, après réception de l'antibiogramme, on envisage un relai par :**
 - Amoxicilline (sauf pour *E. coli* qui présente des concentrations minimales inhibitrices à l'amoxicilline élevées même lorsqu'il est sensible),
 - Cotrimoxazole chez l'enfant de plus de 1 an,
 - Céfixime,
 - (Ciprofloxacine : contre-indiquée chez l'enfant avant la fin de la croissance du fait d'un risque d'atteinte articulaire grave).
- **La durée totale du traitement est de 10 jours** (sauf en cas de traitement par ciprofloxacine où le traitement peut être diminué à 7 jours).
- Le reflux vésico-urétéréal est fréquent surtout en cas d'IU récidivantes. Cependant, il s'agit le plus souvent de reflux de bas grade, guérissant spontanément avec l'âge et pour lesquels aucun traitement ne doit être envisagé. **En cas d'UTI récidivantes, une échographie rénale (recherche d'hypoplasie ou de dysplasie rénales) et une cystographie rétrograde seront envisagées au cas par cas.**

Tableau 11 : Résumé du traitement des IU de l'enfant

Situation clinique	Antibiothérapie initiale	Relai	Durée
Cystite aiguë	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline- acide clavulanique • Cotrimoxazole • Céfixime 		5 jours
IU fébrile non grave	<ul style="list-style-type: none"> • C3G IV ou IM • Aminoside seul IV • Céfixime (forme peu sévère) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline (sauf <i>E. coli</i>) • Cotrimoxazole • Cefixime • Ciprofloxacine (après croissance) 	10 j (sauf FQ, 7 j)
IU fébrile grave	<ul style="list-style-type: none"> • C3G IV + aminoside 		

VIII. INFECTIONS URINAIRES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE SONDE VÉSICALE

A. Critères diagnostiques

- **Le diagnostic d'IU sur sonde est surtout un diagnostic d'élimination.** Les signes locaux (impériosité, pollakyurie, brûlures mictionnelles) sont non spécifiques : souvent absents du fait de l'écoulement continu des urines, ou au contraire présents sans infection en particulier peu après sa mise en place.
- On évoque une IU sur sonde vésicale devant les signes cliniques suivants, **lorsque les autres causes ont été éliminées** :
 - fièvre ou hypothermie,
 - hypotension,
 - malaise général, léthargie, altération de l'état mental.
- La BU est inutile. **Un ECBU sera directement prélevé sur l'opercule de prélèvement de la sonde urinaire, sans la changer.**
- Une IU sur sonde est évoquée en cas d'association des signes cliniques précédents à une **bactériurie $\geq 10^5$ UFC/ml, quelle que soit la leucocyturie** (tableau 2). **La leucocyturie** est très fréquente en cas de sondage vésical et **n'a donc pas de valeur dans le diagnostic.**

B. Traitement

1. Indications

- **Il n'y a pas lieu de dépister systématiquement ni de traiter une colonisation urinaire sur sonde** (absence totale de symptôme) sauf avant une intervention chirurgicale au contact de l'urine.
- En particulier, **il n'y a pas lieu de rechercher ni de traiter une colonisation urinaire avant l'ablation d'une sonde vésicale.**

2. Modalités du traitement

- **Le traitement doit être débuté dès les prélèvements en cas de fièvre et en urgence en cas de sepsis sévère.**
- Avant les résultats de l'ECBU :
 - **pipéracilline – tazobactam ou C3G injectable + aminoside (amikacine) si sepsis sévère,**
 - en cas d'allergie : aminoside seul chez la femme et fluoroquinolone ou cotrimoxazole chez l'homme.
- **Il est recommandé de retirer ou de changer la sonde vésicale 24 h après le début du traitement.**
- Après les résultats de l'antibiogramme à 48 h, voir les modalités du traitement de relai des PNA pour les femmes et celles des infections urinaires masculines pour les hommes.
- **En cas de colonisation urinaire sur sonde vésicale avant une chirurgie au contact de l'urine il faut :**
 - débuter une antibiothérapie selon les données de l'antibiogramme,
 - changer la sonde vésicale après 24 h de traitement adapté,
 - traiter au moins 48 h avant de débuter la chirurgie,
 - traiter jusqu'à l'ablation de la sonde vésicale, ou pour 7 jours lorsque cette sonde ne peut être retirée après chirurgie.

IX. ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASE À SPECTRE ÉTENDU (EBLSE)

■ Épidémiologie :

- Depuis le début des années 2000, on assiste à une **pandémie mondiale de bactéries produisant une BLSE**.
- Il s'agit surtout d'entérobactéries (EBLSE) au premier rang desquelles *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*, et principalement d'infections nosocomiales. Cependant, la diffusion communautaire des EBLSE progresse.

■ Caractéristiques bactériologiques :

- Les BLSE sont des enzymes qui hydrolysent potentiellement toutes les β -lactamines à l'exclusion des carbapénèmes et des céphamycines (sous-famille de C2G comportant la céfoxitine). Les différentes BLSE hydrolysent cependant les β -lactamines avec des fréquences différentes :
 - pénicillines, amoxicilline-acide clavulanique, C1G, C2G (sauf céphamycines) et C3G sont hydrolysées par > 90 % des BLSE : ces antibiotiques ne sont donc pas utilisables le plus souvent
 - pipéracilline-tazobactam n'est pas toujours hydrolysé par les BLSE. Cet antibiotique est donc parfois utilisable en relai.
- Les EBLSE expriment souvent des résistances à d'autres classes d'antibiotique. En particulier **elles sont souvent aussi résistantes aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole**.
- Les BLSE sont souvent portées par des plasmides qui peuvent facilement se transmettre d'une entérobactérie à une autre au sein du tube digestif. **Les mesures d'isolement prophylactique et d'hygiène des mains sont donc fondamentales pour limiter la propagation des EBLSE à l'hôpital.**

■ Facteurs de risque d'infection avec une EBLSE :

- colonisation urinaire ou IU à EBLSE dans les 6 mois précédents,
- antibiothérapie par pénicilline et inhibiteur de pénicillinase, céphalosporine de 2^e ou 3^e génération, ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents,
- voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE : Asie du sud-Est (Inde en particulier), Moyen Orient (Israël), Afrique, Italie, Grèce, Portugal,
- hospitalisation dans les 3 mois précédents ou vie en établissement de long-séjour.

■ Conséquences thérapeutiques :

- **Le risque d'infection à EBLSE doit être pris en compte pour le choix de l'antibiothérapie empirique** (avant réception de l'antibiogramme) **en cas d'IU grave : carbapénème et amikacine**.
- Après réception de l'antibiogramme, **l'antibiothérapie doit systématiquement être modifiée pour réduire son spectre et en particulier éviter l'utilisation des carbapénèmes chaque fois que cela est possible (pipéracilline et tazobactam, lorsque la bactérie est sensible)**.
- **La durée de l'antibiothérapie ne doit pas être modifiée.** En effet, **les IU dues à EBLSE ne sont pas intrinsèquement plus graves**, les options thérapeutiques sont juste plus limitées (moins d'antibiotiques efficaces).

INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT – ITEM 157

- **Q1.** Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant les seuils de bactériurie à considérer comme significatif(s) après ECBU ?
- A. Un seuil unique supérieur ou égal à 105 UFB/mL est nécessaire dans tous les cas pour porter le diagnostic d'infection urinaire
 - B. Un seuil à 10^5 UFC/mL est nécessaire au diagnostic de prostatite aiguë
 - C. Un seuil à 10^3 UFC/mL est significatif en cas d'infection urinaire chez l'homme
 - D. Un seuil à 10^2 UFC/mL après sondage urinaire aller-retour est considéré comme significatif pour affirmer le diagnostic d'infection urinaire
 - E. Un seuil à 10^2 UFC/mL est considéré comme significatif pour porter le diagnostic d'infection urinaire chez la femme enceinte
- **Q2.** Parmi les causes de leucocyturie sans germes, vous retenez :
- A. La tuberculose des voies urinaires
 - B. La polykystose rénale
 - C. L'adénome prostatique non compliqué
 - D. Une infection urinaire décapitée par une antibiothérapie
 - E. Un cancer du rectum
- **Q3.** Concernant la cystite simple de la femme :
- A. La réalisation d'un ECBU est recommandée
 - B. La guérison spontanée peut survenir
 - C. La fosfomycine-trométamol (Monuril®) est le traitement de choix en première intention
 - D. Le cotrimoxazole est le traitement de choix en première intention
 - E. Un suivi clinique et biologique est recommandé 5 jours après le début du traitement
- **Q4.** En cas de pyélonéphrite aiguë simple chez une jeune femme sans antécédents :
- A. L'ECBU est le seul examen biologique nécessaire
 - B. L'échographie rénale est systématique
 - C. Le traitement est ambulatoire
 - D. L'amoxicilline-acide clavulanique est le traitement de première intention
 - E. La durée de traitement est de 7 jours si le traitement initial comportait du céfotaxime et le relais par de la ciprofloxacine
- **Q5.** Au cours de la grossesse, la pyélonéphrite aiguë :
- A. Est un événement fréquent
 - B. Est plus souvent gauche que droite
 - C. Expose au risque de prématurité fœtale
 - D. Nécessite la réalisation dans les 24 heures d'une échographie rénale
 - E. Doit être traitée 21 jours

Item 262

LITHIASE URINAIRE

UE 8. Circulation - Métabolismes

N° 262. Lithiase urinaire.

OBJECTIFS :

- Diagnostiquer une lithiase urinaire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Objectifs secondaires :

- ➔ Savoir diagnostiquer et traiter une colique néphrétique.
- ➔ Connaître les principaux signes révélateurs (cliniques et imagerie) de la lithiase urinaire.
- ➔ Connaître les mécanismes de la lithogénèse et les facteurs de risque de la lithiase urinaire.
- ➔ Connaître les principaux types de lithiase urinaire et leur fréquence.
- ➔ Connaître les examens complémentaires (bilan de débrouillage) permettant d'explorer une lithiase calcique.
- ➔ Conduite diagnostique et prévention des récidives des lithiases calciques.
- ➔ Conduite diagnostique et prévention des récidives des lithiases uriques.
- ➔ Connaître les principales complications des lithiases urinaires.

I. INTRODUCTION

- La lithiase urinaire est une affection très fréquente puisqu'elle touche 5 % à 10 % de la population dans les pays industrialisés. De plus elle peut récidiver dans 50 % des cas à 5 ans en l'absence de traitement préventif.
- La lithiase calcique représente plus de 80 % des lithiases urinaires. Les autres types de lithiase urinaire sont les calculs d'acide urique (10 %), les calculs infectieux (5 %) et des calculs rares (cystine, xanthine, médicamenteuses...).
- Le traitement curatif des calculs urinaires a fait de grands progrès avec l'avènement ces 20 dernières années de techniques urologiques efficaces et moins invasives.
- La lithiase calcique, idiopathique dans 90 % des cas, est favorisée par des facteurs métaboliques comme l'hypercalciurie. La correction de ces facteurs métaboliques est à la base du traitement médical préventif.

II. DIAGNOSTIQUER UNE LITHIASE URINAIRE

A. Diagnostic clinique

1. Manifestations cliniques d'une lithiase urinaire compliquée

La lithiase urinaire compliquée se manifeste habituellement par une colique néphrétique (CN).

a. La colique néphrétique (CN)

- La CN résulte de l'**obstruction aiguë** plus ou moins complète de la voie excrétrice par engagement d'un calcul dans le bassinet ou l'uretère. Certains facteurs favorisent la survenue d'une CN : voyage de longue durée, immobilisation, chaleur, boissons insuffisantes...
- **La douleur de la CN** a les caractéristiques suivantes :
 - à type de torsion
 - de début brutal, souvent très intense
 - paroxystique
 - de siège lombaire ou à l'angle costo-vertébral avec une irradiation vers la racine de la cuisse et les organes génitaux externes.
- **Les signes associés sont :**
 - agitation du fait de l'impossibilité pour le malade de trouver une position antalgique
 - digestifs : nausées, vomissements, constipation du fait de l'iléus réflexe
 - urinaires : pollakiurie, impériosités, dysurie.
- Il n'y a pas de fièvre et l'examen clinique est normal avec un abdomen souple et des touchers pelviens normaux.
- **Les signes de gravité à rechercher :**
 - fièvre > 38 °C. Elle traduit une rétention d'urine purulente au-dessus de l'obstacle (pyélonéphrite obstructive). Les risques sont l'abcès du rein et la septicémie d'origine urinaire.
 - anurie. Elle traduit un obstacle bilatéral ou le plus souvent unilatéral chez un patient ayant un rein unique anatomique ou fonctionnel. Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë obstructive.
 - terrains particuliers : grossesse, transplantation rénale, insuffisance rénale

Ces signes de gravité nécessitent une prise en charge urologique avec dérivation urinaire en urgence.

- **Autres situations** pouvant justifier une dérivation des urines
 - Résistance à un traitement médical bien conduit ;
 - Répétition des crises ;
 - Rupture de la voie excrétrice.
 - Formes hyperalgiques résistant au traitement antalgique
- **Les diagnostics différentiels** de la CN sur lithiase sont :
 - Parmi les affections rénales :
 - Obstructives : syndrome de la jonction pyélo-urétérale, fibrose rétropéritonéale, endométriose, nécrose papillaire, caillot
 - Non obstructives : infarctus rénal, pyélonéphrite aiguë, loin pain syndrome
 - Parmi les affections extrarénales :
 - affections génitales : torsion du cordon spermatique, torsion ovarienne, grossesse extra-utérine et salpingite

- affections digestives : appendicite aiguë, occlusion digestive, colite, pancréatite aiguë, colique hépatique
- affections neurologiques : sciatique, névralgie lombaire, zona
- En cas de doute diagnostique, les examens radiologiques (scanner abdomino-pelvien) permettront d'affirmer le diagnostic.
- **b. Autres manifestations de la lithiase urinaire compliquée**
 - Infection des urines.
 - Insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle chronique
 - C'est une complication rare de la maladie lithiasique en rapport avec une obstruction prolongée et souvent silencieuse de la voie excrétrice associée à une infection plus ou moins permanente des urines.

2. Manifestations cliniques de la lithiase urinaire non compliquée

La lithiase urinaire peut être asymptomatique et découverte fortuitement sur des examens radiologiques (échographie, scanner) demandés pour une autre cause. Cette latence clinique peut être accompagnée de l'émission spontanée de calculs. Le calcul peut être responsable de signes minimes, tels douleurs ou hématurie microscopique ou leucocyturie.

B. Diagnostic radiologique

1. Abdomen sans préparation (ASP) face couché

- Il fait le diagnostic des calculs radio-opaques :
 - calculs calciques (les plus radio-opaques)
 - struvite
 - cystinique (faiblement radio-opaques)
- Le diagnostic différentiel comporte les calcifications de l'appareil urinaire non lithiasiques (tuberculose, bilharziose, parois de kystes...) et les calcifications extra-urinaires : adénopathies, lithiase vésiculaire, calcifications pancréatiques, kystes hydatiques...

2. Échographie de l'appareil urinaire

- L'échographie du rein et des voies excrétrices urinaires est l'examen de première intention.
 - **Avantages :**
 - performante (sensible et spécifique) et non invasive
 - visualise tous les calculs, même radio-transparents
 - **Limites :**
 - non visualisation des calculs situés dans l'uretère lombaire ou iliaque.
 - Opérateur dépendant
 - **Diagnostic positif de calcul :**
 - image hyperéchogène
 - cône d'ombre postérieur
 - aliasing au doppler couleur

3. La tomodensitométrie de l'appareil urinaire (uroscanner)

- L'uroscanner hélicoïdal sans injection est très performant car il détecte tous les calculs (même les radio-transparents) en particulier les calculs urétéraux non visualisés par l'échographie.
- Il est surtout indiqué
 - en urgence en cas de doute diagnostique avec une pathologie abdominale ;
 - à distance, pour le bilan de lithiases récidivantes à la recherche d'une anomalie urologique (maladie de Cacchi-Ricci, syndrome de jonction, duplicité...) ;
 - avant le traitement urologique des calculs pour apprécier l'état de la voie excrétrice.

C. Diagnostic de la nature du calcul

- La détermination de la nature du calcul (morphologique et chimique) est très importante car oriente le bilan étiologique et le traitement. Les composés sont minéraux (Ca, Ph, Mg) et/ou organiques (oxalate, acide urique, cystine). Les calculs peuvent comporter un seul composé (ex : cystine) ou plusieurs (ex : oxalate de calcium).
- On distingue
 - **Les calculs calciques**
 - Oxalate de calcium
 - Phosphate de calcium
 - Hydroxyapatite
 - **Les calculs non calciques**
 - Acide urique
 - Cystine
 - Struvite (phospho-ammoniaco-magnésien)
- L'aspect radiologique est important :
 - les lithiases radio-opaques sont habituellement calciques ;
 - les lithiases radio-transparentes sont de nature urique ;
 - les lithiases cystinique et de struvite sont faiblement radio-opaques ;
 - les lithiases coralliformes (moulant les cavités rénales) sont habituellement de struvite (infectieux), plus rarement de cystine ou d'oxalate de calcium ;
 - Des microlithiases calicielles multiples évoquent une maladie de Cacchi-Ricci ;

Attention, certaines lithiases calciques de petite taille ne sont pas visibles à l'ASP et peuvent faire porter à tort le diagnostic de lithiase radio-transparente.

III. ARGUMENTER L'ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PLANIFIER LE SUIVI DU PATIENT

- La prise en charge thérapeutique de la lithiase urinaire comporte deux volets :
 - le traitement urologique des calculs urinaires en place
 - le traitement médical préventif de la récidive, plus rarement le traitement médical curatif (calculs uriques).

A. Traitement urologique des calculs urinaires en place

1. Traitement de la CN

- Une CN sans signe de gravité ne nécessite pas l'hospitalisation. Cependant l'intensité de la douleur conduit souvent le médecin à adresser le malade aux urgences pour faciliter le traitement antalgique.
- Le traitement de la CN repose surtout sur les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS). La morphine et ses dérivés peuvent être utilisés en cas de contre-indication aux AINS (grossesse, insuffisance rénale, allergie).
- Le traitement de la CN comporte :
 - AINS par voie parentérale (par exemple kétoprofène, Profénid® 1 à 3 ampoules par jour en IM ou IV) avec relais *per os* après sédation ;
 - Restriction hydrique. Elle doit être poursuivie tant que le calcul n'a pas été éliminé, même si les douleurs ont cédé ;
 - Antalgiques de niveau 1 et de niveau 3 avec ou sans antispasmodiques (absence de recommandation particulière pour ces derniers) sont indiqués en cas de contre-indication ou en complément aux AINS.

- Il faut surveiller la diurèse et la température. Les urines sont tamisées pour récupérer le calcul en cas d'émission. L'ASP face couché et l'échographie rénale et rétro-vésicale permettent de visualiser le calcul et de suivre sa migration.

2. Traitement curatif des calculs urinaires

Le traitement curatif d'un calcul urinaire fait appel à différentes techniques urologiques.

- a. Techniques urologiques (tableau 1)
- **La lithotritie extra-corporelle (LEC)**
La LEC utilise des ondes de choc créées par un générateur extracorporel pour fragmenter le calcul. Le repérage du calcul se fait par échographie.
- **Les techniques endoscopiques**
 - L'urétéroscopie est l'introduction dans l'uretère par les voies naturelles d'un urétéroscopie. Elle est réalisée par voie rétrograde après intubation du méat uréteral vésical. L'urétéroscopie permet l'emploi de matériels pour fragmenter les calculs.
 - La néphrolithotomie per-cutanée (NLPC). Elle permet par voie endoscopique l'extraction des calculs des cavités rénales. Elle est réalisée au bloc opératoire. L'intervention consiste, après ponction des cavités rénales par voie lombaire, à dilater le trajet de ponction pour permettre l'introduction du matériel de chirurgie endoscopique. Les calculs sont alors extraits sous contrôle de la vue.
 - **La chirurgie conventionnelle** est de moins en moins utilisée. Les calculs rénaux sont extraits après ouverture du bassinet (pyélotomie) ou du parenchyme rénal (néphrotomie). Les calculs urétéraux sont extraits par incision urétérale (uréterotomie).
- **Autres traitements endo-urologiques**
Il s'agit de traitements complémentaires qui peuvent optimiser les résultats du traitement urologique des calculs urinaires :
 - Les sondes double JJ sont des sondes urétérales qui s'arriment dans l'uretère. Elles sont mises en place et enlevées par voie endoscopique.
 - La néphrostomie per-cutanée est un drainage antérograde des cavités rénales. Elle consiste en la mise en place d'un drain de petit diamètre en salle de radiologie sous anesthésie locale et sous contrôle échographique après ponction per-cutanée des cavités rénales. Elle permet le drainage des urines dans certaines situations (échec de montée de sonde JJ, infection sur obstacle). Elle permet également l'instillation de produits pour dissoudre in situ certains calculs (alcalinisation des calculs d'acide urique par exemple).

Tableau 1 : Principales indications et complications des techniques urologiques

	Indication	Complications
LEC	<ul style="list-style-type: none"> Calculs rénaux < 20 mm sauf calice inférieur Urétéraux < 10mm 	<ul style="list-style-type: none"> CN (migration de fragments) Hématurie macroscopique
Urétéroscopie	<ul style="list-style-type: none"> Calculs urétéraux et rénaux de taille moyenne (< 15 mm). 	<ul style="list-style-type: none"> Traumatismes urétéraux (plaies, sténoses) Infections urinaires.
NLPC	<ul style="list-style-type: none"> Calculs rénaux volumineux (> 20 mm) 	<ul style="list-style-type: none"> Hémorragie Infection Plaie d'un organe de voisinage
Chirurgie conventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> Calculs coralliformes du rein Calculs volumineux enclavés dans l'uretère Échecs des autres techniques Cas pédiatriques souvent 	<ul style="list-style-type: none"> Pariétales (infection, hématome) Thrombo-emboliques Urologiques (sténoses urétérales)
Néphrostomie percutanée	<ul style="list-style-type: none"> Échec de drainage par voie endoscopique Rétention d'urines infectées 	
Montée de sonde JJ	<ul style="list-style-type: none"> Drainage en cas de calcul uréteral obstructif Avant LEC pour faciliter l'élimination des fragments de calcul 	

b. Indications du traitement urologique

- Les indications du traitement urologique dépendent :
 - du nombre, de la taille, de la localisation et surtout de la nature chimique (connue ou supposée) du ou des calculs
 - des manifestations cliniques (patient asymptomatique, douleurs...)
 - des caractéristiques du patient (âge, comorbidités, activité professionnelle...)
- **En urgence**
 - Un traitement urologique en urgence est indiqué dans 2 situations cliniques :
 - la CN fébrile
 - la CN anurique.
 - Il existe 2 possibilités thérapeutiques :
 - la montée d'une sonde dans l'uretère par voie rétrograde (voie basse). Ce geste se fait au bloc opératoire sous anesthésie générale.
 - la néphrostomie percutanée (voir supra).
- **En dehors de l'urgence**
 - Avant tout traitement urologique, il faut rechercher :
 - une anomalie urologique de la voie excrétrice (sténose) afin d'éviter les complications du traitement et la récidive du calcul
 - une infection urinaire
 - un trouble de l'hémostase.
- **Traitement urologique des calculs radio-opaques**

Le traitement des calculs rénaux dépend de leur taille (tableau 2) :

Tableau 2 : Indications du traitement urologique des calculs radio-opaques en fonction de leur taille

Taille du calcul	≤ 6mm	de 7 à 15 mm	15 à 20 mm	> 20 mm
Traitement de 1 ^{re} intention	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance si asymptomatique Urétéroscopie ou LEC en cas de symptôme 	Urétéroscopie ou LEC	LEC ou NLPC	NLPC

La chirurgie ouverte est limitée aux calculs coralliformes avec de nombreuses ramifications. Les calculs urétéraux de moins de 6 mm sont traités médicalement car ils sont spontanément émis dans près de 80 % des cas. Les calculs de plus de 6 mm se traitent par urétéroscopie ou LEC.

■ Traitement urologique des calculs radio-transparents

- Il s'agit en principe de calculs d'acide urique qui peuvent se dissoudre avec l'alcalinisation des urines. En cas d'échec ou d'impossibilité de l'alcalinisation, le traitement urologique est équivalent à celui des calculs radio-opaques.
- Quel que soit le traitement, la surveillance avant et après traitement urologique se fait par l'ASP et l'échographie rénale tous les 6 mois.

■ Cas particuliers

- Chez la femme enceinte, les calculs sont traités après l'accouchement. En attendant, les urines sont dérivées par sonde JJ ou néphrostomie per-cutanée.
- Chez l'enfant, les indications de la LEC doivent être prudentes pour minimiser d'éventuels lésions rénales sur un parenchyme fragile. La NLPC est rarement possible car le matériel est peu adapté aux tailles pédiatriques. La chirurgie conventionnelle est donc souvent indiquée.

B. Traitement médical préventif de la récidive

1. Traitement médical de la lithiase calcique

La lithiase calcique est constituée d'oxalate de calcium pur ou assez souvent d'un mélange d'oxalate et de phosphate de calcium.

a. Physiopathologie de la lithiase calcique

- Les examens biologiques à effectuer en 1^{re} intention (1^{er} épisode) et en 2^e intention (pour les lithiases récidivantes) sont indiqués dans les tableaux 3 et 4. Ces examens ont pour objectif de rechercher une étiologie (forme secondaire) à la lithiase calcique. Elles sont plus rares que les formes primaires (ou idiopathiques) et doivent être évoquées dans les situations suivantes :
 - Âge jeune ;
 - Forme récidivante ;
 - Forme familiale marquée ;
 - Antécédent médical évocateur (granulomatose, MICI...) ;
 - Composition particulière (ex : la présence de brushite évoque l'hyperparathyroïdie primaire) ;
 - Anomalie métabolique (hypercalcémie).
- La cause la plus fréquente est l'hyperparathyroïdie primaire. D'autres affections peuvent se compliquer d'une lithiase calcique : sarcoïdose, acidose tubulaire distale, ostéolyse maligne, hyperoxalurie primaire... (voir tableaux 5 et 6)

■ La **lithiase calcique idiopathique** est la plus fréquente, elle survient préférentiellement chez l'homme après 40 ans, et est favorisée par :

- Des anomalies urologiques responsables de la stagnation des urines
 - Elles sont multiples : rein en fer à cheval, diverticules caliciels ou pyéliques, urétérocèle, duplicité pyélique ou urétérale... L'ectasie canaliculaire précalicielle ou maladie de Cacchi-Ricci est une affection congénitale bénigne à l'origine d'une dilatation des tubes collecteurs d'une ou plusieurs papilles sur 1 ou 2 reins. Le diagnostic est fait au TDM. Cette anomalie est chez certains patients le seul facteur de risque de lithiase.
- Facteurs de sursaturation urinaire en oxalate de calcium (Figure 1) :
 - **urines concentrées** (diurèse insuffisante)
 - c'est le principal facteur de risque de lithiase calcique. Une diurèse trop faible favorise la lithiase car elle augmente la concentration urinaire de l'oxalate de calcium. Elle est le plus souvent lié à un volume de boissons insuffisant mais peut également être la conséquence de pertes extra-rénales.
 - **hypercalciurie**
 - elle est définie par une calciurie $> 0,1 \text{ mmol/kg/j}$. C'est une anomalie très fréquente affectant environ 50 % des sujets lithiasiques. Une hypercalciurie peut relever de différentes causes (tableau 5), mais elle est le plus souvent idiopathique. Il existe malgré tout souvent des facteurs nutritionnels d'hypercalciurie « idiopathique » ; apport calcique élevé $> 1 \text{ g/j}$, apports sodés élevés ($> 150 \text{ mmol/j}$) et apports protidiques élevés ($> 1,2 \text{ g/kg/j}$).
 - **hyperoxalurie**
 - **hyperuricurie**
 - **hypocitraturie**

À noter que le pH n'a aucun rôle dans la lithiase d'oxalate de calcium.

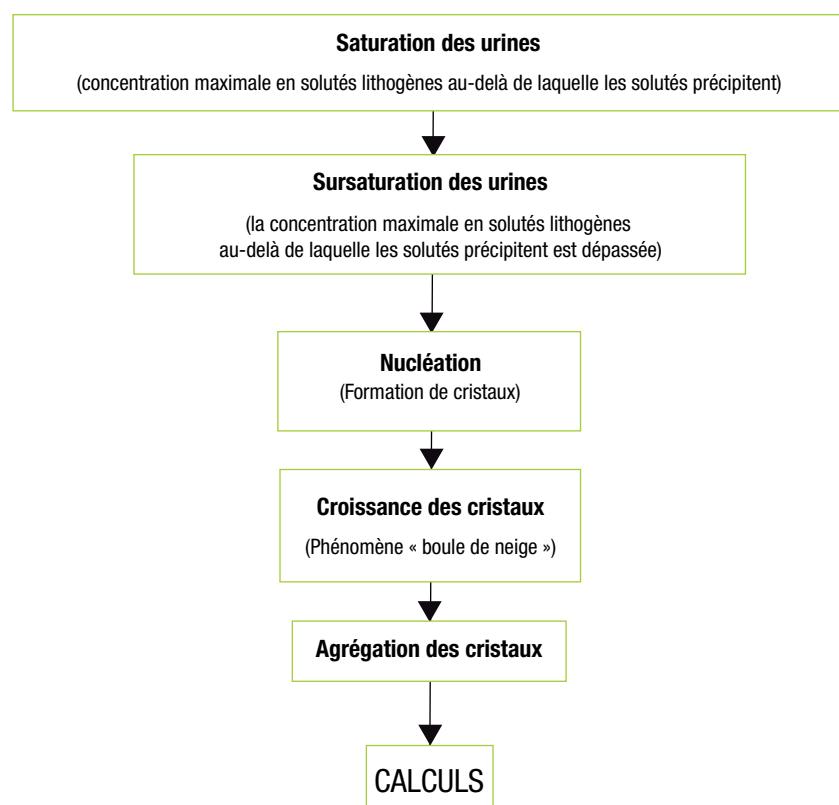


Figure 1. Facteurs de sursaturation urinaire en oxalate de calcium

b. Facteurs de risque métaboliques

■ Dilution insuffisante des urines

C'est le principal facteur de risque de lithiase calcique. Une diurèse trop faible témoin favorise la lithiase car elle augmente la concentration urinaire de l'oxalate de calcium.

■ L'hyperoxalurie : est définie par une oxalurie $> 0,5 \text{ mmol/j}$.

Elle est le plus souvent idiopathique (tableau 6) mais associée à des facteurs nutritionnels, aliments riches en oxalate (thé noir, chocolat, oseille, rhubarbe, vitamine C, fruits secs...) et en protéines animales.

Plus rarement, elle est en rapport avec une cause organique. On distingue l'hyperoxalurie primaire (d'origine génétique par anomalie du métabolisme de l'oxalate) des formes secondaires (hyperoxalurie entérique en cas de MICI ou de résection intestinale).

■ L'hyperuricurie : est définie par une uricurie $> 5 \text{ mmol/j}$.

L'hyperuricurie est un facteur de lithiase calcique car elle augmente la précipitation de l'oxalate de calcium.

■ L'hypocitraturie : est définie par une citraturie $< 1,5 \text{ mmol/j}$.

L'hypocitraturie est un facteur de risque de lithiase calcique car le citrate augmente la solubilité du calcium en formant avec le calcium un complexe très soluble (le citrate est un inhibiteur de cristallisation). Une hypocitraturie est observée en cas d'acidose métabolique ou respiratoire, d'hypokaliémie, et de régimes riches en protéine ou en sodium.

c. Traitement médical préventif de la lithiase oxalo-calcique

Lorsque le bilan étiologique d'une lithiase calcique a mis en évidence une étiologie, le traitement de la lithiase est celui de sa cause (cure chirurgicale d'une hyperparathyroïdie primaire, corticothérapie en cas de sarcoïdose, traitement d'une hyperoxalurie entérique...)

En cas de lithiase idiopathique, le traitement vise à normaliser les facteurs nutritionnels.

■ Dilution des urines

La dilution des urines est la mesure symptomatique principale et commune à toutes les formes de lithiase. Elle diminue le risque de lithiase surtout au-delà de 2 litres/j de diurèse. Cet objectif est atteint par 2 litres de boissons en situations climatiques moyennes (les pertes insensibles étant équivalentes aux entrées d'eau non quantifiables), mais par un volume bien supérieur en cas de pertes extra-rénales augmentées (travail en atmosphère chaude, activités physiques intenses). Les boissons doivent être réparties régulièrement sur toute la journée pour maintenir l'effet préventif sur la lithogénèse.

■ Traitement de l'hypercalciurie idiopathique

➤ Le traitement de l'hypercalciurie repose en premier lieu sur les mesures diététiques suivantes :

- apports calciques entre 800 et 1 000 mg/j (2 laitages)
- limitation des apports sodés ($\leq 6 \text{ g/jour}$)
- réduction de l'apport en protéines animales ($\leq 1 \text{ gr/kg/jour}$).

➤ En cas d'échec des mesures diététiques, on peut avoir recours aux diurétiques thiazidiques qui ont un effet hypocalciurant. Les effets secondaires (hyperuricémie, asthénie, dysérection, hypokaliémie) limitent leur utilisation.

➤ Traitement de l'hyperoxalurie : réduire la consommation des aliments riches en oxalate

■ Traitement de l'hyperuricurie : réduction des aliments riches en purines (abats, protéines animales) et allopurinol (Zyloric®) si hyperuricémie associée.

■ Traitement de l'hypocitraturie : régime riches en fruits (agrumes surtout) et légumes et réduction des protéines animales puis augmentation de l'apport en citrate sous forme médicamenteuse (citrate tripotassique officinal).

Le suivi est essentiellement clinique. Le suivi biologique dépendra des constatations initiales. Les résultats du traitement préventif sont excellents puisque, s'il est bien conduit, environ 90 % des malades voit leur maladie s'éteindre.

2. Physiopathologie et traitement médical préventif de la lithiase urique

- La lithiase urique représente environ 10 % des calculs urinaires. Elle est radio transparente.
- On distingue deux grandes situations :
 - **Lithiase urique associée à une hyperuricurie ± hyperuricémie**
 - **maladie goutteuse**
 - **affections hématologiques** (syndrome de lyse spontanée ou post traitement) ou cancers : lymphome, syndromes myélo-prolifératifs, cancers solides Le traitement repose dans ce cas sur l'hyperdiurèse alcaline et sur l'allopurinol (Zyloric®).
 - **Lithiase urique primitive.** Elle survient essentiellement dans un contexte de syndrome métabolique avec diabète, et résulte alors d'un pH urinaire excessivement acide ($\text{pH} \leq 5$) alors que l'uricémie et l'uricurie sont normales.
 - Le traitement préventif de la lithiase urique repose sur la dilution et l'alcalinisation des urines, l'acide urique devenant très soluble à $\text{pH} > 6$ (sous forme d'urate). L'alcalinisation des urines peut être obtenue par différents moyens : eau de Vichy ou bicarbonates de Na ou de K, citrate de K+. Le malade doit assumer une autosurveillance de son pH urinaire à l'aide de bandelettes réactives. L'objectif est de maintenir le pH urinaire entre 6 et 7, car au-delà l'urate est transformé en urate d'ammonium, insoluble.

3. Physiopathologie et traitement médical préventif de la lithiase de struvite (lithiase d'infection ou lithiase phospho-ammoniaco-magnésienne)

- Toujours en rapport avec une infection urinaire
 - par un germe uréasique (Protéus, Klebsielle etc.). Ces germes sécrètent une uréase qui va favoriser la précipitation du phosphate, de l'ammoniaque et du magnésium sous l'effet du pH alcalin.
- Le traitement est essentiellement chirurgical. Il vise à éradiquer complètement les calculs en place. Cet objectif n'est pas toujours atteint car les calculs de struvite sont souvent coralliformes. Le traitement médical repose sur la dilution des urines et sur l'antibiothérapie préventive et curative des infections urinaires. L'antibiothérapie doit être prolongée afin d'obtenir une éradication pérenne de l'infection.

4. Physiopathologie et traitement médical préventif de la lithiase cystinique

- La lithiase cystinique est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive se traduisant par un défaut de réabsorption tubulaire rénal de la cystine.
- Les calculs de cystine sont faiblement radio-opaques, souvent multiples et volumineux. La maladie commence dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. La fréquence des accidents lithiasiques peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Le diagnostic repose sur l'analyse d'un calcul ou sur le dosage urinaire de la cystine.
- Le traitement préventif de la lithiase cystinique vise à diminuer la concentration des urines en cystine par la dilution des urines, un régime hypoprotidique, hyposodé et restreint en méthionine (précurseur de la cystine), et l'alcalinisation des urines ($\text{pH} > 7,5$). Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement par sulfhydryle (Trolovol®, Acadione®) peut être proposé.

Tableau 3 : Examens de 1^{re} intention de la lithiase calcique

- **Sang** : calcium, phosphore, acide urique, albumine, ionogramme, réserve alcaline, créatinine
- **Uries des 24 heures** : calcium, acide urique, ionogramme, urée
- **Uries du lever** : pH, densité urinaire, ECBU
- **Analyse chimique simple du calcul**

Tableau 4 : Schéma d'exploration approfondie des lithiases calciques récidivantes

En plus des examens cités dans le Tableau 3 :

- **Sang** : PTH, 1-25 diOH Vit D (calcitriol)
- **Uries des 24 heures** : oxalate, citrate
- **Enquête diététique** (par diététicienne spécialisée)
- **Analyse des calculs par spectrophotométrie à infra-rouge**

Tableau 5 : Étiologies des hypercalciuries (> 0,1 mmol/kg/J)

1. Hypercalciuries secondaires à une hypercalcémie

- Hyperparathyroïdie primaire, sarcôdose et autres granulomatoses, hypervitaminose D, ostéolyse maligne.

2. Hypercalciuries sans hypercalcémie mais de cause connue

- Formes normocalcémiques d'hyperparathyroïdie primaire
- Hypercalciuries secondaires :
 - origine osseuse: syndrome de Cushing, corticothérapie, acidose métabolique, hyperthyroïdie.
 - fuite rénale de calcium: diurétiques de l'anse
 - excès d'apport : traitement par calcium ou vitamine D

3. Hypercalciurie sans cause retrouvée : hypercalciurie idiopathique

Tableau 6 : Causes des hyperoxaluries

1. Excès de production d'oxalate

- Déficit enzymatique congénital : hyperoxalurie primitive (oxalose)

2. Excès d'apport ou d'absorption digestive

- Hyperoxalurie entérique : diarrhées chroniques, maladie de Crohn et RCH, maladie coeliaque, résection iléale
- Régime riche en oxalate (café, thé, cacao, certains légumes, moutarde, vitamine C)

Fiche Flash : lithiase urinaire

Données épidémiologiques :

- La lithiase urinaire est une affection très fréquente puisque sa prévalence est d'environ 5 % à 10 % dans les pays industrialisés.
- La maladie récidive dans 50 % des cas dans les 5 ans en l'absence de traitement préventif.
- La lithiase calcique représente plus de 80 % des lithiases urinaires. Les autres lithiases urinaires sont constituées d'acide urique (10 %), de struvite (lithiase d'infection, 5 %) ou de composés rares (cystine, xanthine, médicamenteuses...).

Données physiopathologiques :

1. La formation d'un calcul dans l'appareil urinaire est toujours la conséquence d'une augmentation de la concentration des composés (sels de calcium, acide urique, cystine...) au-dessus du seuil de solubilité du sel dans l'urine (on parle de sursaturation).
2. La lithiase calcique est idiopathique dans 90 % des cas. Un bilan biologique sanguin et urinaire simple permet d'éliminer les causes secondaires (hyperparathyroïdisme, acidoses tubulaires, hyperoxalurie primaire...)

Diagnostic d'une lithiase urinaire :

1. La principale manifestation d'une lithiase urinaire est la colique néphrétique.
2. Une prise en charge urologique en urgence (dérivation des urines) est justifiée en cas de colique néphrétique (i) fébrile ou (ii) anurique
3. Le diagnostic radiologique de la lithiase repose sur l'ASP (calculs radio-opaques), l'échographie et la tomodensitométrie urinaire sans injection (calculs radio-opaques ou radio-clairs).
4. Les calculs radio-opaques sont constitués de calcium (oxalate et phosphate de calcium, struvite) ou de cystine (même si moins radio-opaques). Les calculs radio-transparents sont de nature urique.

Traitements de la colique néphrétique et des calculs urinaires en place :

1. Les AINS sont le traitement de référence de la colique néphrétique.
2. Les moyens urologiques de traitement curatif des calculs sont :
 - la lithotritie extracorporelle
 - les techniques endoscopiques : urétéroscopie et néphrolithotomie percutanée
 - la chirurgie conventionnelle (calculs coralliformes, échecs des autres techniques)
3. Les calculs d'acide urique peuvent être traités par alcalinisation

Facteurs de risque de lithiase calcique idiopathique :

1. Trois types de facteurs de risque ont été identifiés :
 - les facteurs génétiques (fréquence des cas familiaux de la maladie)
 - les facteurs urologiques (stagnation des urines) au premier rang en particulier l'ectasie caniculaire précalicielle (Cacchi-Ricci)
 - les facteurs diététiques et métaboliques : volume de diurèse insuffisant, hypercalciurie, hyperoxalurie, hyperuricurie et hypocitraturie.
2. L'hypercalciurie ($> 0,1 \text{ mmol/kg/j}$) peut être secondaire à une hypercalcémie (hyperparathyroïdie primaire...) ou avoir une cause connue (diurétiques de l'anse...) mais le plus souvent elle est idiopathique. L'hypercalciurie idiopathique est favorisée par des apports alimentaires trop élevés de calcium et/ou de NaCl et/ou de protéine.

3. L'hyperoxalurie est le plus souvent idiopathique
4. L'hyperuricurie favorise la lithiase de calcium en diminuant la solubilité de l'oxalate de calcium.
5. L'hypocitraturie favorise la lithiase car le citrate est un inhibiteur de la lithiase calcique.

Traitement m

1. Principes généraux du traitement :
 - le principal traitement est l'hyperdiurèse (+++)
 - il doit être adapté à l'intensité de la maladie lithiasique (diurèse et régime dans un 1^{er} temps puis médicaments)
2. Le traitement associe :
 - cure de diurèse avec boissons réparties sur le nycthémère
 - en cas d'hypercalciurie : régime apportant 1 g/j de calcium, restreint en NaCl et en protéines ; diurétique thiazidique si maladie évolutive et hypercalciurie résistante
 - en cas d'hyperoxalurie : régime pauvre en oxalate
 - en cas d'hyperuricurie : régime pauvre en purine ; allopurinol en cas d'échec
 - en cas d'hypocitraturie : régime riche en alcalins (fruits et légumes), citrate médicinal en cas d'échec.

Physiopathologie et traitement de la lithiase urique :

1. La lithiase urique est le plus souvent idiopathique en rapport avec une hyperacidité des urines sans hyperuricémie ou hyperuricurie.
2. Les formes secondaires sont rares et en rapport avec une goutte primitive ou des maladies hématologiques (leucémies...). Elles s'accompagnent d'hyperuricémie et d'hyperuricurie.
3. Le diagnostic des calculs (qui sont radioclairs) repose sur l'échographie ou la tomodensitométrie.
4. L'acide urique est très soluble dès que le pH des urines est > à 6.
5. Le traitement préventif de la lithiase urique primitive repose sur :
 - la cure de diurèse
 - l'alcalinisation des urines (eau de Vichy, HCO₃, citrate)

Physiopathologie et traitement de la lithiase cystinique :

1. La lithiase cystinique (1 % des lithiases urinaires) est la seule manifestation d'une maladie héréditaire autosomique récessive se traduisant par une élévation de la concentration urinaire de cystine à l'origine de calculs urinaires récidivants.
2. Les calculs sont faiblement radio-opaques ; le diagnostic est posé par l'analyse des calculs et le dosage de la cystine urinaire.
3. Le risque d'insuffisance rénale chronique est réel du fait des complications des calculs (obstacle, infections) et des interventions urologiques.
4. Le traitement de première intention repose sur la dilution et l'alcalinisation des urines, le régime hypoprotidique, désodé et pauvre en méthionine. La prise en charge se fait en milieu spécialisé.

Physiopathologie et traitement de la lithiase de struvite (phosphate ammoniacomagnésien) :

1. La physiopathologie de cette lithiase est sous la dépendance d'infections urinaires à germes uréasiques (Protéus, Klebsiella...) à l'origine d'un pH urinaire très alcalin favorisant la précipitation du NH₄ avec le phosphate et le magnésium. Avec le temps, les calculs de struvite se chargent en calcium et deviennent radio-opaques.
2. Ces calculs sont souvent très volumineux et moulent les calices (d'où leur appellation corraliforme).
3. Le traitement repose sur l'ablation complète des calculs par les techniques urologiques et par la stérilisation des urines.

LITHIASE URINAIRE – ITEM 262

- **Q1.** La lithiase urinaire est le plus souvent majoritairement composée de :
- A. Acide urique
 - B. Oxalate de calcium
 - C. Phosphate de calcium
 - D. Cystine
 - E. Struvite
- **Q2.** Un jeune homme vient aux urgences pour douleurs en rapport avec une colique néphrétique droite. Vous prescrivez :
- A. Des anti-inflammatoires non-stéroïdiens par voie parentérale
 - B. De la morphine en première intention
 - C. Des boissons abondantes pour faciliter l'élimination du calcul
 - D. Une surveillance de la température
 - E. Un tamisage des urines
- **Q3.** Parmi les facteurs suivants, lequel(lesquels) est(sont) un(des) facteur(s) favorisant la survenue de lithiases calciques ?
- A. La maladie de Cacchi-Ricci
 - B. Des urines concentrées
 - C. Des apports sodés élevés
 - D. La sarcoïdose
 - E. L'insuffisance rénale chronique avancée
- **Q4.** La lithiase urique :
- A. Représente 40 % des calculs urinaires
 - B. Est radio-transparente
 - C. Survient souvent chez un patient atteint d'un syndrome métabolique
 - D. Survient quand le pH urinaire est voisin de 7-8
 - E. Peut être prévenue par la prise de citrate de potassium
- **Q5.** Une femme de 50 ans consulte pour colique néphrétique. Les premiers examens mettent en évidence une lithiase de tonalité calcique au niveau de l'uretère pelvien gauche. Vous disposez des examens suivants :
- A. calcémie = 2,75 mmol/L
 - B. phosphatémie = 1,30 mmol/L
 - C. albuminémie = 40 g/L
 - D. PTH = 12 ng/L (Nle: 15-65);
 - E. créatininémie = 65 μ mol/L
- Vous concluez :
- A. Le tableau est compatible avec le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire
 - B. Le tableau est compatible avec le diagnostic de granulomatose
 - C. Le taux de PTH est adapté à la calcémie
 - D. Il faut prescrire un dosage de 1-25 (OH)₂- vitamine D
 - E. Il faut chercher une prise occulte de furosémide

Items 119 et 126

REIN DU SUJET ÂGÉ

UE 5. Handicap - Vieillissement - Dépendance - Douleur - Soins palliatifs - Accompagnement.

N° 119. Vieillissement normal : aspects biologiques, fonctionnels et relationnels. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique

OBJECTIFS

- Expliquer les aspects fonctionnels, biologiques et psychologiques du vieillissement normal
- Exposer les principes de la prévention des maladies et des troubles dont l'incidence augmente avec l'âge
- Décrire les conséquences sociales et économiques de l'évolution de la pyramide des âges

N° 126. La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques

OBJECTIFS

- Expliquer les concepts de vieillissement pathologique, de poly-pathologie et de vulnérabilité en gériatrie
- Décrire les particularités sémiologiques, physiques et psychiques de la personne âgée malade
- Définir le raisonnement thérapeutique en gériatrie et citer les principales règles générales de prescription chez le sujet âgé
- Polymédication et iatrogénèse chez la personne âgée (voir Item 319)
- Syndrome de fragilité.

Objectifs

- ➔ Connaître les conséquences du vieillissement rénal sur la fonction rénale, l'équilibre hydro-électrolytique et la prescription médicamenteuse.
- ➔ Savoir diagnostiquer une insuffisance rénale chez le sujet âgé.
- ➔ Connaître les particularités de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique du sujet âgé.

I. LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE DES FONCTIONS RÉNALES

A. Introduction

- Le vieillissement rénal est la conséquence de mécanismes intrinsèques d'ordre génétique (variation de l'expression de protéines associées au vieillissement (Klotho, SOD...)) et de l'expression télomérasique, nombre de néphrons à la naissance) et extrinsèques, liés aux facteurs environnementaux (charge protéique, exposition aux métaux lourds, rayonnements ionisants...) et aux comorbidités (obésité, hypertension, diabète, traitements néphrotoxiques, lithiase...). Il concerne l'ensemble des fonctions des reins : élimination des déchets et toxines, homéostasie, fonctions endocrines. Le vieillissement rénal ne s'accompagne ni de protéinurie, ni d'hématurie significative. **La constatation d'une protéinurie est toujours pathologique, quel que soit l'âge.**
- Les modifications rénales structurelles et fonctionnelles liées à l'âge n'ont pas de conséquences sensibles en situation « normale » mais limitent les capacités d'autorégulation des reins et majorent les risques de survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

B. Modifications morphologiques

- Du fait de la diminution de la masse musculaire, le dosage de la créatininémie donne un mauvais reflet de la fonction rénale chez le sujet âgé et conduit le plus souvent à sous-estimer la sévérité de l'insuffisance rénale. La valeur de DFG doit être estimée par les formules CKD-EPI ou MDRD plutôt que par la formule de Cockcroft qui est peu précise après 75 ans et ne doit plus être utilisée. Une valeur de créatinine plasmatique $> 135 \mu\text{mol/L}$ peut traduire une insuffisance rénale chronique sévère (stade IV) chez la personne âgée.
- La diminution de taille des reins se produit surtout aux dépens du cortex ; les contours des reins restent réguliers.

C. Modifications fonctionnelles

- Le vieillissement s'accompagne dès l'âge adulte, sans effet de seuil, d'une **baisse du débit de filtration glomérulaire** ; cette baisse est continue et de l'ordre de **0,7 ml/min et par an**. Cette baisse progressive du débit de filtration glomérulaire peut être estimée à environ 10 ml/min/décennie après 40 ans.
- Les troubles hydro-électrolytiques** sont fréquents chez le sujet âgé car les capacités d'adaptation du rein sont rapidement dépassées en cas de modifications des apports, de pathologies associées ou de prescription médicamenteuse. Les apports osmolaires tendent à diminuer. La composition corporelle change, avec un plus faible pourcentage d'eau totale et un plus grand pourcentage de masse grasse. La diminution du fonctionnement du système rénine angiotensine aldostérone (baisse de la rénine, de l'angiotensine II, et de l'aldostérone) concourt à ces perturbations (tableau 1).
- La prévalence de l'hyponatrémie** ($< 135 \text{ mmol/L}$) atteint 16 % en milieu gériatrique. Souvent multifactorielle, l'hyponatrémie augmente le risque de chutes, altère les fonctions cognitives et expose au risque de complications neurologiques graves (directes ou indirectes, liées au traitement) d'autant plus qu'elle est brutale et profonde.

Tableau 1 : Anomalies hydro-électrolytiques chez le sujet âgé

	Mécanismes	Conséquences
Eau	<ul style="list-style-type: none"> Capacité de concentration des urines diminuée Diminution de la soif (altération des osmorécepteurs) Capacité de dilution des urines diminuée 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque d'hypernatrémie : <ul style="list-style-type: none"> en cas de restriction de l'accès à l'eau (vieillard hémiplégique, canicule...) Augmentation du risque d'hyponatrémie : <ul style="list-style-type: none"> en cas d'augmentation brutale des apports hydriques, en cas de traitement médicamenteux, diurétique ou psychotrope
Sodium	Réponse rénale retardée en cas de modifications rapides des apports	<ul style="list-style-type: none"> Risque d'hypovolémie en cas de réduction des apports, pertes sodées, diurétiques...) OU Risque de surcharge hydrosodée en cas d'apports excessifs de sodium
Potassium	Diminution de l'excrétion urinaire de K secondaire à l'hyporéninisme-hypoaldostéronisme	<ul style="list-style-type: none"> Hypokaliémie (aggravée par traitement diurétique thiazidique) Hyperkaliémie (aggravée par la prise d'IEC, ARA2, AINS, diurétiques épargneurs de potassium)
Calcium	Carence en vitamine D fréquente	Hypocalcémie, hyperparathyroïdie secondaire

SRAA = système rénine-angiotensine-aldostéronne ;

ARA2 = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

II. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DU SUJET Âgé

La symptomatologie et le diagnostic n'ont pas de spécificités particulières. Certaines étiologies sont cependant plus fréquentes chez le sujet âgé (tableau 2).

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë augmente exponentiellement avec l'âge.

Le risque d'insuffisance rénale chronique séquellaire d'un épisode d'IRA augmente avec l'âge

Tableau 2 : Principales causes d'IRA chez le sujet âgé

Type d'IRA	Contexte et diagnostic
• IRA fonctionnelles	<ul style="list-style-type: none"> Signes d'hypovolémie, insuffisance cardiaque, prise d'IEC, ARA2, AINS, diurétiques
• IRA néphrotoxiques	<ul style="list-style-type: none"> AINS, produits de contraste iodés, aminosides, anticancéreux (cisplatine...)
• IRA par obstacle	<ul style="list-style-type: none"> Échographie (adénome ou cancer prostate, cancers pelviens)
• Myélome	<ul style="list-style-type: none"> Radio osseuse, électrophorèse-immunofixation (pic monoclonal sang et/ou urines), myélogramme
• Glomérulonéphrite rapidement progressive*	<ul style="list-style-type: none"> Signes extra-rénaux et anticorps anticytoplasme des polynucléaires
• Emboles de cristaux de cholestérol	<ul style="list-style-type: none"> Cathétérisme récent, anticoagulants, orteils « pourpres »

* Un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive est une indication urgente à la biopsie rénale et l'âge même avancé ne constitue pas une contre-indication à ce geste diagnostique.

III. INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DU SUJET ÂGÉ

A. Incidence

- L'incidence de l'insuffisance rénale augmente avec l'âge : entre 65 et 75 ans, plus de 15 % de la population a un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m²; ce chiffre atteint 50 % après 85 ans. L'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque vasculaire (hyperlipidémie...) participent au vieillissement rénal.
- En cas de baisse isolée du DFG < 60 ml/min/1,73 m² sans autre marqueur d'atteinte rénale (protéinurie) ou pour l'évaluation d'un candidat âgé au don de rein pour une transplantation rénale, une valeur plus précise du DFG peut être obtenue par le dosage de la cystatine C (et estimation avec la formule CKD-cystatine), ou au mieux par une mesure directe du DFG par technique de clairance.

B. Causes fréquentes d'IRC chez le sujet âgé

L'IRC peut être la conséquence de maladies rénales anciennes d'évolution lente (par exemple la polykystose rénale) ou de maladies plus spécifiques au sujet âgé : néphropathies par obstacle, néphropathies ischémiques (sténoses athéromateuses des artères rénales...).

C. Risque de progression et mortalité de l'IRC chez le sujet âgé

- L'âge n'augmente pas la vitesse de progression de la maladie rénale chronique.
- À 80 ans, l'espérance de vie dans la population générale est de 8,3 ans ; elle n'est que de 2,2 ans en cas d'IRCT, cette surmortalité étant essentiellement d'origine cardio-vasculaire. Finalement, la progression lente de la MRC et cette surmortalité élevée rendent compte d'un recours à la dialyse relativement moins élevé chez les sujets âgés au regard de la prévalence très forte de l'insuffisance rénale

IV. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DE LA PERSONNE ÂGÉE

A. Spécificités de la prise en charge chez le sujet âgé

- Les facteurs d'aggravation sont ceux de toute insuffisance rénale avec en particulier les causes d'IRA fonctionnelles, obstructives et toxiques citées dans le tableau 2.
- Les accidents d'hyperkaliémie sont fréquents.
 - favorisés par la prise d'AINS, IEC, ARA2.
 - risque majoré par le statut d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme.
- L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de nombreux médicaments (++)
 - L'adaptation des posologies est nécessaire :
 - réduction de la posologie unitaire ;
 - et/ou augmentation de l'intervalle entre 2 administrations.

B. Ralentir le rythme évolutif de l'insuffisance rénale chronique

- Les recommandations sur la néphroprotection doivent être appliquées, mais posent trois problèmes spécifiques au sujet âgé :
- Le contrôle de l'HTA :
 - éviter les variations brutales de l'hémodynamique et les accidents d'hypotension orthostatique.
- L'utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone :
 - risque élevé d'accidents iatrogènes car fréquence de la pathologie artérielle rénale ;
 - risque élevé d'insuffisance rénale aiguë en cas de déshydratation ;

- surveillance clinique et biologique indispensable à l'introduction du traitement; une augmentation initiale modérée de la créatininémie peut être tolérée (< 25 %).
- Le régime hypoprotidique:
 - la réduction spontanée des apports protidiques rend le plus souvent inutile la recommandation d'apports limités de l'ordre de 0,8 g/kg/j;
 - le risque de dénutrition est élevé.

C. Traiter le retentissement de l'insuffisance rénale

- Correction des désordres métaboliques (acidose, troubles phosphocalciques, hyperkaliémie...).
- Correction de l'anémie (souvent multifactorielle: état inflammatoire, carences martiale et vitaminique, EPO).

D. Le traitement de suppléance

- Il n'y a pas de limites théoriques d'âge pour démarrer l'épuration extrarénale itérative. L'orientation en traitement de suppléance doit être envisagée avec le patient et son entourage familial et médical. Elle dépend des comorbidités (insuffisance cardiaque, coronaropathies et artériopathies, AVC, troubles du rythme, cancers...) et de l'évaluation de la fragilité des patients (tableau 3), approche gériatrique incluant la prise en compte de l'autonomie, de la dépendance, et des troubles du comportement. Les contre-indications à la prise en charge en dialyse sont à discuter au cas par cas. La survenue de certaines pathologies peut conduire à envisager l'arrêt de l'épuration extrarénale (tableau 4).
- La transplantation rénale peut être réalisée après 75 ans si le bilan prégreffe (notamment cardio-vasculaire) le permet. L'accès à la greffe ne doit pas être exclu *a priori* chez des patients âgés dont la durée de vie, la qualité de vie, et le coût de traitement sont, comme chez les patients plus jeunes, meilleurs après transplantation rénale qu'en dialyse.
- **Le traitement conservateur non agressif** ou « centré sur le patient et la famille » privilégie la préservation du confort de vie et le soulagement des symptômes plutôt que la réhabilitation et la prolongation de la vie.
- La stratégie de dialyse est comparable à celle de l'adulte:
 - hémodialyse périodique ou dialyse péritonéale (DP);
 - la DP permet un traitement à domicile, bien adapté aux personnes âgées ;
 - un début plus précoce de l'épuration extra-rénale n'est pas justifié.
- La survie moyenne apportée par la dialyse débutée après 75 ans est de l'ordre de 50 % à 2 ans, mais avec de très larges variations interindividuelles:

Tableau 3: Diagnostic de fragilité (présence de 3 critères sur 5)

- Perte de poids
- Fatigue, épuisement
- Lenteur de la marche
- Faiblesse physique
- Faible niveau d'activité physique

Tableau 4: Contre-indications potentielles de la prise en charge en dialyse

- Cancer avec métastases disséminées
- Démence évoluée
- Accidents vasculaires cérébraux invalidants
- Autre pathologie invalidante au stade terminal

Fiche flash

I. LE VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE DES FONCTIONS RÉNALES

- ❑ Baisse progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG), d'environ 10 ml/min/décennie après 40 ans.
- ❑ Modifications des capacités de dilution = risque d'hyponatrémie.
- ❑ Modifications des capacités concentration des urines (+ diminution de la soif ou de l'accès à l'eau) = risque d'hypernatrémie.
- ❑ Risque d'hypokaliémie (réduction des apports, traitements par diurétiques thiazidiques).
- ❑ Risque d'hyperkaliémie (AINS, IEC, ARA2).
- ❑ Risque d'hypocalcémie (carence d'apports et en vitamine D).

II. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

- IRA fonctionnelles
- IRA néphrotoxiques
- IRA par obstacle
- Myélome
- Glomérulonéphrite rapidement progressive
- Emboles de cristaux de cholestérol

III. INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- ❑ Conséquence de:
 - maladies rénales anciennes (ex polykystose rénale);
 - maladies plus spécifiques au sujet âgé: néphropathies par obstacle, néphropathies ischémiques (sténoses athéromateuses des artères rénales...).

IV. PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DU SUJET ÂGÉ

A. Spécificités

- ❑ Facteurs d'aggravation: causes d'IRA fonctionnelles, obstructives et toxiques.
- ❑ Accidents d'hyperkaliémie fréquents:
 - favorisés par la prise d'AINS, IEC, ARA2.
- ❑ IR modifie la pharmacocinétique des médicaments (++) :
 - adaptation des posologies nécessaire.

B. Ralentir le rythme évolutif de l'IRC

- ❑ Appliquer les recommandations sur la néphroprotection.
- ❑ Contrôle de l'HTA:
 - éviter les accidents d'hypotension orthostatique;
 - utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone plus complexe (pathologie vasculaire rénale fréquente): surveillance nécessaire ++ ;
 - régime hypoprotidique le plus souvent inutile (réduction spontanée des apports) : risque de dénutrition.

C. Traiter le retentissement de l'insuffisance rénale

- ❑ Correction des désordres métaboliques (acidose, troubles phospho-calciques, hyperkaliémie...).
- ❑ Correction de l'anémie.

D. L'épuration extrarénale

- ❑ Pas de limites théoriques d'âge pour démarrer l'épuration extrarénale itérative, mais prise en compte nécessaire des comorbidités et de la fragilité.
- ❑ Stratégie de dialyse comparable à celle de l'adulte:
 - hémodialyse périodique ou dialyse péritonéale (DP);
 - DP permet un traitement à domicile, bien adapté aux personnes âgées.
- ❑ Survie moyenne si dialyse débutée après 75 ans = 50 % à 2 ans:
 - comorbidités (insuffisance cardiaque, coronaropathies, AVC...) influencent le pronostic;
 - prise en charge en dialyse discutée avec le patient et son entourage.
- ❑ Contre-indications à la prise en charge en dialyse sont à discuter au cas (ex. démence ou cancer métastasé).
- ❑ Transplantation rénale proposée même après 75 ans.

REIN DU SUJET Âgé – ITEMS 119 ET 126

- **Q1.** Concernant le vieillissement rénal, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. Une albuminurie à 300 mg/24 h est physiologique chez le sujet âgé
 - B. Le seuil diagnostique de l'hématurie microscopique est de 50 GR/mm³ chez le sujet âgé
 - C. La baisse du DFG observée avec l'âge est de l'ordre de 0,7 ml/min/1,73 m² par an
 - D. La diminution de taille des reins se produit surtout aux dépens du cortex
 - E. L'apparition d'encoches corticales est habituelle
- **Q2.** Concernant l'estimation du DFG chez le sujet âgé, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. La formule de Cockcroft-Gault est la formule d'estimation de référence après 70 ans
 - B. Le calcul de la clairance moyenne résiduelle de l'urée et de la créatinine doit être privilégié
 - C. La créatininurie diminue du fait de la baisse de la masse musculaire
 - D. La créatininurie diminue du fait de la baisse physiologique du DFG
 - E. La clairance de la créatinine mesurée sur les urines des 24 heures est une méthode de référence
- **Q3.** Concernant le vieillissement des fonctions tubulaires, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. La baisse de l'ADH circulante explique la baisse du pouvoir de concentration des urines
 - B. La capacité de dilution de l'urine est diminuée
 - C. La sensation de soif est conservée
 - D. Les troubles de l'hydratation sont favorisés par une baisse du pourcentage d'eau totale
 - E. Le risque élevé d'hyponatrémie justifie de limiter les apports osmolaires chez les sujets âgés
- **Q4.** Concernant l'insuffisance rénale du sujet âgé, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë augmente avec l'âge.
 - B. La progression de la maladie rénale chronique est en général plus rapide chez les sujets âgés.
 - C. Le risque d'hyperkaliémie est augmenté par l'état d'hyponatrémie-hypo-aldostéronisme
 - D. L'existence d'une insuffisance rénale chronique réduit l'espérance de vie du même facteur dans toutes les classes d'âge
 - E. Après 75 ans, l'insuffisance rénale est définie par une valeur de DFG < 45 ml/min/1,73 m²
- **Q5.** Concernant le traitement de la maladie rénale chronique du sujet âgé, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
- A. L'hypertension artérielle du sujet âgé est habituellement sensible au sel
 - B. Les bloqueurs du SRA sont contre-indiqués
 - C. Les statines doivent être préférées aux fibrates
 - D. La sensibilité à l'EPO est diminuée
 - E. Un apport préemptif de calcitriol est recommandé quand le DFG < 30 ml/min/1,73 m²

Items 318 et 326

IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION

UE 10. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

N° 318. Principe du bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses.

OBJECTIFS

- Définir et évaluer le bon usage du médicament, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et hors AMM [y compris recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ; autorisations temporaires d'utilisation (ATU)].
- Définir les bases du suivi thérapeutique médicamenteux : quelle surveillance et quel rythme, pour quels médicaments ?
- Connaître les étapes de la prise en charge médicamenteuse en ville et en établissements et les acteurs de cette prise en charge.
- Déetecter, déclarer et prendre en compte un effet indésirable.
- Identifier les médicaments essentiels (liste de l'OMS).

N° 326. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant.

OBJECTIFS

- Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions.
- Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires (voir Item 173).
- **Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens**
- **Antihypertenseurs (voir Item 221).**
- Antithrombotiques (voir Item 224).
- **Diurétiques (voir Item 264).**
- Psychotropes (voir Item 72).
- Hypolipémiants et médicaments du diabète (voir items 220, 245).
- Antalgiques (voir Item 132).
- Contraceptifs, traitement de la ménopause et des dysfonctions sexuelles (voir items 35, 120, 122).
- Anticancéreux (voir Item 291).

Objectifs

- ➔ Connaître les principaux médicaments néphrotoxiques et les mécanismes de leur néphro-toxicité.
- ➔ Savoir diagnostiquer une atteinte rénale d'origine médicamenteuse.
- ➔ Argumenter les principes du traitement préventif des atteintes rénales médicamenteuses.
- ➔ Connaître les effets secondaires rénaux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des inhibiteurs directs de la rénine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des produits de contraste iodés.
- ➔ Savoir prescrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- ➔ Connaître les règles de prescription des médicaments au cours de l'insuffisance rénale chronique.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Les effets indésirables rénaux des médicaments sont variés. Leurs pronostics dépendent du type de molécule en cause et des pathologies associées.

A. Principaux médicaments néphrotoxiques et mécanismes des effets indésirables (tableau 1)

- Un même médicament peut avoir un effet délétère sur le rein par **plusieurs mécanismes**. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent induire des troubles fonctionnels (insuffisance rénale fonctionnelle), une néphrite tubulo-interstitielle immunoallergique, un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, une glomérulopathie extramembraneuse.
- Certains médicaments ont à la fois une **toxicité aiguë et une toxicité chronique**. Par exemple, la ciclosporine induit une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale et une insuffisance rénale organique par toxicité tubulaire et interstitielle.
- Plusieurs facteurs néphrotoxiques peuvent coexister.

Tableau 1: Mécanismes des effets indésirables rénaux des médicaments

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale fonctionnelle <ul style="list-style-type: none"> – Hypoperfusion rénale par hypovolémie : – Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire : 	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques, AINS*, IEC**, ARA2***, IDR**** • Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aiguë (NTA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, ifosfamide, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA <ul style="list-style-type: none"> – par rhabdomyolyse : – par hémolyse : – par cristallurie : 	<ul style="list-style-type: none"> • Statines, fibrates • Quinine, rifampicine • Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate
<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) allergique 	<ul style="list-style-type: none"> • AINS, β-lactamines, allopurinol, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, antivitamine K, inhibiteurs de la pompe H⁺
<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte glomérulaire d'origine immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> • AINS, interféron, D-pénicillamine
<ul style="list-style-type: none"> • Microangiopathie thrombotique 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine, gemcitabine, clopidogrel, mitomycine
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium, ténofovir • Antalgiques • Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose rétropéritonéale 	<ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine, β-bloquants

* anti-inflammatoires non stéroïdiens.

** inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

*** antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

**** inhibiteur direct de la rénine.

B. Facteurs de risques

- **Risques évitables:**
 - déshydratation extracellulaire, éventuellement favorisée par un surdosage en diurétique, et utilisation d'un médicament altérant l'hémodynamique glomérulaire (bloqueur du SRAA, AINS, anticalcineurine) ;
 - surdosage d'un médicament ayant une toxicité tubulaire aiguë directe (aminosides, anticalcineurines...) ou chronique (anticalcineurines, lithium...) ;
 - défaut d'hydratation avec un médicament susceptible de cristalliser dans des urines trop concentrées ;
- **Utilisation inadaptée sur un terrain à risque:**
 - **insuffisance rénale chronique pré-existante:** elle favorise le surdosage de néphrotoxiques à élimination rénale (aminosides) ;
 - **insuffisance rénale fonctionnelle:** l'hypoperfusion rénale, quelle que soit sa cause (hypovolémie vraie induite par les diurétiques, et souvent aggravée par un blocage du système rénine angiotensine (SRA), hypovolémie relative de l'insuffisance cardiaque...) altère l'activité métabolique rénale et favorise une toxicité tubulaire, par exemple avec les produits de contraste iodés ;
 - **âge supérieur à 60 ans, comorbidités** (diabète, myélome) ;
 - **administration trop prolongée** (dose cumulée) : fibrose rétropéritonéale avec ergotamine ;
 - **association de plusieurs médicaments néphrotoxiques.**
- **Intolérances imprévisibles:**
 - **atteintes immuno-allergiques:** indépendantes de la dose administrée, après une première exposition dont l'antériorité est plus ou moins ancienne ;
 - **intolérance non allergique:** rhabdomyolyse sous statines, glomérulopathie sous AINS...

II. TABLEAUX CLINIQUES ET CONDUITE À TENIR

A. Insuffisances rénales aiguës (IRA)

1. IRA Fonctionnelles (fréquent+++)

- Les critères diagnostiques sont analysés dans le chapitre 14.
- **Les principales molécules** responsables sont énumérées dans le tableau 1.
 - **L'association** de plusieurs de ces molécules aggrave le risque (++) .
- Souvent déclenchée par une **pathologie intercurrente** : **déshydratation secondaire à des troubles digestifs ou une fièvre.**
- Conduite à tenir : **arrêt de la molécule** en cause et **expansion volémique** permettent une réversibilité sans séquelle.

2. Nécrose tubulaire aiguë toxique (fréquent ++)

- Phénomène dose dépendant : **surdosage et/ou facteurs de risques:**
 - âge supérieur à 60 ans ;
 - insuffisance rénale organique ou fonctionnelle préexistante.
- **Les principales molécules** responsables apparaissent dans le tableau 1.
- **Diagnostic:** insuffisance rénale en quelques jours, avec souvent oligo-anurie, sans protéinurie glomérulaire ni hématurie (tableau 2).

- Certaines molécules comportent des **particularités sémiologiques**:
 - cisplatine: fuite urinaire de calcium et de magnésium;
 - amphotéricine B: hypokaliémie et acidose tubulaire distale.
- **Pronostic**:
 - variable selon le terrain (âge, maladies associées) ;
 - morbi-mortalité de l'IRA sévère;
 - possible séquelle sous forme d'IRC en cas de répétition des agressions rénales aiguës sur un rein fragile.
- **Mesures préventives**:
 - vérifier l'état d'hydratation avant d'administrer le traitement à risque ;
 - corriger une IRF, éviter les associations de produits néphrotoxiques;
 - adapter la posologie à la fonction rénale.
- **Traitement curatif**:
 - arrêt de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques;
 - maintien d'une hydratation adéquate;
 - traitement symptomatique de l'IRA.

3. Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës immuno-allergiques (NTIA)

- **Principaux médicaments responsables** sont énumérés dans le tableau 1.
- Signes évocateurs (tableau 2) :
 - **signes extra-rénaux évocateurs** (inconstants) :
 - **prurit**, éruption cutanée, rash,
 - arthralgies,
 - cytolysé hépatique,
 - **éosinophilie**;
 - **signes rénaux** les plus fréquents :
 - **élévation rapide de la créatininémie**,
 - **protéinurie faible** (inférieure à 1 g/L) constituée majoritairement d'alpha et beta globulines,
 - **hématurie** inconstante,
 - **éosinophilurie** rare (examen cytologique des urines fraîches).
- Biopsie rénale (non indispensable si une amélioration rapide survient à l'arrêt de la molécule) : infiltrat interstitiel riche en éosinophiles.
- Séquelle possible : insuffisance rénale chronique avec fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.
- **Conduite à tenir**:
 - arrêt de la molécule et contre-indication à la réintroduction ;
 - corticothérapie (discutée).

Tableau 2: Distinction entre atteintes toxique et allergique

Atteinte toxique	Atteinte immuno-allergique
• Relation directe entre dose et toxicité	• Pas de relation avec la dose
• Concentrations élevées du médicament	• Réapparition des mêmes symptômes après nouvelle administration
• Absence de manifestations extrarénales	• Signes extrarénaux associés : rash, fièvre, arthralgies...
• Pas d'hyperéosinophilie	• Éosinophilie/éosinophilurie
• PBR : atteinte tubulaire prédominante (nécrose tubulaire aiguë)	• Infiltrat interstitiel ± granulomateux en plus des lésions tubulaires
• Évolution favorable, sauf exception (cisplatine)	• Séquelles fréquentes (fibrose interstitielle) plus ou moins sévères

B. Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique

- **Néphropathie du lithium :**
 - diabète insipide néphrogénique avec syndrome polyuro-polydipsique, devenant irréversible au cours du temps;
 - évolution secondaire vers l'insuffisance rénale chronique terminale.
- **Néphropathie du tenofovir :**
 - tubulopathie proximale avec hypophosphatémie, voire syndrome de Fanconi avec acidose et glycosurie euglycémique;
 - évolution secondaire vers l'insuffisance rénale chronique terminale.
- **Néphropathie des analgésiques :**
 - initialement décrite avec la phénacétine (qui n'est plus commercialisée), elle est également imputable aux analgésiques consommés en grande quantité (aspirine, AINS...) et en association (**dose cumulée** de l'ordre d'un à plusieurs kgs);
 - évolution émaillée d'épisodes de **nécrose papillaire** (colique néphrétique, hématurie macroscopique), parfois asymptomatiques;
 - **TDM rénale** sans injection: diminution de taille, irrégularités des contours rénaux et séquelles calcifiées des nécroses papillaires.
- **Toxicité chronique des anticalcineurines** (ciclosporine et tacrolimus) :
 - quasi constante en cas de traitement prolongé, peu réversible;
 - histologie caractéristique: lésions artéiolaires et fibrose interstitielle en bandes avec atrophie tubulaire.

C. Atteintes glomérulaires

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes:
 - médicaments impliqués: AINS, interféron;
 - à l'arrêt du traitement, rapide diminution de la protéinurie en quelques jours ou plus souvent quelques semaines.
- Glomérulonéphrite extramembraneuse:
 - médicaments impliqués: AINS, sels d'or, **D-pénicillamine**;
 - à l'arrêt du traitement, lente diminution de la protéinurie en plusieurs mois.

D. Autres atteintes plus rares

1. Lithiase et cristallurie

- **1 % des lithiases** seraient liées à l'administration de médicaments.
- Lithiase et cristallurie peuvent être observées :
 - soit par cristallisation du médicament ou d'un métabolite (indinavir);
 - soit par effet métabolique induit : hypercalciurie sous vitamine D, hyperoxalurie sous fortes doses de vitamine C, hyperuricurie après syndrome de lyse de chimiothérapie...
- Conduite à tenir : arrêt de la molécule et maintien d'une diurèse abondante.

2. Obstacle par fibrose rétropéritonéale

- Médicaments impliqués : dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, exceptionnellement : traitement prolongé par β -bloquant.
- Conduite à tenir : arrêt du médicament et traitement urologique adapté.

III. MESURES PRÉVENTIVES GÉNÉRALES

- **Règles de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques :**
 - À éviter chez les patients à risques : sujets âgés, insuffisants rénaux chroniques, diabétiques;
 - Si prescription nécessaire, prescrire le traitement le plus court possible;
 - Adapter la posologie à la fonction rénale et dosages sanguins (aminosides);
 - Surveiller régulièrement le **marqueur d'effet indésirable** : créatininémie si risque d'insuffisance rénale, protéinurie si risque glomérulaire;
 - Maintenir un état d'hydratation optimal,
 - Ne pas associer **plusieurs** médicaments néphrotoxiques.
- **Cas particulier des produits de contrastes iodés (PCI) :**
 - Identification d'un terrain à risque;
 - Arrêt des AINS, arrêt ou diminution des diurétiques;
 - Hydratation abondante (1 à 2 l d'eau de Vichy) la veille de l'examen;
 - Chez les sujets à risque élevé, expansion du volume extracellulaire par perfusion de soluté salé isotonique (9 g/L) ou de bicarbonate isotonique (14 g/L), à débuter avant l'examen et à poursuivre 6 à 12 heures après;
 - L'utilisation de la N-acétylcystéine (600 mg x 2/j la veille et le jour de l'examen) reste très discutée;
 - Utilisation de produit de contraste iso-osmolaire en quantité la plus faible possible.

Les biguanides doivent être arrêtés le jour de l'administration des PCI et réintroduits 48 h après l'examen en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (dosage créatininémie). Ils ne sont pas eux-mêmes néphrotoxiques mais exposent au risque d'acidose lactique chez le diabétique en cas d'insuffisance rénale aiguë.

IV. SAVOIR PRESCRIRE LES AGENTS BLOQUANT LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE

- Les agents bloquant le SRA jouent un rôle central dans la néphroprotection. Cependant, toutes les situations d'**hypoperfusion rénale** s'accompagnent d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone pour maintenir le DFG. Les patients traités par IEC, ARA2 ou IDR sont donc exposés au risque d'IRA fonctionnelle, en cas de:
 - sténose des artères rénales: bilatérales ou unilatérale sur rein unique fonctionnel;
 - néphroangiosclérose évoluée;
 - hypovolémie vraie: déshydratation extracellulaire par surdosage en diurétique, fièvre ou trouble digestif intercurrent;
 - hypovolémie relative avec hypotension artérielle: hypoalbuminémie, décompensation œdémato-ascitique, bas débit cardiaque.
- Avant de débuter un traitement par IEC, ARA2 ou IDR:
 - ne pas débuter un agent bloquant le SRA chez un patient hémodynamiquement instable ou prenant des AINS;
 - **élargir une restriction sodée stricte et diminuer les diurétiques.**
- Augmenter progressivement les posologies:
 - **paliers** de quelques jours en hospitalisation, et d'une à deux semaines en ambulatoire;
 - **surveillance de la créatininémie et de la kaliémie** avant chaque changement de posologie.
- Pendant toute la durée du traitement, surveiller l'état d'hydratation:
 - **surveiller l'apparition de signe d'insuffisance rénale fonctionnelle après chaque augmentation de dose de diurétique;**
 - Informer le patient de la nécessité d'arrêter les IEC/ARA2 en cas de fièvre ou de troubles digestifs.
- N'introduire un autre médicament modifiant l'hémodynamique rénale (AINS) que s'il est **indispensable** (discuter le rapport bénéfice risque). Surveiller alors la fonction rénale toutes les 72 heures.

V. SAVOIR PRESCRIRE LES AINS

- Les AINS peuvent induire des effets indésirables rénaux multiples: **insuffisance rénale fonctionnelle, NTIA, atteinte glomérulaire**, voir **IRC**.
- Les AINS (inhibiteurs sélectif de la COX2 inclus) sont susceptibles d'induire une IRF surtout dans les situations où le maintien de la perfusion rénale repose sur les prostaglandines vasodilatatrices:
 - hypovolémie vraie: déshydratation extracellulaire;
 - hypovolémie relative avec hypotension artérielle: hypoalbuminémie, décompensation œdémato-ascitique, bas débit cardiaque;
 - **sténose d'artère rénale et néphroangiosclérose avancée;**
 - glomérulosclérose **diabétique**.

■ **Mesures préventives :**

- prescription **limitée dans le temps** chaque fois que possible;
- ne pas associer des antagonistes du SRA ou d'autres médicaments néphrotoxiques. Surveiller la tolérance si l'association est indispensable (rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie);
- **chez l'IRC** les AINS sont **contre-indiqués** si le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min. La prescription doit être limitée à 3 à 5 jours sous surveillance, si le débit de filtration glomérulaire estimé est entre 30 et 60 ml/min.

VI. PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

A. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'IRC

- De nombreux médicaments ou leurs métabolites ont une élimination rénale prédominante, voire exclusive. Une diminution du débit de filtration glomérulaire, qu'elle soit aiguë ou chronique, entraîne une diminution de l'excrétion urinaire, donc une **accumulation** dans l'organisme.
- **Autres anomalies pharmacocinétiques** chez l'IRC:
 - troubles de l'absorption intestinale par modification du pH chez l'urémique;
 - co-prescription d'autres médicaments inhibant l'absorption intestinale, en particulier les chélateurs du phosphore et les résines échangeuses de potassium;
 - modifications du volume de distribution secondaires aux troubles de l'hydratation.
- La toxicité des médicaments s'accumulant en cas d'insuffisance rénale est aussi **souvent extrarénale**:
 - surdité par surdosage en aminosides;
 - troubles du rythme cardiaque par accumulation de digitalique;
 - syndromes extrapyramidaux avec des antiémétiques dérivés du noyau phénothiazine : Métoclomamide (Primpéran[®]), Métopimazine (Vogalène[®]).
- Donc, en cas d'insuffisance rénale chronique, toute prescription médicamenteuse doit être adaptée au DFG. Historiquement, les études de développement de certains médicaments ayant été faites avec la formule de Cockcroft, elle reste encore utilisée pour adapter la posologie de ces médicaments.

B. Cas de l'insuffisant rénal chronique non dialysé

- Préférer les médicaments dont les voies d'élimination sont connues et non modifiées par l'insuffisance rénale, en pratique les médicaments à **élimination biliaire** prédominante.
- Les médicaments à élimination rénale seront utilisés **soit en réduisant les doses unitaires sans changer le rythme** des prises ou des injections, **soit en allongeant l'intervalle entre les doses unitaires**.
- Tenir compte des recommandations d'adaptation de posologie à la fonction rénale définies dans l'AMM par les études pivots ayant démontré l'efficacité du produit, ou à défaut, utiliser les données pharmacocinétiques connues chez l'insuffisant rénal, lorsqu'elles existent.
- Utiliser le **dosage plasmatique** lorsqu'il est possible.
- Les diurétiques épargneurs de potassium ne doivent pas être utilisés en dehors d'un avis d'expert lorsque le DFG est **inférieur à 30 ml/min/1,73 m²**.

C. Cas de l'insuffisant rénal chronique traité par dialyse

- En plus des règles précédentes, il faut tenir compte de la **dialysance** des médicaments, c'est-à-dire de la quantité épurée pendant les traitements de suppléance (hémodialyse ou dialyse péritonale).
 - Trois facteurs principaux entrent en jeu:
 - la taille de la molécule;
 - sa liaison aux protéines;
 - et ses compartiments de distribution (fixation tissulaire, localisation intracellulaire).
 - Les grosses molécules ($PM > 30\,000$ daltons), ou les molécules liées aux protéines ou à forte fixation tissulaire ont une dialysance très faible ou nulle.
 - Deux règles complémentaires doivent être connues:
 - tout médicament éliminé par la dialyse doit être absorbé ou injecté **en fin de séance d'hémodialyse**;
 - les variations rapides de kaliémie pendant les séances d'hémodialyse augmentent le risque de troubles du rythme en cas de prises d'anti-arythmique.

IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION - ITEMS 318 ET 326

- ▶ **Q1.** Concernant les complications iatrogéniques, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Un même médicament peut avoir plusieurs mécanismes de toxicité
 - B. Le risque de toxicité tubulaire est corrélé à la concentration du médicament
 - C. La présence d'un prurit évoque une toxicité tubulaire
 - D. Certains antiviraux peuvent être responsables de cristallurie
 - E. Le cisplatin est responsable d'une toxicité sans séquelles
- ▶ **Q2.** Concernant les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë médicamenteuse, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Les AINS entraînent une vasoconstriction post-glomérulaire
 - B. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme
 - C. L'insuffisance cardiaque constitue un terrain à risque
 - D. Les causes immuno-allergiques peuvent être prévenues
 - E. Les anti-calcineurines entraînent une hypo-perfusion rénale
- ▶ **Q3.** Concernant l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle médicamenteuse, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Elle est favorisée par la survenue d'une diarrhée
 - B. Elle est favorisée par les associations médicamenteuses
 - C. Elle est caractérisée par une hyper-éosinophilie
 - D. Elle peut être prévenue par l'éducation du patient
 - E. L'évolution s'accompagne de fibrose interstitielle
- ▶ **Q4.** Concernant l'insuffisance rénale aiguë secondaire aux produits de contraste iodés, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Elle est favorisée par une déshydratation préexistante
 - B. Elle est favorisée par une insuffisance rénale chronique
 - C. Elle est plus fréquente en cas de prise de biguanide
 - D. Elle peut être prévenue par l'arrêt des traitements bloquants le système rénine-angiotensine
 - E. Elle peut être prévenue par expansion volémique par perfusion de sérum glucosé
- ▶ **Q5.** Concernant la prescription médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale chronique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. L'absorption intestinale n'est pas modifiée
 - B. L'exposition aux métabolites du médicament est plus élevée
 - C. L'allongement de l'intervalle d'administration dispense du dosage du médicament
 - D. Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent être utilisés pour un DFG supérieur à 30 ml/min/1,73 m²
 - E. Les molécules de faible poids moléculaire ont une dialysance faible

Item 259

NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES CHRONIQUES

UE 8. Circulation - Métabolismes**N° 259. Néphropathie interstitielle**

- Connaître le syndrome de néphropathie interstitielle chronique
- Connaître les principales causes de néphropathies interstitielles chroniques

Les néphropathies interstitielles chroniques (NIC) regroupent une large variété de pathologies. Elles sont caractérisées par un tableau rénal qui traduit la dysfonction tubulaire et ont une évolution relativement lente.

I. PRÉSENTATION CLINIQUE

- Les signes qui permettent d'aboutir au diagnostic de NIC peuvent être:
 - des données de **l'interrogatoire** (notion d'uropathie, antécédents répétés d'infections urinaires, prises médicamenteuses...);
 - des signes liés à **la cause** de la néphropathie (signes évoquant une sarcoïdose, un syndrome de Sjögren, une drépanocytose);
 - des signes liés à la découverte d'une **insuffisance rénale chronique** ou d'une anomalie telle que protéinurie de faible débit, hématurie microscopique, leucocyturie;
 - une fréquente **polyurie** avec nycturie;
 - une HTA d'apparition plus **tardive** que dans les autres néphropathies chroniques (stade 4 et 5).

En général, l'insuffisance rénale évolue très **lentement** (perte de 2 à 4 ml/min par an).

Les principaux signes rénaux évoquant une atteinte interstitielle chronique sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: **Syndrome bioclinique de NIC**

- Leucocyturie ++.
- Absence d'hématurie le plus souvent (ou microscopique).
- Altération des fonctions tubulaires :
 - polyurie;
 - natriurèse obligatoire entraînant une perte de sel ;
 - protéinurie de faible débit (< 1 g/24 h) de bas poids moléculaire (moins de 50 % d'albumine à l'électrophorèse) comme la β -2-microglobuline ou la retinol binding protein (non recherchées en routine)
 - acidose tubulaire : proximale, distale ou hyperkaliémique secondaire à un hyporeninisme-hypoaldostéronisme.
- Nécrose papillaire avec hématurie macroscopique isolée (ou associée à une symptomatologie de colique néphrétique)
- HTA tardive.
- Insuffisance rénale chronique.

- 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** intra-rénales évoquant une néphrocalcinose.

II. SIGNES HISTOLOGIQUES

- La biopsie rénale n'est habituellement pas réalisée, à cause de la petite taille des reins et du contexte clinique permettant souvent de poser le diagnostic sans histologie.
- L'histologie est non spécifique de la cause de la NIC. On observe :
 - des lésions des **cellules tubulaires** : souffrance cellulaire, atrophie;
 - une infiltration interstitielle par des **cellules mononucléées**, parfois la présence de granulomes (comme par exemple dans la sarcoïdose);
 - et le développement d'une **fibrose interstitielle**.
- 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.

III. PRINCIPALES CAUSES

Elles sont nombreuses. Les principales sont énumérées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Causes de néphropathie interstitielle chronique

Causes urologiques	<ul style="list-style-type: none"> Uropathies obstructives ou malformatives Reflux vésico-urétéréal (parfois compliqué de HSF) Lithiases L'infection urinaire joue un rôle important dans ce contexte
Causes médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> Analgésiques, AINS, aspirine au long cours Lithium Antinéoplasiques (cisplatine++) Anticalcineurines
Causes toxiques	<ul style="list-style-type: none"> Plomb Cadmium Irradiation Herbes chinoises/Néphropathie endémique des Balkans
Causes génétiques	<ul style="list-style-type: none"> Maladies génétiques avec ou sans kystes (mutations de l'uromoduline...)
Causes dysimmunitaires	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de Sjögren Sarcoïdose Syndrome NITU
Causes métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> Néphrocalcinose (hypercalcémie chronique) Hypokaliémie chronique Hyperuricémie
Causes hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobuline monoclonalement, avec ou sans myélome Drépanocytose
Causes infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> Tuberculose Pyélonéphrite xanthogranulomateuse

HSF = Hyalinose Segmentaire et Focale

NITU = Néphropathie Interstitielle et Tubulaire avec Uvéite

IV. TRAITEMENT ET ÉVOLUTION CLINIQUE

- Le traitement **étiologique** doit toujours être envisagé (sarcoïdose, arrêt du lithium, etc.). Si les lésions fibreuses sont étendues, les séquelles sont la règle. Dans les causes obstructives par exemple, la levée de l'obstacle chronique n'est bénéfique que si l'obstacle est relativement récent avec un cortex rénal d'épaisseur conservée.
- Le traitement repose souvent surtout sur les **mesures symptomatiques** nécessaires à la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (cf. chapitre IRC).
- L'évolution de ces néphropathies est en général **lentement progressive**.

V. QUELQUES CAS PARTICULIERS

A. La NIC secondaire à la prise de lithium

- 30 à 45 % des patients sous lithium ont des anomalies rénales fonctionnelles après 10 à 15 ans de traitement.
- Ces anomalies se caractérisent par:
 - un défaut de concentration des urines avec **polyurie**;
 - et au maximum, la présence d'un diabète insipide néphrogénique;
 - une **acidose** tubulaire distale;
 - et la présence de **microkystes** distaux dans les rares cas où la biopsie est réalisée.
- L'évolution est très lentement progressive, et les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement doivent être discutés avec le psychiatre.

B. La sarcôdose

- L'atteinte rénale la plus fréquente est secondaire à l'**hypercalcémie** (activité 1-alpha hydroxylase des macrophages activés) 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, élévation des taux sériques de l'enzyme de conversion et de la 1-25-(OH)₂-D₃).
- La **corticothérapie** est indiquée (1 mg/kg/jour) pendant plusieurs mois, mais la guérison est souvent incomplète du fait de la fibrose séquellaire.
- L'insuffisance rénale terminale est cependant rare.

C. La néphropathie causée par les herbes chinoises

- Il s'agit d'une forme **rapidement progressive**.
- Elle est secondaire à la prise d'herbes chinoises dans un but d'amaigrissement.
- La néphrotoxine est l'**acide aristocholique**, dérivé de *Aristolochia Fangchi* (retiré du marché).
- L'évolution est sévère malgré l'arrêt de la consommation, avec une progression rapide, en moins de 2 ans, vers l'insuffisance rénale chronique terminale.
- Cette intoxication favorise la survenue de **tumeurs urothéliales**.
- L'acide aristocholique est également l'agent toxique impliqué dans la néphropathie des Balkans.

D. Le syndrome NITU (Néphropathie Interstitielle et Tubulaire avec Uvête)

- Syndrome rare, plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.
- Possible origine auto-immune.
- Néphrite interstitielle associée à une uvête.
- Efficacité inconstante des corticoïdes.

En conclusion, de nombreuses causes sont impliquées dans la physiopathologie des NIC. La figure 1 les résume et souligne la spécificité de l'atteinte tubulaire pour certaines d'entre elles.

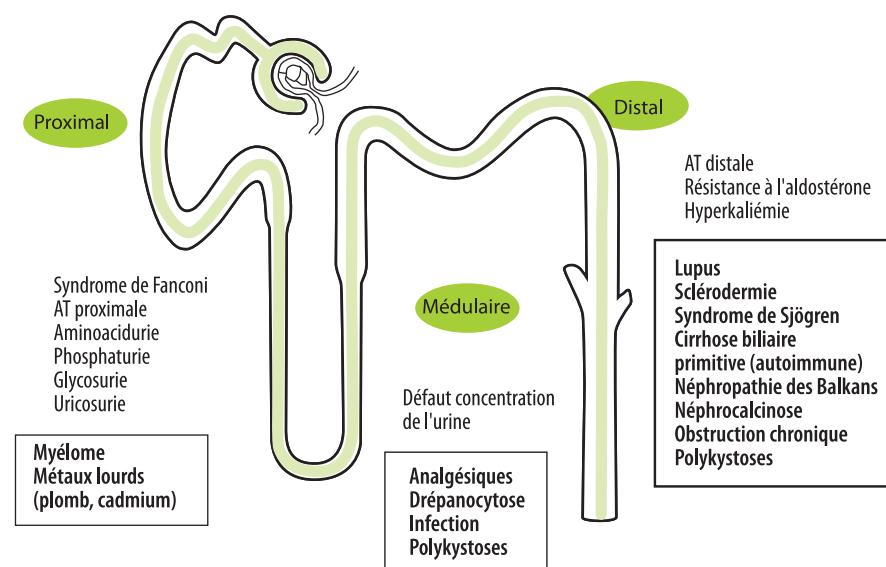


Figure 1. Les principales pathologies entraînant des NIC.

NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES CHRONIQUES – ITEM 259

- ▶ **Q1.** Parmi les éléments suivants quel(s) est(sont) celui(ceux) évocateur(s) d'une néphropathie interstitielle ?
 - A. Protéinurie à 2 g/j avec 70 % d'albumine
 - B. Hypocalcémie
 - C. Leucocyturie
 - D. Hématurie macroscopique
 - E. Acidose métabolique hyperchlорémique
- ▶ **Q2.** Parmi les données échographiques suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) évocatrice(s) d'une néphropathie interstitielle ?
 - A. Reins de taille augmentée
 - B. Reins bosselés
 - C. Asymétrie de taille des reins
 - D. Macrokystes
 - E. Calcifications de la médullaire
- ▶ **Q3.** Parmi les troubles hydroélectrolytiques suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) pouvant être à l'origine d'une néphropathie interstitielle chronique métabolique ?
 - A. Hyperkaliémie
 - B. Hypokaliémie
 - C. Hyponatrémie
 - D. Hypocalcémie
 - E. Hypercalcémie
- ▶ **Q4.** Parmi les médicaments suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) pouvant être à l'origine d'une néphropathie interstitielle chronique ?
 - A. Anti-inflammatoire non stéroïdiens
 - B. Digitaline
 - C. Cyclosporine A
 - D. Lithium
 - E. Furosémide
- ▶ **Q5.** Parmi les éléments suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) présents au cours de la sarcoïdose ?
 - A. Taux sérique élevé de 25 OH vitamine D₃
 - B. Hypercalcémie
 - C. Hypocalciurie
 - D. Lithiases uriques
 - E. Granulomes interstitiels

TRANSPLANTATION D'ORGANES

UE 7. Immunopathologie - Réaction inflammatoire

N° 197. Transplantation d'organes

OBJECTIFS

- Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux. Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organes et l'organisation administrative
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes
- L'exemple de la transplantation rénale : expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur-receveur et les modalités de don d'organe. Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté rénal

I. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET RÉSULTATS DES TRANSPLANTATIONS D'ORGANES

A. Aspects épidémiologiques

- L'évolution du nombre total de candidats inscrits dans l'année donne une idée de la progression des inscriptions pour une transplantation d'organes : 13 747 en 2008, 23 828 en 2017, soit un gain de 73 % en 10 ans.
- Le nombre d'organes transplantés peut être utilisé comme indicateur d'activité de greffe (tableau 1). L'**augmentation** de cette activité se confirme puisqu'il y a eu 6 105 transplantations d'organes en 2017, alors qu'il y en avait eu 4 620 en 2008, soit un gain de 32 % en 10 ans.

Tableau 1 : Accès à la transplantation des principaux organes (2017)

Transplantation	Rein	Foie	Cœur	Pancréas	Poumon	Cœur – Poumon	Intestin	TOTAL
Nombre d'inscrits au 1 ^{er} janvier 2017	13513	1346	329	228	110	9	3	15 538
Nouveaux inscrits dans l'année 2017	5280	1899	545	130	425	8	3	8 290
Nombre total de candidats dans l'année 2017	18 793	3 245	874	358	535	176		23 828
Nombre de patients transplantés en 2017 (dont donneurs vivants)	3 782 (611)	1 374 (18)	467	96	378	6	2	6 105 (629)
Nombre de patients décédés en liste d'attente en 2017	352	176	43	2	16	1	0	553

Source : Rapport médical et scientifique pour l'année 2017 de l'Agence de la Biomédecine

- Il y a en France une **pénurie d'organes**. Les besoins excèdent largement les possibilités. Un patient sur 4 pourra espérer être transplanté dans l'année.
- Seulement **16 %** des transplantations rénales sont réalisées à partir d'un donneur vivant dans notre pays alors qu'il y en a 40 à 50 % aux États-Unis ou dans les pays scandinaves.

B. Résultats

- La transplantation **prolonge et améliore la vie** d'un nombre croissant de patients qui présentent une défaillance terminale d'un ou de plusieurs organes.
- Les résultats de la transplantation d'organes sont exprimés en **survie actuarielle**, calculée pour la survie de l'organe transplanté et pour la survie du receveur.
- La survie actuarielle varie selon les organes transplantés (tableau 2 et 2 bis).

Tableau 2 : Survie des greffons (arrêt de fonction et/ou décès) (1993-2016)

Survie du greffon	Rein *	Foie	Cœur	Poumon Bi	Cœur – Poumons	Pancréas – Rein	Pancréas isolé
à : 1 an (%)	90,9	81,9	75,2	77,4	61,6	79,6	71,5
à : 10 ans (%)	61,4	58	54,3	NO	34,4	58,8	46,3

* Greffe de rein avec donneur décédé

NO : non observable

Source : Rapport médical et scientifique pour l'année 2017 de l'Agence de la Biomédecine

Tableau 2 bis : Survie des receveurs (1993-2016)

Survie des receveurs	Rein *	Foie	Cœur	Poumon Bi	Cœur – Poumons
à : 1 an (%)	96,7	85,2	75,4	77,7	61,8

Survie des receveurs	Rein *	Foie	Cœur	Poumon Bi	Cœur – Poumons
à : 10 ans (%)	78,9	62	55	NO	36,7

* Greffe de rein avec donneur décédé

NO : non observable

Source : Rapport médical et scientifique pour l'année 2017 de l'Agence de la Biomédecine

II. ASPECTS MÉDICO-LÉGAUX DES TRANSPLANTATIONS D'ORGANES SOLIDES

- Le don d'organe est encadré par **3 grands principes éthiques** inscrits dans la loi de bioéthique :
 - **le consentement présumé;**
 - **la gratuité du don;**
 - **l'anonymat entre le donneur et le receveur;**
- La pénurie actuelle compromet l'accessibilité à la transplantation et s'oppose au principe d'équité qui n'est pas inscrit dans la loi.
- L'ensemble des aspects médico-légaux des transplantations d'organes solides est encadré par l'Agence de la Biomédecine dont les missions sont :
 - de gérer la liste nationale des malades en attente de greffe
 - de coordonner les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des organes prélevés
 - d'assurer l'évaluation des activités médicales des équipes de transplantation
 - de gérer le registre national des refus au prélèvement
 - de promouvoir la recherche en transplantation
 - de promouvoir le don d'organes

A. Le cas du donneur décédé

- **La principale source de donneurs** d'organes solides est constituée des donneurs en état de mort encéphalique. La France a été le premier pays à encadrer la définition de la mort encéphalique (tableau 3).
- **Les prélèvements d'organes de donneurs en état de mort encéphalique** sont actuellement régis par les lois de bioéthique de 1994, qui reposent sur le **principe du consentement présumé** ainsi formulé : « le prélèvement d'organes peut être envisagé dès lors que la personne n'a pas fait connaître de son vivant, son refus d'un tel prélèvement » (tableau 4). Toutefois, il est stipulé que « si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, **il doit s'efforcer de recueillir le témoignage de ses proches** ».
- De plus, il existe un **registre national des refus** géré par l'Agence de la Biomédecine dans lequel les personnes opposées au prélèvement d'organes peuvent signifier leur refus de leur vivant, registre qui sera automatiquement interrogé avant toute procédure de prélèvement. **Depuis le 1^{er} janvier 2017, tous les défuntus diagnostiqués en mort encéphalique sont considérés comme donneurs par défaut.** Si une personne s'oppose de son vivant au prélèvement, elle doit s'inscrire sur le registre national des refus ou transmettre à ses proches un témoignage oral ou écrit. Les proches peuvent

témoigner du refus, mais ils doivent signer un document officiel certifiant le refus du défunt.

- **Le taux d'opposition au prélèvement en France est estimé à 32 %.**
- **Les critères de la mort encéphalique** sont très rigoureux et ont été encore renforcés et précisés par un décret du 2 décembre 1996 (tableau 3). Les médecins établissant le constat de la mort cérébrale et ceux qui effectuent le prélèvement ne peuvent appartenir à la même équipe et doivent faire partie de services distincts.
- **La loi française** permet depuis le 2 août 2005 **le recours à des donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC)**. Le décret n° 2005-949 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules autorise en effet les prélèvements « sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ». En France, cette nouvelle autorisation a d'abord conduit au prélèvement de reins de donneurs ayant présenté un arrêt cardiaque extra-hospitalier dit « non-contrôlé », puis récemment aux donneurs DDAC ayant présenté un arrêt circulatoire survenant en réanimation dans les suites d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives.

Tableau 3 : L'état de mort encéphalique

Définition	Destruction définitive et irréversible de l'encéphale
Incidence	Moins de 1 % de tous les décès (0,58 %)
Critères cliniques	Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie
Critères paracliniques	2 électro-encéphalogrammes nuls et aréactifs pendant 30 minutes réalisés à 4 heures d'intervalle ou bien angiographie cérébrale objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique.

B. Le cas du donneur vivant

- La pénurie d'organes a conduit progressivement à élargir le cercle des donneurs vivants dont le cadre réglementaire est régi par les lois de Bioéthique (tableau 4).
- En amont de la transplantation, la protection des futurs donneurs est assurée par :
 - le comité donneurs vivants qui autorise ou non le prélèvement et s'assure que le donneur vivant est libre de sa décision.
 - le Président du Tribunal de Grande Instance qui vérifie que le consentement est libre et éclairé et qui s'assure que le don est conforme aux conditions fixées par la loi.

Tableau 4 : Les lois importantes régissant l'activité de transplantation

Texte	Contenu
Circulaire Jeanneney (1968)	<ul style="list-style-type: none"> • Définition des critères de mort cérébrale
Loi Caillavet (1976)	<ul style="list-style-type: none"> • Consentement présumé pour le donneur décédé • Choix librement et expressément consenti pour le donneur vivant
Loi de bioéthique (1994)	<ul style="list-style-type: none"> • Donneurs vivants majeurs et apparentés (père/mère, fils/fille, frère/sœur) • Donneurs décédés non-inscrits au registre national des refus (consentement implicite, témoignage demandé à la famille) • Création de l'Établissement français des Greffes (EFG).
1 ^{re} révision de la loi de bioéthique (2004)	<ul style="list-style-type: none"> • Élargissement du cercle des donneurs vivants : son père, sa mère, son conjoint, son frère ou sa sœur, son fils ou sa fille, un grand-parent, son oncle ou sa tante, son cousin germain ou sa cousine germaine, le conjoint de son père ou de sa mère, toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans avec le receveur • Comités donneurs vivants avant la greffe • Suivi annuel des donneurs vivants après la greffe
2 ^{re} révision de la loi de bioéthique (2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Élargissement du cercle des donneurs vivants : <ul style="list-style-type: none"> – toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur ; – dons croisés de reins limités à deux couples donneurs-receveurs. – protection sociale des donneurs vivants

III. PRINCIPES DE CHOIX DANS LA SÉLECTION DU COUPLE DONNEUR-RECEVEUR ET MODALITÉS DU DON D'ORGANE

A. Indications des transplantations

La transplantation est indiquée en cas de défaillance vitale d'un organe. Le tableau 5 résume les principales situations au cours desquelles une transplantation est envisagée.

Tableau 5 : Principales indications des transplantations.

Organe transplanté	Indication
Rein	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min) Transplantation avant (transplantation préemptive) ou après mise en dialyse
Foie	<ul style="list-style-type: none"> Cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire de grade Child C Hépatocarcinome en fonction du nombre et de la taille des tumeurs Hépatite fulminante Correction d'un déficit enzymatique
Cœur	<ul style="list-style-type: none"> Myocardiopathies sévères Cardiopathies primitives ou ischémiques avec insuffisance cardiaque de stade fonctionnel NYHA à 4.
Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Diabète type 1 (souvent pancréas + rein)
Poumons	<ul style="list-style-type: none"> Mucoviscidose Fibroses pulmonaires Hypertension pulmonaire primitive Emphysème, BPCO
Intestins	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance intestinale (maladie constitutionnelle, malformation congénitale, syndrome du grêle court, maladies inflammatoires)

B. Contre-indications des transplantations

- La décision d'inscrire un patient sur la liste appartient à l'équipe de transplantation. Les contre-indications sont pour la plupart **relatives** et font l'objet de discussions individuelles au sein des équipes.
- Sont listés ci-dessous les paramètres à prendre en compte pour l'inscription définitive :
 - l'âge, sachant que **l'âge physiologique** compte plus que l'âge civil et qu'un âge limite est difficile à établir. En transplantation rénale, la majorité des équipes le fixe entre 70 et 75 ans ;
 - les antécédents de **cancer** ou d'hémopathies malignes en raison du risque de récidive sous traitement immunsupresseur d'où la nécessité d'un certain délai entre la rémission complète du cancer et l'inscription ;
 - les **pathologies cardio-vasculaires** tels que la cardiopathie ischémique évoluée ou l'artérite des membres inférieurs limitant respectivement les possibilités anesthésiques ou chirurgicales ;
 - certaines pathologies **psychiatriques** rendant impossible la prise régulière du traitement immunsupresseur ;
 - l'échec de transplantations précédentes par défaut d'observance ;
- Pour ce qui concerne plus particulièrement la transplantation rénale, les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) publiées en 2015 ont listé les situations au cours desquelles il reste justifié de ne pas référer un patient à l'équipe de transplantation :
 - Espérance de vie limitée** ;
 - Comorbidités** : risque anesthésique trop élevé ;
 - Bénéfices** de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie **non attendu** ;
 - Refus du patient** après avoir vérifié que ce refus ne repose pas sur une information inadéquate ou sur une compréhension incomplète ou erronée de l'information ;
 - Cancer ou hémopathie maligne évolutifs, non en rémission** ;
 - Comorbidités cardio-vasculaires ou respiratoires** sévères rendant **incompatibles** l'anesthésie générale nécessitée par l'acte chirurgical de transplantation ;

- Troubles psychiatriques aigus non stabilisés ou maladie psychiatrique chronique non suivie ;
- Dépendance à l'alcool ou addiction aux drogues dures sans projet de sevrage ;
- Démence avérée après avis spécialisé ;
- Obésité définie par un IMC > 50 kg/m² ;
- Âge supérieur à 85 ans (au-delà de 85 ans, l'orientation doit rester exceptionnelle) ;
- Patients pour lesquels le choix du traitement conservateur a été fait ;
- Dans le cas de situations pouvant évoluer favorablement, ces critères de « non orientation justifiée » nécessitent d'être réexaminés annuellement par le néphrologue.

C. Règles d'attribution

- Les principes d'appariement suivent des critères médicaux (exemple : groupe sanguin ABO, compatibilité HLA, temps d'ischémie froide le plus court possible) ou des critères d'équité (exemple : durée d'attente). Ces principes varient en fonction des organes : ainsi les critères de taille du donneur et du receveur sont importants en transplantation d'organes thoraciques ou de foie.
- L'attribution des organes obéit à des règles qui répondent aux deux principes d'utilité (efficacité) et de justice (équité). Le patient doit être inscrit sur la liste nationale d'attente gérée par l'Agence de la Biomédecine pour se voir attribuer un greffon.
- Un premier échelon de priorités nationales s'applique à tous les greffons et pour tous les patients :
 - les super-urgences : les patients dont la vie est menacée à court terme (hépatite fulminante, patient sous cœur artificiel) ;
 - les patients difficiles à transplanter d'un rein car ayant développé une immunisation majeure vis-à-vis des antigènes HLA (dits hyperimmunisés), ou ayant pour diverses raisons une réelle difficulté d'accès à la greffe ;
 - les enfants de moins de 18 ans si le donneur a moins de 18 ans ;
 - les receveurs n'ayant aucune incompatibilité HLA avec le donneur.
- Un deuxième échelon de priorités interrégionales est défini entre les équipes d'une inter-région de façon à favoriser les échanges de greffons dans l'inter-région (principe de l'attribution locale de rein prélevé dans la région ou sanctuarisation du rein local depuis janvier 2007). L'attribution régionale à un patient est définie selon le score régional.
- Enfin, à l'échelon local, la sélection du receveur répond à des critères définis par l'équipe locale.
- Les transplantations d'organes sont faites en tenant compte de la compatibilité dans le système des groupes sanguins ABO.
- Le groupe rhésus n'est pas pris en compte.

IV. PRINCIPE DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

- L'immunosuppression est destinée à :
 - prévenir le rejet aigu à la phase initiale (traitement d'induction) ;
 - prévenir les rejets après la phase initiale (traitement d'entretien) ;
 - traiter les rejets aigus (traitement curatif).

A. Généralités sur les principes du traitement immunosuppresseur

- Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles **l'activation et la prolifération lymphocytaire T** selon différents niveaux d'action (tableau 6). Dans de rares cas, des immunosuppresseurs ciblant le lymphocyte B y sont associés (rituximab).
 - En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet d'un organe allogénique est **inéluctable**. Toute la difficulté consiste à donner la **dose adéquate** de façon à prévenir le rejet tout en évitant les complications toxiques, infectieuses et néoplasiques liées à un excès d'immunosuppression. Les profils de tolérance des différents immunosuppresseurs utilisés en traitement d'entretien sont rappelés dans le tableau 7.
 - Certaines **règles** doivent être observées :
 - **ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur** ;
 - utiliser un **monitoring pharmacologique** pour les immunosuppresseurs à marge thérapeutique étroite pour les maintenir dans la fourchette thérapeutique : dosage de la concentration sanguine résiduelle (C_0) ou de la concentration 2 heures après la prise (C_2) pour la ciclosporine, C_0 pour le tacrolimus et les inhibiteurs de mTOR, aire sous la courbe (AUC) pour l'acide mycophénolique
 - prendre en compte les **interférences médicamenteuses**, en particulier avec les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4 (tableau 8)
- Les protocoles d'immunosuppression sont très variés et sont **adaptés** au risque immunologique, à l'âge du receveur, à la qualité du greffon, au risque infectieux...

Tableau 6 : Mode d'action des principaux immunosuppresseurs

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Agents déplétants	Déplétion T	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 1	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 3 (entrée dans le cycle cellulaire)	Anticorps dirigés contre la chaîne CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	Inhibiteurs des bases puriques	Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus) azathioprine, acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur		Corticostéroïdes

Tableau 7 : Profil des principaux effets secondaires des immunosuppresseurs utilisés en traitement d'entretien

	Corticoïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Acide myco-phénolique	Inhibiteurs de mTOR	Bélatacept
HTA	+	++	+	–	–	–
Diabète	++	+	++	–	+	–
Dyslipidémie	+	++	+	–	++	–
Diarrhée	–	–	+	++	±	–
Néphrotoxicité	–	++	+	–	–	–
Toxicité hématologique	–	–	–	Neutropénie Anémie	Anémie, Thrombopénie	
Tremblement	–	+	++	–	–	–

B. Les traitements immunosuppresseurs

1. Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires

- Ils sont obtenus par immunisation d'un animal avec des lymphocytes T ou des thymocytes humains.
- Ces **globulines anti-lymphocyte ou anti-thymocyte** (Thymoglobuline®, Graffalon®) induisent une **lymphopénie** profonde et durable (effet déplétant), donc une immunosuppression majeure et prolongée.
- Ils sont utilisés au **début** de la transplantation, comme traitement d'induction, ou parfois comme traitement curatif des rejets aigus dits corticorésistants.
- Effets secondaires : réaction d'hypersensibilité (anaphylaxie, maladie sérique), thrombopénie, infections.

2. Anticorps dirigés contre la chaîne CD-25 du récepteur de l'IL-2

- Le **basiliximab** (Simulect®) est un anticorps dirigé contre la chaîne α (CD25) du récepteur de l'IL-2, exprimé essentiellement sur les lymphocytes T activés. Non déplétant, il agit par saturation du récepteur de l'interleukine 2 rendu indisponible à l'action de cette cytokine.
- Ils sont utilisés à la phase initiale de la greffe comme traitement d'induction.
- Leur tolérance est excellente.

3. Corticostéroïdes

- En transplantation, les corticostéroïdes sont utilisés soit à titre **préventif** du rejet, à faible dose (prednisone, Cortancyl®), soit à titre **curatif** du rejet à forte dose (méthylprednisolone, Solumédrol®)
- Effets secondaires : diabète, dyslipidémie, HTA, ostéopénie, ostéoporose, complications osseuses, troubles de la croissance chez l'enfant, cataracte, prise de poids... (tableau 7).

4. Inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus

- Ces deux immunosuppresseurs utilisés dès le début de la transplantation puis tout au long de la transplantation (traitement d'entretien) se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique et forment un complexe qui bloque l'activité de la calcineurine. Cette action se situe donc à une étape très précoce de l'activation cellulaire.

■ **Deux molécules :**

➤ **la ciclosporine (Néoral®) :**

- dose : initialement à 4-6 mg/kg/jour en 2 prises puis adaptée selon la concentration sanguine,
- métabolisée au niveau hépatique et intestinal par le cytochrome P4503A expliquant le grand nombre d'interactions médicamenteuses (tableau 8),
- effets indésirables : **néphrotoxicité aiguë** dose dépendante (vasoconstriction de l'artériole afférente) et **chronique** (fibrose interstitielle, hyalinose artériolaire), hypertension artérielle, hypertrichose, hypertrophie gingivale, dyslipidémies, hyperuricémie, neurotoxicité, tremblements... (tableau 7) ;

➤ **le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®, Adoport®) :**

- formulations : le tacrolimus peut être prescrit sous la forme de préparations à libération immédiate (Prograf®, Adoport®) à la dose initiale de 0,15-0,2 mg/kg/j réparties en deux prises par jour ou sous la forme de préparations à libération prolongée (Advagraf®, Envarsus®) en une prise par jour. Les doses sont rapidement adaptées selon la concentration sanguine,
- métabolisé au niveau hépatique et intestinal par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 expliquant le grand nombre d'interactions médicamenteuses (tableau 8),
- effets indésirables : **néphrotoxicité** aiguë et chronique, diarrhée, diabète, neurotoxicité (tremblements), alopecia (tableau 7).

Tableau 8 : Principales interactions médicamenteuses affectant le métabolisme par les cytochromes P450 3A4.

Inhibiteurs enzymatiques conduisant à une augmentation des concentrations sanguines des substrats des CYP3A 4	Inducteurs enzymatiques conduisant à une diminution des concentrations sanguines des substrats des CYP3A 4
Antibiotiques : macrolides	Rifampicine
Inhibiteurs calciques : nicardipine, diltiazem, vérapamil	Anticonvulsivants : carbamazépine phénhytoïne
Anti-fongiques azolés : kéroconazole, flu-conazole, voriconazole, ...	Barbituriques
Antirétroviraux : ritonavir, indinavir, ...	Millepertuis
Jus de pamplemousse	

5. Inhibiteur du signal de co-stimulation

- **Le bélatacept (Nulojix®)** bloque de façon sélective l'interaction des CD80/CD86 des cellules présentatrices de l'antigène avec la molécule CD28 du lymphocyte T.
- Il est utilisé pour l'instant exclusivement en transplantation rénale dès le début de la transplantation et au long court (traitement d'entretien) avec la particularité d'être administré par voie intra veineuse mensuellement. L'intérêt de son utilisation est qu'il n'est pas néphrotoxique (tableau 7).
- Son utilisation est limitée aux patients séropositifs pour l'EBV en raison d'un risque accru de syndrome lymphoprolifératif chez les patients EBV-.

6. Les inhibiteurs du signal de prolifération

- La rapamycine interagit avec la kinase **m-TOR** (mammalian Target of Rapamycine) et **bloque la transduction du signal** de prolifération cellulaire déclenché par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur.
- Médicaments disponibles : **le sirolimus (Rapamune®)** et **l'évérolimus (Certican®)** :
 - doses : initialement à 3-5 mg/j en une seule prise pour le sirolimus et à 1 à 3 mg/j, en 2 prises pour l'évérolimus puis adaptées selon la concentration sanguine ;

- métabolisé au niveau hépatique et intestinal par les cytochromes P4503A expliquant le grand nombre d'interactions médicamenteuses (tableau 8) ;
- effets indésirables : hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, thrombopénie, anémie, pneumopathie amicrobienne, aphtes, œdèmes, troubles de la fertilité masculine, protéinurie (tableau 7).

7. Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire : azathioprine et acide mycophénolique

- L'azathioprine (Imurel[®]) est un analogue des bases puriques, qui agit comme inhibiteur de la synthèse de l'ADN par antagonisme avec les purines. C'est un agent anti-prolifératif non spécifique de moins en moins utilisé en transplantation d'organe solide en raison de sa potentiellement oncogénicité cutanée. Ses principaux effets secondaires sont la myélotoxicité et l'hépatotoxicité.
- L'acide mycophénolique est un inhibiteur puissant, réversible et non compétitif d'une enzyme clef de la voie de synthèse de novo des bases puriques, l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase. En raison de l'utilisation préférentielle de cette voie par les lymphocytes activés, l'acide mycophénolique a une action anti-proliférative beaucoup plus ciblée que l'azathioprine sur ces cellules. Le mycophénolate mofétol (Cellcept[®]) et le mycophénolate sodique (Myfortic[®]) sont aujourd'hui les molécules antiprolifératives les plus utilisées :
 - doses : initialement 1 à 2 g/jour pour le mycophénolate mofétol et 1 440 à 2 880 mg/jour pour le mycophénolate sodique, en 2 prises, éventuellement adapté secondairement à l'aire sous la courbe d'acide mycophénolique ;
 - effets indésirables : diarrhée, leuconeutropénie (tableau 7).

8. Stratégies d'immunosuppression

On distingue deux modalités d'utilisation des immunosupresseurs en transplantation d'organe solide.

■ Traitement d'induction

Il permet d'instaurer une immunosuppression forte au cours des premiers jours de la transplantation où le risque de rejet est le plus élevé. Les molécules utilisées sont les anticorps polyclonaux déplétants (patients à haut risque immunologique), ou un anticorps monoclonal non déplétant.

■ Traitement d'entretien

L'objectif est de prévenir sur le long terme la survenue d'un épisode de rejet aigu avec la plus faible iatrogénie possible.

- Le schéma de référence actuel associe :
 - un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine),
 - un anti-prolifératif (mycophénolate),
 - et des corticoïdes.
- Des schémas alternatifs sont parfois initiés pour limiter les effets secondaires des corticoïdes (arrêt secondaire ou protocole sans corticoïdes) ou pour limiter la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine (inhibiteurs de m-TOR ou bélatacept).

V. LE CAS DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE

A. Le bilan pré-transplantation rénale

- Il comporte :
 - le recueil détaillé des antécédents et de l'histoire de la maladie rénale
 - la mise à jour des vaccinations
 - le groupe sanguin ABO, rhésus, agglutinines irrégulières
 - NFS, plaquettes, TP-INR, TCA, fibrinogène
 - le typage HLA
 - la recherche d'anticorps anti-HLA (ils peuvent être développés après une grossesse, une transfusion ou une transplantation antérieure). La présence de ces anticorps définit le caractère immunisé du patient. L'importance de l'immunisation peut retarder l'accès à la greffe ; la recherche d'anticorps anti-HLA est recommandée tous les 3 mois pendant la période d'attente de greffe. L'immunisation anti-HLA du patient candidat à une greffe est un facteur de risque majeur de rejet en post-transplantation.
 - les sérologies virales (HBV, HCV, VIH1 et 2, EBV, CMV, HTLV1 et 2, toxoplasmose, syphilis, VZV).
 - Calcium, phosphates, parathormone
 - ASAT, ALAT, bilirubine totale, PAL, gamma GT
 - Glycémie à jeun
 - Échographie ou autre examen d'imagerie rénale
 - Radio ou autre examen d'imagerie du thorax
- Les autres examens complémentaires dépendent de l'état du patient :
 - évaluation cardiaque : l'ECG 12 dérivations et l'échographie cardiaque sont systématiques. Ils sont éventuellement associés (receveurs de plus de 50 ans, diabétiques, risque cardiovasculaire élevé) à des tests non-invasifs (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique d'effort, échographie ou IRM de stress avec injection de dobutamine), voire d'un test invasif (coronarographie) pour la recherche et le traitement d'une cardiopathie ischémique.
 - évaluation vasculaire en particulier de l'axe aorto-iliaque, site des anastomoses vasculaires avec le greffon (TDM sans injection à la recherche de calcifications vasculaires sur l'axe aorto-iliaque, et écho-doppler de l'aorte, des vaisseaux iliaques et des membres inférieurs) ; écho-doppler des troncs supra aortiques
 - évaluation urologique surtout en cas d'uropathie malformatrice ;
 - autres examens adaptés aux antécédents et à l'évaluation du patient (examens cérébro-vasculaire, pulmonaire, hépatique, gynécologique, évaluation psycho-sociale...).

B. L'attente

Elle ne concerne que le receveur qui attend un rein de donneur décédé, les transplantations avec donneur vivant étant préparées et programmées.

- L'attente est très variable d'un sujet à l'autre, et dépend :
 - du groupe sanguin (attribution plus rapide pour un patient A que pour un patient de groupe B ou O) ;
 - de l'appariement HLA entre donneur et receveur ;
 - de la présence ou non d'anticorps anti-HLA et du degré d'immunisation ;
 - de l'ancienneté de l'inscription sur la liste nationale d'attente ;
 - de la durée de dialyse.

Un score est ainsi calculé par l'Agence de la Biomédecine et permet l'attribution des greffons rénaux.

C. Le cas du donneur vivant

- Le nombre très insuffisant de transplantations annuelles avec donneur vivant tend à augmenter (16 % en 2017).
- Le projet de transplantation rénale avec donneur vivant rend possible la réalisation de transplantations imposant une préparation spécifique du receveur avant la greffe :
 - transplantations ABO-incompatibles entre donneur et receveur
 - désensibilisation du receveur portant un anticorps anti-HLA dirigé contre un antigène HLA du donneur.
- Dans toutes les études, les résultats de la transplantation avec donneur vivant sont meilleurs à long terme (donneur idéal, absence d'ischémie froide). La survie des greffons est respectivement de 96,5 % à 1 an et 76,3 % à 10 ans. Celle des receveurs est respectivement de 99 % à 1 an et 90,6 % à 10 ans. Dix ans après la greffe, **la survie des greffons prélevés sur donneur vivant est de 76,3 % alors qu'elle n'est que de 61,4 % pour les greffons prélevés sur donneur décédé**, soit un gain de 24 % en faveur de la greffe avec donneur vivant.

D. Le cas du donneur décédé

- Il existe 2 catégories de donneurs décédés :
 - les donneurs en état de mort encéphalique qui représentent la majorité des donneurs (tableau 7) ;
 - les donneurs décédés après arrêt cardiaque. Cette dernière source de donneurs, très utilisée dans certains pays et depuis de nombreuses années est plus rare en France. L'activité de transplantation à partir de donneurs ayant présenté un arrêt circulatoire survenant en réanimation dans les suites d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives est néanmoins en augmentation.

E. Juste avant la greffe : le test du cross-match

- Le test du cross-match réalisé de façon systématique avant la transplantation, identifie dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur. Ce test consiste à incuber en présence de complément les lymphocytes du donneur (prélèvement de ganglion) et le sérum du receveur :
 - en cas de lyse des cellules, le cross-match est positif et contre indique la transplantation rénale ;
 - en l'absence de lyse cellulaire, le test est négatif, rendant possible la transplantation rénale.

F. L'acte chirurgical

- Temps d'ischémie **totale** : délai entre l'heure du clampage de l'aorte du donneur et l'heure de déclampage de l'artère iliaque chez le receveur.
- Temps d'ischémie **froide** : temps pendant lequel le rein est conservé à 4° dans du liquide de conservation. Cet intervalle commence lorsque le rein est perfusé par ce liquide au prélèvement et le moment où le rein est sorti de son conditionnement pour être transplanté. Il doit être le plus court possible pour ne pas compromettre la qualité de l'organe.
- Temps d'ischémie **tiède** : temps des anastomoses du greffon.

- Le greffon rénal est mis en place dans la fosse iliaque droite ou gauche (en règle sans néphrectomie préalable des reins natifs) avec 3 anastomoses :
 - l'artère rénale du greffon est anastomosée sur l'artère iliaque externe dans la majorité des cas
 - la veine du greffon sur la veine iliaque externe
 - l'anastomose urinaire est le plus souvent urétero-vésicale et plus rarement urétero-urétérale. L'anastomose urinaire est protégée par une sonde JJ pendant les premières semaines.
- Au décours de la greffe, il peut y avoir soit une :
 - reprise immédiate de fonction du greffon, souvent associée à une polyurie, nécessitant une compensation du volume de la diurèse par des perfusions adaptées
 - reprise retardée de fonction du greffon, pouvant correspondre à une nécrose tubulaire aiguë nécessitant éventuellement des séances de dialyse.
- Les principales complications chirurgicales sont :
 - les thromboses artérielle et veineuse
 - les lymphocèles
 - les hématomes
 - les fuites urinaires (urinome) et la sténose de l'anastomose urinaire
 - la sténose de l'artère du greffon.

G. Les complications immunologiques

- Les complications immunologiques post-transplantation sont caractérisées par les rejets.
- En fonction du mécanisme en cause et du délai de survenue après la transplantation, plusieurs types de rejets ont été définis (tableau 9).
- On distingue :
 - les rejets cliniques se traduisant par une élévation de la créatininémie
 - les rejets infra-cliniques, asymptomatiques, découverts sur une biopsie de dépistage systématique.

Tableau 9 : Les différents types de rejets

Rejet hyperaigu humoral	<ul style="list-style-type: none"> Lié à l'existence d'anticorps préformés avant la greffe, dirigés contre les antigènes HLA présents sur l'endothélium vasculaire du greffon. Il se traduit par une thrombose du greffon survenant dans les minutes (rejet hyperaigu immédiat) ou dans les 10 premiers jours post-transplantation (rejet hyperaigu retardé). Sa survenue est prévenue par la réalisation systématique du cross-match qui en a fait une entité très rare de nos jours.
Rejet aigu cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> Incidence : 5-15 % au cours de la première année. Il est lié à l'infiltration du greffon rénal par des lymphocytes cytotoxiques responsables d'un infiltrat interstitiel et ciblant l'épithélium tubulaire du greffon. La biopsie montre l'infiltrat cellulaire dans l'interstitium et dans les tubules (tubulite). Le traitement repose sur les corticostéroïdes à fortes doses. Le pronostic est en généralement bon avec une réversibilité des lésions le plus souvent. Sa survenue est favorisée par une inobservance du traitement immunosupresseur.
Rejet aigu humoral	<ul style="list-style-type: none"> Il est lié à l'agression de l'endothélium du greffon par des anticorps dirigés contre les antigènes HLA du donneur. La biopsie montre typiquement des cellules mononucléées et des polynucléaires neutrophiles dans les capillaires glomérulaires (glomérulite) et péri-tubulaires (capillarite péri-tubulaire). Parfois associées à des dépôts de complément (C4d) le long des capillaires péri-tubulaires. Le diagnostic repose sur l'association des anomalies histologiques et de la présence dans le sérum d'un anticorps dirigé contre un antigène HLA du donneur. Le traitement repose sur les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes, parfois associés au rituximab (Mabthera®). L'évolution est généralement marquée par une réversibilité incomplète et un passage à des lésions chroniques.
Rejet chronique	<ul style="list-style-type: none"> Entité histologique à médiation cellulaire ou humorale caractérisée par une altération progressive de la fonction du greffon. Le rejet chronique humorale est caractérisé par la présence d'un anticorps dirigé contre un antigène HLA du donneur associé à des lésions glomérulaires (aspect en double contour des membranes basales glomérulaires), aussi appelé glomérulopathie d'allogreffe. Il se traduit par une protéinurie et une dysfonction chronique du greffon. Le traitement est mal codifié et repose sur les mesures de néphroprotection

H. Récidives de la néphropathie initiale

- Un certain nombre de néphropathies peuvent récidiver sur le greffon :
 - la hyalinose segmentaire et focale primitive (récidive précoce)
 - le syndrome hémolytique et urémique atypique
 - de nombreuses autres glomérulopathies peuvent récidiver avec des conséquences fonctionnelles variables (glomérulonéphrite extra-membraneuse, lupus, glomérulonéphrites pauci-immunes) ; la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger) récidive souvent histologiquement mais est exceptionnellement sévère et à l'origine de la perte du greffon.

I. Les complications infectieuses

Cause majeure de morbi-mortalité pendant la première année : 80 % des transplantés présentent au moins un épisode infectieux.

- Le risque infectieux est lié :
 - à la dose cumulée d'immunosuppression
 - aux facteurs environnementaux nosocomiaux (eau, salle d'opération, air conditionné)
 - à la présence de matériel étranger : cathéters centraux, sondes urinaires ;
 - à l'état nutritionnel et métabolique (diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque).
- Tout tableau infectieux chez un transplanté doit être **expertisé rapidement** et un diagnostic étiologique porté sans retard. Outre l'examen clinique, les examens de première intention comportent :
 - NFS, CRP, créatininémie, bilan hépatique, hémocultures, bandelette urinaire, ECBU, radiographie de thorax
 - Selon l'orientation clinique : PCR CMV, prélèvements locaux, examen des selles, ponction lombaire, lavage broncho-alvéolaire, imagerie ciblée...

Comme chez tout patient immunodéprimé, les agents infectieux potentiellement impliqués sont nombreux. En plus des infections bactériennes classiques (infections pulmonaires, infections urinaires), le statut immunodéprimé constitue un facteur de risque d'infections opportunistes bactériennes (nocardiose, légionellose, mycobactéries atypiques, tuberculose...), virales (CMV, BK virus...), parasitaires (pneumocystose, toxoplasmose, microsporidie, cryptosporidies).

À titre d'exemple, trois infections opportunistes sont décrites ci-dessous.

- **L'infection à CMV :**
 - Le risque d'infections à CMV, qui survient typiquement dans la première année de transplantation, dépend du statut du donneur et du receveur vis-à-vis de cet agent infectieux :
 - Le risque le plus élevé est celui de primo-infection transmise par le greffon (donneur séropositif, receveur séronégatif, D+/R-),
 - Les situations D+/R+ et D-/R+ sont à risque de réactivation ou de réinfection.
 - On distingue l'infection à CMV de la maladie à CMV selon la présence ou non de manifestations cliniques et/ou biologiques :
 - fièvre, arthralgies, myalgies,
 - leucopénie, élévation des transaminases,
 - atteinte d'organe dans les formes les plus sévères : pneumopathie, colite, pancréatite aiguë.
 - On distingue différents types de traitement préventif :
 - chimioprophylactique : valganciclovir *per os* prescrit entre 3 et 6 mois. Les recommandations actuelles suggèrent une chimioprophylaxie en situation D+/R-, ainsi que les receveurs CMV positifs chez lesquels des globulines anti-lymphocytaires ont été utilisées,
 - préemptif : valganciclovir *per os* prescrit dès que la virémie CMV apparaît.
 - Le traitement curatif au stade de maladie à CMV repose sur le valganciclovir *per os* ou le ganciclovir IV pendant 3 semaines avec relais par valganciclovir.

■ **L'infection à *Pneumocystis jirovecii* :**

- Elle se manifeste essentiellement sous la forme d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiant sévère ;
- Elle est moins fréquente grâce au traitement prophylactique systématiquement prescrit chez tous les greffés pour une durée d'au moins 3 à 6 mois : triméthoprime-sulfamétoxazole (Bactrim®) ou en cas d'intolérance, aérosols de pentamidine (Pentacarinat®) ou atoquavone (Wellvone®).

■ **Les infections à virus BK :**

- Asymptomatiques, leur diagnostic repose sur le dépistage systématique du virus BK par PCR dans les urines et surtout dans le sang pendant les deux premières années post-greffe ;
- L'apparition d'une virémie BK prédit en cas de dégradation de la fonction rénale l'existence d'une néphropathie à virus BK qui peut conduire à la perte du greffon ;
- Le diagnostic repose sur la biopsie du greffon rénal qui montre la présence d'inclusions nucléaires dans les cellules tubulaires en microscopie optiques associé à un infiltrat inflammatoire interstitiel. La présence de virions peut être confirmée en immunohistochimie (marquage SV40) ou en immunofluorescence.
- Le traitement consiste dans un premier temps à diminuer l'immunosuppression.

J. Les complications digestives

- La diarrhée constitue un des événements indésirables les plus fréquents chez les sujets transplantés.
- Leurs causes sont multiples :
 - Les causes non-infectieuses :
 - les immunosuppresseurs, parmi lesquels l'acide mycophénolique, le tacrolimus, les inhibiteurs de mTOR sont les plus pourvoyeurs de diarrhée,
 - les effets secondaires digestifs de nombreux médicaments utilisés chez les transplantés (metformine, cimétidine, inhibiteurs de la pompe à protons, antibiotiques...).
 - Les causes infectieuses :
 - les colites post-antibiotiques,
 - les diarrhées infectieuses d'origine bactérienne (*E. coli*, *Campylobacter jejuni*, clostridium difficile, salmonelles, ou pullulation microbienne aspécifique du tube digestif), parasitaires (microsporidie, cryptosporidies) ou virales (norovirus, rotavirus, CMV).

K. Les complications cardio-vasculaires et métaboliques

- La prévalence et l'incidence de la maladie cardio-vasculaire sont **5 fois** plus élevées que dans la population générale du même âge et du même sexe. La maladie cardio-vasculaire (maladie coronaire, maladie cérébro-vasculaire, maladie vasculaire périphérique) est une cause importante de morbidité et la **première cause de mortalité** chez les receveurs d'allogreffe rénale ;
- Le décès de cause cardio-vasculaire est la première cause de **décès avec un greffon fonctionnel** ;
- Aux facteurs de risque classiques (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, obésité) s'ajoutent spécifiquement :
 - la maladie cardio-vasculaire associée à la maladie rénale chronique,
 - l'insuffisance rénale liée à la dysfonction chronique du greffon,
 - les effets indésirables des traitements immunosuppresseurs.
 - Le **diabète de novo post-transplantation** constitue une des principales complications métaboliques survenant après transplantation. On estime son incidence

à 10 à 20 % à 1 an post-transplantation. Il est secondaire à des facteurs liés au receveur (âge plus élevé, sexe masculin, histoire familiale de diabète, surpoids, origine afro-américaine et sud-américaine, l'infection par le VHC...) et à des facteurs liés à la transplantation, en particulier à la nature des immunosuppresseurs (corticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteurs de mTOR). Il est associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire mais aussi à une diminution de la survie des greffons rénaux...

- **L'hypertension artérielle** a une prévalence très élevée, entre 60 % et 85 %. Son étiologie est multifactorielle :
 - hypertension préexistante à la transplantation,
 - immunosuppresseurs : corticostéroïdes, ciclosporine, tacrolimus,
 - néphropathie d'allogreffe,
 - récidive de la néphropathie initiale sur le greffon,
 - sténose de l'artère rénale du greffon,
 - reins natifs ;
- L'HTA a un impact défavorable sur la survie du greffon tant chez les receveurs de reins de donneurs décédés que chez les receveurs de reins de donneurs vivants ;
- **La dyslipidémie** : complication fréquente concernant environ 60 % des greffés, l'hyperlipidémie expose au risque de survenue de maladies cardio-vasculaires.

L. Les complications néoplasiques

- Comparée à celle de la population générale, l'incidence de certains cancers, en particulier les cancers viro-induits, est augmentée par l'immunosuppression chez le patient transplanté :
 - les cancers cutanés (en particulier spinocellulaires) : 50 % de tous les cancers,
 - les lymphomes,
 - les sarcomes de Kaposi ;
 - le risque de cancer cutané augmente avec le type et la durée de l'immunosuppression (azathioprine, inhibiteurs de la calcineurine) et le phototype du patient :
 - 5 % à 5 ans, 15 % à 10 ans, > 30 % à 20 ans.
 - l'incidence des autres cancers est variable : augmentée par rapport à la population générale (rein, vulve, pénis, col utérin) ou comparable (poumon, prostate, colon, corps de l'utérus).
- Une complication particulière : les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation.
 - ce sont des lymphomes malins non-hodgkinien.
 - leur incidence cumulée est d'environ 1 à 2 % à 5 ans après transplantation rénale
 - l'EBV joue un rôle déterminant dans la physiopathologie de ces lymphomes ;
 - plusieurs formes de syndromes lymphoprolifératifs sont décrites selon le caractère poly ou monoclonal et les anomalies cytogénétiques associées depuis les formes bénignes mimant un tableau de mononucléose infectieuse jusqu'aux formes les plus sévères, monoclonales, de localisation extra-ganglionnaires (greffon, cerveau, tube digestif...) ou ganglionnaires (moins fréquentes).
 - le traitement repose sur la baisse ou l'arrêt de l'immunosuppression associée dans les formes les plus sévères au rituximab (lymphomes B) associés à une polychimiothérapie (ex : CHOP).
 - prévention et détection : les patients séronégatifs pour l'EBV (particulièrement les enfants) représentent un groupe à haut risque d'autant plus que le donneur est EBV positif. Chez ces patients, il est recommandé de limiter l'utilisation d'anticorps anti-lymphocytaires déplétants et de monitorer la charge virale EBV au cours de la première année post-transplantation pour éventuellement adapter l'immunosuppression en cas de positivation.

M. La dysfonction chronique du greffon rénal

- Les résultats de survie actuarielle du greffon rénal indiquent 61,4 % de greffon fonctionnel à 10 ans. La dysfonction chronique du greffon est associée au développement d'une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire (FIAT) dont l'origine est multiple et complexe :
 - agressions immunologiques : rejets aigus, rejets chroniques (en particulier humoral), non adhérence au traitement immunosuppresseur ;
 - agressions non immunologiques : récidive de la néphropathie initiale, glomérolopathies de novo, néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, BK virus, HTA, dyslipidémie, diabète, obésité, tabac...
 - Le rejet chronique humoral constitue la principale cause de perte de greffon sur le long terme.

N. Les complications osseuses

- Fréquentes et sous-estimées, elles sont d'origine multi-factorielle, dépistées par ostéodensitométrie osseuse :
 - état du squelette avant la transplantation rénale : ostéodystrophie rénale, ostéomalacie, fibrose osseuse ;
 - corticothérapie au long cours et nombre de traitements anti-rejet par des bolus de corticoïdes ;
 - hyperparathyroïdie persistante, dite tertiaire (hypercalcémie, augmentation de la PTH) ;

Fiche flash

1. ÉPIDÉMIOLOGIE ET RÉSULTATS DE LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

- ❑ 6 105 transplantations d'organes en 2017 (pour 23 828 candidats à la greffe dans l'année 2017)
- ❑ Survie actuarielle à 10 ans :
 - rein (donneur décédé): survie patient 78,9 %, greffon 61,4 % ;
 - rein (donneur vivant): survie patient 90,6 %, greffon 76,3 % ;
 - foie : survie patient 62 % ; greffon 58 %.
 - cœur : survie patient 55 % ; greffon 54,3 %.

2. ASPECTS ÉTHIQUES DES TRANSPLANTATIONS D'ORGANES SOLIDES

- ❑ 3 grands principes éthiques inscrits dans la loi de bioéthique :
 - le consentement présumé;
 - la gratuité du don;
 - l'anonymat entre le donneur et le receveur ;

3. ASPECTS LÉGAUX

a. Prélèvement chez un donneur décédé

- ❑ Diagnostic rigoureux de mort encéphalique (clinique, EEG, angiographie cérébrale).
- ❑ Règles de sécurité sanitaire : évaluation du risque de transmission d'une maladie infectieuse, traçabilité.

b. Prélèvement chez un donneur vivant (organes concernés : rein, foie,)

- ❑ Sujet majeur informé et consentant.
- ❑ Consentement vérifié par : Comité Donneurs vivants ; Président du Tribunal de grande Instance.
- ❑ Personne concernée : apparenté (famille élargie), conjoint, toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans avec le receveur, toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur ; don croisé.

4. L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

- ❑ Gestion de la liste des patients inscrits sur la liste d'attente de greffe, répartition et attribution des greffons selon un score national, régional et local.

5. BASES IMMUNOLOGIQUES DU REJET D'ALLOGREFFE

- ❑ Deux acteurs principaux :
 - chez le donneur : Complexe Majeur d'Histocompatibilité à la surface des cellules du greffon ;
 - chez le receveur : **lymphocytes T** (rôle majeur dans le rejet cellulaire au cours duquel les lymphocytes T activés infiltrent le greffon et attaquent l'épithélium tubulaire) ; **lymphocytes B** (rôle majeur dans le rejet humorale où les anticorps anti-HLA ciblent l'endothélium des capillaires péri-tubulaires et glomérulaires).
- ❑ Le **test du cross match** est nécessaire avant toute transplantation rénale.

6. PRINCIPES DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

- Cibles : activation et prolifération lymphocytaire :
 - déplétion des lymphocytes T circulants (Ac anti-lymphocytaires) ;
 - inhibition du 1er signal d'engagement du récepteur T (ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes) ;
 - inhibition du deuxième signal (bélatacept) ;
 - inhibition du troisième signal :
 - inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur (basiliximab)
 - inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus)
 - inhibition de la prolifération cellulaire (acide mycophénolique, azathioprine) ;
 - nécessité d'un traitement d'induction et d'un traitement d'entretien qui associe deux à trois immunosuppresseurs de classe différente.

7. COMPLICATIONS DE LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

- La plupart sont communes à tous les transplantés
 - complications immunologiques : rejet cellulaire, rejet humorale ;
 - complications médicamenteuses : néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine ;
 - complications infectieuses :
 - bactériennes (germes communautaires, atypiques, ou opportunistes)
 - virales (CMV, BK virus en transplantation rénale, diarrhée à norovirus) ;
 - parasitaires (pneumocystose)
 - complications néoplasiques (cutané le plus fréquent) ;
 - complications cardio-vasculaires : première cause de décès avec greffon fonctionnel.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Bases immunologiques du rejet d'allogreffe

- ▶ En transplantation d'organes, les molécules étrangères (non-soi) du **complexe majeur d'histocompatibilité** (CMH) du donneur exprimé à la surface des cellules du greffon sont la principale cible du système immunitaire. Les lymphocytes T (LT) du receveur jouent un rôle majeur dans cette réaction allogénique qui est à la base du rejet aigu à médiation lymphocytaire T qui est le plus fréquent,
- ▶ La reconnaissance de l'alloantigène se fait entre le récepteur du LT (TCR) et les molécules du CMH. Cette interaction transmet un **premier signal d'activation lymphocytaire** qui ne suffit pas à lui seul pour activer totalement la cellule. Il faut un **deuxième signal, dit de co-stimulation** pour obtenir une activation complète (cf. figure 1).
- ▶ L'action conjointe des signaux 1 et 2 aboutit à la production par le lymphocyte T activé de cytokines, dont l'IL-2. L'IL-2, par une action paracrine mais également autocrine en se fixant sur le récepteur de l'IL-2 présent à la surface du LT, délivre un troisième signal de prolifération cellulaire. Ce troisième signal passe par la voie intracellulaire mTOR (mammalian target of rapamycine) qui fait entrer le LT en phase de prolifération cellulaire qui requiert la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

Action des immunosuppresseurs

- ▶ La déplétion des LT peut être obtenue par des anticorps polyclonaux (Thymoglobuline®, ATG®).
- ▶ Le signal 1 est bloqué par les inhibiteurs de la calcineurine, la ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUM®) et le tacrolimus (PROGRAF®, ADOPORT®, ADVAGRAF®, ENVARSUS®).
- ▶ Le blocage du signal 2 de co-stimulation est possible avec une molécule récemment mise sur le marché, le bélatacept (NULOJIX®).
- ▶ Le signal 3 d'activation de la prolifération est bloqué par l'anticorps anti-CD25 basiliximab (SIMULECT®), les molécules inhibitrices de mTOR, le sirolimus (RAPAMUNE®) et l'éverolimus (CERTICAN®) et les anti-métabolites, l'acide mycophénolique (CELLCEPT®, MYFORTIC®) et l'azathioprine (IMUREL®).

Mécanismes de la réponse allo-immune. Reconnaissance de l'alloantigène (Figure 1)

- ▶ Schématiquement, la reconnaissance de l'antigène du donneur est directe (le lymphocyte T du receveur reconnaît directement le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) d'une cellule du donneur) ou indirecte (un peptide antigénique du complexe CMH du donneur est présenté par le complexe CMH du receveur au lymphocyte T du receveur). C'est le premier signal (interaction CMH/TCR), qui n'active les lymphocytes T que si les molécules de co-stimulation entrent en contact (signal 2, interaction CD80/CD86 avec CD28). La calcineurine est alors activée et déphosphoryle le facteur transcriptionnel NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells) qui sera alors transloqué dans le noyau. NFAT se fixe alors sur des éléments de réponse de l'ADN et induit la transcription de gènes impliqués dans l'activation et la prolifération lymphocytaire, en particulier l'IL2. L'IL2 sera secrétée et pourra activer son récepteur à la surface du LT. L'activation du récepteur de l'IL2 délivre à la cellule un signal de prolifération (troisième signal) qui, par l'intermédiaire de mTOR, conduit à l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire et la prolifération clonale des lymphocytes T. La cellule utilise des bases puriques et pyrimidiques pour proliférer.

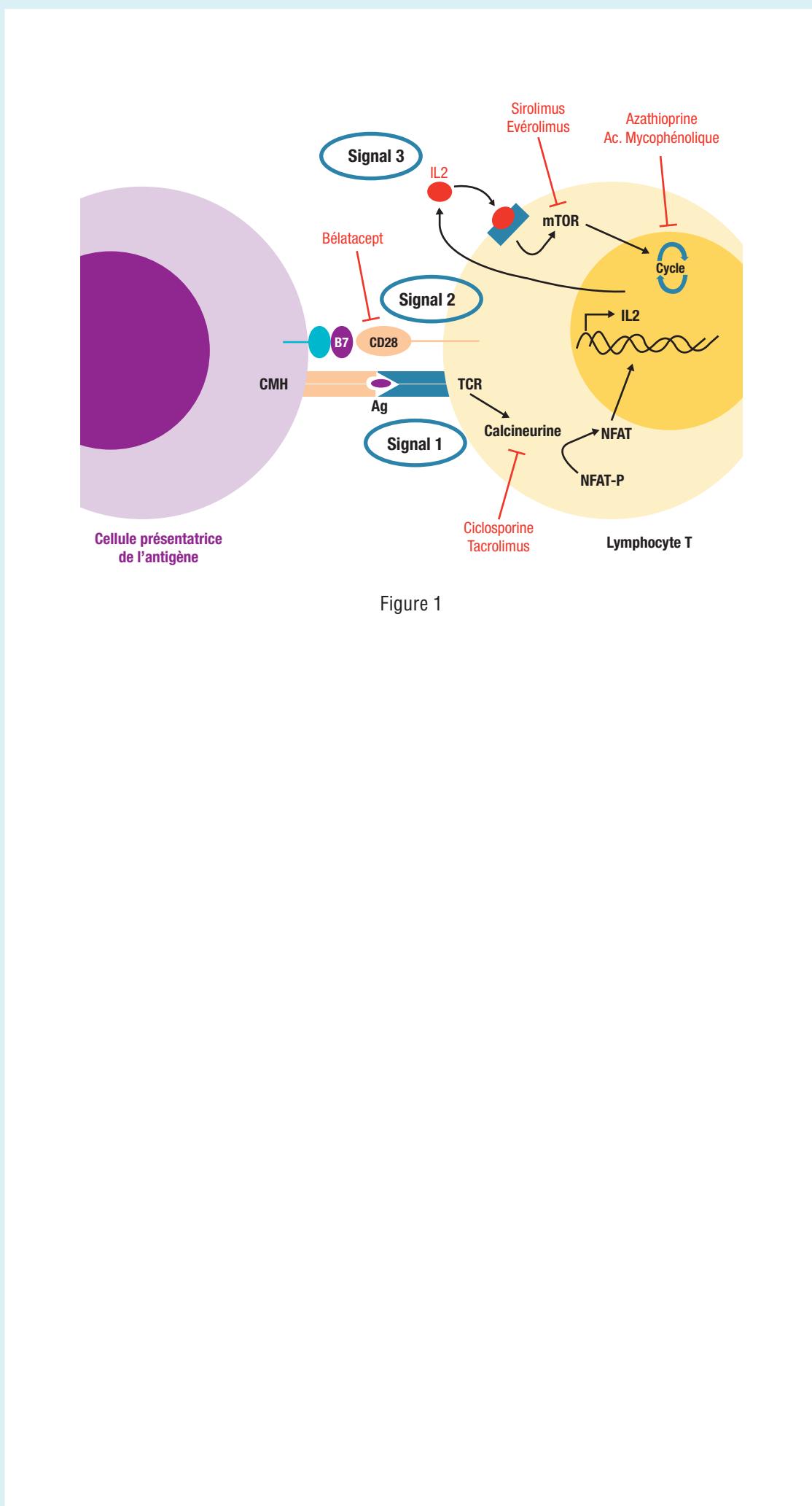


Figure 1

TRANSPLANTATION D'ORGANES – ITEM 197

- **Q1.** Parmi les propositions suivantes, quelles sont les conditions requises pour effectuer un prélèvement d'organes sur une personne en état de mort encéphalique ?
- A. Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée
 - B. Absence de tous les réflexes du tronc cérébral
 - C. Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie
 - D. Un électroencéphalogramme nul et aréactif enregistré pendant 30 min à 12 h d'intervalle
 - E. Nécessité de l'autorisation des proches pour le prélèvement
- **Q2.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
- A. Le taux d'opposition au don d'organes est estimé actuellement en France à 45 %
 - B. Il est possible de prélever un donneur décédé après arrêt cardiaque
 - C. La mort encéphalique représente 10 % de tous les décès
 - D. L'âge limite pour prélever un donneur en état de mort encéphalique est de 60 ans
 - E. En cas de transplantation à donneur vivant, le conjoint de sa mère peut être donneur potentiel
- **Q3.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
- A. Les immunosuppresseurs ont pour principales cibles l'activation et la prolifération lymphocytaire T
 - B. Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus) sont des inhibiteurs de l'activation lymphocytaire
 - C. Les globulines anti-lymphocytes induisent une lymphopénie profonde et durable
 - D. Les macrolides diminuent la concentration plasmatique de la ciclosporine
 - E. Le jus de pamplemousse augmente la concentration plasmatique du tacrolimus
- **Q4.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
- A. Le test du cross match est obligatoire avant toute transplantation rénale
 - B. L'immunisation anti-HLA du patient candidat à une greffe est un facteur de risque majeur de rejet en post-transplantation
 - C. Le test du cross match consiste à mettre en présence les lymphocytes du donneur et le sérum du receveur
 - D. Le test du cross match consiste à mettre en présence le sérum du donneur et les lymphocytes du receveur
 - E. Pour les transplantations rénales à partir de donneur vivant, donneur et receveur doivent avoir le même groupe sanguin
- **Q5.** Parmi les propositions suivantes, la (les) quelle(s) est (sont) exacte(s) ?
- A. L'infection à cytomégalovirus (CMV) peut être transmise par le greffon
 - B. le risque d'infection à CMV après transplantation est plus élevé quand le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif
 - C. Une chimioprophylaxie est toujours proposée en situation d'un donneur CMV négatif et d'un receveur CMV positif
 - D. L'infection à BK virus peut être responsable de la perte du greffon rénal
 - E. Le Tacrolimus peut provoquer une diarrhée amicrobienne

SYNTÈSE: LA CLASSIFICATION DES NÉPHROPATHIES

Le mode de classification le plus répandu est anatomo-clinique

Il utilise comme fil conducteur **la lésion initiale et prédominante** de l'un des quatre éléments du parenchyme rénal :

- le glomérule;
- les tubules;
- le tissu interstitiel;
- les vaisseaux.

On distingue donc :

- les néphropathies **glomérulaires**;
- les néphropathies **tubulaires**;
- les néphropathies **interstitielles**;
- les néphropathies **vasculaires**.

Suivant la vitesse et la durée d'évolution de la maladie rénale, on distingue les néphropathies **aiguës** des néphropathies **chroniques**.

Avec le temps, les néphropathies tubulaires chroniques s'accompagnent toujours d'un retentissement interstitiel et les néphropathies interstitielles chroniques s'accompagnent toujours d'un retentissement tubulaire. On les a donc regroupées sous le nom de néphropathies **tubulo-interstitielles chroniques**.

On distingue donc :

- les néphropathies glomérulaires (aiguës et chroniques);
- les néphropathies tubulaires aiguës;
- les néphropathies interstitielles aiguës;
- les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques;
- les néphropathies vasculaires (aiguës ou chroniques).

DÉFINITION DES NÉPHROPATHIES

A. Les néphropathies glomérulaires

- Elles peuvent être classées selon leur caractère aigu ou chronique (cf. tableau 1). Elles peuvent aussi être classées selon leur caractère primitif ou secondaire (cf. chapitres 8, 10, 11, 12 et 13).

B. Les néphropathies tubulaires aiguës

- L'atteinte prédominante est la **nécrose des cellules tubulaires** ± associée à un œdème interstitiel et à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes).

C. Les néphropathies interstitielles aiguës

- Il y a atteinte prédominante de l'interstitium avec un œdème interstitiel et surtout une **infiltration cellulaire interstitielle** (leucocytes) ± associée à de la nécrose tubulaire.

D. Les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques

- L'atteinte de l'interstitium se caractérise par la présence d'une **fibrose interstitielle** et d'une atrophie tubulaire, ± associées à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes).

E. Les néphropathies vasculaires (cf. chapitre 18).

Tableau 1: Classification des néphropathies

	Aiguës	Chroniques
• Néphropathies glomérulaires	<ul style="list-style-type: none"> GNA post-infectieuse GNRP Néphropathies lupiques 	<ul style="list-style-type: none"> Néphrose lipoïdique (LGM) HSF GEM GNMP Néphropathie à IgA Néphropathie diabétique Amylose (AA et AL) Syndrome d'Alport
• Néphropathies tubulo-interstitielles	<ul style="list-style-type: none"> Nécrose tubulaire aiguë Tubulopathie myélomateuse Néphropathies interstitielles aiguës 	• Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques
• Néphropathies vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> Néphroangiosclérose maligne Microangiopathie thrombotique Thrombose aiguë (PAN, syndrome des anti-phospholipides) Maladies des embolies de cristaux de cholestérol Crise sclérodermique 	<ul style="list-style-type: none"> Néphroangiosclérose bénigne Néphropathies ischémiques Sclérodermie

GNA = gloméronéphrite aiguë,

GNRP = gloméronéphrite rapidement progressive,

LGM = lésion glomérulaire minime,

HSF = hyalinose segmentaire et focale,

GEM = gloméronéphrite extra-membraneuse,

GNMP = gloméronéphrite membrano-proliférative,

PAN = périartérite noueuse.

QRM SUPPLÉMENTAIRES : CHAPITRE 13 (ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE)

- ▶ **Q1.** Les formules MDRD et CKD-EPI:
 - A. Nécessitent le poids du patient
 - B. Estiment directement le DFG indexé sur la surface corporelle
 - C. Sont utilisées chez l'enfant
 - D. Ne doivent pas être utilisées au cours de la grossesse
 - E. Restent valides en cas de dénutrition
- ▶ **Q2.** Une hypocalcémie sévère peut être observée au cours de certaines insuffisances rénales aiguës. Laquelle ou lesquelles ?
 - A. Tubulopathie myélomateuse
 - B. Rhabdomyolyse
 - C. Insuffisance rénale aiguë induite par les produits de contraste iodés
 - D. Lyse tumorale
 - E. Surdosage en aminosides
- ▶ **Q3.** Devant une élévation rapide de la créatininémie, quel(s) est(sont) le(s) argument(s) en faveur d'insuffisance rénale aiguë glomérulaire ?
 - A. Rapport U/P urée > 10
 - B. Protéinurie majoritairement composée d'albumine
 - C. Hématurie microscopique
 - D. Leucocyturie aseptique
 - E. Anémie hémolytique mécanique
- ▶ **Q4.** Lors du diagnostic d'une insuffisance rénale chronique :
 - A. La recherche d'une étiologie est inutile car les lésions rénales sont non réversibles
 - B. La réalisation d'une échographie rénale est recommandée
 - C. L'échographie vésico-prostatique a peu d'intérêt dans ce contexte chronique
 - D. La réalisation d'une électrophorèse des protéines plasmatiques est recommandée
 - E. La réalisation d'un dosage d'HbA1c est recommandée
- ▶ **Q5.** Une insuffisance rénale chronique peut être secondaire à la prise au long cours de :
 - A. Paracétamol
 - B. Ciclosporine
 - C. Digitaline
 - D. Lithium
 - E. Antiviraux contenant du ténofovir
- ▶ **Q6.** Un homme de 55 ans est pris en charge pour une insuffisance rénale chronique au stade 4. Il présente depuis 5 ans une hypertension artérielle traitée, une hématurie microscopique et une protéinurie dont le taux est de 2 g/g de créatinine urinaire faite principalement d'albumine. Quelle (s) est (sont) la (les) cause(s) possible(s) de la maladie rénale ?
 - A. Une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA
 - B. Une néphroangiosclérose bénigne
 - C. Une glomérulonéphrite extramembraneuse
 - D. Une polykystose hépatorénale
 - E. Une néphropathie interstitielle chronique

RÉPONSES DES QRM

- ▶ **Chap 1.** Éléments de physiologie rénale
 - C1-QRM1 :** A, B, D
 - C1-QRM2 :** A, C, E
 - C1-QRM3 :** A, C, D, E
 - C1-QRM4 :** B, C, D
 - C1-QRM5 :** A, D
- ▶ **Chap 2.** Anomalies du bilan de l'eau et du sodium – Item 265
 - C2-QRM1 :** A, B, D
 - C2-QRM2 :** A, B, C
 - C2-QRM3 :** B, D, E
 - C2-QRM4 :** C, D
 - C2-QRM5 :** C, D, E
- ▶ **Chap 3.** Anomalies du bilan du potassium – Item 265
 - C3-QRM 1 :** D, E
 - C3-QRM2 :** A, C, E
 - C3-QRM2 :** B
 - C3-QRM4 :** B, C, D, E
 - C3-QRM5 :** A, B, C, D
- ▶ **Chap 4.** Diurétiques – Item 264
 - C4-QRM1 :** A, C, E
 - C4-QRM2 :** B, C, D
 - C4-QRM3 :** A, C, E
 - C4-QRM4 :** A, B, C, D
 - C4-QRM5 :** A
- ▶ **Chap 5.** Désordres de l'équilibre acide-base – Item 265
 - C5-QRM1 :** B, C
 - C5-QRM2 :** B, C
 - C5-QRM3 :** A, B, D
 - C5-QRM4 :** A, B
 - C5-QRM5 :** C, D
- ▶ **Chap 6.** Hypercalcémie - hypocalcémie – Items 266 et 265
 - C6-QRM1 :** A, B, D
 - C6-QRM2 :** A, B, D
 - C6-QRM3 :** B
 - C6-QRM4 :** C, D
 - C6-QRM5 :** B, E

- ▶ **Chap 7.** Hématurie – Item 257
 - C7-QRM1 :** A, C
 - C7-QRM2 :** A, B, C, D, E
 - C7-QRM3 :** A, D, E
 - C7-QRM4 :** A, C, E
 - C7-QRM5 :** A, D
- ▶ **Chap 8.** Protéinurie et syndromes néphrotiques – Item 256
 - C8-QRM1 :** A, E
 - C8-QRM2 :** C, D
 - C8-QRM3 :** A, C, D, E
 - C8-QRM4 :** C, D
 - C8-QRM5 :** A, C, D
- ▶ **Chap 9.** Syndromes œdémateux – Item 254
 - C9-QRM1 :** A, B, D
 - C9-QRM2 :** B, C, E
 - C9-QRM3 :** A, B, D, E
 - C9-QRM4 :** A, C, E
 - C9-QRM5 :** A, C, D
- ▶ **Chap 10.** Néphropathies glomérulaires – Item 258
 - C10-QRM1 :** C, E
 - C10-QRM2 :** B, E
 - C10-QRM3 :** B, D
 - C10-QRM4 :** B, D
 - C10-QRM5 :** A, C, E
 - C10-QRM6 :** B, C, D
- ▶ **Chap 11.** Néphropathies diabétiques – Item 245
 - C11-QRM1 :** A, B, D
 - C11-QRM2 :** B, E
 - C11-QRM3 :** A, C
 - C11-QRM4 :** B, D
 - C11-QRM5 :** A, B
- ▶ **Chap 12.** Lupus érythémateux disséminé – Item 190
 - C12-QRM1 :** A, B
 - C12-QRM2 :** A, D, E
 - C12-QRM3 :** B, C, E
 - C12-QRM4 :** C
 - C12-QRM5 :** A, B, C, D

- ▶ **Chap 13.** Élévation de la créatininémie – Item 255
 - C13-QRM1 :** B, C, E
 - C13-QRM2 :** A, B, D
 - C13-QRM3 :** A, B, C, E
 - C13-QRM4 :** D, E
 - C13-QRM5 :** B, C
- ▶ **Chap 14.** Insuffisance rénale aiguë – Item 343
 - C14-QRM1 :** A, E
 - C14-QRM2 :** B, E
 - C14-QRM3 :** B, C
 - C14-QRM4 :** B, C, D
 - C14-QRM5 :** A, B
- ▶ **Chap 15.** Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques
Item 261
 - C15-QRM1 :** C, E
 - C15-QRM2 :** C, D, E
 - C15-QRM3 :** C
 - C15-QRM4 :** A, C, E
 - C15-QRM5 :** A
 - C15-QRM6 :** A, B, C, E
- ▶ **Chap 16.** Atteintes rénales du myélome et amylose AL – Items 317 et 217
 - C16-QRM1 :** A, D
 - C16-QRM2 :** C, E
 - C16-QRM3 :** A, D, E
 - C16-QRM4 :** A, C, D, E
 - C16-QRM5 :** A, C, D
- ▶ **Chap 17.** Polykystose rénale – Item 263
 - C17-QRM1 :** B, C
 - C17-QRM2 :** A, C, E
 - C17-QRM3 :** A, B, D, E
 - C17-QRM4 :** B, C, D
 - C17-QRM5 :** A, E
- ▶ **Chap 18.** Néphropathies vasculaires – Item 260
 - C18-QRM1 :** A, B, C
 - C18-QRM2 :** A, D, E
 - C18-QRM3 :** A, B, D, E
 - C18-QRM4 :** B, C, D
 - C18-QRM5 :** B, D, E

- ▶ **Chap 19.** HTA de l'adulte – Item 221
 - C19-QRM1 :** B, D, E
 - C19-QRM2 :** B, C
 - C19-QRM3 :** B, C
 - C19-QRM4 :** D
 - C19-QRM5 :** A, B, D
 - C19-QRM6 :** E
 - C19-QRM7 :** C
 - C19-QRM8 :** V A, B, C

- ▶ **Chap 20.** Complications vasculo-rénales de la grossesse
Item 22, 23 et 339
 - C20-QRM1 :** A, B, C, D, E
 - C20-QRM2 :** B, C, E
 - C20-QRM3 :** B, D
 - C20-QRM4 :** A, D, E
 - C20-QRM5 :** B, C, D

- ▶ **Chap 21.** Infections urinaires de l'adulte et de l'enfant – Item 157
 - C21-QRM1 :** C, D
 - C21-QRM2 :** A, B, D
 - C21-QRM3 :** B, C
 - C21-QRM4 :** A, C, E
 - C21-QRM5 :** A, C, D

- ▶ **Chap 22.** Lithiase urinaire – Item 262
 - C22-QRM1 :** B
 - C22-QRM2 :** A, D, E
 - C22-QRM3 :** A, B, C, D
 - C22-QRM4 :** B, C, E
 - C22-QRM5 :** B, C, D

- ▶ **Chap 23.** Rein du sujet âgé – Items 119 et 126
 - C23-QRM1 :** C, D
 - C23-QRM2 :** C
 - C23-QRM3 :** B, D
 - C23-QRM4 :** A, C, D
 - C23-QRM5 :** A, C

- ▶ **Chap 24.** Iatrogénie en néphrologie. Diagnostic et prévention
Items 318 et 326
 - C24-QRM1 :** A, B, D
 - C24-QRM2 :** C, E
 - C24-QRM3 :** A, B, D
 - C24-QRM4 :** A, B
 - C24-QRM5 :** B, D

▶ **Chap 25.** Néphropathies interstitielles chroniques – Item 259

- C25-QRM1 :** C, E
C25-QRM2 : B, C, E
C25-QRM3 : B, E
C25-QRM4 : A, C, D
C25-QRM5 : B, E

▶ **Chap 26.** Transplantation d'organes – Item 197

- C26-QRM1 :** A, B, C
C26-QRM2 : B, E
C26-QRM3 : A, C, E
C26-QRM4 : A, B, C
C26-QRM5 : A, B, D, E

▶ **QRM supplémentaires : Chapitre 13 (Élévation de la créatininémie)**

- C13-QRM1 :** B, D
C13-QRM2 : B, D
C13-QRM3 : B, C
C13-QRM4 : B, D
C13-QRM5 : B, D, E