

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

ENDOCRINOLOGIE MÉTABOLISME

Adénomes hypophysaires

II-220

Dr Gérard RAVEROT
Ancien Interne des Hôpitaux

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Adénomes hypophysaires

Objectifs :

- Diagnostiquer un adénome hypophysaire.

INTRODUCTION

- Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs presque toujours bénignes, développées à partir des cellules de l'antéhypophyse.
- Ils représentent 10 % des tumeurs cérébrales.
- On distingue différents sous-types d'adénomes en fonction de la nature des cellules concernées :
 - À prolactine (ou prolactinome), le plus fréquent.
 - À GH (ou somatotrope).
 - À ACTH (ou corticotrope).
 - À TSH (ou thyrotrope).
 - À FSH et/ou LH et/ou sous-unité α (gonadotrope).
- Plusieurs sécrétions peuvent être associées au sein d'un même adénome (mixte). Ils peuvent être non fonctionnels (sans hypersécrétion plasmatique associée) : leur typage est alors fait par l'analyse immunocytochimique du tissu adénomateux.
- On parle de microadénome si le diamètre tumoral est inférieur à 10 mm. Au-delà, il s'agit d'un macroadénome, de degré d'extension variable.
- Les manifestations cliniques de ces tumeurs peuvent être en rapport avec la sécrétion hormonale adénomateuse ou la conséquence du développement tumoral. Les anomalies endocriniennes possibles sont une hypersécrétion hormonale et/ou une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète.

RAPPELS D'ANATOMIE FONCTIONNELLE

- L'hypophyse est située dans la cavité osseuse de la selle turcique, sous le 3^e ventricule, auquel elle est reliée par la tige pituitaire. Elle est entourée par la dure-mère qui tapisse les parois osseuses de la selle turcique et limitée en haut par le diaphragme sellaire.
 - En cas d'adénome invasif, l'extension peut se faire :
 - Vers le haut, au travers du diaphragme sellaire, vers le chiasma optique.
 - Vers le bas, au travers du plancher sellaire, vers le sinus sphénoïdal.
 - Latéralement, vers les sinus caverneux.
- L'hypophyse est composée de deux parties :

1. La neurohypophyse (ou posthypophyse)

- Elle est constituée par les terminaisons axonales de neurones de l'hypothalamus antérieur synthétisant des neuro-hormones (en particulier la vasopressine, ou ADH, et l'ocytocine) qui sont stockées puis libérées à ce niveau.
- Les axones de ces neurones cheminent dans la tige pituitaire.
- La posthypophyse n'a donc pas une structure glandulaire.

2. L'antéhypophyse, dont la structure est celle d'une glande endocrine

- L'épithélium glandulaire qui la compose est organisé en cordons constitués de 5 types cellulaires différents :
 - cellules lactotropes, où est synthétisée et sécrétée la prolactine,
 - somatotropes pour l'hormone de croissance (GH),
 - gonadotropes pour les gonadotrophines (FSH et LH),
 - corticotropes pour l'ACTH et
 - thyrotropes pour la TSH.
- La sécrétion de ces 6 hormones hypophysaires est sous le contrôle de facteurs hypothalamiques stimulants ou inhibiteurs (cf. tableau n° 1).
- Ces facteurs (ou neurohormones) sont synthétisés dans les neurones de l'hypothalamus médian, dont les terminaisons axonales se situent à la base de la tige pituitaire, au contact d'un réseau capillaire appartenant au système porte hypothalamo-hypophysaire, système vasculaire spécifique constituant le lien entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse.
- Les hormones synthétisées par l'hypophyse sont déversées dans les sinus veineux par l'intermédiaire des veines hypophysaires et gagnent la circulation générale pour atteindre leurs organes cibles. C'est ce système d'organisation fonctionnelle à plusieurs niveaux que l'on appelle axe (lactotrope, somatotrope...).
- C'est aux dépens de l'antéhypophyse que se forment les adénomes : leur type est fonction du ou des types cellulaires à l'origine du développement tumoral.
(Tableau ci-dessous)

Hormone hypophysaire	Facteur hypothalamique stimulant	Facteur hypothalamique inhibiteur
Prolactine	(TRH)	Dopamine
GH	GHRH	Somatostatine
LH - FSH	GnRH	–
ACTH	CRH	–
TSH	TRH	–

DIAGNOSTIC

A/CLINIQUE

L'existence d'un adénome hypophysaire peut se traduire par 3 types de symptômes :

1. Symptômes spécifiques

En rapport avec le type d'hormone sécrétée en excès (détaillés après).

2. Symptômes communs

- Conséquences du développement tumoral locorégional.
- **Le syndrome tumoral** : signes visuels et neurologiques par compression des structures cérébrales voisines :

Axe exploré	Dosages utiles pour la mise en évidence d'un déficit
Gonadotrope	<ul style="list-style-type: none"> - Testostéronémie (homme)/estradiolémie (femme) - FSH, LH de base (et après injection de GnRH)
Corticotrope	<ul style="list-style-type: none"> - Cortisol libre urinaire/24 heures - Test au synacthène immédiat (faux négatifs) - Hypoglycémie insulinique - Test à la métopyrone (éventuellement ; moins utilisé)
Thyréotrope	<ul style="list-style-type: none"> - T4 libre - TSH de base (et après injection de TRH)
Somatotrope	<ul style="list-style-type: none"> - GH après stimulation (hypoglycémie insulinique ; GnRH...)

- Céphalées : sans rapport direct avec la taille de l'adénome, le plus souvent frontales ou bitemporales.
- Baisse de l'acuité visuelle.
- Amputation du champ visuel par compression du chiasma optique (expansion suprasellaire) ; réalisant typiquement une hémianopsie bitemporale, ou, moins complètement, une quadransopsie ou encoche temporale supérieure, ou encore une exclusion de la tache aveugle. L'évolution spontanée peut se faire vers la cécité.
- Paralysie oculomotrice responsable de diplopie, et atteinte du trijumeau en rapport avec un envahissement du sinus caverneux.
- Exceptionnellement, signes d'hypertension intracrânienne, dans le cas de volumineux adénomes invasifs.
- **Signes d'insuffisance antéhypophysaire** (partielle ou complète) par atteinte des cellules hypophysaires adjacentes ou compression de la tige par les macroadénomes.
 - Insuffisance gonadotrope :
 - * Chez l'homme : impuissance, dépilation, infertilité.
 - * Chez la femme : oligospanioménorrhée, aménorrhée, infertilité.
 - Insuffisance corticotrope : fatigue, hypotension artérielle.
 - Insuffisance thyroïdienne : ralentissement psychomoteur, frilosité.
 - Insuffisance somatotrope : retard de croissance chez l'enfant.

3. Incidétolome hypophysaire

Découverte fortuite lors d'un examen d'imagerie pour une autre raison.

B/EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. Exploration fonctionnelle

a) Diagnostic de l'hypersécrétion hormonale :

Elle est fonction de l'orientation clinique et propre à chaque type d'adénome (détaillée après).

b) Recherche d'un déficit des autres axes

hypophysaires

- Même en l'absence de signes cliniques évocateurs.
- Constitue une évaluation de base avant toute thérapeutique.

2. Explorations morphologiques

a) Imagerie hypophysaire

- Les radiographies et tomographies de la selle turcique sont devenues inutiles dans le dia-

gnostic des adénomes hypophysaires depuis l'apparition du scanner et de l'IRM. Signalons néanmoins les cas de diagnostic fortuit de macroadénomes hypophysaires devant des signes osseux indirects visualisés sur une radio de crâne ou de sinus demandée pour un autre motif (augmentation de volume, érosion de la selle turcique).

– **LIRM** : c'est l'examen le plus sensible (petites lésions) et le plus précis pour l'extension des grosses tumeurs. Il comprend des coupes sagittales (Fig. 2) et frontales (Fig. 1), en pondération T1 avant et après injection de gadolinium (et éventuellement T2), avec au mieux des séquences dynamiques initiales :

* Microadénome (Fig. 3): détectable à partir de 3 mm :

- Signe direct : après injection de gadolinium, hyposignal localisé au sein de l'hypophyse saine, elle-même rehaussée par le produit de contraste.

Attention ! Ce type d'image peut être présent en l'absence de sécrétion pathologique (incidentalome, dont la fréquence serait de 10 %) et ne doit s'interpréter qu'en présence de données cliniques et biologiques.

- Déviation de la tige pituitaire vers le côté opposé.
- Asymétrie hypophysaire.
- Bombement localisé du diaphragme sellaire.

* Macroadénome (Fig. 4) : l'apport de l'imagerie dans ce cas n'est pas tant le diagnostic positif (évident) mais le bilan d'extension de la lésion :

■ Signe direct :

* spontanément : aspect variable, éventuellement hétérogène ; zones en hypersignal évocatrices d'hémorragie ; zones en hyposignal en cas de nécrose.

* hypersignal après injection de gadolinium le plus souvent.

■ Extension : elle conditionne le pronostic et la stratégie thérapeutique :

* vers le haut : risque de compression chiasmatique, envahissement de la citerne opto-chiasmatique.

* vers le bas : dans le sinus sphénoïdal après effraction du plancher sellaire.

* latéralement : dans les sinus caverneux, dont l'envahissement est souvent difficile à affirmer.

– **Le scanner** : il peut remplacer l'IRM quand il est seul disponible, mais il est moins sensible que l'IRM :

* Microadénome : signes de même nature qu'en IRM mais moins visibles.

* Macroadénome :

■ Les zones hémorragiques intratumorales ne sont pas visualisées.

■ Extension :

* moins performant que l'IRM.

* visualisation directe des destructions osseuses (invisibles sur l'IRM).

– Diagnostic différentiel :

* Hyperplasie hypophysaire simple : modérée, parfaitement régulière :

■ physiologique : puberté, grossesse, ménopause.

■ déficit prolongé d'une glande cible.

■ métastases.

* Hypophysites lymphocytaires.

* Granulomatoses hypophysaires.

* Tumeurs non hypophysaires.

■ crano-pharyngiomes.

■ gliomes du chiasma.

■ méningiomes parasellaires.

■ anévrisme de la carotide interne.

■ métastases.

b) Bilan ophtalmologique

– Acuité visuelle.

- Étude du champ visuel (Goldman).
- Examen du fond d'œil.

C/IMMUNOCYTOCHIMIE

Lorsqu'un traitement chirurgical a été entrepris, l'administration, sur le tissu adénomateux, d'anticorps marqués, dirigés contre les différentes hormones hypophysaires permet le typage précis de l'adénome.

ADÉNOMES À PROLACTINE

- C'est le plus fréquent des adénomes hypophysaires (30 %).
- C'est une des causes principales d'hyperprolactinémie.
- Chez la femme, il s'agit le plus souvent de micro-adénomes contrairement à l'homme chez qui les macro-adénomes prédominent.

A/CLINIQUE

Les signes d'appel sont le plus souvent les conséquences de l'hyperprolactinémie, beaucoup plus rarement en rapport avec le syndrome tumoral.

1. Signes en rapport avec l'hyperprolactinémie

a) Hypogonadisme par inhibition gonadotrope

- L'hyperprolactinémie est responsable d'une inhibition de la sécrétion hypothalamique de GnRH entraînant une abolition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, d'où un défaut de stimulation gonadique.
- Cet hypogonadisme se manifeste :
 - * Chez la femme :
 - Par une aménorrhée : le plus souvent secondaire ; ou anomalies plus discrètes : oligospanio-ménorrhée, cycles conservés mais anovulatoires, avec infertilité primaire ou secondaire.
 - Associée aux signes d'hypoestrogénie : fatigue, sécheresse vaginale, baisse de la libido.
 - * Chez l'homme :
 - Par une baisse de la libido, une impuissance, une infertilité, une diminution du volume testiculaire.
 - * Chez l'enfant : impubérisme.

b) Galactorrhée

- Spontanée ou provoquée par stimulation directe de la glande mammaire ; uni- ou bilatérale. Elle est très rare chez l'homme, et non spécifique chez la femme (chez qui la majorité des galactorrhées sont à prolactinémie normale).
- L'association de ces deux types de signes réalise chez la femme le classique syndrome aménorrhée-galactorrhée.

2. Recherche de signes cliniques d'acromégalie dans le cadre d'un adénome mixte

3. Signes d'insuffisance antéhypophysaire (QS)

4. Syndrome tumoral (QS)

- Évocateur d'un macroprolactinome.
- Rarement révélateur chez la femme, plus fréquemment chez l'homme.

B/EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

1. Diagnostic positif

a) Prolactinémie de base :

- Anormale au-delà de 20 ng/ml.
- Une élévation modérée peut être observée sous l'effet du stress (on peut conseiller 2 dosages consécutifs à 15 minutes d'intervalle avec cathéter laissé en place pour éviter le stress lié à la douleur).
- Un taux > à 200 ng/ml est très évocateur d'un prolactinome.
- Le taux de prolactine est corrélé de manière positive à la taille tumorale, il est donc d'autant plus élevé que la tumeur est volumineuse.

b) Test de stimulation :

- Par la TRH ou par des antidopaminergiques (exemple : test au Primpéran).
- La réponse est considérée normale si la prolactinémie s'élève au moins au double de sa valeur basale.
- Classiquement, une réponse insuffisante est en faveur de l'origine adénomateuse de l'hyperprolactinémie.
- En fait, il semble que tous les types de réponses peuvent être observés dans toutes les causes d'hyperprolactinémie, ce qui fait considérer, par certains, ces tests comme inutiles à pratiquer.

2. Recherche de sécrétions hormonales associées (adénomes mixtes) en particulier GH et sous-unité α (cf. chapitres suivants)

3. Recherche d'une insuffisance antéhypophysaire (QS)

C/EXPLORATION MORPHOLOGIQUE (QS)

D/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1. En présence d'une hyperprolactinémie, il convient d'abord de rechercher :

a) Une grossesse

b) Une stimulation du mamelon en dehors d'une grossesse

c) Une prise de médicament hyperprolactinémiant

- neuroleptiques (action antidopaminergique) dont les antiémétiques (Primpéran, Vogalène, Motilium).
- opiacés.
- antidépresseurs imipraminiques.
- estrogènes (contraception orale).
- Autres : cimétidine, a méthyl-dopa...

d) Une hypothyroïdie périphérique (par augmentation de la TRH)

e) Une insuffisance rénale chronique

f) Une cirrhose hépatique

Pour ces deux dernières étiologies, l'hyperprolactinémie n'est qu'exceptionnellement révélatrice de la pathologie, le contexte clinique est donc bien différent de celui de l'adénome, et l'interrogatoire rétablira rapidement le diagnostic.

2. Hyperprolactinémie de déconnexion

- Par lésion de l'hypothalamus ou de la tige pituitaire, supprimant le tonus dopaminergique inhibiteur :
 - Macroadénome hypophysaire (quelle que soit sa nature).
 - Tumeurs non adénomateuses qui peuvent être de siège intrasellaire, parasellaire, ou hypothalamique :
 - * Cranio-pharyngiome (présence évocatrice de calcifications intratumorales).
 - * Méningiomes.
 - * Gliomes.
 - * Germinomes...
 - Lésions infiltratives :
 - * Sarcoïdose.
 - * Tuberculose.
 - * Histiocytose.
 - * Hypophysite lymphocytaire.
 - Séquelles de radiothérapie cérébrale.
- À rechercher de manière systématique lorsqu'il y a une discordance entre le taux de prolactine et le volume tumoral.

3. En l'absence d'image hypophysaire pathologique

a) *Microadénome à prolactine non visualisé*

b) *Macroprolactinémie*

- Constituée par les formes lourdes de prolactine (*big et big-big*), diagnostiquée par chromatographie.
- Cette cause d'élévation de la prolactinémie n'a habituellement pas de retentissement clinique (car ces formes lourdes ne sont pas actives), cependant des symptômes minima sont parfois retrouvés (oligoménorrhée essentiellement).

c) *Syndrome des ovaires polykystiques*

S'accompagne souvent d'une hyperprolactinémie modérée.

d) *Hyperprolactinémie « idio-pathique »*

Diagnostic d'élimination.

E/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

1. Moyens

a) *Chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale ou transcrânienne*

Elle permet une adénomectomie sélective

b) *Médicamenteux par agonistes dopaminergiques :*

- Parlodel, Norprolac ou Dostinex – permettent un blocage de la sécrétion hormonale et une réduction tumorale.

c) *Radiothérapie*

exceptionnellement

2. Indications

a) *Microadénome :*

La chirurgie par un chirurgien entraîné permettra un traitement radical curatif, cependant certaines équipes privilégient le traitement médical du fait des risques non nuls d'insuffisance

antéhypophysaire postopératoire, notamment chez les femmes en âge de procréer.

b) Macroadénome :

- Le plus souvent, la chirurgie ne peut être complète du fait de l'extension de l'adénome ; le traitement médical est donc la meilleure indication.
- Dans de rares cas, une chirurgie de décompression est nécessaire.

ADÉNOME SOMATOTROPE

(sécrétant de l'hormone de croissance GH)

- Il est responsable d'une **acromégalie**, dont il constitue la cause principale (95 % des cas).
- Une mutation somatique activatrice de la sous-unité α de la protéine G a été mise en évidence dans 40 % de ces adénomes, entraînant une activation permanente de l'adénylate-cyclase.

A/CLINIQUE

Le diagnostic, le plus souvent évoqué devant la dysmorphie typique, est généralement tardif par rapport à l'apparition des symptômes, ce qui explique la morbidité importante liée à cette pathologie.

1. Signes en rapport avec l'hypersécrétion de GH

Ils sont la conséquence d'une action directe de la GH et/ou d'une action de l'IGF1 (*insuline-like growth factor 1*) synthétisé par le foie (essentiellement) sous l'influence de la GH.

a) Présentation

- Syndrome dysmorphique : d'installation lente :
 - * Prédominant à la tête et aux extrémités.
 - * Pieds et mains élargis avec épaississement du coussinet plantaire ; augmentation de la taille des bagues et de la pointure des chaussures.
 - * Prognathisme, perte de l'articulé dentaire, épaississement des traits du visage, bombement du front, saillie des arcades sourcilières.
- Viscéromégalie :
 - * Nasale, linguale, laryngée entraînant une modification de la voix, des ronflements, des apnées du sommeil.
 - * Goitre.
 - * Splénomégalie, hépatomégalie.
- Autres signes :
 - * Paresthésies distales, en particulier des mains.
 - * Syndrome de Raynaud.
 - * Sueurs.
 - * Arthralgies, voire arthropathie dégénérative.
 - * Céphalées.

b) Complications

- Cardio-vasculaires :
 - * HTA (50 % des cas).
 - * Insuffisance cardiaque consécutive à une cardiomyopathie hypertrophique.
- Respiratoires :
 - * Syndrome d'apnées du sommeil.
- Diabète (10-20 % des cas).
- Polypes et cancers coliques plus fréquents (nécessitant un dépistage coloscopique).
- Ostéoarticulaires : coxarthrose/gonarthrose bilatérale, syndrome du canal carpien.

c) Formes cliniques

- Acromégalogigantisme : consécutif à une hypersécrétion de GH au cours de la puberté.
- Formes s'intégrant dans une néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

2. Signes en rapport avec une sécrétion hormonale associée

En particulier, l'hyperprolactinémie (adénome mixte GH-PRL : environ 40 % des cas à l'immunohistochimie).

3. Syndrome tumoral (QS)**4. Signes d'insuffisance antéhypophysaire (QS)****B/EXPLORATIONS BIOLOGIQUES****1. Diagnostic d'acromégalie**

- HGPO : absence de freination (concentration < 1 ng/ml) de la sécrétion de GH en cas d'acromégalie.
- Cycle de GH : 8h00 - 12h00 - 16h00 - 20h00 - 24h
- Concentration plasmatique d'IGF1 : élevée dans l'acromégalie.
- Tests dynamiques : sans intérêt diagnostique.
- Une élévation paradoxale de la GH après l'administration de TRH est observée dans 70 % des cas d'adénomes somatotropes ; cette réponse peut constituer un marqueur évolutif dans la surveillance.
- Signes biologiques non spécifiques :
 - Hyperglycémie, intolérance au glucose, voire diabète.
 - Hyperphosphorémie.
 - Hypercalciurie.

2. Recherche d'une hypersécrétion associée

En particulier, prolactine et sous-unité α libre.

3. Recherche d'un déficit antéhypophysaire (QS)**C/DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE (QS)****D/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES****1. Moyens****a) Chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale ou transcrânienne**

Elle permet une adénomectomie sélective

b) Médicamenteux

- Par analogues de la somatostatine en injection quotidienne ou à la pompe sous-cutanée (Somatuline) soit des formes retard à injection mensuelle (Sandostatine LP ou Somatuline LP).
- Ces analogues permettent de freiner la sécrétion de GH et de réduire le volume tumoral.
- Par agonistes dopaminergiques : Parlodel.

c) Radiothérapie exceptionnellement**2. Indications**

- Le traitement est habituellement chirurgical à visée curative.

- Le traitement médical est parfois utilisé en préopératoire pour améliorer les symptômes ou essayer de faire régresser le volume tumoral afin de faciliter le traitement chirurgical et permettre une excision la plus complète possible.

ADÉNOMES CORTICOTROPES

- Ils réalisent une maladie de Cushing (hyper-sécrétion hypophysaire d'ACTH), étiologie la plus fréquente du syndrome de Cushing (70 % des cas environ).
- Il s'agit presque toujours d'un microadénome, dont la mise en évidence est parfois difficile.

A/CLINIQUE

Les signes sont acquis. Aucun d'entre eux n'est spécifique :

1. Obésité

- La prise de poids est toujours modérée.
- Elle est caractérisée par une répartition facio-tronculaire des graisses (faciès arrondi, en pleine lune, *buffalo neck*, comblement des creux sus-claviculaires, abdomen massif) contrastant avec une amyotrophie.

2. Amyotrophie

- Elle prédomine aux racines des membres et est à l'origine d'une asthénie musculaire (signe du tabouret).
- Elle représente un bon signe de syndrome de Cushing mais déjà largement évolué.

3. Signes cutanés

- Érythrose faciale.
- Atrophie cutanée dont témoignent l'amincissement et la fragilité (ecchymoses faciles) de la peau.
- Cicatrisation longue et de mauvaise qualité.
- Vergetures, typiquement larges, pourpres et horizontales : elles prédominent sur l'abdomen, les flancs mais peuvent se voir au niveau des seins et des racines des membres supérieurs.

4. Hypertension artérielle

Elle est habituelle et modérée.

5. Troubles psychiques

Ils sont variables dans leur expression (parfois euphorie et bouffées délirantes ou, au contraire, anxiété et syndrome dépressif).

6. Troubles gonadiques

- Chez la femme : la spanioménorrhée ou l'aménorrhée, l'infertilité sont fréquentes, secondaires à l'inhibition gonadotrope engendrée par l'hypercortisolisme ; l'hirsutisme est le plus souvent modéré, la séborrhée et l'acné sont fréquentes.
- Chez l'homme, l'impuissance est fréquente.

7. Ostéoporose

Fréquente, elle touche surtout le rachis ; à l'origine de douleurs et de tassements vertébraux (diminution de la taille).

B/EXPLORATION BIOLOGIQUE

1. Dosages statiques

- Ils mettent en évidence l'existence d'un hypercortisolisme :
 - Élévation de la cortisolémie basale (par exemple : $> 20 \mu\text{g/dl}$ à 8 heures).
 - Avec perte de son cycle nyctéméral :
- Dosages à 8 h 00, 12 h 00, 16 h 00, 20 h 00, 24 h 00.
- Physiologiquement, la cortisolémie est maximale à 8 h 00 et minimale à 20 h 00 ou 24 h 00.
- Cependant, de nombreux facteurs peuvent interférer avec ces dosages ponctuels, en particulier le stress qui augmente la cortisolémie.
- Élévation du cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures.
- Certains états autres que le syndrome de Cushing peuvent s'accompagner d'un hypercortisolisme :
 - L'obésité.
 - L'alcoolisme.
 - La dépression.
- C'est pourquoi des tests dynamiques sont nécessaires afin d'éliminer ces pseudo-hypercortisolismes.

2. Dosages dynamiques

- Ils montrent le caractère non freinable de l'hypercortisolisme.
- Ce sont des tests de freinage par la dexaméthasone (DXM), corticoïde de synthèse, dont l'administration entraîne chez un sujet normal une diminution de la libération hypophysaire d'ACTH, d'où une baisse de la sécrétion surrénalienne de cortisol.

a) Freinage minute

- Prise orale de 1 mg de DXM à minuit et dosage de la cortisolémie à 8 heures
- L'existence d'une freination élimine un syndrome de Cushing.
- Bien que ce test élimine la majorité des faux hypercortisolismes, l'absence de freination reste possible dans les situations d'obésité, d'alcoolisme ou de dépression et ne permet donc pas d'affirmer le diagnostic.

b) Freinage faible ou standard

- Prise orale de 2 mg/jour de DXM en 4 prises par jour (12 h 00, 18 h 00, 24 h 00, 6 h 00) pendant deux jours et mesure de la cortisolémie à 8 h 00 le jour du début du test et à la fin du test ainsi que du CLU par 24 h 00.
- La persistance d'un niveau trop élevé de la cortisolémie et du CLU des 24 heures permet de poser le diagnostic de syndrome de Cushing.
- En revanche, chez le sujet normal, comme chez l'alcoolique, l'obèse et le déprimé, ces paramètres s'abaissent au-dessous des seuils significatifs.

c) Freinage fort :

- Prise orale de 8 mg/jour de DXM en 4 prises par jour (12 h 00, 18 h 00, 24 h 00, 6 h 00) pendant deux jours et mesure de la cortisolémie à 8 h 00 le jour du début du test et à la fin du test ainsi que du CLU par 24 h 00.
- Freinage complet lorsqu'il s'agit d'une maladie de Cushing, absence de freinage dans les hypercortisolismes paranéoplasiques.
- En revanche, chez le sujet normal, comme chez l'alcoolique, l'obèse et le déprimé, ces paramètres s'abaissent au-dessous des seuils significatifs.

d) Freinage par Soludecadron IV

- Ampoule de 4 mg perfusée en 2 heures (9 h 00 à 11 h 00) et dosage de la cortisolémie toutes les 4 heures jusqu'au lendemain 8 h 00. Ce test remplace dans de nombreuses équipes le freinage standard.
- La cortisolémie est partiellement freinée au cours du test avec un échappement à 8 h 00 le lendemain.
- L'absence de freination même partielle est en faveur d'une origine paranéoplasique.

3. Signes biologiques non spécifiques

- Polyglobulie modérée, hyperleucocytose à PNN, lymphopénie.
- Hypokaliémie modérée, alcalose métabolique modérée (si ces signes sont très marqués, ils orientent vers une origine néoplasique).
- Hyperglycémie pouvant aller jusqu'à un diabète vrai, en règle non insulino-dépendant.
- Hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie.
- Hypercalciurie normocalcémique.

C/EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES (QS)

- La plupart des lésions sont des microadénomes de très petite taille parfois inférieure à 1 mm, rendant l'identification radiologique par IRM très délicate.
- Un cathétérisme des sinus pétreux inférieurs est parfois nécessaire ; cependant, il s'agit d'un examen techniquement difficile dont l'indication doit rester rare.
- La comparaison des taux d'ACTH en périphérie et dans les sinus pétreux permet de déterminer si l'hypersécrétion d'ACTH est hypophysaire ou ectopique.
- De plus, de façon secondaire, en cas d'hypersécrétion hypophysaire d'ACTH, la comparaison des concentrations d'ACTH dans les sinus pétreux droit et gauche peut aider à localiser l'adénome non visualisé.
- Cet examen peut également être mis en défaut en cas de sécrétion ectopique de CRF par des tumeurs (rares) entraînant une augmentation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH.

D/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**1. Hypercorticisme ACTH indépendant**

Un taux effondré d'ACTH plasmatique rétablira rapidement le diagnostic en faveur d'une lésion surrénalienne.

2. Hypercorticisme ACTH-dépendant

- En l'absence d'adénome hypophysaire bien individualisable, il faut toujours craindre une sécrétion ectopique d'ACTH.
- Le tableau clinique est généralement d'installation plus rapide avec des signes plus marqués.
- Dans ce cas, il n'y a pas de freinage partiel du cortisol aux tests de freinage et il n'y a pas de stimulation au test au CRF, contrairement à l'adénome corticotrope pour lequel la réponse est explosive.

E/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

- La seule option thérapeutique curative est le traitement chirurgical.
- Une surrénalectomie bilatérale palliative est exceptionnellement nécessaire.

ADÉNOMES GONADOTROPES

- Ils sont développés aux dépens des cellules gonadotropes sécrétant FSH, LH et la sous-unité a libre.
- Leur fréquence est encore difficile à estimer en raison de l'évolution des critères diagnostiques.
- En effet, ces adénomes sont très rarement à l'origine d'une hypersécrétion de gonadotrophines (FSH le plus souvent), mais le plus souvent non fonctionnels (marquage immunocytochimique positif sans hypersécrétion hormonale plasmatique).

A/CLINIQUE

- Ils sont plus fréquents chez l'homme âgé.
- À l'inverse des autres types d'adénomes, il n'y a pas de syndrome clinique typique, et ce sont le plus souvent les signes en rapport avec le développement tumoral qui amènent au diagnostic.

1. Syndrome tumoral (QS)

L'extension suprasellaire est fréquente.

2. Signes d'insuffisance antéhypophysaire

L'hypopituitarisme est fréquent, y compris l'insuffisance gonadotrope avec signes d'hypogonadisme.

3. Autres signes

- *Chez l'homme :*
 - Un cas de puberté précoce a été décrit.
 - Augmentation du volume testiculaire en rapport avec une hypersécrétion de FSH.
- *Chez la femme :*
 - Un cas d'hyperstimulation ovarienne en rapport avec hypersécrétion de FSH.

B/EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

1. Hormones gonadotropes

- Leurs concentrations plasmatiques basales sont rarement élevées. Dans le cas d'adénomes fonctionnels, il s'agit le plus souvent d'une élévation de la FSH (présente dans 80 % des cas), moins fréquemment de la sous-unité a libre (présente dans 60 % des cas), rarement de la LH (s'accompagnant alors d'une élévation de la testostéronémie).
- Test à la TRH : l'existence d'une élévation paradoxale des gonadotrophines est en faveur d'un adénome gonadotrope.
- Test à la GnRH : classiquement, pas de réponse des gonadotrophines.

2. Déficits antéhypophysaires

- L'existence d'un hypogonadisme associé à une FSH élevée peut poser des problèmes de diagnostic différentiel : avec une ménopause chez la femme, avec un hypogonadisme d'origine testiculaire chez l'homme.
- Sont en faveur de l'adénome gonadotrope :
 - Le syndrome tumoral.
 - La dissociation entre un taux de FSH élevé et un taux de LH bas.
 - L'absence de réponse des gonadotrophines à la GnRH.
 - Une réponse paradoxale à la TRH.
 - L'élévation de la testostérone après HCG.

3. Sécrétions hormonales adénomateuses associées

C/EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES (QS)

D/PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

La seule option thérapeutique est le traitement chirurgical (sans oublier la substitution d'éventuels déficits associés).

ADÉNOMES THYRÉOTROPES

- Ils sont très rares (< 1 % des adénomes hypophysaires).
- Il s'agit le plus souvent de macroadénomes.

A/CLINIQUE

- Tableau d'hyperthyroïdie avec goitre pouvant faire évoquer à tort une maladie de Basedow.
- Syndrome tumoral : le plus souvent présent au moment du diagnostic.

B/EXPLORATION BIOLOGIQUE

- T₄ et T₃ élevées.
- TSH normale ou modérément augmentée.
- Élévation fréquente de la sous-unité a libre.

C/EXPLORATION MORPHOLOGIQUE (QS)

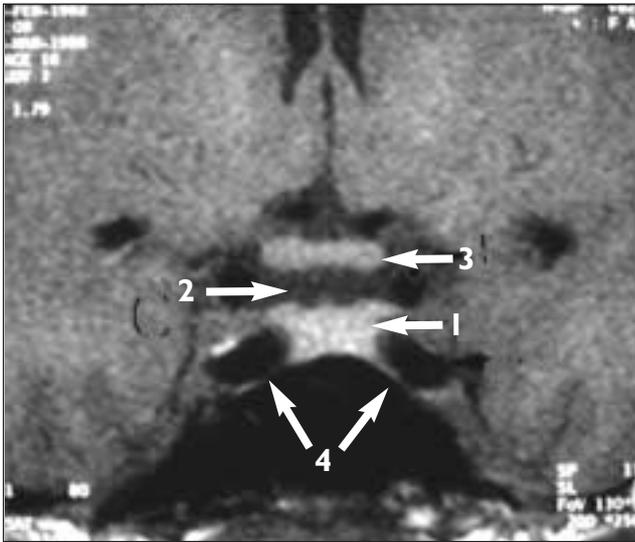
D/DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Il se pose en l'absence d'image d'adénome décelable à l'IRM : microadénome thyrotrope ou résistance centrale aux hormones thyroïdiennes.
- En faveur de ce second diagnostic :
 - Contexte familial.
 - Rapport sous-unité a libre/TSH inférieur à 1. ■

POINTS FORTS**Tumeurs bénignes de l'antéhypophyse**

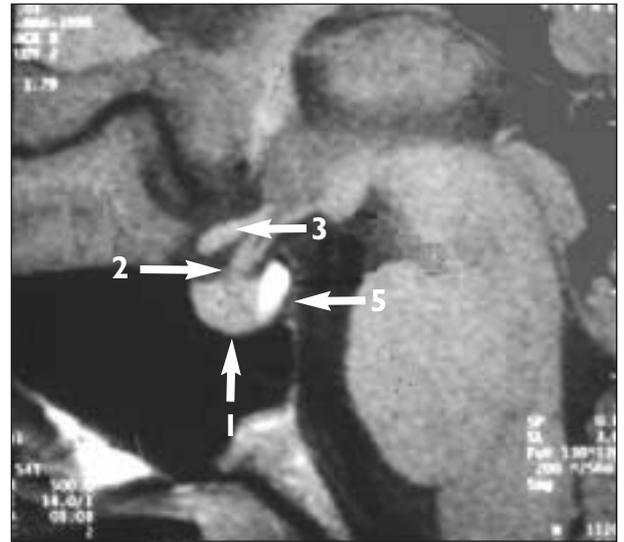
- **Le plus fréquent : prolactinome.**
- **Signes liés à l'hypersécrétion hormonale en cause :**
 - **PRL : Aménorrhée, galactorrhée (femme). Hypogonadisme (homme).**
 - **GH : syndrome dysmorphique typique, sueurs, arthralgies, HTA.**
 - **ACTH : syndrome de Cushing : obésité androïde, vergetures, HTA...**
Gonadotrophines : rien en général.
 - **TSH : signes d'hyperthyroïdie, goitre.**
- **Signes liés au développement tumoral (macroadénomes) :**
 - **Insuffisance antéhypophysaire.**
 - **Signes neuro-ophtalmologiques.**
- **Diagnostic :**
 - **Biologique : spécifique de chaque type hormonal. Penser aux adénomes mixtes.**
 - **Morphologique : IRM hypophysaire.**
- **Retentissement :**
 - **FO + CV.**
 - **Évaluation des autres axes antéhypophysaires à la recherche de déficits associés.**

Figure 1. Coupe frontale T1



1 : hypophyse normale
2 : Tige pituitaire
3 : Chiasma optique
4 : Sinus caverneux

Figure 2. Coupe sagittale T1



4 : Sinus caverneux
5 : Post-hypophyse hypersignal T1 physiologique



Figure 3. Microadénome.



Figure 4. Macroadénome.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

Élévation de la créatininémie

3-310

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Élévation de la créatininémie

Objectifs :

- **Devant une élévation de la créatininémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

A/ Généralités

- La créatinine = catabolite de la créatine (important constituant du muscle).
- La production quotidienne de créatine – et ainsi de créatinine – dépend de la masse musculaire qui fluctue très peu.
- La créatinine est excrétée totalement par les reins par filtration (85 %), et une partie est sécrétée au niveau tubulaire (15 %).
- Si la fonction rénale est normale, la concentration sérique de créatinine doit être constante, normale et indépendante de facteurs exogènes tels que l'alimentation.
- Le dosage de créatinine sérique est un test qui permet d'évaluer la fonction rénale, puisque la seule condition pathologique qui entraîne l'augmentation significative de créatininémie est la destruction d'un nombre important de néphrons.
- La concentration sanguine de créatinine n'augmente significativement que si au moins la moitié des néphrons est détruite ou endommagée.

B/ Valeurs normales

- Adultes :
 - Hommes 80-110 $\mu\text{mol/l}$.
 - Femmes 60-90 $\mu\text{mol/l}$.
- Les valeurs chez les femmes sont inférieures du fait d'une plus faible masse musculaire.
- Pour un sujet donné et en fonction de son sexe et de sa masse musculaire, il n'existe qu'une seule valeur de créatinine plasmatique normale. L'interprétation doit tenir compte de la masse musculaire.

C/ Facteurs pouvant interférer avec le dosage

1. Production augmentée de créatinine

- Rhabdomyolyse massive.
- Ingestion de grandes quantités de viandes bouillies.

2. Substances diminuant la sécrétion tubulaire de créatinine

- Cimétidine, Triméthoprime.

3. Substances interférant avec le dosage

- Acide acéto-acétique, vitamine C, Céphoxitine, Flucytosine.

D/ Physiopathologie

- Relation hyperbolique inverse entre la créatinine plasmatique et la filtration glomérulaire (FG). De ce fait, la créatinine plasmatique est un marqueur très peu sensible d'insuffisance rénale.
- Souvent inchangée en cas de perte de 25-50 % de la fonction rénale.
- En situation stable, pour chaque réduction de 50 % de la filtration glomérulaire, la créatinine plasmatique double.
- Variations de créatinine :
 - Quand la fonction rénale est réduite, sont extrêmement sensibles pour dépister une aggravation supplémentaire de fonction rénale.
 - Une augmentation subnormale de créatinine au cours de processus chronique peut traduire généralement une destruction d'environ 70 % de la masse rénale fonctionnelle.
 - Quand la fonction rénale est peu altérée, une diminution importante de FG peut n'entraîner qu'une augmentation minimale de la créatininémie.
 - 85 % des adultes ayant un DFG < 60 ml/min/1,73 m² ont une créatininémie :
 - * > 137 μmol/l pour les hommes ;
 - * > 104 μmol/l pour les femmes.
- Il ne faut donc pas négliger une élévation, même légère, de la créatininémie au-dessus de la normale.
- Chez l'adulte jeune, la créatinine est un bon reflet de la fonction rénale.
- Chez le sujet âgé, la créatinine est un mauvais reflet de la fonction rénale en raison d'une faible masse musculaire.
- Il faut estimer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault, qui tient compte de l'âge et du poids.
- Les patients ayant une masse musculaire imposante peuvent avoir des créatininémies légèrement au-dessus de la normale avec une filtration glomérulaire normale. Dans ce cas, une meilleure estimation de la fonction rénale se fera par la mesure de la clairance sur collecte urinaire.
- D'une façon générale, l'élévation de la créatinine plasmatique est un indice spécifique mais très peu sensible d'insuffisance rénale. La baisse de la clairance de la créatinine est plus précoce et plus sensible.

E/ Évaluation du degré d'insuffisance rénale

1. Clairance de la créatinine calculée

a) Formule de Cockcroft et Gault

- X ([140-âge] 3 poids/créatinine) :
 - * âge en années ; poids en kg.
 - * Créatinine plasmatique en μmol/l.
 - * X : facteur de correction 1,04 chez la femme et 1,23 chez l'homme.

b) Limites

- Possibilité de différence par rapport à la filtration glomérulaire d'environ 15 %.
- Dépend du dosage de créatinine.
- Tend à sous-estimer le DFG dans ses valeurs les plus hautes et à le surestimer dans ses valeurs les plus basses, ainsi que chez l'obèse.

2. Clairance de la créatinine en ml/min : UV/P

- U = créatinine urinaire (μmol/24 h).
- V = volume urinaire en ml.
- P = créatinine plasmatique (μmol/l).
- Nécessite un bon recueil des urines sur 24 heures.
- Limites :
 - Difficulté de recueil urinaire.
 - Insuffisance rénale : augmentation de la créatinine sécrétée par le tube proximal \AA surestimation de la FG.

3. Clairance de l'inuline

- Limites : mesures longues, techniques de dosage difficiles et coûteuses.
- Il est recommandé, en pratique clinique courante, d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le DFG chez tous les patients (ANAES 2002). Chez l'adulte, la normalisation à la surface corporelle améliore la performance de prédiction de l'équation.

F/ Conduite diagnostique

1. Interrogatoire

- Valeurs des créatinines antérieures.
- Antécédents uro-néphrologiques, maladie générale (diabète, hypertension), infections urinaires hautes récidivantes, uropathie.
- Prise médicamenteuse, injection de produit de contraste iodé.
- Signes associés : douleurs lombaires, aspects des urines, diurèse, prise de poids récente, signes généraux.
- Signes d'intolérance de l'insuffisance rénale : anorexie, nausées, vomissements, prurit, dyspnée, crampes.

2. Examen clinique

- Signes rénaux : recherche de globe vésical, palpation lombaire, bandelette urinaire.
- Signes extra-rénaux : pression artérielle, poids, recherche d'œdèmes, état d'hydratation, auscultation cardio-pulmonaire, signes de maladies systémiques.
- Signes d'urémie : teint.
- Bandelette urinaire : hématurie, protéinurie, leucocyturie, nitrite.

3. Refaire un dosage de créatinine

- En cas de doute sur le dosage ou si suspicion d'une insuffisance rénale aiguë évolutive

4. Bilan biochimique de base

- Créatinine et urée sanguine.
- Ionogramme sanguin : sodium, potassium, chlore.
- Bicarbonate : recherche d'acidose métabolique.
- Calcium, phosphore : recherche d'une hypercalcémie à l'origine d'une insuffisance rénale ou permettant de faire soupçonner la présence d'un myélome.
- Protides totaux : une hyperprotidémie en l'absence de déshydratation doit faire réaliser une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'un myélome.
- Glycémie à jeun : recherche de diabète.
- Hémogramme : recherche d'une anémie, thrombopénie (SHU ?), une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (infection PNA), une éosinophilie (dans un contexte de néphrite interstitielle immunoallergique ou maladie des embols de cholestérol).
- Analyse des urines avec étude du sédiment et cytologie urinaire quantitative.
- Urine de 24 heures : clairance de la créatinine, indices urinaires (sodium, potassium), protéinurie.

5. Examen radiologique de base

- L'échographie rénale et vésicale : avec la taille des reins et leur aspect.

6. S'agit-il d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique ?

- La première chose est d'obtenir les valeurs de créatinine antérieure. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible.
- Plusieurs éléments de l'interrogatoire, de l'examen clinique et du bilan initial devraient permettre d'orienter vers une cause aiguë ou chronique.
- Dans le doute, il est nécessaire de reconstrôler la créatininémie. Si on est devant une augmentation rapide de la créatinine, le patient doit être adressé rapidement à un néphrologue.

7. Quelle est la cause de l'insuffisance rénale ?

a) Insuffisance rénale fonctionnelle ou prérénale

- Réversible lorsque la cause sous-jacente est corrigée.
- Principales causes :
 - * hypovolémie vraie : déshydratation extra-cellulaire, état de choc quelle que soit son origine ;
 - * hypovolémie efficace : syndrome néphrotique, cirrhose décompensée, insuffisance cardiaque, hypoprotidémie des insuffisances hépatocellulaires, des états de dénutrition ;
 - * médicaments : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

b) Insuffisance rénale de cause postrénale ou obstructive

- Survient lorsqu'il existe un obstacle sur les voies urinaires sur les deux reins ou un obstacle sur un rein unique fonctionnel.
- Principales causes :
 - * obstacle sous-vésical : adénome ou cancer de prostate ;
 - * obstacle vésical : vessie neurologique ;
 - * obstacle sus-vésical : lithiase, nécrose papillaire, caillot sanguin, cancer, compression extrinsèque (cancer du col et du corps de l'utérus, colo-rectal, carcinose péritonéale, fibrose rétropéritonéale, anévrisme de l'aorte abdominale).

c) Insuffisance rénale de cause rénale

- Atteinte tubulaire et tubulo-interstitielle :
 - * à l'origine d'une insuffisance rénale chronique : néphropathie interstitielle chronique ;
 - * à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë : nécrose tubulaire aiguë, néphrite tubulo-interstitielle aiguë.

Tableau 1 : Éléments orientant vers une insuffisance rénale aiguë

- Valeurs de créatinines antérieures normales.
- Présence de signes généraux orientant vers une vascularite.
- Apparition soudaine de fièvre ou d'hématurie.
- Anurie soudaine.
- Déplétion volémique, période d'hypotension.
- Septicémie.
- Prise récente d'agents potentiellement néphrotoxiques.
- Reins de taille normale (sauf dans le diabète, l'amylose et la polykystose rénale).
- Absence d'anémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphorémie.

- Maladies vasculaires :
 - * à l'origine d'une insuffisance rénale chronique : néphro-angiosclérose bénigne, sténose des artères rénales (néphropathie ischémique) ;
 - * à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë : hypertension artérielle maligne et prééclampsie, la périartérite noueuse, sclérodermie, maladies thromboemboliques (thrombose des artères rénales, embols de cristaux de cholestérol, microangiopathie thrombotique), drépanocytose.
- Maladies glomérulaires :
 - * à l'origine d'une insuffisance rénale chronique : toutes les glomérulonéphrites aiguës, les causes de syndrome néphrotique, les néphropathies de maladie générale (diabète) ;
 - * à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë : glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse, glomérulonéphrite rapidement progressive (maladie de Goodpasture, lupus érythémateux disséminé, cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde, vascularites à ANCA), glomérulonéphrite chronique à révélation aiguë (Berger, glomérulonéphrite membrano-proliférative).
- Des examens complémentaires seront donc réalisés en fonction du contexte.

8. Bilan sanguin complémentaire en fonction du contexte

a) Bilan immunitaire

- Anticorps antinucléaire et anti-DNA natif, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, complément sérique (C3, C4, CH50), anticorps antimembrane basale glomérulaire, cryoglobulinémie.

b) Sérologies virales

- Hépatite B, hépatite C, VIH.

c) Hémocultures

- Dans un contexte infectieux.

d) Bilan hépatique

- ASAT, ALAT, bilirubine.

e) Autres bilans

- CPK.
- LDH.
- Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques.
- Bilan inflammatoire : vitesse de sédimentation, protéine C-réactive.

f) Bilan morphologique en fonction du contexte

- Doppler des artères rénales.
- Scintigraphie rénale.
- Tomodensitométrie.
- Angio-IRM.
- Artériographie rénale.
- Pyélographie rétrograde ou antégrade.

9. Indications de biopsie rénale

- Insuffisance rénale aiguë inexpliquée.
- Présence d'une protéinurie glomérulaire importante (sauf si elle peut être attribuée à un diabète) et/ou d'une hématurie.
- Présence de signes extra-rénaux orientant vers une maladie générale ou une vascularite.
- Certains cas de néphropathie interstitielle aiguë. ■

POINTS FORTS

- La créatinine est un marqueur peu sensible de fonction rénale, et il est nécessaire de :
 - Prendre en considération toute augmentation même modérée de la créatinine.
 - Apprécier le degré d'insuffisance rénale par le calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault) et confirmer la réalité de l'insuffisance rénale.
- Devant toute élévation de la créatininémie, il faut essayer d'obtenir les valeurs de créatinine antérieures, afin d'affirmer le caractère aigu ou chronique de l'insuffisance rénale.
- L'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan initial ont pour but de :
 - Distinguer une insuffisance rénale aiguë d'une insuffisance rénale chronique.
 - Rechercher une cause étiologique.
 - Rechercher les retentissements cliniques et biologiques de l'insuffisance rénale.
- L'examen des urines est important dans la démarche diagnostique :
 - IR fonctionnelle ? indices urinaires (FENa).
 - Protéinurie tubulaire ou glomérulaire ? Électrophorèse des protéines urinaires.
 - Hématurie ? Leucocyturie ? Infection ? Examen du sédiment urinaire (ECBU).
- L'échographie rénale est l'examen le plus utile permettant d'exclure une obstruction, de préciser la taille et l'aspect des reins.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

RÉANIMATION - URGENCES

NÉPHROLOGIE

UROLOGIE

Hématurie

3-315

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Hématurie

Objectifs :

- **Devant une hématurie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

A/ Définition

- Émission d'une quantité anormale de sang dans les urines.
- L'hématurie microscopique est l'émission de plus de 10 GR/mm³ ou 10 000 GR/min ou par ml.
- Au-delà de 500 000 GR par min, l'hématurie devient macroscopique.

B/ Diagnostic différentiel

1. Coloration rouge des urines par

a) Médicaments

- Rifampicine, phénylindanedione, métronidazole, vitamine B12, sulfasalazine, érythromycine, pyramidon.

b) Pigments sanguins

- Myoglobinurie, hémoglobinurie.

c) Pigments biliaires

d) Rarement mélanurie, alcaptonurie, porphyrinurie (urines fonçant à la lumière)

e) Métaux lourds : plomb, mercure

f) Aliments

- Betteraves, mûres, bonbons à l'aniline.

2. Contamination des urines par du sang de voisinage

- Urétrorragie, règles, métrorragie, hémospemie.

C/ Diagnostic

1. Bandelette urinaire

- Examen de dépistage. Positive s'il existe plus de 5 000 GR/mn.
- Sensibilité : 90 %.
- Faux négatifs très rares.
- Les faux positifs peuvent être liés à la présence d'hémoglobine, de myoglobine, d'eau de Javel.

2. Examens de laboratoire sur des urines fraîchement émises

a) Hématies-leucocytes-minute (HLM), ou compte d'Addis-Hamburger

- L'hématurie microscopique est certaine si hématies $> 10\,000/\text{min}$. Elle est macroscopique au-delà de $1\,000\,000/\text{min}$. Il n'y a pas d'hématurie si hématies $< 5\,000/\text{min}$. Entre $5\,000$ et $10\,000/\text{min}$ la signification pathologique est incertaine et l'examen doit être réitéré.
- Le décompte des leucocytes, fait parallèlement, peut montrer une leucocyturie pathologique si leucocytes $> 10\,000/\text{min}$, non pathologique si leucocytes $< 5\,000/\text{min}$, douteuse entre ces deux bornes.
- Toute hématurie microscopique s'accompagne d'un certain degré de leucocyturie, et toute leucocyturie abondante peut s'accompagner d'une micro-hématurie : l'interprétation du résultat du HLM doit donc tenir compte de la nette prédominance du nombre d'hématies sur le nombre de leucocytes en cas d'hématurie microscopique ; l'inverse est observé en cas de leucocyturie. L'interprétation du HLM est douteuse en l'absence de différence numérique significative entre les hématies et les leucocytes.

b) Cytologie urinaire quantitative

- Seuil pathologique > 10 hématies par mm^3 ou $10\,000$ éléments par ml.
- Dans tous les cas, une hématurie microscopique n'a pas de signification pathologique si les conditions de recueil de l'urine sont inadéquates :
 - * période menstruelle (la contamination des urines par le saignement du tractus génital est quasi constante) ;
 - * urine prélevée après sondage (vésical, cathétérisme sus-pubien) : un microtraumatisme de la muqueuse vésicale est alors constamment responsable d'une hématurie microscopique ;
 - * urine examinée dans les suites d'un examen endoscopique urinaire, d'une intervention chirurgicale sur l'appareil urinaire, d'une biopsie rénale.

D/ Orientation topographique

- Certains éléments cliniques et biologiques ont, lorsqu'ils sont présents, une très grande valeur d'orientation vers l'origine urologique ou glomérulaire d'une hématurie.

1. Présence de caillots dans les urines

- Elle traduit obligatoirement l'origine urologique d'une hématurie macroscopique. En effet, lorsqu'une hématurie macroscopique est d'origine glomérulaire, l'urokinase sécrétée par le rein, présente dans le fluide tubulaire, entraîne une dissolution immédiate des microcaillots.

2. Présence de signes associés

- Douleur lombaire unilatérale, pyurie, troubles mictionnels (dysurie) sont évocateurs d'une cause urologique.

3. Chronologie de l'hématurie microscopique durant la miction

a) Hématurie initiale

- Elle n'apparaît qu'en début de miction, elle est habituellement d'origine uréthro-prostatique ou cervicale.

b) Hématurie terminale

- Elle n'apparaît qu'en fin de miction, elle est d'origine vésicale (la contraction du détrusor en fin de miction exacerbe le saignement d'une lésion de la paroi vésicale).

c) Hématurie totale durant toute la miction

- Elle a moins de valeur localisatrice : elle correspond soit à une lésion glomérulaire, soit à une lésion urologique habituellement du haut appareil (rein, cavités pyélo-calicielles). Cependant, toute hématurie macroscopique, quelle que soit son origine, peut être totale lorsqu'elle est très abondante.

- Ces caractères sont au mieux précisés par l'épreuve des trois verres : le patient urine en répartissant la miction dans trois récipients successivement, ce qui permet d'authentifier la présence de sang principalement dans le premier récipient (hématurie initiale), dans le troisième (hématurie terminale) ou dans les trois indifféremment (hématurie totale).

E/ Diagnostic étiologique

1. Interrogatoire

a) Abondance

b) Chronologie

- Initiale (origine uréthro-prostatique), terminale (vésicale), totale (urologique ou rénale).
- Toute hématurie abondante peut être totale !

c) Présence de caillots

- Ils signent une atteinte urologique.

d) Signes associés

- Brûlures mictionnelles, douleurs hypogastriques, douleurs lombaires, fièvre, AEG.

e) Antécédents personnels

- Facteurs de risque de cancer urologique : tabac, colorants (aniline), dérivés du caoutchouc.
- Irradiation pelvienne.
- Urogénitaux, lithiase, traumatisme, chirurgicaux.
- Infection urinaire, BK, voyages (bilharziose, MST).
- Infection ORL ou respiratoire récente.
- Diabète, troubles de la crase, drépanocytose.

f) Antécédents familiaux

- Cancer rénal ; polykystose ; néphropathie ; surdité (Alport).

g) Traitement suivi

- Endoxan (cystite hémorragique).

2. Examens complémentaires

a) Biologiques

- Confirmer l'hématurie : bandelette urinaire, HLM ou cytologie urinaire quantitative.
- Autres examens urinaires :
 - * protéinurie des 24 heures :
 - l'association d'une protéinurie à une hématurie traduit quasi constamment une néphropathie glomérulaire,
 - lorsque l'hématurie est microscopique, une protéinurie, même minime, en l'absence d'infection urinaire, signe une néphropathie glomérulaire sans aucune ambiguïté,
 - lorsque l'hématurie est macroscopique, une protéinurie supérieure à 1,5 g/24 heures est également témoin d'une néphropathie glomérulaire. En effet, pour qu'une protéinurie d'une telle abondance soit expliquée par la seule présence de sang dans les urines, il faut un saignement très abondant (de débit supérieur à 20 ml/24 heures) ce qui est exceptionnel ;
 - * examen du sédiment urinaire :
 - cylindres hématiques :
 - ▲ devant une hématurie microscopique, la présence de cylindres hématiques dans le culot de centrifugation des urines traduit obligatoirement son origine glomérulaire.

En effet, ces cylindres sont des moules de la taille des lumières tubulaires, dont la matrice est constituée par la protéine de TAMM-HORSFALL qui est à l'origine des cylindres hyalins. Les cylindres hématiques contiennent des inclusions d'hématies dont l'origine est obligatoirement pré-tubulaire, donc glomérulaire,

- morphologie des hématies urinaires :
 - ▲ en cas d'hématurie microscopique, l'examen au microscope à contraste de phase permet d'observer la forme des hématies dans le culot de centrifugation : celles-ci sont déformées lorsqu'elles sont d'origine glomérulaire (probablement en raison de microtraumatismes occasionnés par leur passage au travers de la barrière glomérulaire), et de morphologie normale lorsqu'elles proviennent d'une lésion urologique. Cet examen n'est toutefois pas réalisé en routine.
- Créatininémie.

b) Morphologiques

- Échographie réno-vésico-prostatique : en première intention à la recherche d'une tumeur rénale, d'une lithiase, d'une dilatation des cavités pyélocalicielles.
- Urographie intraveineuse ou le scanner si une cause urologique est suspectée.
- Cystoscopie : elle permet la réalisation de biopsies, d'une uréthro-pyélographie rétrograde :
 - * elle est réalisée après contrôle de la stérilité des urines ;
 - * la cystoscopie peut déceler une petite lésion vésicale passée inaperçue à l'UIV ou à l'échographie ;
 - * cet examen, facile chez la femme où il est fait habituellement sans anesthésie, est réalisé chez l'homme à l'aide d'un cystoscope souple sous anesthésie locale endo-urétrale ;
 - * faite en période hématurique, elle montre l'origine du saignement : vésical ou supra-vésical. Dans ce dernier cas, l'éjaculation d'urine sanglante par le méat urétéral a une grande valeur localisatrice : si elle est unilatérale, il s'agit certainement d'une affection urologique dont le côté est précisé. Si elle est bilatérale, il s'agit certainement d'une néphropathie glomérulaire (l'hématurie d'origine glomérulaire n'est jamais unilatérale) ;
 - * cependant cet examen peut être rendu techniquement difficile par la présence de caillots dans la vessie, gênant notamment l'examen soigneux de la muqueuse vésicale. Il n'est par ailleurs pas toujours possible de « saisir l'occasion » si l'hématurie macroscopique est intermittente ;
 - * elle est recommandée chez les patients à risque de cancer de vessie : homme de plus de 50 ans.
- ASP à la recherche d'images de tonalité calcique en regard des voies urinaires.
- UIV à la recherche de lithiases, d'un syndrome tumoral, d'une uropathie malformative.
- TDM rénal ; angio-TDM ou angio-RM (malformation vasculaire).
- Artériographie rénale, si le bilan précédent est négatif.

3. Origine urologique

- Les deux principales causes sont les lithiases et les tumeurs.

a) Tumeurs

- Rénales (échographie, TDM, IRM) ; vésicale (cystoscopie, biopsies).
- Prostatique (PSA, échographie transrectale, biopsies).

b) Lithiase

- ASP, échographie, UIV, TDM.

c) Infection

- ECBU, tuberculose urinaire (IDR, recherche de BK dans les urines).
- Bilharziose (recherche d'œufs de bilharzie dans les urines, sérologie bilharzie, cystoscopie avec biopsies).

d) Traumatisme : TDM, UIV**e) Causes vasculaires**

- Fistules artério-veineuses (surtout après traumatisme, chirurgie, ponction-biopsie rénale), malformation vasculaire, thrombose de l'artère ou de la veine rénale).
- Traumatisme.

f) Cystite hémorragique : Endoxan (cyclophosphamide)**g) Endométriose vésicale : cystoscopie****h) Hématurie d'effort (diagnostic d'élimination)****Principales causes urologiques d'hématurie**

- Tumeurs :
 - Cancer urothélial, rénal.
 - Angiomyolipome.
 - Cancer ou adénome de prostate (plus rarement).
- Lithiase.
- Infection :
 - Cystite, prostatite, pyélonéphrite.
 - Schistosomiase, tuberculose urinaire.
 - Calcul urétéral.
- Polykystose.
- Traumatisme rénal.
- Thrombus veines rénales, infarctus rénal.
- Nécrose papillaire (contexte de drépanocytose, diabète).
- Malformation vasculaire rénale.
- Autre cause possible :
 - Cystite radique.

4. Origine néphrologique**a) Glomérulopathies non prolifératives**

- Alport, maladie des membranes basales fines, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger).

b) Glomérulonéphrites prolifératives

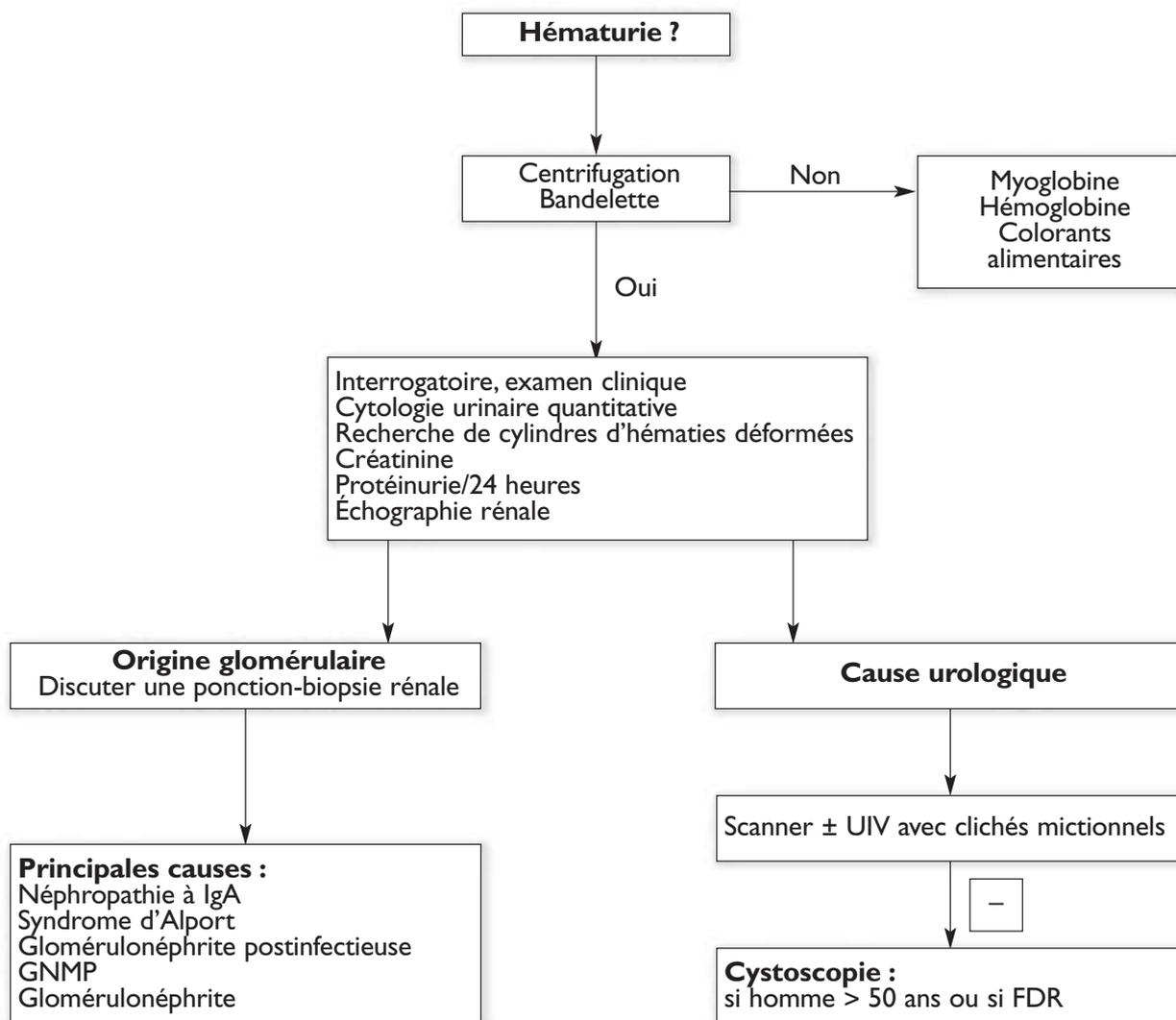
- Elles associent à l'hématurie une protéinurie glomérulaire, une HTA, une IRA.
- Le diagnostic repose sur la ponction-biopsie rénale (glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse, glomérulonéphrites extra-capillaires, glomérulonéphrites membrano-prolifératives, etc.).
- L'hématurie est, dans ce contexte, d'origine glomérulaire, et les patients doivent être adressés au néphrologue pour discuter une ponction-biopsie rénale. Si l'hématurie est isolée, de faible abondance et la fonction rénale non altérée, la biopsie rénale n'est pas systématiquement effectuée.

5. Cause hématologique**a) Traitement anticoagulant**

- Il n'explique pas à lui seul une hématurie et doit faire rechercher une lésion préexistante. Il en est de même des patients atteints d'hémophilie A ou B, de la maladie de Willebrand ou d'autres troubles de la crase.

b) La drépanocytose peut être à l'origine d'hématuries avec ou sans nécrose papillaire

POINTS FORTS	
<ul style="list-style-type: none"> ● L'hématurie est un symptôme qui doit conduire à un diagnostic étiologique précis. ● Défini par une concentration de GR > 10/mm³ ou 10 000/ml. ● La première cause au monde d'hématurie est la bilharziose urinaire, rare sous nos climats ! ● Les principales étiologies d'hématurie de cause urologique sont les lithiases et les tumeurs. ● Ne retenir, comme cause possible, l'adénome prostatique qu'après avoir éliminé les autres causes. 	<ul style="list-style-type: none"> ● La présence de cylindres hématiques, d'hématies déformées et d'une protéinurie > 500 mg/j en l'absence d'une hématurie macroscopique sont des arguments suggérant une origine glomérulaire d'une hématurie. ● La néphropathie à IgA est la première cause d'hématurie glomérulaire. ● Une hématurie survenant sous anticoagulant a la même valeur d'alarme (+++). ● Une hématurie microscopique ou douloureuse révèle souvent une uropathie, et il faut lui accorder la même valeur et pratiquer au moins une UIV.



La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE NEPHROLOGIE REANIMATION - URGENCES

Hypertension artérielle de l'adulte

I-9-130

Dr Charles-Edouard LUYT
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

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.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

DÉFINITION ET CLASSIFICATION (OMS 1999)

- La pression artérielle (PA) normale est inférieure à 140/90 mmHg.
- On distingue :
 - La PA normale haute : PA systolique (PAS) entre 130 et 139 mmHg et PA diastolique (PAD) entre 85 et 89 mmHg.
 - La PA normale stricte : PAS < 130 mmHg et PAD < 85 mmHg.
 - La PA optimale : PAS < 120 mmHg et PAD < 80 mmHg.
- On distingue :
 - LHTA stade 1 : PAS entre 140-159 mmHg et/ou PAD entre 90-99 mmHg.
 - LHTA stade 2 : PAS entre 160 et 179 mmHg et/ou PAD entre 100 et 109 mmHg.
 - LHTA stade 3 : PAS ≥ 180 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg.
- Si PAS et PAD sont classées dans deux catégories différentes, la catégorie la plus élevée est retenue.

A/ ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Généralités

- LHTA est fréquente (10 à 15 % de la population générale).
- La fréquence est plus forte chez l'homme que chez la femme avant 65 ans, puis cette tendance s'inverse au-delà de 65 ans.
- Elle augmente avec l'âge (surtout la composante systolique).
- Elle est le plus souvent essentielle : y participent l'âge, le surpoids, une consommation en sel exagérée, basse en potassium et calcium, des facteurs génétiques et familiaux, le stress.
- Les HTA secondaires sont plus rares et peuvent souvent bénéficier d'un traitement spécifique, gage d'efficacité.

2. HTA, un problème de santé publique majeur

- C'est la première cause de consultation du généraliste et du cardiologue.
- C'est un des facteurs de risque majeur de maladie cardio-vasculaire : plus le niveau de PA est élevé, plus le risque CV est fort.
- 30 % des patients hypertendus présenteront une complication athéroscléreuse.
- Il multiplie par 3 le risque coronarien, par 7 le risque d'AVC, par 2 le risque d'artériopathie MI.

3. La coexistence de certains facteurs de risque accroît la mortalité :

- Hypercholestérolémie.
- Diabète.
- Tabagisme.
- Antécédents familiaux cardiovasculaires chez un ascendant direct.

B/ Physiopathologie

1. La pression artérielle

- Elle est le produit du débit cardiaque par les résistances artérielles systémiques :
- $PA = QC \times RAS$
 - PA = pression artérielle
 - QC = débit cardiaque
 - RAS = résistances artérielles systémiques

a) Le débit cardiaque

- Il est le produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique.
- Il est donc étroitement fonction de la volémie, qui dépend du stock sodé et du niveau d'aldostérone et d'ADH.
 - * $QC = fc \times VES$
 - fc = fréquence cardiaque,
 - VES = volume d'éjection systolique.

b) Les résistances périphériques

- Elles sont contrôlées par 3 mécanismes souvent intriqués :
 - * contrôle local, par la géométrie artérielle, les concentrations ioniques locales, les différents systèmes endocrines tissulaires (système rénine-angiotensine tissulaire, oxyde nitrique (NO), endothélines) ;
 - * contrôle humoral avec des substances vasodilatatrices (prostaglandines, kinines) et des substances vasoconstrictrices (angiotensine II, catécholamines, sérotonine) ;
 - * contrôle sympathique :
 - Bêta : vasodilatation,
 - Alpha : vasoconstriction.

2. Elle est régulée en permanence

a) À court terme

- Les barorécepteurs permettent l'autorégulation à court terme de la PA.
- Les catécholamines plasmatiques, d'origine centrale ou périphérique, interviennent par stimulation des récepteurs alpha, bêta ; leur rôle est évident dans le phéochromocytome, supposé dans l'HTA hyperkinétique du sujet jeune.

b) Régulation à moyen terme

- Système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) circulant et tissulaire.
 - * la rénine, enzyme produite par la cellule juxtaglomérulaire rénale, transforme l'angio-

- tensinogène en angiotensine I, qui est ensuite transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion ;
- * l'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur endogène (contrôle du contenant) ;
 - * l'angiotensine II stimule la formation d'aldostérone par la corticosurrénale ;
 - * l'aldostérone assure le contrôle de la volémie (contrôle du contenu) entraînant une réabsorption sodée en échange d'ion potassium au niveau rénal ;
 - * elle exerce aussi un rétrocontrôle négatif sur la production de rénine ;
 - * ce système est présent à la fois dans le sang circulant où il agit selon un mode endocrine, mais également dans les tissus (vaisseaux, cœur, rein, cerveau...) où s'exerce une fonction autocrine et paracrine.
- Interactions du SRAA avec les autres systèmes hormonaux et substances endogènes :
- * le facteur atrial natriurétique (FAN), produit par l'oreillette humaine a des effets diurétiques et natriurétiques puissants et s'oppose au SRAA ;
 - * les kinines sont des substances vasodilatatrices d'origine rénale, qui sont inactivées par l'enzyme de conversion de l'angiotensine ;
 - * les prostaglandines interfèrent également avec le SRAA. La prostacycline PGI₂ est le plus puissant vasodilatateur connu, ayant aussi une action natriurétique et antiagrégante plaquettaire ;
 - * l'oxyde nitrique, sécrété par la cellule endothéliale, a un effet vasorelaxant et antiagrégant plaquettaire agissant en synergie avec la PGI₂ ;
 - * les endothélines, sécrétées par les cellules endothéliales, sont de très puissants vasoconstricteurs.

c) Régulation à long terme

- C'est la régulation de la volémie par le rein, par l'intermédiaire de l'aldostérone et de l'ADH (vasopressine).

3. Hypothèses physiopathologiques du mécanisme de l'HTA essentielle

- Aucune hypothèse uniciste ne peut expliquer l'HTA essentielle, qui est une maladie probablement polygénique aggravée par les facteurs environnementaux.

a) Rôle de l'inné et de l'acquis

- Facteurs génétiques : ils expliquent environ 30 % de la variabilité de la pression artérielle.
- Les gènes candidats sont ceux du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système régulant la production et le catabolisme des catécholamines, l'hyperinsulinisme de l'obésité, les gènes contrôlant l'hormone de croissance, les gènes contrôlant le tonus vasodilatateur, (NO, prostaglandines, kinines, FAN...).
- Il peut exister des anomalies au niveau de la libération d'hormone, du récepteur, du second messenger intracellulaire ou du catabolisme (catécholamines).
- Les prédispositions génétiques sont révélées ou aggravées par des facteurs environnementaux (excès de sel, déficit en K⁺, alcoolisme, surpoids...).

b) La paroi artérielle, cible commune de nombreux facteurs

- Les systèmes cités ci-dessus convergent vers la paroi artérielle et sont tous des systèmes vasopresseurs qui induisent à court terme la contraction des cellules musculaires lisses et à long terme l'hypertrophie pariétale responsable de l'augmentation des résistances périphériques, à l'origine de l'HTA ($PA = Q \times RAS$).

C/ Diagnostic

1. Circonstances de découverte

- La latence de l'HTA explique sa découverte fréquente au cours d'un examen systématique.
- Ailleurs, les signes non spécifiques témoignent d'un retentissement viscéral de l'HTA.

- Certains signes sont évocateurs d'une HTA maligne : amaigrissement, adynamie, soif, oligurie, encéphalopathie, insuffisance cardiaque, OAP.
- L'HTA peut être révélée par une complication : AVC, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire.
- La prise de la PA doit accompagner tout examen clinique.

2. Méthodes de mesure

a) Méthode de référence

- L'appareil de référence reste le sphygmomanomètre à colonne de mercure.
- Patient dévêtu, couché ou assis, au repos depuis dix minutes dans de bonnes conditions de confort et de calme, à distance d'une prise de tabac, d'alcool ou de café.
- Il est essentiel de maintenir le bras au niveau du cœur.
- Le brassard est placé à la face antéro-interne du bras en regard de l'artère humérale, le stéthoscope est placé en regard de l'artère humérale, à distance du brassard.
- Son diamètre est adapté à la largeur du bras (il entoure les 2/3 du bras en longueur et en largeur).
- La mesure est effectuée aux deux bras en position couchée, puis debout (recherche d'une hypotension orthostatique, à 1 puis 3 minutes) ; elle est répétée éventuellement en fin de consultation.
- Le brassard est gonflé une première fois en tâtant le pouls pour repérer la PAS, dégonflé puis regonflé 20 à 30 mmHg au-dessus de cette première estimation. Puis il est dégonflé progressivement.
- Le premier bruit perçu définit la PAS.
- Le dernier entendu au stéthoscope définit la PAD (phase V de Korotkoff).
- Respecter un repos de 2 minutes entre deux prises de PA.
- L'HTA doit être confirmée à trois moments différents au cours de deux consultations au moins, et même à six mesures en cas d'HTA légère : il faut affirmer la permanence de l'HTA.

b) Autres méthodes

- En dehors du cabinet médical, la mesure de pression artérielle par MAPA (mesure ambulatoire de pression artérielle) et automesure peut être utile dans les cas suivants :
 - * suspicion d'HTA par « effet blouse blanche » ;
 - * prise en charge de l'HTA résistante ;
 - * symptôme d'hypotension sous traitement.

3. Typologie de l'hypertension artérielle

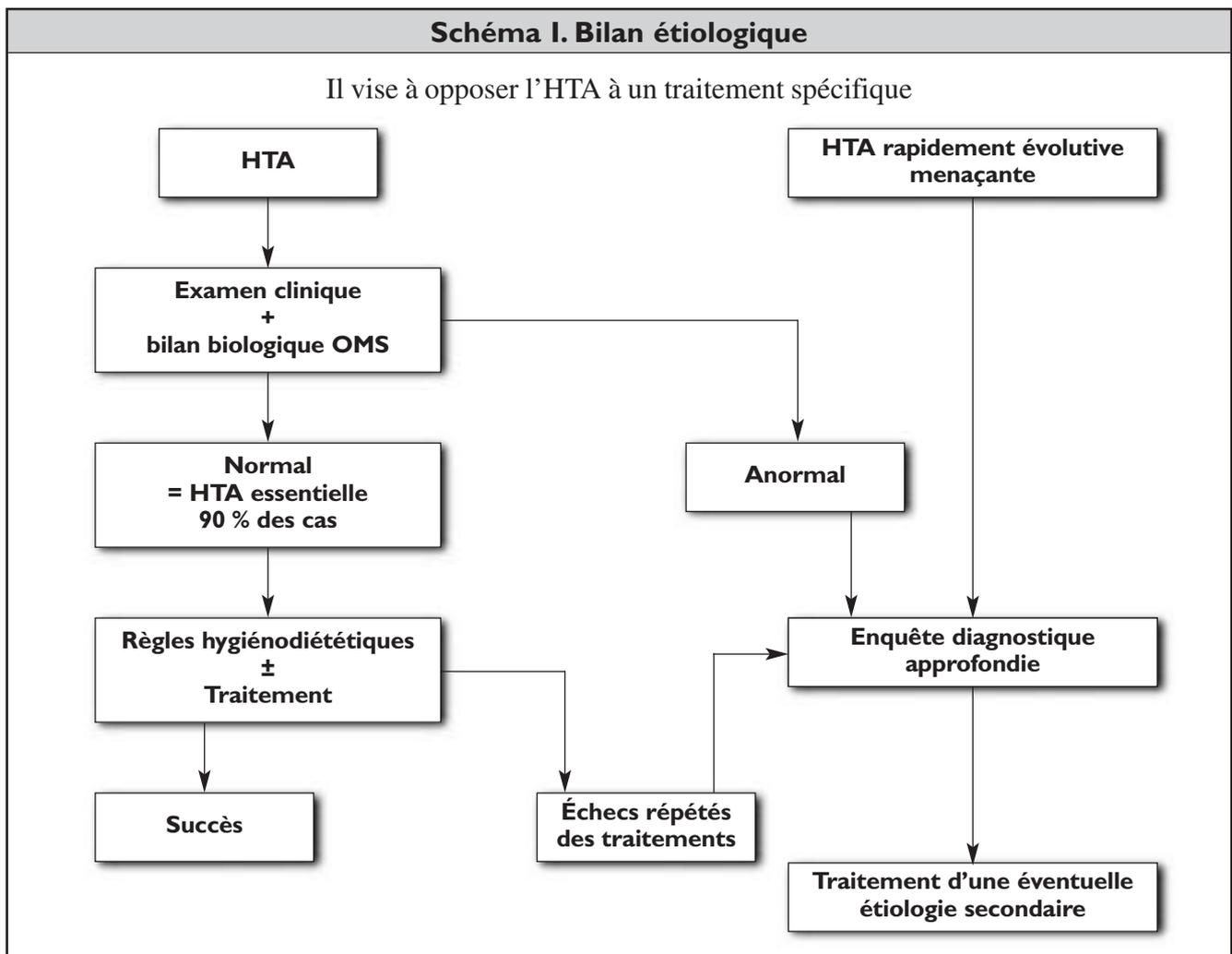
- HTA permanente.
- HTA labile.
- HTA survenant spécifiquement à l'effort.
- HTA paroxystique : HTA aiguë pouvant être associée à un épisode de sueur, palpitations, tachycardie.
- HTA systolique isolée : chez le sujet âgé (grande rigidité artérielle).
- Fausse HTA : « effet blouse blanche ».
- HTA maligne : urgence médicale.
 - PAD > 120-130 mmHg.
 - Signes fonctionnels : céphalées, troubles digestifs, soif.
 - Atteinte viscérale menaçante : œdème aigu du poumon, infarctus du myocarde, insuffisance rénale aiguë, encéphalopathie hypertensive et atteinte oculaire stade IV au fond d'œil. L'insuffisance rénale est, dans ce contexte, liée à une néphroangiosclérose (maligne) rapidement évolutive avec présence d'anémie avec schizocytes.

4. Bilan étiologique (cf. schéma 1)

- Il vise à opposer à l'HTA un traitement spécifique.

a) L'enquête de dépistage

- Elle s'adresse à la majorité.
- L'interrogatoire :
 - * prise de toxique : réglisse (antésite, pastis sans alcool), d'estroprogestatifs, minéralocorticoïdes, sympathomimétiques (vasoconstricteurs nasaux), ciclosporine A, érythropoïétine, AINS ;
 - * antécédents : autres atteintes vasculaires documentées, maladie uronéphrologique, protéinurie, hématurie ;
 - * facteurs de risque vasculaire : diabète, hypercholestérolémie (HDL cholestérol < 0,35 g/l, LDL > 1,9 g/l), tabac, obésité abdominale, antécédents familiaux cardio-vasculaires avant 55 ans chez le père, 65 ans chez la mère ;
 - * indicateurs de risque cardio-vasculaire : âge > 45 ans homme, et 55 ans femme, consommation excessive d'alcool, absence d'activité physique régulière, catégorie à risque particulier (groupe socioprofessionnel défavorisé, Afro-Américains et Antillais, atteinte d'un organe cible) ;
 - * signes fonctionnels : céphalées, acouphènes, troubles visuels, claudication à la marche, dyspnée d'effort, orthopnée, angor.
- À l'examen :
 - * poids ;



- * PA couché-debout ;
 - * asymétrie des pouls et auscultations des trajets artériels ;
 - * souffle para-ombilical ;
 - * auscultation cardiaque ;
 - * gros rein palpable ;
 - * faciès cushingoïde, acromégalie.
- Le bilan biologique « OMS ».

Le bilan minimal de l'OMS

● Dans le sang :

- Créatinine
- Kaliémie
- Glycémie à jeun
- Uricémie
- Cholestérol
- Hématocrite

● Dans un échantillon d'urines :

- Recherche d'hématurie
- Ou de protéinurie par des bandelettes réactives

N.B. : L'ECG ne figure pas dans le bilan minimal OMS ; mais il est conseillé de manière systématique en France. De même, le bilan lipidique doit être complet en France (cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides).

b) Le bilan diagnostique

- Il s'adresse à une minorité de patients sélectionnés par l'enquête de dépistage :
 - * en cas d'HTA récente, rapidement évolutive, grave d'emblée ;
 - * surtout chez un sujet jeune (inférieur à 30 ans) ;
 - * HTA paroxystique ;
 - * sujet polyvasculaire ;
 - * en cas d'HTA réfractaire à toute thérapeutique (trithérapie bien conduite à doses efficaces et comportant un diurétique) ;
 - * anomalies du bilan clinique ou biologique initial.
- Les examens sont pratiqués chez un sujet en régime normosodé en dehors de tout traitement (sauf calcium bloqueur si nécessaire.)

c) La mise en évidence d'une étiologie secondaire

- Elle est parfois difficile et relève d'un service spécialisé.
- 90 % des HTA sont essentielles.

5. Dépister l'urgence hypertensive

a) Quatre situations constituent une urgence vitale

- Infarctus du myocarde.
- Œdème pulmonaire.
- HTA maligne.
- HTA gravidique (une seule mesure suffit alors au diagnostic et impose le traitement d'emblée en raison du risque maternel et foetal).

b) En fait, le plus souvent

- L'induction thérapeutique n'est pas une urgence. Les bilans de retentissement et étiologique sont rapidement pratiqués, au mieux en régime normosodé et en l'absence de traitement

antihypertenseur. Une monothérapie séquentielle par la nifédipine permet – en cas de chiffres menaçants – d'abaisser les chiffres tensionnels sans fausser les dosages hormonaux biologiques (ARP, Aldo, dérivés méthoxylés urinaires).

6. Le bilan de retentissement viscéral

- L'HTA est un facteur de risque majeur de l'athérosclérose avec toutes ses complications.
- Elle est de plus directement responsable de complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques, le risque étant proportionnel aux chiffres du PA.
- Individualiser un retentissement viscéral est un argument supplémentaire pour traiter une HTA.
- Le bilan minimal comprend :
 - Un interrogatoire (accidents familiaux cardiovasculaires).
 - Un examen clinique.
 - Un bilan minimal dit de l'OMS.
- Il est élargi en fonction de ces résultats ou d'emblée chez le sujet jeune, en cas d'HTA sévère, symptomatique.

a) Cardio-vasculaire

- L'insuffisance cardiaque et la maladie artérielle athéromateuse (angor, artériopathie des membres inférieurs).
- À l'interrogatoire : dyspnée, angor, infarctus ancien.
- À l'examen :
 - * recherche d'une tachycardie, d'un 4e bruit (B4) ;
 - * auscultation d'un souffle d'IA ;
 - * palpation des pouls, chaleur cutanée ;
 - * recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale ;
 - * auscultation des axes artériels ;
 - * appréciation de l'état veineux (varices, dermite ocre).
- L'ECG est indispensable si PAD > 115 mmHg ou si on envisage un traitement bêtabloquant. Il recherche :
 - * des signes d'HVG systolique (Sokoloff > 35 mm) ;
 - * des séquelles de nécrose, une fibrillation auriculaire.
- La radio thoracique permet :
 - * le calcul de l'index cardiothoracique (VG globuleux, non dilaté) ;
 - * recherche une dilatation de l'aorte thoracique ;
 - * des signes de surcharge vasculaire pulmonaire.
- L'échocardiographie Doppler dépiste :
 - * des troubles de la compliance du VG (fonction diastolique) ;
 - * plus précoces qu'une hypertrophie myocardique, symétrique et non obstructive (augmentation de la masse myocardique) ;
 - * la dilatation du VG témoigne d'une dysfonction systolique sévère (HTA ancienne, négligée).
- Autres examens possibles :
 - * échographie et Doppler vasculaire ;
 - * coronarographie, artériographie au besoin.

b) Neurosensoriel

- Atteinte directement due à l'HTA (lacune, hémorragie cérébrale ou méningée) ou secondaire à l'athérome carotidien (AVC ischémique).
- À l'interrogatoire :
 - * recherche de céphalées, acouphènes, phosphènes, fourmillements des extrémités, vertiges ;
 - * notion de déficits passés souvent transitoires : cécité monoculaire, hémiparésie, témoignant d'un accident vasculaire cérébral : lacune, hémorragie méningée, ou cérébrale, œdème cérébral.

- À l'examen :
 - * auscultation des vaisseaux du cou, examen neurologique.
- Examens complémentaires :
 - * Doppler et échographie cervicale, scanner cérébral (recherche de séquelles d'AVC), recherche de cicatrices de lacunes si nécessaire.
 - * l'examen ophtalmologique fondamental :
 - à l'interrogatoire : recherche d'une baisse de l'acuité visuelle,
 - à l'examen : étude du champ visuel, prise de pression de l'artère centrale de la rétine, prise de pression des globes oculaires,
 - * le fond d'œil : il définit quatre stades de gravité croissante. La rétinopathie hypertensive peut régresser avec le traitement :
 - stade 1 : artères grêles, brillantes, à reflet cuivré,
 - stade 2 : stade 1 plus signe du croisement,
 - stade 3 : stade 2 plus dilatation veineuse, avec hémorragies et exsudats (en amont du croisement de la veine par l'artère),
 - stade 4 : stade 3 plus œdème papillaire.

c) *Retentissement rénal*

- Atteinte directement due à une athérosclérose progressive des vaisseaux de moyen calibre, aboutissant à une ischémie glomérulaire (néphroangiosclérose bénigne) ou secondaire à l'athérome (sténose de l'artère rénale, infarctus rénal).
- À l'interrogatoire :
 - * nycturie, brûlure urinaire, œdèmes des membres inférieurs.
- À l'examen :
 - * recherche d'un gros rein palpable, d'un obstacle prostatique.
- Examens complémentaires :
 - * ECBU, recherche d'une leucocyturie (HLM), d'une protéinurie (urines de 24 heures), d'une insuffisance rénale (créatinémie).
- Physiopathologie :
 - * on parle de néphroangiosclérose (néphropathie induite par l'hypertension intraglomérulaire), avec glomérulosclérose progressive et extensive ;
 - * l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale, si la pression artérielle n'est pas contrôlée.

d) *Classifications selon l'atteinte viscérale (OMS)*

- **Stade I** : pas de signes objectifs d'atteinte organique.
- **Stade II** : au moins un des signes suivants :
 - * hypertrophie ventriculaire gauche ;
 - * artères grêles au fond d'œil ;
 - * protéinurie et/ou légère élévation de la créatininémie (106-177 (mol/l) ;
 - * plaque d'athérome sur l'aorte, les artères carotides ou fémorales (radiologie, échographie).
- **Stade III** : ensemble des symptômes et signes prouvant une atteinte des organes cibles :
 - * atteinte cérébrale : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie hypertensive ;
 - * oculaire : FO stade III ou IV ;
 - * cardiaque : angor, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ;
 - * vasculaire : artérite des membres inférieurs symptomatique, anévrisme et dissection aortique ;
 - * insuffisance rénale : définie par l'OMS par une créatininémie > 177 mmol/l.

e) *Bilan parallèle des facteurs de risque vasculaire + + +*

- À traiter pour leur propre compte :

- * tabagisme ;
 - * dyslipoprotéinémie ;
 - * diabète ;
 - * sédentarité ;
 - * obésité ;
 - * antécédents familiaux.
- Leur présence en cas d'HTA limite est un argument pour traiter l'HTA.

D/ Causes des HTA secondaires

1. Coarctation de l'aorte

a) À rechercher systématiquement

- On la recherche de première intention devant tout enfant ou sujet jeune hypertendu.
- À évoquer quand les pouls fémoraux sont diminués ou abolis.

b) L'examen

- Il recherche :
 - * un souffle systolique parasternal gauche, intense, irradiant dans le dos ;
 - * une hypotension aux membres inférieurs avec hypertension aux membres supérieurs ;
 - * un effacement (inconstant) du bouton aortique et des érosions costales (arcs postérieurs de la 3^e à la 6^e côte) à la radio de thorax qui témoignent d'une circulation de suppléance intercostale et mammaire.

c) Le diagnostic

- Il est confirmé par l'échographie cardiaque, le scanner et l'IRM thoraciques et surtout l'angiographie qui apprécie :
 - * le siège de la coarctation (souvent situé après l'origine de la sous-clavière gauche) ;
 - * son étendue ;
 - * l'état de l'aorte sus et sous-jacente, du canal artériel.

d) Le mécanisme de l'HTA

- L'HTA est probablement secondaire à l'obstacle mécanique.

e) Les risques évolutifs

- Rupture, endocardite, insuffisance cardiaque, accidents cérébro-méningés imposent une chirurgie précoce, au mieux dans l'enfance. Une préparation médicale soigneuse par bêta-bloquants évite les rebonds hypertensifs postopératoires dus à des concentrations élevées de rénine, angiotensine et de catécholamines.

2. Les causes rénales

La découverte d'une atteinte de la fonction rénale doit faire discuter son mécanisme : cause ou conséquence de l'HTA ? Il faut penser à une néphropathie devant des antécédents d'hématurie, de colique néphrétique, des œdèmes ou un syndrome polyurodypsique. Le recours à l'UIV ou l'angiographie numérisée des artères rénales sera d'autant plus large que l'HTA est sévère, récente ou survenant chez un sujet jeune.

2.1. Néphropathie unilatérale par sténose de l'artère rénale = HTA réno-vasculaire

- Sa recherche est systématique, car c'est une cause potentiellement curable.
- Elle n'est pas rare : 5 à 10 % de toutes les HTA.

a) Physiopathologie

- La sténose d'une artère rénale va entraîner une diminution du flux sanguin rénal du côté de la sténose, et donc une diminution de pression dans les artéριοles afférentes du glomérule.
- Si la chute de la pression est importante, les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire vont augmenter de manière significative la production de rénine du côté sténosé (alors que la production de rénine va chuter dans le rein controlatéral).
- Cette augmentation de rénine circulante a pour conséquence l'augmentation de synthèse d'angiotensine II, qui entraîne :
 - * une vasoconstriction artérielle directe ;
 - * une augmentation de production d'aldostérone, responsable d'une augmentation de la volémie par rétention hydrosodée ;
 - * une augmentation de l'ADH.
- Il s'agit donc d'une HTA rénine-dépendante, l'autre rein, sain, maintenant la natriurèse.
- Lors d'une sténose bilatérale ou d'une sténose sur rein unique, il n'y a pas de possibilité d'excrétion rénale du sodium : une hypervolémie se constitue rapidement.

b) Causes

- 2 types de causes sont distinguées :
 - * sténose athéromateuse (2/3 des cas), souvent proximale ou ostiale, chez un homme de 50 ans ou plus, volontiers fumeur. Les lésions peuvent être bilatérales et s'accompagner de thrombose de l'artère ;
 - * dysplasie fibromusculaire (1/3 des cas), réalisant des lésions plus distales (2/3 distal et branches de division de l'artère rénale), touchant plus volontiers la femme entre 20 et 40 ans.
- Beaucoup plus rarement, HTA rénovasculaire due à une maladie de Takayashu, une dissection ou un anévrisme de l'artère, une sténose aortique.

c) Mode de présentation

- L'HTA : 2 types de profils sont distingués :
 - * HTA récente ou d'aggravation brutale chez un homme de 50 à 60 ans, présentant un souffle abdominal para-ombilical épigastrique ou lombaire et présentant des facteurs de risque d'athérome (tabac, cholestérol...) ou qui est connu comme étant vasculaire.
 - * HTA récente de la femme jeune de 30 à 40 ans, sans antécédent familial, parfois révélée par la prise de contraceptif oral et répondant de manière spectaculaire aux IEC. Sur le plan clinique, un souffle abdominal ou lombaire est recherché.
- Hyperaldostéronisme secondaire : hypokaliémie en l'absence de traitement diurétique et de régime sans sel, avec kaliurèse inadaptée (> 30 mmol/j).

d) Diagnostic morphologique

- Échographie Doppler des artères rénales et échographie rénale :
 - * permet le plus souvent une excellente approximation du niveau de l'étendue de la sténose (d'autant qu'elle est proximale), en montrant une sténose morphologique en écho et une accélération des flux Doppler ;
 - * examine la taille des reins ;
 - * inconvénients : impossible chez l'obèse, limite de l'opérateur
- Scintigraphie rénale (DTPA, MAG 3) avec test de sensibilisation aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Captopril 50 mg une heure avant l'examen).
- Angiographie conventionnelle ou IRM :
 - * examen de référence ;
 - * technique :
 - actuellement, l'artériographie des artères rénales avec digitalisation des images ou l'IRM permettent le diagnostic dans 90 % des cas : elle est demandée en première intention en cas de suspicion d'HTA rénovasculaire, car elle permet un bilan de l'aor-

te, de ses branches ; grâce aux clichés précoces centrés sur le rein, elle permet un néphrogramme ; du temps tardif, elle permet un bilan des voies excrétrices ;

* résultats :

- siège unilatéral ou bilatéral des lésions,
- dans 2/3 des cas : sténose athéromateuse, ostiale, parfois bilatérale, plus fréquente chez l'homme de 50 ans, à haut risque de thrombose,
- dans 1/3 des cas : sténose plus distale, dans le cadre d'une maladie fibromusculaire, englobant parfois les branches de division des artères rénales : à l'artériographie, aspect en collier de perles ou tubulé. Elle survient en priorité chez la femme jeune ;

* avantages :

- apporte la preuve du rétrécissement,
- précise la cause et le siège exact ;

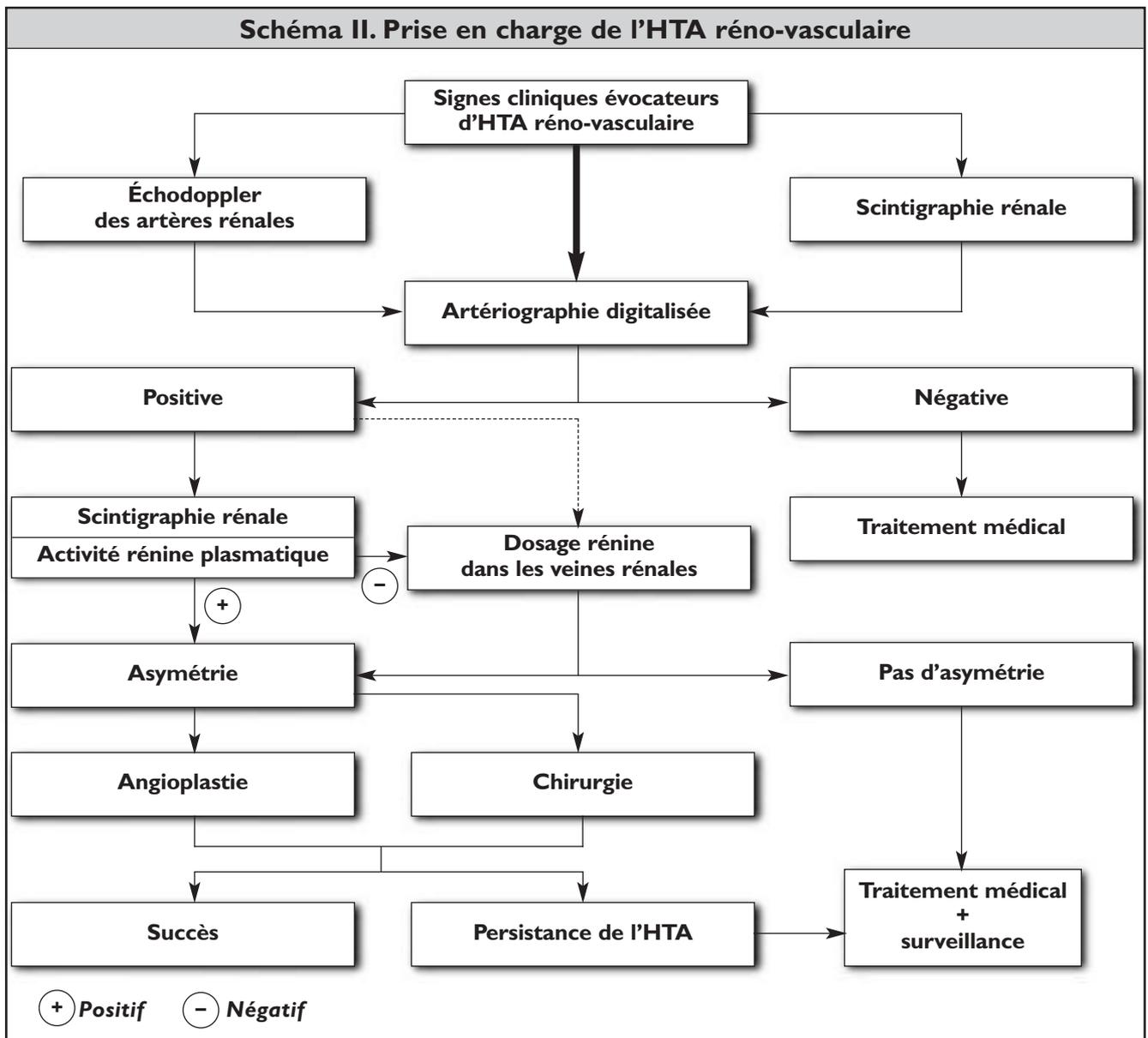
* inconvénients :

- cet examen ne permet pas d'affirmer que l'HTA est bien due à la sténose (il existe des SAR chez des sujets normotendus),

- Autres examens :

* l'urographie intraveineuse :

- rarement utilisée de nos jours pour le dépistage,



- a une sensibilité médiocre : 20 à 30 % de faux négatifs pour les sténoses unilatérales, ignore les sténoses bilatérales,
- technique :
- après ASP, en l'absence de restriction hydrique, sans compression, avec dose de produit de contraste adaptée à la fonction rénale ; clichés minutés précoces ; épreuve de lavage au furosémide,
- * du côté de la sténose, on observe en général :
 - diminution de la taille du rein sténosé supérieure à 1,5 cm,
 - retard de sécrétion rénale du côté atteint supérieur à 1 minute,
 - augmentation de densité du pyélogramme (hyperconcentration du produit de contraste) avec aspect de « trop belle image »,
 - retard à l'élimination du produit de contraste lors de l'épreuve de lavage au furosémide ;
- * l'angiographie rénale numérisée par voie veineuse :
 - nécessite l'administration de plus grandes quantités de produit de contraste que l'artériographie conventionnelle avec un plus grand risque de néphrotoxicité,
 - des faux positifs et faux négatifs restent possibles : elle méconnaît un nombre non négligeable de sténoses,

e) *Diagnostic d'imputabilité de l'HTA à la sténose artérielle*

- Buts :
 - * l'éventualité d'une revascularisation sera discutée après avoir déterminé la responsabilité de la lésion dans la genèse de l'HTA, ainsi que l'état du rein controlatéral ;
 - * cette responsabilité est déterminée par l'exploration du système rénine-angiotensine ;
 - * le bilan est réalisé en régime normosodé, en dehors de tout traitement antihypertenseur ;
 - aucun de ces tests d'imputabilité n'est parfait.
- Dosage de l'activité rénine plasmatique :
 - * effectué à l'état basal, puis après administration d'une faible dose de Captopril (inférieure à 25 mg) ;
 - * on observe une réponse explosive de la rénine après 1 heure avec parallèlement une baisse tensionnelle.
- Scintigraphie rénale avant et après IEC :
 - * scintigraphie au DTPA (filtré) ou MAG 3 (sécrété) ;
 - * éventuellement, sensibilisée par administration de Captopril ;
 - * fait apparaître une perturbation du néphrogramme isotopique du côté sténosé : diminution de la pente du segment de captation et retard du pic d'activité maximale.
- Dosage séparé de la rénine dans les veines rénales :
- peut être sensibilisé par la prise de Captopril ou déplétion sodée ;
- montre une franche asymétrie entre les 2 veines rénales (gradient > 1,5 en faveur du côté atteint), le rein ischémique a une sécrétion de rénine plus importante que le rein controlatéral.
- Imagerie échographie rénale et Doppler des artères rénales :
 - diminution de la taille du rein ischémié : échographie rénale ;
 - augmentation des résistances artérielles distales (> 0,8) : Doppler ;
 - sténose > 75 % : artériographie.

f) *Traitement*

- L'angioplastie de l'artère sténosée par voie percutanée : dans les sténoses fibrodysplasiques et athéromateuses unilatérales. Les résultats sont bons en cas de sténose athéromateuse non ostiale et de dysplasie fibreuse. La sténose peut se reproduire et pourra nécessiter de nouvelles dilatations ou la pose d'une endoprothèse par voie percutanée (stent) ou une intervention chirurgicale.
- Le risque de resténose est particulièrement important dans les sténoses athéromateuses ostiales, parfois avec mise en place de stent.

- Chirurgie réparatrice (résection de la sténose et/ou pontage), beaucoup plus rarement néphrectomie.
- La revascularisation permet d'espérer deux types de bénéfice : meilleur contrôle tensionnel et une protection de la fonction rénale.
- Les résultats sont toujours meilleurs en cas de dysplasie qu'en cas d'athérome.
- La surveillance ultérieure est attentive (fonction rénale, TA...).
- Le traitement médical s'impose en cas de lésion inopérable ou en cas de persistance de l'HTA après correction. Les b-bloquants, les inhibiteurs calciques et les diurétiques sont les plus utilisés.
- Les IEC sont interdits en cas d'atteinte bilatérale et utilisés avec prudence en cas de sténose unilatérale (risque de thrombose).
- Ne pas oublier la prise en charge des facteurs de risque vasculaires : mesure hygiéno-diététique, correction de dyslipidémie.

2.2. Néphropathies unilatérales (sans sténose de l'artère rénale)

- L'HTA y est plus rare. Il n'y a pas de lésions de l'artère rénale mais des altérations du parenchyme rénal. À évoquer devant des antécédents de colique néphrétique, d'hématurie. Le système rénine-angiotensine n'est pas toujours en cause.

a) À gros rein

- Toutes les causes de distension pyélocalicielle par un obstacle urétéral : malformation, tuberculose, tumeurs, lithiase, syndrome de la jonction pyélo-urétérale.

b) À petit rein

- Toutes les causes d'atrophie rénale unilatérale :
 - pyélonéphrite chronique unilatérale surtout ;
 - hypoplasie rénale congénitale globale ;
 - petit rein postradiothérapie ;
 - périnéphrite succédant à un hématome périnéal ;
 - atrophie cortico-capillaire rénale segmentaire de la femme jeune (favorisée par un reflux intra-urétéral et un trouble du développement du rein : hypoplasie segmentaire) ;
 - exceptionnelles tumeurs à rénine juxta-glomérulaires.
- Il existe une fréquente élévation de la rénine du côté atrophié.

c) Le bilan et le traitement

- Il apprécie l'état du rein controlatéral (hypertrophie compensatrice, scintigraphie rénale avec exploration des fonctions rénales séparées).
- La chirurgie (néphrectomie unilatérale) est souvent décevante.
- Elle est plus efficace :
 - * chez le sujet jeune ;
 - * en cas d'HTA récente ;
 - * de rein controlatéral sain ;
 - * d'activité rénine élevée du côté atrophié.
- Le traitement médical est le plus souvent nécessaire (IEC ou autres thérapeutiques).

2.3 Néphropathies bilatérales

- Traitement a priori médical.

a) Maladies aiguës ou subaiguës

- Au cours des glomérulonéphrites aiguës post-streptococciques, l'insuffisance rénale est rare, progressive, souvent méconnue.
- Au cours de l'insuffisance rénale oligo-anurique des états de choc.
- Au cours des poussées de collagénose (sclérodermie).
- L'HTA est souvent réversible avec le traitement étiologique.

b) Maladies chroniques

- Glomérulonéphrites chroniques :
 - * secondaires (lupus, diabète, amylose) ;
 - * primitives pouvant conduire à la PBR diagnostique après repérage des reins à l'échographie :
 - y penser devant une protéinurie, une hématurie, un syndrome néphrotique,
 - l'HTA et l'insuffisance rénale y sont précoces ;
 - * le recours à l'hémodialyse au stade terminal doit être retardé :
 - par le traitement de la maladie générale (diabète, collagénose),
 - par l'équilibre strict de l'HTA (volodépendante),
 - par le dépistage d'éléments aggravants : médicaments néphrotoxiques, obstacle, infection urinaire, déshydratation.
- Néphrites interstitielles chroniques :
 - * causes :
 - intoxication à la phénacétine,
 - infections urinaires à répétition (pyélonéphrite chronique),
 - lithiase calcique ou urique,
 - le reflux vésico-urétéral est toujours un élément aggravant (douleurs ascendantes, cystographie rétrograde) ;
 - * biologiquement : protéinurie modérée, acidose hyperchlorémique, leucocyturie, fuite sodée obligatoire ;
 - * à l'échographie : 2 petits reins avec atrophie corticale ;
 - * l'UIV recherche un obstacle et un reflux vésico-urétéral.
- Polykystose rénale :
 - * valeur des antécédents familiaux, de la palpation de deux gros reins ;
 - * à l'échographie : 2 gros reins irréguliers kystiques ;
 - * dans ce cas, l'HTA et l'insuffisance rénale sont tardives et doivent faire rechercher une cause rénovasculaire associée (compression de l'artère par un kyste, en particulier).
- Néphro-angiosclérose :
 - * par altération des artères et artéioles intrarénales en particulier glomérulaires (responsable d'une protéinurie) ;
 - * au cours des HTA malignes ou accélérées, l'ischémie rénale créée par les lésions vasculaires diffuses et sévères contribue à maintenir et aggraver l'HTA, quel que soit son mécanisme initial.

3. Causes endocriniennes**3.1. Phéochromocytome**

- Tumeur rare de la médullosurrénale, sécrétant des catécholamines.
- Cause rare : 1 cas pour 1 000 HTA explorées.

a) Anatomopathologie

- C'est une tumeur développée aux dépens du tissu chromaffine de la médullosurrénale.
- Les formes extra-surréaliennes sont nommées paragangliomes.
- Il s'agit typiquement d'une tumeur rouge sang, hétérogène.
- C'est une tumeur généralement bénigne (dans 90 % des cas), mais des formes malignes sont possibles (métastases ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires, osseuses).
- Le phéochromocytome s'intègre parfois dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (type I ou type II). Association possible à une maladie de Reckling-Hausen

b) Physiopathologie

- Les tumeurs sécrètent la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine.
- Les catécholamines sont responsables des manifestations cliniques par stimulation des récepteurs adrénergiques. Il existe lors de l'évolution une désensibilisation des récepteurs,

responsables d'hypotension orthostatique.

- Parallèlement, le catabolisme des catécholamines (MAO, COMT) est réduit, favorisant l'accumulation des produits actifs.

c) Signes d'appel cliniques : isolés ou associés

- Brefs accès hypertensifs, paroxystiques, alternant avec des périodes d'hypotension, voire de collapsus sur un fond d'HTA permanente. Il est possible que la PA soit normale dans l'intervalle des crises.
- S'y associent céphalées, sueurs, palpitations, anxiété, pâleur. Il existe une fréquente tachycardie de repos, parfois des troubles du rythme supraventriculaire ou ventriculaire, douleurs abdominales ou thoraciques constrictives.
- Une triade symptomatique est évocatrice quel que soit le tableau clinique : céphalées, sueurs abondantes et palpitations rapides.

d) Biologie

- Sont évocateurs mais non spécifiques : polyglobulie (par réduction du volume plasmatique), hyperleucocytose, hyperglycémie.
- Examen de référence : dérivés méthoxylés : métanéphrine et normétanéphrine urinaires élevées.
 - * sur les urines de 24 heures ;
 - * à distance de prise de vanille, chocolat, tabac, café, traitement a ou b-bloquants ;
 - * plus rentable si réalisé au décours immédiat d'une crise.
- Autres examens (beaucoup moins sensibles, moins utilisés) :
 - * acide vanylmandélique (VMA) urinaire ;
 - * dosage plasmatique des catécholamines au décours immédiat d'une crise.
- Interprétation :
 - * résultats élevés et HTA : forte présomption ;
 - * résultats normaux et HTA : pas de phéochromocytome ;
 - * résultats normaux et pas d'HTA : hypothèse ne peut être écartée.

e) La localisation de la tumeur (après confirmation biologique)

- UIV avec tomographies, échographie.
- Scanner et IRM surrenaliens surtout.
- Scintigraphie à la méta-iodo-benzylguanidine (MIBG) surtout utile pour dépister les tumeurs extra-surréaliennes (chaîne ganglionnaire sympathique).
 - Le plus souvent, il s'agit d'une tumeur surrenalienne, unilatérale, bénigne.
 - La mise en évidence des localisations extrasurréaliennes peut faire appel :
 - * à la cystoscopie (si accès hypertensifs permictionnels) ;
 - * à l'échographie cardiaque, au scanner thoracique ou abdominal (malaise hypertensif à la palpation de l'abdomen).

f) Traitement

- Le traitement chirurgical s'impose en raison des risques évolutifs.
- L'exérèse de la tumeur doit être effectuée en milieu spécialisé, après stabilisation de la PA par labétolol, sous couvert d'un bon remplissage vasculaire, d'un contrôle sanglant de la PA peropératoire, pour éviter les à-coups tensionnels au cours des manipulations et de l'exérèse de la glande.
- La surveillance de la PA la première année et les dosages urinaires dépisteront 10 % de rechutes par localisation passée inaperçue ou métastase.

3.2. Hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn)

- Il est dû à la sécrétion inappropriée d'aldostérone par un adénome cortico-surrénalien ou une hyperplasie bilatérale des surrénales.

a) Physiopathologie

- L'aldostérone est un stéroïde en C 21 sécrété par la zone glomérulée de la cortico-surrénale et qui agit sur le tube contourné distal du néphron en provoquant une réabsorption de sodium qui est échangé contre du potassium et de l'hydrogène. Sa sécrétion est régulée par le système rénine-angiotensine.
- L'augmentation de sécrétion d'aldostérone entraîne une positivation du bilan sodé, avec augmentation de la volémie. L'HTA est sodium et volume-dépendante.
- Il existe cependant un phénomène d'échappement à la rétention sodée, maintenant une natriurèse égale aux apports et expliquant l'absence d'œdème et la natrémie normale.
- L'hyperaldostéronisme explique directement l'hypokaliémie, due aux pertes rénales de potassium.
- La rénine plasmatique est effondrée, en raison du rétrocontrôle négatif exercé par l'hyperaldostéronisme.

b) Signes d'appel

- C'est l'association d'une HTA et d'une hypokaliémie inférieure à 3,2 mEq/l, dépistée par le bilan OMS.
- L'hypokaliémie :
 - * elle est vraie, en dehors d'un contexte de diarrhées, vomissements, prise de diurétiques ou de réglisse ;
 - * elle est le plus souvent cliniquement latente. Dans les formes évoluées, elle peut être révélée par une asthénie, une polyurie, des pseudocrampes, une constipation (syndrome pseudo-occlusif), des troubles neurologiques (pseudoparalysie), des modifications de l'ECG.
- L'HTA :
 - * elle est souvent sévère et n'a pas de caractère spécifique.

c) Bilan biologique

- Il est effectué dans des conditions précises :
 - * en régime normosodé (confirmé par une natriurèse > 100 mEq/jour) ;
 - * en l'absence de prise de diurétiques, AINS, bêtabloquants, IEC 2 semaines avant et des antialdostérones 6 semaines avant ;
 - * prélèvement de sang sans pose de garrot.
- L'hypokaliémie :
 - * elle s'associe à une kaliurèse élevée supérieure à 30 mEq par jour, ce qui élimine les fuites potassiques digestives, ou les sujets déplétés après traitement diurétique ancien ;
 - * elle s'accompagne d'une alcalose métabolique et d'une hyperchlorémie ;
 - * la natrémie est normale ou basse, ce qui explique la rétention hydrosodée à l'origine de cette HTA volodépendante ;
 - * la natriurèse est élevée, proportionnelle aux apports.
- L'activité rénine plasmatique
 - * elle est effondrée en position couchée, non stimulable par le régime désodé ou l'orthostatisme.
- Élévation de l'aldostérone plasmatique :
 - * l'aldostérone plasmatique et ses métabolites urinaires sont élevés en décubitus, non abaissés par la prise de Lopril ou la perfusion de 2 litres de sérum salé (en 4 heures) : il y a donc sécrétion inappropriée, non freinable, d'aldostérone.

N.B. : Le tableau biologique d'adénome de CONN est plus complet que celui de l'hyperplasie bilatérale, où la rénine est basse mais légèrement stimulable, l'aldostérone élevée, en partie stimulable par l'orthostatisme et en partie freinable par le Captopril ou la charge salée.

d) Bilan morphologique

- Scanner et IRM des surrénales :

- * examen de première intention, mais pouvant être pris en défaut, en cas de microadénome ;
- * la découverte fortuite au scanner d'une masse surrénalienne dans le bilan d'une HTA ne prouve en aucun cas sa responsabilité (incidentalome !). Il faut une preuve biologique pour conclure.
- Scintigraphie au iodométhyl-norcholestérol :
 - * examen de deuxième intention ;
 - * montre une fixation intense unilatérale en cas d'adénome et pas de fixation en cas d'hyperplasie bilatérale.
- Phlébographie des surrénales :
 - * examen de troisième intention, dangereux ;
 - * permet de mesurer la concentration d'aldostérone dans les 2 veines et de mettre en évidence un gradient ;
 - * permet également des images radiologiques, montrant parfois indirectement l'adénome.

e) *Diagnostic étiologique*

- Il faut distinguer l'adénome de Conn, unilatéral, donc a priori chirurgical, bénin :
 - * le tableau clinique et biologique est souvent complet ;
 - * l'imagerie permet la localisation tumorale ;
 - * la spironolactone permet de stabiliser l'HTA avant la chirurgie, ce qui constitue en cas d'efficacité un test prédictif des résultats opératoires ;
 - * néanmoins, dans 25 % des cas, l'HTA persiste après la chirurgie (néphroangiosclérose, sténose associée de l'artère rénale) ;
 - * en cas de doute, l'intervention chirurgicale s'impose.
- L'hyperplasie bilatérale des surrénales :
 - * le traitement est médical : (spironolactone), parfois associé à un thiazidique ou un inhibiteur calcique.

f) *Cette démarche diagnostique permet d'éliminer :*

- Les autres causes d'hypokaliémie chez l'hypertendu :
 - * régime désodé ;
 - * HTA et hyperaldostéronisme secondaire (ARP élevée) :
 - estrogénothérapie,
 - grossesse,
 - HTA maligne,
 - néphropathie avec perte obligatoire de sel,
 - HTA rénovasculaire ;
 - * HTA avec diminution de l'aldostérone et de la rénine plasmatique :
 - syndrome de Liddle,
 - intoxication à la glycyrrhizine (réglisse),
 - excès de précurseurs de l'aldostérone.
- Les autres causes d'hyperaldostéronisme primaire :
 - * Cushing ;
 - * carcinome surrénalien ;
 - * blocs enzymatiques congénitaux de la synthèse de cortisol (11 bêta, 17 hydroxylase) avec sécrétion augmentée de DOC, aldostéronémie basse, hypokaliémie.

3.3. *Le syndrome de Cushing*

- L'HTA est un des éléments d'un tableau clinique caractéristique et est estimé à 80 % des cas. Concerne plus volontiers le carcinome surrénalien ou la sécrétion ectopique de corticostimuline.
- Le diagnostic est confirmé par le dosage élevé du cortisol (cycle cortisolémique, cortisolurie des 24 heures, 17 céto et 17 OH stéroïdes urinaires), non freinable par le test à la dexaméthasone.

- Le bilan étiologique recherche :
 - * une tumeur hypophysaire avec hyperplasie bilatérale des surrénales ;
 - * une tumeur isolée cortico-surrénalienne grâce au scanner surrénalien, hypophysaire, et la scintigraphie surrénalienne.
- L'HTA ne régresse pas toujours avec le traitement étiologique. Le traitement est médical (OPP'DDD) ou chirurgical (résection trans-sphénoïdale de l'adénome hypophysaire).

3.4. L'acromégalie (QS)

3.5. L'hyperparathyroïdie (QS)

L'hyperparathyroïdie et toutes les causes d'hypercalcémie élèvent la pression artérielle.

3.6. Les rares tumeurs sécrétantes de rénine

4. HTA et grossesse

a) Définition

- L'HTA gravidique est définie par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg, ou une PA diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg.

b) Le bilan

- En milieu spécialisé, il permet de définir 3 types d'HTA.
- HTA révélée par la grossesse :
 - * elle survient après la 20^e semaine de grossesse, chez une primipare, sans antécédent rénal connu, et disparaît après l'accouchement ; la récurrence au cours des grossesses ultérieures est inconstante ;
 - * la toxémie gravidique associée à l'HTA une protéinurie, des œdèmes, une hyperuricémie, facteurs de mauvais pronostic prédictifs de la survenue d'une éclampsie ;
 - * des chiffres élevés de PA pendant la première partie de la grossesse augmentent le risque d'éclampsie et de retentissement fœtal, et ce malgré un traitement intensif.
- HTA préexistante à la grossesse :
 - * révélée ou aggravée par la grossesse ;
 - * ou HTA sur néphropathie antérieure ;
 - * l'HTA ne disparaît pas toujours après la grossesse.
- Formes de passage fréquentes :
 - * ex. : HTA chronique aggravée par la toxémie gravidique.

Tableau : stratification du risque selon l'ANAES

Facteur de risque et histoire de la maladie	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	HTA légère PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA modérée PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA sévère PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre facteur de risque 1-2 facteurs de risque	Risque faible Risque moyen	Moyen Moyen	Élevé Élevé
3 facteurs de risque ou plus ou atteinte d'un organe cible, ou diabète	Risque élevé	Élevé	Élevé

c) Cette affection présente

- Un risque maternel (crise d'éclampsie avec HTA maligne, convulsions, risque d'insuffisance rénale aiguë, CIVD, hématome rétroplacentaire).
- Un risque fœtal (retard de croissance intra-utérin, mort in utero, ou néonatale).
- La découverte de chiffres élevés de PA chez une femme enceinte implique une prise en charge thérapeutique immédiate (repos – médicaments).

5. HTA médicamenteuse et toxique**a) Intoxication à la glycyrrhizine (régliasse, antésite, coco, pastis sans alcool)**

- Elle simule un hyperminéralocorticisme ; elle est responsable d'une inhibition enzymatique de la 11 b-hydroxy-déshydrogénase. Diagnostic d'interrogatoire. HTA avec hypokaliémie.

b) HTA et estroprogestatifs

- La pilule peut révéler l'HTA méconnue ; le risque est augmenté chez les femmes de plus de 35 ans, obèses, tabagiques, buvant de l'alcool, et prenant la pilule depuis plusieurs années.
- Mécanisme :
 - * les estrogènes par stimulation hépatique de la synthèse de la rénine ;
 - * les progestatifs de synthèse induisent une rétention hydrosodée.
- L'HTA ne régresse pas toujours après l'arrêt de la pilule.
- Les estroprogestatifs sont donc contre-indiqués chez une hypertendue. La surveillance de la PA fait partie de la surveillance de toute femme prenant la pilule, surtout en cas d'antécédent de toxémie gravidique.

c) Autres médicaments (QS)

- Cortisol et corticoïdes.
- Vasoconstricteurs nasaux.
- Amphétamines – IMAO.
- AINS.
- Cyclosporine.
- Érythropoïétine.

E/ Traitement**1. Objectifs**

- Réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et en particulier l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde.
- Maintenir les chiffres de pression artérielle au-dessous de 140 mmHg pour la PAS et de 90 mmHg pour la PAD (ANAES 2000), < 130/85 mmHg (OMS 1999). Il existe des arguments pour abaisser davantage encore la PA chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, comme les diabétiques et les insuffisants rénaux. Le seuil d'une PA < 130/85 mmHg est proposé chez ces patients, et plus bas encore en cas de protéinurie : <125/75 mmHg.
- Prévenir, dépister et traiter les complications de l'HTA.
- Le traitement doit être inscrit dans le cadre d'une prévention cardiovasculaire globale et impose donc le dépistage et le traitement des facteurs de risque modifiables.
- Suppose une évaluation préalable du risque cardiovasculaire absolu du patient (tableau).
- Favoriser l'observance. Le traitement doit être simple en une seule prise matinale avec un médicament dépourvu d'effets secondaires.

2. Bénéfices du traitement

- Établi avec les bêtabloquants et les diurétiques.

- Réduction du risque d'AVC de 42 % (35 % chez le sujet âgé) et de l'insuffisance coronarienne de 14 %.
- Les résultats des grands essais plaident pour le maintien de l'usage des bêtabloquants et diurétiques mais établissent également le bénéfice de nouvelles classes d'antihypertenseurs, comme les IEC et les inhibiteurs calciques.

3. Les règles hygiénodététiques

- Toujours utiles, et préalables à tout traitement
 - Réduire le poids en cas de surcharge pondérale.
 - Diminuer la consommation d'alcool.
 - Limiter les apports sodés à 5-6 grammes de sel par jour.
 - Augmentation raisonnée de l'activité physique aérobie lorsqu'elle est insuffisante.
 - Une réduction de l'apport de lipides alimentaires saturés (même en l'absence d'une hyperlipidémie) et d'aliments riches en cholestérol. Au terme de 6 mois d'une diététique appropriée, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipémiant.
 - L'arrêt du tabac.
 - L'équilibre d'un diabète sucré constitue un objectif impératif.
- L'adoption de ces changements de mode de vie ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement efficace par les antihypertenseurs chez les patients à risque élevé.

4. Les classes médicamenteuses

a) Bêtabloquants

- Diminution du débit cardiaque, du système rénine angiotensine.
- Effet cardioprotecteur, mais quelques effets métaboliques délétères (lipides).

b) Diurétiques

- Diminution de la surcharge hydrosodée, amélioration de la distensibilité artérielle, renforcement des effets des autres antihypertenseurs.
- Faible coût, efficacité, mais des effets secondaires métaboliques.

c) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- Vasodilatateurs mixtes, avec effet favorable sur la structure cardiovasculaire.
- Pas d'effet délétère métabolique.
- Idéal dans l'HTA du diabète.
- Mais coût élevé et toux.

d) Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

- Losartan : Cozaar 50 mg/jour en 1 prise.
- D'efficacité et de propriétés très proches des IEC.
- Mêmes précautions d'emploi que pour les IEC.
- Fréquence moindre de la toux.

e) Inhibiteurs calciques

- Molécules vasodilatatrices, certaines étant antiangineuses.
- Pas d'effet métabolique délétère.
- Mais autres effets indésirables (œdèmes, flushs, céphalées...).

f) Autres médicaments

- De première intention :
 - * α 1-bloquant type urapidil (Médiatensyl, Eupressyl), dépourvus d'effets secondaires graves, pouvant être utilisés dans l'urgence de l'HTA.
- De deuxième intention :

- * α 1-bloquant type prazosine (Minipress, Alpress) ;
- * vasodilatateurs artériels directs : hydralazines (Népressol) et minoxidil (Lonoten) ; le minoxidil est un traitement de dernière intention ;
- * antihypertenseurs centraux (QS) : rilménidine, clonidine et a-méthyl dopa.

5. Les principes

a) Évaluer le degré d'urgence

- HTA légère avec risque faible :
 - * un délai de confirmation est requis avant toute introduction médicamenteuse ;
 - * débuter un traitement non médicamenteux seul ;
 - * une surveillance tous les 3 à 6 mois ;
 - * le traitement médicamenteux sera débuté en cas de persistance de chiffres élevés au bout de 6 à 12 mois.
- Risque moyen :
 - * nécessite un contrôle et une évaluation plus précoce afin de déterminer les stratégies de prise en charge immédiate ;
 - * débuter un traitement non médicamenteux seul pendant environ 6 mois ;
 - * prendre en charge les autres facteurs de risque ;
 - * réévaluer tous les mois.
- Risque élevé :
 - * une période d'observation devient inutile ;
 - * débuter un traitement médicamenteux dans le mois avec un traitement non médicamenteux ;
 - * prendre en charge les autres facteurs de risque ou pathologies associées ;
 - * réévaluer à un mois.

b) Choix du traitement médicamenteux

- Individualisation de la prescription :
 - * adaptée à la situation clinique de chaque patient et les effets favorables ou défavorables attendus pour certaines indications ou pathologies associées.
- Les recommandations (ANAES 2000) accordent la priorité à 4 classes de médicaments dont l'efficacité a été jugée équivalente. En dehors d'indications spécifiques ou formelles, le choix doit se porter sur une classe médicamenteuse ayant fait l'objet d'essais probants :
 - * diurétique thiazidique à faible dose ;
 - * bêtabloquant ;
 - * dihydropyridine de longue durée d'action ;
 - * inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- « *Le choix initial pourra tenir compte du fait que les données les plus probantes concernant les diurétiques et les bêtabloquants sont encore actuellement les plus nombreuses et ces classes médicamenteuses correspondent à la prise en charge la moins coûteuse.* »

c) Monothérapie en monoprise ou association ?

- Il est recommandé de débuter par une monothérapie ou par une association fixe pouvant être prescrite en première intention et de préférence en une seule prise quotidienne pour une meilleure observance. L'association de produits de classes différentes permet la réduction de chacun des produits actifs et minimise ainsi leurs effets indésirables dose-dépendants.
- Les associations suivantes sont logiques :
 - * bêtabloquants + thiazidique ;
 - * thiazidique + IEC ;
 - * IEC + antagoniste calcique ;
 - * bêtabloquants + antagonistes calciques (dihydropyridines).

d) Conduite du traitement

- L'objectif est de maintenir la PA au-dessous de 140/90 mmHg.
- Délai d'appréciation :
 - * l'effet antihypertenseur s'installe en deux temps. Une baisse tensionnelle importante survient au cours des premiers jours et se prolonge les semaines suivantes pour un abaissement plus lent ;
 - * l'efficacité et la tolérance du traitement doivent être évaluées après un délai de 4 à 8 semaines selon le niveau de risque estimé.
- Réévaluation du traitement :
 - * se révèle nécessaire en présence d'effets secondaires dont l'intensité peut obliger au changement de classe thérapeutique ou en présence de résistance au traitement ;
 - * « Une tentative de diminution des doses et du nombre d'antihypertenseurs prescrits peut être envisagée lorsque les chiffres tensionnels sont redevenus normaux depuis au moins 6 à 12 mois. » Cette réduction doit être lente et progressive. Les chances de réussite sont d'autant plus grandes que l'HTA est modérée ou qu'il y a eu de notables changements de mode de vie (réduction pondérale, réduction de la consommation d'alcool, de sel ou augmentation de l'activité physique).
- Reconnaître les fausses résistances :
 - * posologie initiale trop faible ;
 - * pseudo-résistance par effet blouse blanche : contribution dans ce contexte de la MAPA ou de l'automesure de la PA ;
 - * la non-observance : marqueur sensible de la tolérance.
- Adaptation du traitement en cas de vraie résistance :
 - * lorsque le premier médicament est bien toléré, mais l'effet antihypertenseur insuffisant, l'addition d'un deuxième principe actif doit être préféré, en privilégiant un diurétique thiazidique si le premier principe actif ne l'était pas ;
 - * en cas de non-réponse au premier traitement ou de présence d'effets indésirables gênants : remplacer par une autre classe (diurétique si non encore utilisé) ;
 - * en cas d'HTA réfractaire malgré un renforcement thérapeutique : évoquer une HTA secondaire. Une consultation spécialisée est requise pour enquête étiologique et/ou adaptation thérapeutique si l'HTA se montre résistante au traitement malgré l'association adaptée de 3 médicaments de classes différentes, dont obligatoirement un diurétique.

e) Les situations particulières

- Diabète de type 2 :
 - * un objectif tensionnel de 140/80 mmHg est recommandé ;
 - * utiliser en première intention soit un bêtabloquant cardiosélectif, soit un diurétique à faible dose, soit un IEC.
- Diabète de type 1 :
 - * avec protéinurie > 0,5 g/24h, la prescription d'un IEC est recommandée.
- Insuffisance rénale :
 - * l'objectif tensionnel se situe au-dessous de 135/85 mmHg et 125/75 mmHg s'il existe une protéinurie supérieure à 1 g/24h ;
 - * les IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont recommandés en absence de contre-indication et sous surveillance biologique rapprochée de la créatinine sérique et de la kaliémie. Ce traitement est le plus souvent associé à un diurétique thiazidique ou de l'anse.
- Atteinte myocardique :
 - * les IEC et les diurétiques (dont la spironolactone) sont recommandés en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche ;
 - * indication de bêtabloquant ou d'un antagoniste calcique en cas d'insuffisance coronarienne.
- L'HTA du sujet âgé :

- * même lorsqu'elle ne concerne que la PAS, présente un risque cardio-vasculaire plus élevé que chez le sujet jeune ;
 - * il est recommandé de prendre en charge efficacement toute élévation de PAS au-dessus de 160 mmHg. L'objectif est de l'abaisser au-dessous de 150 mmHg ;
 - * chez le sujet de plus de 65 ans, dont la PAS reste au-dessus de 160 mmHg après 3 mois de traitement non médicamenteux, un traitement médicamenteux est indiqué ;
 - * en dehors d'indications spécifiques, le choix du traitement doit se porter sur un diurétique thiazidique à faible dose et en cas de contre-indication ou d'échec les bêtabloquants, les IEC et les dihydropyridines de longue durée d'action sont une alternative possible ;
 - * en cas de découverte d'une HTA après 80 ans, le respect de la qualité de vie et l'appréciation de l'âge physiologique sont les éléments décisionnels ;
 - * recherche systématique d'hypotension orthostatique sous traitement.
- Grossesse :
 - * repos en décubitus latéral gauche, au lit ;
 - * contre-indication aux IEC et aux diurétiques ;
 - * emploi possible des bêtabloquants, des anti-HTA centraux, de la dihydralazine.
 - HTA labiles :
 - * mesures hygiénodietétiques ;
 - * surveillance régulière de la PA ;
 - * bêtabloquants si tachycardie, signes fonctionnels gênants, facteurs de risque associés, HTA devenant permanente.
 - Anesthésie :
 - * continuer le traitement antérieur, même bêtabloquant.

6. La surveillance

- Régulière, vigilante, d'un traitement qui sera souvent définitif.
- La fréquence des consultations chez un hypertendu équilibré dépend de son niveau de risque cardio-vasculaire. Un rythme annuel de 3 à 4 est habituel. La fréquence sera plus élevée en cas d'HTA sévère ou de complications viscérales.

a) Observance, effets secondaires (confort de vie, troubles sexuels, hypotension orthostatique), efficacité, retentissement, apparition de nouveaux facteurs de risque ou de maladies cardiovasculaires associées. Surveillance clinico-biologique.

b) Causes d'une réponse insuffisante au traitement

- Mauvaise observance.
- Absence de « régime », de restriction sodée.
- Surcharge de volume (renforcer les diurétiques).
- Déplétion hydrosodée excessive (activant la SRA).
- Pathologie associée (HTA rénovasculaire, insuffisance rénale, phéochromocytome).

c) Système cardio-vasculaire

- Il est recommandé une fois par an de procéder à l'examen clinique suivant :
 - * interrogatoire : signes typiques ou évocateurs d'angor, d'insuffisance cardiaque et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident vasculaire ischémique transitoire ;
 - * palpation : pouls périphériques, abdomen ;
 - * auscultation : souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux ;
 - * l'ECG : est recommandé en cas de signes d'appel au cours du suivi et peut être proposé à titre systématique tous les trois ans ;
 - * aucune autre exploration (échographie) n'est recommandée chez le patient asymptomatique dont l'ECG de repos est normal.

d) Anomalies métaboliques

- Le dosage de la glycémie et des paramètres lipidiques est recommandé au moins tous les 3 ans lorsque le premier dosage est normal ou qu'il n'y a pas eu de modification de poids ou de mode de vie.

e) Rein

- Il est recommandé de doser tous les 3 ans la créatininémie et la kaliémie à jeun et de calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft lorsque le premier dosage est normal. Chez les patients dont le traitement peut induire des modifications de la créatininémie (IEC, AAI ou diurétiques), un dosage annuel de la créatinine et de l'ionogramme sanguin est recommandé.
- La protéinurie doit être recherchée par bandelette urinaire standard tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative. La recherche systématique de microalbuminurie est recommandée que chez le diabétique non protéinurique.
- Un ECBU systématique annuel n'est pas utile. ■

HTA : exemples d'ordonnances**1. Homme de 35 ans**, neurotonique, 4 mois après échec des mesures hygiéno-diététiques :

- Aténolol – Ténormine 1 cp à 100 mg le matin.
- Ne pas interrompre le traitement.
- Continuer d'observer les règles hygiéno-diététiques.

2. Femme de 40 ans, diabétique insulino-dépendante :

- Perindopril – Coversyl : 2 mg le matin.
- Mesures hygiéno-diététiques et prise en charge du diabète.

3. Homme de 55 ans, ponté sur l'IVA et la coronaire droite il y a un an :

- Aténolol – Ténormine 1 cp à 100 mg le matin.
- Aspégic 250 mg le matin.
- Si insuffisant : ajouter amlodipine : Amlor 5 mg le matin.
- Contrôle des facteurs de risque.

4. Femme de 75 ans, de race noire :

- Amiloride + thiazidique : Moduretic 1 cp/jour.
- Si insuffisant :
- Ajouter nicardipine : Loxen 20 mg matin, midi et soir.
- Ou remplacer par Preterax (association périndopril et indapamide) 1 cp le matin.

POINTS FORTS

- La définition de l'HTA résulte de l'attribution du risque cardio-vasculaire à un niveau de PA donné.
- La PA normale est < 140/90 mmHg.
- Un bilan minimal : interrogatoire, examen clinique, bilan biologique (OMS) doit répondre au triple objectif : évaluer le retentissement, ne pas méconnaître une cause et identifier les facteurs de risque associés.
- 90 % des HTA sont essentielles.
- Causes secondaires (coarctation de l'aorte, HTA rénovasculaire, néphropathies, causes surrénaliennes, médicaments et toxiques).
- L'objectif du traitement de l'HTA est d'assurer la prévention des complications cardio-vasculaires tels que l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde et suppose une évaluation préalable du risque cardio-vasculaire absolu du patient
- Traitement : fondé sur les recommandations de l'OMS (1999) et de l'ANAES (2000) :
 - Règles hygiéno-diététiques toujours.
 - bêtabloquants, diurétiques, IEC, calcium bloqueurs en première intention, en monothérapie, à adapter au cas par cas.
 - Surveillance régulière.
- L'échec d'une monothérapie conduit au changement ou à une association de 2 classes différentes d'antihypertenseurs après analyse de l'efficacité et de la tolérance de la monothérapie initiale.
- Le diagnostic étiologique peut être reconsidéré en cas d'échec d'un traitement efficace avec trois principes actifs (dont un diurétique).
- L'objectif tensionnel (ANAES 2000) est l'obtention d'une PA < 140/90 mmHg chez tout hypertendu, < 150/90 mmHg chez l'hypertendu âgé, < 140/80 mmHg chez le diabétique, 130/85 mmHg chez l'insuffisant rénal et plus basse encore < 125/75 mmHg en présence d'une protéinurie > 1 g/24 h.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

RÉANIMATION - URGENCES

Insuffisance rénale aiguë.

Anurie

2-252

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Insuffisance rénale aiguë. Anurie

Objectifs :

- Diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë et une anurie.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

A/ Définition

- Détérioration de la fonction rénale survenant sur une période de quelques heures ou jours : augmentation de plus de 50 % de la créatinine plasmatique par rapport à la valeur de base ou réduction de la clairance de la créatinine de 50 % ou dégradation de la fonction rénale nécessitant un traitement par dialyse.
- La diurèse peut être conservée ou diminuée (oligurie si < 400 ml/j ou anurie si < 100 ml/j).
- Conséquence :
 - Rétention azotée par incapacité des reins à éliminer les déchets métaboliques terminaux.
 - Désordres hydroélectrolytiques nombreux (acidose métabolique, hyperkaliémie, hyperhydratation).
- Ces troubles et leurs conséquences cliniques sont d'autant plus marqués qu'il existe un état hypercatabolique et/ou une oligo-anurie.

B/ Causes d'insuffisance rénale aiguë

- IRA prérénale ou fonctionnelle.
- IRA postrénale ou obstructive.
- IRA rénale ou organique.

1. Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

a) Définition

- Liée à une diminution de la perfusion rénale sans lésion cellulaire.
- Sa prolongation dans le temps prédispose à la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë.
- Est rapidement réversible lorsque la cause sous-jacente est corrigée.
- Forme la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë.
- Fréquente dans les contextes postopératoires (hypovolémie, médicaments) et chez les sujets âgés en raison de leur prédisposition à l'hypovolémie et la présence de maladie rénale athérosclérotique.

b) Causes

- Déshydratation extra-cellulaire quelle que soit l'origine.
- États de choc : hémorragique, cardiogénique, anaphylactique, septique.
- Insuffisance cardiaque congestive, IC droite.
- Hypovolémie relative des syndromes œdémateux : IC, syndrome néphrotique, cirrhose décompensée.
- Altération de la microcirculation rénale : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antagonistes de l'angiotensine II.

2. Insuffisance rénale postrénale ou obstructive

- À rechercher systématiquement, car les possibilités de récupération de fonction rénale dépendent de la durée de l'obstruction.

3. Insuffisance rénale aiguë organique

- Classée en fonction du site atteint : tubules, interstitium, glomérules, vaisseaux.
- L'étiologie la plus fréquente est la nécrose tubulaire aiguë.

Tableau 1 : Causes d'IRA postrénale

- Obstacle sous-vésical :
 - Adénome ou cancer de prostate.
 - Maladie du col vésical.
- Obstacle vésical :
 - Vessie neurologique.
- Obstacle sus-vésical :
 - Lithiase, nécrose papillaire, caillot sanguin, cancer.
 - Compression extrinsèque (cancer du col et du corps de l'utérus, cancer du côlon et du rectum, carcinose péritonéale, fibrose rétropéritonéale, anévrisme de l'aorte abdominale).

a) Nécrose tubulaire aiguë

- 80 % des causes d'IRA organique.
- Liée à une agression ischémique ou toxique des cellules épithéliales tubulaires.
- IR réversible après correction du facteur causal, le plus souvent si elle est isolée.
- Peut être irréversible s'il existe une nécrose corticale d'origine ischémique.

Tableau II : Principales causes de nécrose tubulaire aiguë

- Toutes les causes d'IR fonctionnelle sévère ou prolongée.
- Toxiques :
 - Injection d'iode.
 - Antibiotiques : aminoglycoside, glycopeptide.
 - Antifongique : amphotéricine B.
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
 - Chimiothérapie : cisplatine.
 - Plomb, éthylène glycol.
- Rhabdomyolyse : par libération de myoglobine
 - Traumatique : *crush syndrom*.
 - Alcoolisme aigu.
 - Nécrose musculaire ischémique.
- Hémolyse aiguë intravasculaire :
 - Incompatibilité transfusionnelle.
 - Septicémie à *C. perfringens*.
 - Accès pernicieux palustre.
- Pancréatite aiguë hémorragique.

- Dans la rhabdomyolyse, l'élévation des CPK est constamment observée. Les autres éléments évocateurs sont : une hyperuricémie majeure, une hypocalcémie initiale et une myoglobinurie. L'hyperkaliémie et l'hyperphosphorémie peuvent être particulièrement importantes.
- Dans les situations d'hémolyse aiguë intravasculaire, il existe une anémie, une haptoglobine diminuée, une augmentation des LDH et de la bilirubine libre.
- Les états qui exposent particulièrement à la toxicité de l'iode sont le myélome et le diabète. Les facteurs favorisants dans les autres contextes sont la déshydratation extra-cellulaire, l'insuffisance rénale préexistante, l'administration concomitante d'autres agents néphrotoxiques. La prévention passe donc par une bonne hydratation préalablement à l'examen, l'arrêt, les 24 heures précédant l'examen, des diurétiques et autres médicaments pouvant diminuer la perfusion glomérulaire, la réduction des doses de produit de contraste à injecter en cas de situation à risque. L'administration de N-acétyl cystéine avant l'examen permet de diminuer la toxicité rénale de l'iode.

b) Néphrite tubulo-interstitielle aiguë

- 10 % des causes d'IRA.
- La première cause = réaction allergique à un médicament.

Tableau III : Causes de néphrites tubulo-interstitielles aiguës

- Allergie médicamenteuse :
 - Pénicilline (M et A).
 - Rifampicine.
 - Ciprofloxacine.
 - Sulfamides.
 - AINS.
 - Cimétidine.
- Infections :
 - Septicémie à point de départ urinaire.
 - Légionnellose, leptospirose, hantavirus.
- Précipitations de :
 - Chaînes légères d'immunoglobuline.
 - Acide urique (chimiothérapie de cancer).
 - Oxalate de calcium : intoxication éthylène glycol.
 - Acyclovir, indinavir.
- Néoplasies : leucémie aiguë et LMNH.
- Maladies générales :
 - Sarcoïdose.
 - Certains types d'atteinte lupique.
- TINU syndrome : associe une NIA et une uvéite.

- Les signes évocateurs sont :
 - * la présence d'une protéinurie tubulaire avec leucocyturie ± hématurie ;
 - * une fièvre modérée avec éruption cutanée, éosinophilie, cytolyse hépatique (en cas d'hépatite immunoallergique associée), éosinophilurie (en cas de NIA immunoallergique) ;
 - * un tableau septique variable dans les contextes infectieux ;
 - * une hyperphosphorémie importante avec hyperuricémie, hyperkaliémie et des LDH élevés orientent vers un syndrome de lyse tumorale. Celui-ci survient chez des patients porteurs de tumeurs à renouvellement rapide et à masse tumorale élevée (leucémie aiguë, LMNH) avant ou au décours d'une chimiothérapie. L'insuffisance rénale est secondaire à la libération d'acide urique, de phosphate et à leur précipitation intratubulaire. Les mesures préventives associent : une instauration d'une diurèse abondante (> 3 l/24 h) avec alcalinisation des urines, et l'administration d'hypo-uricémiant (Uricozyme).

c) Glomérulonéphrites aiguës et rapidement progressives (GNRP)

- 5 % des causes d'IRA organiques.
- Les GNRP imposent la réalisation urgente d'une ponction biopsie rénale afin d'instaurer un traitement spécifique.

Tableau IV : Principales causes

- GNRP :
 - Type I : Goodpasture (dépôt linéaire d'Ac anti-MB).
 - Type II : lupus, cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde (dépôt granuleux d'Ig)
 - Type III : Wegener, micropolyangéite (pas de dépôt : vascularites pauci-immunes).
- Formes sévères de certaines glomérulonéphrites primitives :
 - Berger.
 - Glomérulonéphrite membrano-proliférative.
- Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse.

d) Néphropathies vasculaires aiguës

- < 1 % des causes d'IRA organiques.

Tableau V : Causes de néphropathies vasculaires

- Obstruction des artères rénales : thrombose.
- Thromboses de veines rénales.
- Maladies des embols de cholestérol.
- HTA maligne et prééclampsie.
- Microangiopathie thrombotique.
- Périartérite noueuse.
- Sclérodémie maligne.
- Rejet vasculaire post-transplantation.
- Drépanocytose.

C/ Conduite à tenir devant une ira**1. Enquête initiale**

- Ne doit pas retarder le diagnostic ni le traitement des complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital : hyperkaliémie, œdème pulmonaire, acidose sévère.

a) Anamnèse

- Antécédents :
 - * créatinine antérieure ;
 - * uro-néphrologique ;
 - * prise médicamenteuse ou injection de produit de contraste ;
 - * allergie médicamenteuse ;
 - * maladie générale : HTA, diabète.
- Symptômes précessifs :
 - * rénaux : douleurs lombaires, pollakiurie, brûlures mictionnelles, hématurie ;
 - * extra-rénaux :
 - généraux : fièvre, anorexie, amaigrissement,
 - articulaire, cutané, pulmonaire, etc.
- Anurie ou pas.

b) Examen clinique

- Poids.
- État d'hydratation extra-cellulaire.
- Pression artérielle, fréquence cardiaque.
- Palpation lombo-abomino-pelvienne : recherche de globe vésical, de douleurs lombaires.
- Auscultation cardio-pulmonaire.
- Recherche de signes extra-rénaux.
- Bandelette urinaire.

c) Biologie

- Urée, créatinine.
- Potassium, sodium.
- Bicarbonate.
- Calcémie, phosphorémie.
- Uricémie.
- Protidémie.
- Hémogramme avec formule leucocytaire.
- Urines : ionogramme, urée, créatinine, protéinurie/24 h et analyse du sédiment (cytologie urinaire quantitative et bactériologie), électrophorèse des protéines urinaires (si protéinurie).

d) Examen morphologique

- Échographie rénale.

e) Orientation diagnostique

- Le bilan de première intention a pour but de :
 - * confirmer l'insuffisance rénale aiguë et d'évaluer le degré d'altération de la fonction rénale :
 - augmentation de l'urée et de la créatinine,
 - estimation de la clairance de la créatinine ou calcul par le recueil des urines sur 24 heures ;
 - * détecter les situations d'urgence :
 - HTA maligne,
 - anurie avec hyperhydratation extracellulaire importante : nécessite la réalisation d'une radiographie pulmonaire en urgence,
 - hyperkaliémie menaçante : nécessite la réalisation d'un électrocardiogramme,
 - acidose métabolique importante,
 - échographie rénale : obstacle sur les voies urinaires ;
 - * orienter le diagnostic étiologique.
- Indices urinaires et plasmatiques : IR fonctionnelle ou non.
- Hypercalcémie avec hyperuricémie : néoplasie (myélome).
- Hypercalcémie dans un contexte d'insolation : sarcoïdose.
- Anémie avec thrombopénie : MAT.
- Protéinurie avec hématurie : GNRP ?
- Absence de protéinurie et d'anomalie notable du sédiment urinaire : NTA.
- Éosinophilie, protéinurie tubulaire, leucocyturie : NTIA.
- Dans les IRA fonctionnelles, les fonctions tubulaires étant normales, la réabsorption tubulaire proximale et distale du sodium est intense, les urines sont concentrées. La fraction d'excrétion de sodium (FENa) reste l'examen le plus discriminatif. Elle peut être calculée à partir d'un échantillon sanguin et urinaire :

$$FENa = \frac{\text{sodium urinaire/sodium plasmatique}}{\text{créatinine urinaire/créatinine plasmatique}} \times 100$$

- Les indices urinaires ne peuvent être correctement interprétés qu'en l'absence de prise de diurétiques ou d'insuffisance rénale préexistante. La FENa peut être augmentée en cas d'IRF avec prise de diurétique. Dans l'insuffisance rénale chronique, les capacités de concentration des urines et de réabsorption du sodium sont limitées par la maladie rénale sous-jacente.

2. Bilan de deuxième intention

- Orienté par l'enquête initiale (voir chapitre « augmentation de la créatininémie »).
- Repérer les situations où la ponction biopsie rénale est indiquée :
 - En urgence : tableau évocateur de GNRP.
 - Présence d'une protéinurie > 1 g/j et/ou d'une hématurie glomérulaire.
 - Néphrite interstitielle aiguë : dans les situations où on suspecte une maladie générale (lupus, sarcoïdose), s'il n'y a aucune cause évidente et si doute sur la responsabilité d'un médicament (absence d'amélioration après arrêt de celui-ci, ou présentation clinique atypique).
 - IR sans cause évidente.

Tableau VI : Indices plasmatiques et urinaires permettant le diagnostic différentiel entre IRA fonctionnelle et organique (nécrose tubulaire aiguë surtout)

Indices	IRAF	IRO (NTA)
Osmolalité urinaire (mosm/kg d'H ₂ O)	> 500	< 350
U/P osmolaire	> 1,5	< 1,2
U/P créatinine	> 40	< 20
Urée/créatinine plasmatique	> 100	50
Na urinaire (mmol/l)	< 20	> 40
Na/K urinaire	< 1	> 1
FENa (%)	< 1 %	> 1%

D/ Traitement

1. Complications de l'IRA

a) *Hyperhydratation extra-cellulaire :*

- Complique surtout les formes oligo-anuriques :
 - * diététique : restriction hydrique < 500 ml/j, et sodée 4 g/j ;
 - * diurétique de l'anse : furosémide à fortes doses ;
 - * en cas d'échec et de persistance d'une anurie dans les 24 heures, indication d'épuration extra-rénale avec ultrafiltration.

b) *Acidose métabolique*

- À corriger si elle est décompensée ou en cas de retentissement clinique.
- Nécessité de corriger au préalable une hypocalcémie, car risque d'aggravation.
- En l'absence d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'un œdème pulmonaire :
 - * perfusion de bicarbonate de sodium.
- Si elle est sévère : (bicarbonate \leq 10 mmol/l), indication d'épuration extra-rénale par hémodyalyse.

c) *Hyperkaliémie (QS)*

d) *Correction d'une hypocalcémie et d'une hyperphosphorémie*

- Administration de carbonate de calcium.
- Ces troubles seront efficacement corrigés en cas d'instauration d'épuration extra-rénale.

2. Indications d'épuration extra-rénale

- En urgence, quand le pronostic vital est en jeu.

- Dans les contextes d'IRA sévères, anuriques, avec les manifestations suivantes :
 - Hyperhydratation extra-cellulaire avec œdème pulmonaire, HTA sévère.
 - Hyperkaliémie symptomatique (cliniquement ou anomalies électriques).
 - Acidose métabolique sévère (bicarbonate \leq 10 mmol/l, pH $<$ 7,2).
 - Rétention azotée majeure.
 - Présence de troubles neuropsychiques d'apparition récente :
 - * l'hémodialyse est la méthode utilisée dans les situations d'urgence. L'accès vasculaire est obtenu après implantation de cathéters veineux profonds : fémoral ou jugulaire interne ;
 - * la première séance doit être brève (2 heures) pour éviter des troubles neurologiques graves liés à la correction trop rapide des troubles hydroélectrolytiques.

3. Autres mesures

- Maintien d'un état nutritionnel correct :
 - Apport calorique minimal : 30 à 40 kcal/kg/j.
 - Les apports protéiques doivent être augmentés si le patient est dialysé.

4. Traitement étiologique

a) IRA fonctionnelle

- Remplissage par des macromolécules.
- Transfusion en cas de choc hémorragique.
- Correction d'une défaillance cardiaque.
- Arrêt du médicament responsable.

b) IRA obstructive

- Sondage vésicale ou cathétérisme sus-pubien en cas d'obstacle sous-vésical.
- Néphrostomie percutanée si dilatation pyélocalicielle.
- Traitement ultérieur de la cause.

c) IRA organique

- GNA et GNRP (cf. « Néphropathies glomérulaires »).
- Néphropathies vasculaires aiguës (cf.).
- NTA : traitement symptomatique et éviction de l'agent responsable.
- NTIA :
 - * immunoallergique médicamenteuse : arrêt du médicament en cause, courte corticothérapie pour aider à la récupération de fonction rénale ;
 - * infectieuse : antibiotique adaptée ;
 - * sarcoïdose : corticothérapie. ■

POINTS FORTS

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Le diagnostic d'une IRA nécessite d'une prise en charge rapide. ● La présence ou non d'une diurèse a une influence sur cette prise en charge. ● L'évaluation initiale doit permettre : <ul style="list-style-type: none"> – De repérer les situations urgentes. – De repérer les situations où le traitement de la cause peut permettre une récupération rapide de la fonction rénale. – D'orienter le diagnostic. | <ul style="list-style-type: none"> ● Les examens clés dans l'enquête étiologique sont : <ul style="list-style-type: none"> – L'analyse des indices plasmatiques et urinaires : FENa. – L'échographie rénale. – L'électrophorèse des protéines urinaires. – L'examen du sédiment urinaire. ● Le traitement étiologique précoce permet d'améliorer le pronostic rénal. ● Son importance ou ses complications peuvent imposer la réalisation d'une épuration extra-rénale. |
|--|---|

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

Insuffisance rénale chronique

2-253

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Insuffisance rénale chronique

Objectifs :

- Diagnostiquer une insuffisance rénale chronique.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

A/ Définition

- Diminution prolongée et définitive des fonctions rénales en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels.
- Se traduit par une baisse de la clairance de la créatinine. Le simple dosage de créatinine ne permet pas de déceler une IRC débutante.
- Les néphrons sains restants s'adaptent pour maintenir l'homéostasie (augmentation du débit sanguin et de la filtration).
- Affection évolutive avec aggravation spontanée à partir d'un certain degré de destruction néphronique.

B/ Épidémiologie

- Deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.
- Problème de santé publique.
- Prévalence et incidence en augmentation surtout pour les causes vasculaires et liées au diabète de type 2.
- Incidence de l'IRCT (IRC terminale) : 100/million d'habitants.
- Prévalence de l'IRCT : 400/million d'habitants.

C/ Causes

- Toutes les néphropathies peuvent se compliquer d'IRC. (Voir tableau page suivante).
- Chez l'enfant, les causes sont dominées par les uropathies malformatives et les néphropathies héréditaires.
- Les néphropathies interstitielles⁽¹⁾ chroniques :
 - Protéinurie tubulaire :
 - * faible en règle < 1 g/j ;
 - * de faible poids moléculaire = peu ou pas d'albumine.

Tableau 1 : Différents stades en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale		
Classification ANAES 2002		
Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladies rénales chroniques ⁽¹⁾ avec DFG \geq 60	\geq 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15

DFG = débit de filtration glomérulaire.

(1) anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques.

Tableau II : Causes d'IRC chez l'adulte
<ul style="list-style-type: none"> ● Néphropathies vasculaires (23 %) : dominées par la néphro-angiosclérose. ● Néphropathie diabétique (21 %) : diabète type 1 (6 %) type 2 (15 %). ● Glomérulonéphrites (20 %) : dominées par la maladie de Berger (7 %). ● Néphrites interstitielles* (12 %). ● Néphropathies héréditaires (9 %) : polykystose rénale (8 %). ● Maladies systémiques (6 %). ● Indéterminée (7 %).

– Anomalies fonctionnelles tubulaires :

* trouble de la concentration d'urine : polyurie, nycturie ;

* perte de sel : par natriurèse élevée ;

* acidose tubulaire.

– Cytologie urinaire : leucocyturie aseptique, parfois hématurie.

– Pas d'HTA, ou tardive, liée à l'IRC et à une hyalinose secondaire.

– Fonction rénale variable en fonction du moment de la découverte de la maladie.

D/ Physiopathologie

1. Adaptation fonctionnelle des néphrons restants

- Augmentation du débit sanguin et de la FG responsables d'une polyurie.
- Baisse de la réabsorption tubulaire de certaines substances : eau, sodium.
- Augmentation de la sécrétion tubulaire pour d'autres : créatinine.
- Capacités d'adaptation d'autant plus réduites que l'insuffisance rénale est sévère.

2. Altération des fonctions excrétrices

a) Déchets azotés

– Augmentation de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique.

b) Eau

– Très tôt dans l'IR polyurie nocturne. Les capacités de dilution sont dépassées à un stade plus avancé de l'IR entraînant une surcharge hydrique avec hyperhydratation et hyponatrémie.

Tableau III : Causes de NIC

- Pyélonéphrite chronique : NIC uni- ou bilatérale :
 - Résulte d'une obstruction chronique à l'écoulement de l'urine ± associée à une infection urinaire permanente ou récidivante.
 - Les causes :
 - * reflux vésico-urétéral ;
 - * lithiase.
- Causes toxiques :
 - Analgésiques :
 - * absorption de dose cumulative (> 2 kg) de phénacétine, aspirine, AINS ;
 - * NIC avec IR parfois sévère ;
 - * l'arrêt des analgésiques permet de stopper l'évolution de l'IR mais le risque de tumeur urothéliale persiste.
 - Médicaments néphrotoxiques : lithium, ciclosporine A, cisplatine.
 - Intoxication aux métaux lourds : plomb, arsenic.
 - Herbes chinoises amaigrissantes.
- Causes métaboliques :
 - Hypokaliémie chronique.
 - Hyperuricémie chronique.
 - Hypercalcémie chronique.

c) Sodium

- Excrétion urinaire longtemps conservée par diminution de la réabsorption tubulaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, une surcharge hydrosodée peut survenir en cas d'apport excessif ou brutal de sodium.

d) Potassium

- Excrétion augmentée par hyperaldostéronisme.
- Une hyperkaliémie peut survenir en cas d'erreur diététique (apport massif notamment par utilisation excessive de sel de régime), de prescription de médicament épargneur de potassium (diurétique antialdostérone, IEC, AAI) ou d'acidose.

e) Calcium

- L'hypocalcémie est constante.

f) Phosphore

- Hyperphosphorémie, surtout en cas d'IR sévère.

g) Ions H⁺

- Acidose métabolique dans les IR sévères, par défaut d'excrétion des anions et de sécrétion de l'ammoniac par le tube contourné proximal (TCP).

3. Altération des fonctions endocrines**a) Diminution de la production d'érythropoïétine**

- Anémie normochrome, normocytaire plus précoce dans certaines néphropathies interstitielles, plus rare dans la polykystose rénale (où il persiste une certaine sécrétion d'érythropoïétine endogène).

b) Troubles phosphocalciques

- Apparaissent tôt dans l'insuffisance rénale (clairance de créatinine < 50 ml/min). Il s'agit d'un défaut de synthèse de vitamine D active par défaut d'hydroxylation en position 1 de la 25-(OH)D3. Ce défaut d'hydroxylation est lié au défaut d'activité de l'enzyme 1- α hydroxylase au niveau du TCP. Le défaut de synthèse de vitamine D active entraîne une hypocalcémie par diminution de l'absorption intestinale de calcium. L'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie stimulent la sécrétion de parathormone = hyperparathyroïdie secondaire.

E/ Circonstances de découverte

- Lors d'un examen systématique.
- Bilan d'une anomalie urinaire : protéinurie, hématurie.
- Suivie de maladie générale pouvant atteindre les reins : diabète, HTA.
- Suivie d'une maladie rénale.
- Troubles cliniques et ioniques en relation avec l'insuffisance rénale ou ses complications.

F/ Complications**1. Cardio-vasculaires****a) Hypertension artérielle**

- Facteur indépendant de progression de l'IR, doit être recherchée dans toute IR.
- Est due à une stimulation du système rénine- angiotensine-aldostérone.
- Fréquente dans certaines néphropathies : vasculaires, glomérulonéphrites.
- À un stade avancé de l'IRC 80 % des patients sont hypertendus

b) Hypertrophie ventriculaire gauche

- Favorisée par l'HTA et l'anémie.
- FDR indépendant de la mortalité chez les IRC terminales en dialyse.

c) Athérome

- À l'origine de coronaropathie, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux et artérite des membres inférieurs.
- Maladies cardio-vasculaires = première cause de décès.

d) Péricardite

- Plus rare avec la prise en charge précoce des patients.
- Indication à débiter l'épuration extra-rénale avec ultrafiltration.
- Drainage chirurgical en cas de tamponnade.

2. Neuromusculaires**a) Neurologiques centrales**

- Troubles de concentration, somnolence, myoclonies, encéphalopathie, convulsion, coma.
- Peuvent être liées aux désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypocalcémie, acido-se métabolique).
- Nécessitent la prise en charge par EER.
- Troubles neuropsychiques par intoxication médicamenteuse.
- Accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques.

b) Périphériques

- Polynévrite urémique : atteinte sensitivomotrice prédominant aux membres inférieurs.
- Crampes nocturnes.

3. Hématologiques

a) Anémie

- Normochrome, normocytaire par défaut de sécrétion d'érythropoïétine.
- Microcytaire par carence martiale.
- Autres carences vitaminiques : acide folique, vitamine B12.
- Inflammatoire.
- Aggravée par la présence d'une inflammation et d'une hyperparathyroïdie secondaire.

b) Déficit immunitaire

- Par altération des fonctions leucocytaires.

c) Troubles de l'hémostase

- Anomalies des fonctions plaquettaires avec allongement du temps de saignement.
- Tendance thrombotique, surtout chez les dialysés par hyperfibrinogénémie, hyperhomocystéinémie et en raison de l'inflammation.

4. Ostéo-articulaires

a) Ostéodystrophie rénale

- Hyperparathyroïdie secondaire : ostéite fibreuse.
 - * clinique : douleurs osseuses ;
 - * biologie : hypocalcémie ou calcémie normale, hyperphosphorémie, phosphatase alcaline augmentée, parathormone très élevée ;
 - * radiologie : résorption osseuse sous-périostée (phalange, crâne).
- Ostéomalacie : moins fréquente.

b) Calcifications métastatiques

c) Ostéopathie aluminique

- Liée à l'administration abusive de gels d'alumine pour corriger l'hyperphosphorémie.
- Ne se voit presque plus actuellement.
- Responsable d'une ostéomalacie.

d) Amylose à b2 microglobuline

- Se voit chez les dialysés chroniques après plusieurs années.
- Arthropathie destructrice, canal carpien.

5. Digestives

- Tardives.
- Nausées, vomissements, anorexie.
- Gastrite, duodénite, ulcères gastro-duodénaux pouvant être responsables d'hémorragie digestive.

6. Malnutrition protéinoénergétique

- Fréquente au stade d'IR terminale (30 % des patients).
- Facteur de risque d'une morbi-mortalité précoce.
- Par diminution spontanée de l'apport protéique et calorique.
- La survenue d'une dénutrition doit être recherchée par une surveillance du poids, de l'index de masse corporelle, par des enquêtes diététiques et par le dosage des marqueurs biologiques nutritionnels (albumine, préalbumine).
- Le dosage de l'urée urinaire (sur 24 heures) permet d'avoir une estimation des apports en protéines (urée urinaire [mmol/j]).

7. Complications endocriniennes

a) Troubles de la fonction sexuelle

- Hypogonadisme.
- Troubles de la menstruation et diminution de la fécondité.
- Impuissance chez les hommes.

b) Insulinorésistance

c) Résistance à l'action de l'hormone de croissance

G/ Traitement

Voir tableau IV.

1. Conservateur

- Buts :
 - Ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique.
 - Prévenir les complications et les facteurs de risque associés à l'IRC.
 - Préparer les patients au traitement de suppléance.
- a) Ralentir la progression de l'IRC**

Tableau IV : Intervention selon le stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique (ANAES 2002)		
Stades	Définitions	Interventions
1	Maladies rénales chroniques : DFG > 60 ml/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnostic étiologique et traitement ● Ralentir la progression ● Prise en charge des FDR cardio-vasculaires et des comorbidités : HTA, dyslipidémie, tabac, diabète ● Éviction des produits néphrotoxiques
2	Insuffisance rénale modérée : DFG = 30-59 ml/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> ● Diagnostic, prévention et traitement des complications, des comorbidités, des pathologies associées physiques et cognitives : <ul style="list-style-type: none"> - HTA - Déséquilibre nutritionnel protéinoénergétique - Anémie - Anomalie phosphocalcique et atteintes osseuses (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie adynamique) ● Préserver le capital veineux ● Vaccination contre l'hépatite B
3	Insuffisance rénale sévère : DFG = 15-29	<ul style="list-style-type: none"> ● Information et préparation au traitement de suppléance.
4	Insuffisance rénale terminale : DFG < 15 ou traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)	<ul style="list-style-type: none"> ● Prise en charge palliative ou traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

- Diététique : apport protéique à 0,8 g/kg/j.
- Arrêt du tabac.
- Éviter les médicaments néphrotoxiques.
- Contrôle strict de la pression artérielle : $\leq 130/85$ mmHg pour tous et $\leq 125/75$ mmHg si protéinurie > 1 g/24 h.
- Choix d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion si protéinurie > 1 g/24 h ou en cas de diabète si micro albuminurie.
- Évaluation régulière de la fonction rénale afin de dépister à temps une cause d'aggravation de l'IRC.

b) Prévention des complications et des facteurs de risque associés à l'IRC

- Diététique :
 - * apport hydrique libre en absence de rétention hydrosodée ;
 - * apport en sel à adapter en fonction de l'état clinique : augmenté si perte de sel ou déshydratation extra-cellulaire, réduit à 4 g/j si HTA, hyperhydratation extra-cellulaire ;
 - * apport en potassium : réduire les aliments riches en potassium (banane, fruits secs, chocolat) et éviter les sels de régime ;
 - * apport de calcium : à augmenter mais souvent associé à un apport de protéine et phosphore ;
 - * apport énergétique : au moins 30 Kcal/kg/j avec des protéines de haute valeur biologique (protéines animales) ;
 - * apport protéique : 0,8 g/kg/j dès que la clairance de la créatinine est < 60 ml/min, restriction protéique jusqu'à 0,7 g/kg/j dans les IR sévères ;
 - * activité physique régulière.

Tableau V : Causes d'aggravation de l'IRC

- Curables ou traitables :
 - Diminution de la perfusion rénale : par déshydratation extra-cellulaire, insuffisance cardiaque.
 - Hypertension artérielle : penser à la possibilité d'une sténose de l'artère rénale, puisqu'il s'agit souvent de terrain athéromateux.
 - Protéinurie élevée.
 - Dyslipidémie.
 - Tabac.
 - Infection : urinaire ou septicémie.
 - Obstacles sur les voies urinaires : à rechercher quelle que soit la néphropathie en cause.
 - Médicaments néphrotoxiques.
- Non modifiables :
 - Gravité de la maladie initiale.
 - Auto-aggravation de l'IRC indépendamment de la maladie initiale.
 - Hyperfiltration au niveau des néphrons fonctionnels restants pouvant être à l'origine de lésions de hyalinose secondaire.
 - Constitution de lésions tubulo-interstitielles.

- Traitement de l'hypertension artérielle :
 - * règles hygiénodiététiques ;
 - * médicaments : premier choix IEC en présence de protéinurie > 1 g/j ou de microalbuminurie chez le diabétique. Contre-indication des diurétiques épargneurs de potassium quand la créatinine est > 200 μ mol/l.

- Traitement des troubles phosphocalciques :
 - * la correction doit être précoce ;
 - * diététique : contrôle de l'apport alimentaire de phosphore et augmentation de l'apport calcique dans l'insuffisance rénale débutante ;
 - * carbonate de calcium dans les IRC sévères : chélate le phosphore, apporte du calcium et permet une alcalinisation ;
 - * but = phosphorémie < 1,5 mmol/l, calcémie normale et PTH 2 à 3 fois la normale (une diminution trop importante expose au risque d'os adynamique) ;
 - * adjonction de vitamine D en absence d'hyperphosphorémie.

- Traitement de l'hyperkaliémie :
 - * diététique : éviter les aliments riches en potassium et les sels de régime ;
 - * résine échangeuse d'ions : Kayexalate 15 à 30 g/j ;
 - * correction d'une acidose métabolique associée.

- Traitement de l'hyperuricémie :
 - * Allopurinol : prescrit si manifestation de goutte secondaire.

- Correction de l'acidose métabolique :
 - * élément essentiel dans la prévention de l'ostéodystrophie rénale ;
 - * dès que la bicarbonatémie < 20 mmol/l ;
 - * diététique : eau de Vichy (500 ml/j) en absence de rétention hydrosodée ;
 - * bicarbonate de sodium en gélule.
 - * Surveillance de la pression artérielle et de l'état d'hydratation car apport non négligeable de sodium.

- Correction de l'anémie :
 - * traitement initial d'une carence martiale : fer per os ou perfusion mensuelle de fer, traitement d'une autre carence vitaminique associée (acide folique, vitamine B12) ;
 - * érythropoïétine : si l'hémoglobine reste inférieure à 100 g/l ou si mauvaise tolérance (coronaropathie). La posologie initiale sera adaptée après 6 à 8 semaines ;
 - * éviter les transfusions, surtout chez les sujets susceptibles d'être candidats à une transplantation rénale (risque d'immunisation anti-HLA).

- Vaccination précoce contre l'hépatite B :
 - * contrôler l'immunisation par le dosage d'anticorps anti-Hbs (taux protecteur > 50 mUI/l)

c) Demande de prise en charge ALD

- Clairance de la créatinine < 30 ml/min.

d) Préparation au traitement de suppléance

- Dès que le diagnostic d'IRC est fait, préserver le capital veineux du membre supérieur (en général bras non dominant, mais on garde en pratique le bras qui possède le meilleur réseau veineux).

- Information du patient sur les différentes techniques de dialyse et les possibilités de transplantation suffisamment tôt.

- En fonction du choix du patient et des possibilités techniques : création d'une voie d'abord : fistule artérioveineuse ou pose de cathéter de dialyse péritonéale 3 à 4 semaines avant le début de l'EER.

2. Traitement de suppléance

a) Indications

- Clairance de la créatinine < 10 ml/min.
- Présence de signes cliniques du syndrome urémique : surcharge hydrosodée, asthénie, troubles digestifs résistants au traitement conservateur, péricardite, troubles neurologiques.
- Présence d'anomalies biologiques : hyperkaliémie sévère, acidose incontrôlée, résistantes au traitement médicamenteux.
- En théorie : urée > 40 mmol/l, mais il y a des contextes dans lesquels la dialyse est débutée pour des taux d'urée bien inférieurs, surtout dans les dénutritions ou chez les patients présentant un syndrome néphrotique important. Il n'y a pas de chiffre précis de créatinine au-delà duquel on débute la dialyse, puisque la créatinine dépend de la masse musculaire.

b) Méthodes d'épuration extra-rénale

- Principes :
 - * échange au travers d'une membrane semi-perméable entre le sang du patient à traiter et un liquide de dialyse de composition connue ;
 - * diffusion en fonction d'un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane pour les substances de taille variable ;
 - * ultrafiltration pour les liquides.
- Hémodialyse :
 - * nécessite la confection d'une voie d'abord : fistule artério-veineuse, à défaut un cathéter sur veine profonde (jugulaire interne) ;
 - * traitement intermittent : 4-5 heures 3 fois par semaine ;
 - * différentes modalités : dialyse à domicile et autodialyse (pour des patients autonomes), dialyse en centre (pour les non-autonomes) ;
 - * contraintes : sociales, diététique (restriction hydrique car souvent anurique, restriction en potassium et phosphore) ;
 - * adaptation de l'apport protidique : 1,2 g/kg/j.
- Dialyse péritonéale :
 - * traitement continu : 3 à 4 échanges par jour (possibilité de DP machine la nuit) ;
 - * membrane d'échange = péritoine (échange par diffusion et ultrafiltration à la faveur d'un gradient osmotique, induit par des concentrations importantes de glucosé ou d'autres solutés osmotiques) ;
 - * nécessite la pose d'un cathéter de dialyse péritonéal en milieu chirurgical ;
 - * inconvénients : risque infectieux, équilibre nutritionnel (fuite protidique dans le dialysat et apport de glucose) ;
 - * adaptation apport protidique : 1,2 g/kg/j ;
 - * avantage : simplicité de la méthode, autonomie, maintien prolongé de la fonction rénale résiduelle ;
 - * contre-indications : éventration majeure, interventions abdominales multiples, insuffisance respiratoire grave, absence de fonction rénale résiduelle (anurie).

c) Transplantation

- Nécessite l'évaluation du receveur afin de :
 - * dépister des contre-indications à la transplantation :
 - anesthésiques (état cardio-vasculaire),
 - chirurgicales (état artériel, uropathies malformatives),
 - liées au traitement immunosuppresseur (cancer) ;
 - * définir les conditions immunologiques guidant le choix du donneur (isogroupe (A B O), le plus compatible en groupe HLA), recherche d'immunisation HLA antérieure (grossesse, transfusion, transplantation antérieure).

- Les contre-indications sont :
 - * cancer évolutif métastasé ;
 - * maladies systémiques en activité (LED, Wegener) ;
 - * infection par le VIH ;
 - * état cardio-vasculaire précaire ;
 - * maladies psychiatriques graves.
- Des contre-indications provisoires peuvent être posées en cas de :
 - * ulcère gastro-duodénal évolutif ;
 - * hépatite B ou C évolutive ;
 - * infection bactérienne et parasitaire ;
 - * cancer localisé (nécessité de 5 ans de rémission complète avant inscription) ;
 - * maladie thrombotique veineuse ou artérielle en traitement.
- Donneurs :
 - * donneur vivant (apparenté en France) ;
 - * donneur cadavérique : mort cérébrale.
- Le greffon est habituellement placé en fosse iliaque droite.
- Les indications de néphrectomie préalable de reins propres sont rares :
 - * polykystose rénale avec taille importante des reins, infection chronique ;
 - * chez les enfants ayant un syndrome néphrotique important : binéphrectomie afin de diminuer la protéinurie et d'assurer un état nutritionnel correct.
- La reprise de diurèse est souvent immédiate sauf en cas de nécrose tubulaire aiguë. Un recours à l'hémodialyse peut être nécessaire de façon provisoire avant la reprise de fonction rénale.
- Le traitement immunosuppresseur a pour but de prévenir le rejet de greffon. Il ne doit jamais être interrompu. Différents protocoles thérapeutiques sont disponibles associant corticoïde, Micophénolate Mofétil (Cellcept) (ou azathioprine : Imurel), cyclosporine (ou la Rapamycine : Sirolimus, ou Tacrolimus : Prograf). Des anticorps monoclonaux ou polyclonaux anti-lymphocytaires sont utilisés en induction dans les premiers jours de greffe.
- La survie du greffon à 1 an est de 90 %. ■

POINTS FORTS

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Le diagnostic d'IRC est trop souvent tardif. ● Le diagnostic d'insuffisance rénale chronique impose un suivi régulier afin de : <ul style="list-style-type: none"> - Dépister les facteurs de progression de l'IRC et de les traiter. - Ralentir la progression de l'insuffisance rénale vers la dialyse. - Reconnaître et traiter les complications. - Préparer les patients au traitement de suppléance. ● L'hypertension artérielle est un facteur majeur de progression de l'IRC et des complications cardio-vasculaires. ● Une protéinurie supérieure à 1 g/j est un facteur de progression et doit être traitée par des | <ul style="list-style-type: none"> inhibiteurs de l'enzyme de conversion. ● Le traitement ainsi que le suivi diététique a une place importante dans le traitement conservateur. Le but de ce traitement est de diminuer l'apport protéique et de s'assurer également de l'absence de signes de dénutrition. ● Le traitement de suppléance est envisagé quand le DFG est $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ou plus tôt en cas de complications. ● Les trois modalités de traitement de suppléance sont : l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation. La préparation précoce et l'information des patients sont les garants du succès de ces traitements. |
|---|---|

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

Néphropathie glomérulaire

2-264

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Néphropathie glomérulaire

Objectifs :

- Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

A/ Éléments du syndrome glomérulaire

1. Hématuries microscopiques isolées

- Hématies $> 10/\text{mm}^3$ d'urine non centrifugée.
- Les éléments suivants sont en faveur d'une origine glomérulaire :
 - La présence de cylindres hématiques en microscopie optique.
 - La présence de globules rouges déformés ($> 20\%$) en microscopie en contraste de phase. La déformation est causée par le passage des hématies à travers la barrière de filtration glomérulaire.

2. Hématuries macroscopiques parfois

- Hématurie totale, sans caillots.
- Au décours d'un épisode infectieux ORL.

3. Protéinurie isolée

- Les éléments en faveur d'une origine glomérulaire sont :
 - La présence d'une protéinurie abondante ($> 1,5 \text{ g/j}$).
 - La présence de protéines de haut poids moléculaire \geq à l'albumine.

4. Hématurie microscopique + protéinurie d'origine glomérulaire

5. Syndrome néphrotique

- Définition biologique : protéinurie $> 3 \text{ g/24 h}$, albuminémie $< 30 \text{ g/l}$.

6. Syndrome néphritique aigu

- Caractérisé par l'apparition brutale de tous les éléments du syndrome glomérulaire :
 - Protéinurie et hématurie d'origine glomérulaire.
 - Insuffisance rénale.
 - Hypertension artérielle.

- Œdèmes périphériques.
- En quelques jours : glomérulonéphrite aiguë.
- En quelques semaines : glomérulonéphrite rapidement progressive.

Tableau 1 : Examens utiles pour caractériser une anomalie de la bandelette urinaire

- En présence d'une hématurie :
 - Cytologie urinaire quantitative : hématies et leucocytes par ml ou mm³.
 - Examen en microscopie optique et contraste de phase : présence de cylindres, d'hématies déformés.
- En présence d'une protéinurie :
 - Protéinurie sur les urines de 24 heures.
 - Électrophorèse des protéines urinaires : protéinurie d'origine glomérulaire ou tubulaire.

B/ Néphropathies glomérulaires aiguës

- Deux groupes de maladies :
 - Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse (forme typique poststreptococcique).
 - Glomérulonéphrite rapidement progressive : syndrome de Goodpasture, vascularites, lupus érythémateux disséminé, formes sévères et évolutives de certaines glomérulonéphrites primitives (maladie de Berger, glomérulonéphrite membrano-proliférative).

1. Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse

- La forme typique classiquement décrite = poststreptococcique.
- Atteint surtout le sujet jeune, enfant de 2 à 10 ans ou l'adolescent.
- Les deux sexes.
- Sa prévalence a diminué ces dernières 30 années.

a) Mode de présentation

- Épisode infectieux des voies aériennes supérieures (angine) ou cutané (impétigo) à streptocoque A b-hémolytique.
- Intervalle libre de quelques jours (10 à 15 jours jusqu'à trois semaines).
- Puis installation brusque d'un syndrome néphritique aigu.
- Les formes les plus sévères peuvent s'accompagner d'une insuffisance rénale oligurique.

b) Biologie

- Est associé à :
 - * une diminution transitoire de la fraction C4 du complément et plus prolongée pour la fraction C3 (pendant 1 mois) ;
 - * présence d'anticorps antistreptolysine, antistreptodornase ou antistreptokinase.
- Le plus souvent, l'infection responsable a presque toujours disparu lors de l'admission du patient en service hospitalier.

c) Histologie

- La biopsie rénale n'est pas faite systématiquement chez l'enfant.
- Elle est réalisée lorsque :
 - * le tableau est atypique : signes extra-rénaux, cause non évidente, tableau d'insuffisance rénale sévère ;
 - * persistance des anomalies initiales après la phase aiguë.
- Elle est systématique chez l'adulte en absence de contre-indication.

- Histologie :
 - * microscopie optique : prolifération de cellules mésangiales (= prolifération endocapillaire), lésions exsudatives avec infiltrats des capillaires glomérulaires par des polynucléaires neutrophiles. Lésion caractéristique, inconstante : dépôts volumineux extramembraneux éosinophile (Humps). Parfois, prolifération extra-capillaire dans les formes graves ;
 - * immunofluorescence : dépôts extramembraneux d'IgG et de C3.

d) Évolution

- Généralement favorable sans autre traitement que symptomatique :
 - * régression des signes cliniques en quelques jours ;
 - * normalisation de la fonction rénale en quelques jours (1 à 2 semaines) ;
 - * normalisation du complément sérique en 2 à 3 mois ;
 - * les anomalies urinaires persistent plus longtemps (plusieurs mois jusqu'à un an) ;
 - * guérison totale chez 90-95 % des enfants, 70 % des adultes même dans les formes oligo-anuriques avec insuffisance rénale pouvant nécessiter une EER.

e) Traitement

- Symptomatique :
 - * repos au lit ;
 - * restriction hydrosodée ;
 - * administration de diurétiques de l'anse : Furosémide en injection IV dans les cas de rétention hydrosodée importante ;
 - * épuration extra-rénale en cas d'oligo-anurie prolongée, d'insuffisance rénale sévère avec troubles hydroélectrolytiques importants.
- Étiologique :
 - * antibiothérapie en cas d'infection bactérienne toujours évolutive.

f) Surveillance

- Clinique : poids, pression artérielle, diurèse.
- Biologique : fonction rénale (créatinine), protéinurie, hématurie, vérifier la normalisation du complément.
- Prolongée après guérison : pression artérielle, créatinine, protéinurie, hématurie.

2. Glomérulonéphrite rapidement progressive

- La fréquence est plus élevée chez l'adulte.
- Le pronostic rénal dépend de la précocité du traitement.
- La biopsie rénale doit être réalisée en urgence pour le diagnostic.
- Trait commun sur l'histologie = prolifération extra-capillaire ou croissant épithélial.
- Peuvent être à l'origine de ce type de syndrome :
 - Les vascularites : essentiellement maladie de Wegener et polyangéite microscopique ; plus rarement, purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie mixte (chapitre vascularite).
 - La maladie de Goodpasture.
 - Le lupus érythémateux disséminé.
 - Forme sévère de glomérulonéphrite primitive : Maladie de Berger, glomérulonéphrite membrano-proliférative.

a) Vascularites

- Manifestations cliniques et traitement détaillés dans le chapitre « Néphropathie vasculaire ».

b) Syndrome de Goodpasture

- Homme > femme.
 - Souvent avant 40 ans.
 - Manifestations rénales :
 - * insuffisance rénale de sévérité variable pouvant être anurique au moment du diagnostic imposant d'emblée l'épuration extra-rénale ;
 - * hématurie microscopique ou macroscopique ;
 - * protéinurie d'abondance variable ;
 - * manifestations extra-rénales ;
 - pulmonaires : dyspnées, hémoptysies parfois massives pouvant être à l'origine de détresse respiratoire, infiltrat pulmonaire bilatéral simulant un œdème pulmonaire à la radiographie thoracique. Hypoxie, hypocapnie, élévation de la capacité de diffusion du CO (DLCO) à l'exploration fonctionnelle respiratoire, lavage broncho-alvéolaire : présence de sang,
 - anémie ferriprive liée à l'hémorragie intra-alvéolaire.
 - En principe, pas d'autre atteinte viscérale.
 - Diagnostic confirmé par :
 - * la présence d'anticorps antimembrane basale glomérulaire dans le sang ;
 - * la biopsie rénale : en microscopie optique prolifération endo- et extra-capillaire avec croissants et, en immunofluorescence, dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales glomérulaires.
 - Traitement :
 - * symptomatique :
 - épuration extra-rénale si oligo-anurie prolongée ou dyskaliémie menaçante,
 - diurétique de l'anse en cas de rétention hydrosodée,
 - oxygénothérapie,
 - transfusion de purée de globules rouges si anémie importante ;
 - * étiologique :
 - 3 méthodes : corticothérapie, cyclophosphamide, échanges plasmatiques,
 - selon la gravité du tableau pulmonaire, rénal et des lésions histologiques rénales,
 - si atteinte glomérulaire proliférative ou en cas d'hémorragie intra-alvéolaire importante :
 - corticothérapie : bolus 500 à 1 000 mg/j pendant trois jours puis per os 1 mg/kg/j dose dégressive,
 - échanges plasmatiques de 2 à 4 litres par jour pendant 10 à 15 jours,
 - dans les atteintes glomérulaires, on peut y adjoindre d'emblée le cyclophosphamide.
 - Traitement de fond :
 - * cyclophosphamide associé à la corticothérapie pendant 8 à 12 semaines.
 - Surveillance : vérifier que les anticorps anti-MBG diminuent ou disparaissent avec le traitement.
- N.B.** : En cas d'atteinte rénale isolée, on parle de la maladie des membranes basales glomérulaires.

c) Lupus érythémateux aigu disséminé

- Sera plus détaillé dans le chapitre « *Syndrome néphrotique* ».
- Manifestation la plus fréquente = syndrome néphrotique.
- Plus rarement : glomérulonéphrite rapidement progressive.
- Correspond aux classes III et IV (classification OMS 1995).

- Histologie :

- * en microscopie optique : glomérulonéphrite proliférative (prolifération mésangiale, endocapillaire) diffuse ou segmentaire et focale, parfois corps hématoxylique de Gross (débris nucléaires de cellules appartenant à la prolifération), dépôts endomembraneux avec aspect enraidis des anses capillaires (wire loops) souvent dépôts extra-membraneux, lésions nécrosantes actives ;
- * plus rarement : glomérulonéphrite extra-capillaire diffuse.
- * en immunofluorescence : dépôts d'IgG, A, M et des fractions C3, C4 et C1q du complément.

Tableau II : Conduite à tenir devant une néphropathie glomérulaire aiguë

- Interrogatoire :
 - Recherche la notion d'une infection ORL ou cutanée.
 - Signes fonctionnels associés : dyspnée, hémoptysie, arthralgie, myalgie, etc.
- Examen clinique :
 - Poids, pression artérielle, diurèse, état d'hydratation.
 - Auscultation pulmonaire, cardiaque.
 - État cutané.
 - Examen ostéo-articulaire.
 - Aires ganglionnaires.
 - Bandelette urinaire.
- Examens complémentaires :
 - Ionogramme sanguin.
 - Hémogramme.
 - Bilan inflammatoire : CRP.
 - Bilan immunitaire : ANCA, ACAN avec test de FARR, C3, C4, CH50, cryoglobuline, anti-MBG.
 - Infectieux : sérologie hépatite C, sérologie streptococcique, ± hémocultures.
 - Échographie rénale.
 - Radiographie thoracique : surtout dans les contextes de GNRP : recherche d'infiltrat, nodules excavés.
 - Biopsie rénale : systématique chez l'adulte, faite en urgence en cas de GNRP.

Tableau III : Intérêt de la ponction-biopsie rénale avec examen en immunofluorescence

- Pas de dépôts : glomérulonéphrite pauci-immune (vascularite à ANCA).
- Dépôts linéaires d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire : Goodpasture.
- Dépôts granuleux mésangiaux d'IgA (purpura rhumatoïde, maladie de Berger).
- Dépôts granuleux polymorphes : IgG, A, M, C3, C1q (lupus).
- Dépôts diffus d'IgM dans les anses capillaires : glomérulonéphrite membrano-proliférative.

- Traitement :

- * corticoïdes seuls moins efficaces que l'association corticoïdes-cyclophosphamide.

C/ Syndrome néphrotique

- Voir « Protéinurie et syndrome néphrotique ».
- Principales causes :

a) Chez l'enfant

- Idiopathique : 95 %
 - * lésions glomérulaires minimales (75 %) ;
 - * hyalinose segmentaire et focale (10 à 15 %) ;
 - * glomérulonéphrite extra-membraneuse (< 5%).
- Secondaire : 5 %.

b) Chez l'adulte

- Lésions glomérulaires minimales : 20 %.
- Hyalinose segmentaire et focale : 20 %.
- Glomérulonéphrite extra-membraneuse : 40 % (rechercher une étiologie : néoplasie, hépatite B, etc.).
- Glomérulonéphrite membrano-proliférative : 5-10 %.
- Maladie de Berger : 3 %.
- Secondaire : 20 % :
 - * diabète ;
 - * amylose AA et AL ;
 - * lupus ;
 - * plus rarement dans le cadre de maladies de système : purpura rhumatoïde ;
 - * néphropathies héréditaires.

D/ Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA : maladie de Berger**1. Épidémiologie**

- Hommes > femmes (80 %).
- Adultes jeunes (25 à 45 ans) : mais possible chez enfants et âgés.
- Néphropathie glomérulaire la plus fréquente : 30 % des cas.
- Incidence : 44 nouveaux cas par million d'habitants.
- Prévalence : 0,8-1/1 000.

2. Définition**a) Histologique**

- Biopsie rénale avec examen microscopique par immunofluorescence.
- Dépôts d'IgA : mésangiaux, granuleux, généralisés, diffus et prédominants.

b) Clinique

- Absence de signes extra-rénaux.

3. Présentation clinique**a) Manifestations aiguës (30 %)**

- Hématurie macroscopique : 25 %.
 - * concomitante à une infection ORL : pharyngite, angine ;
 - * récidivante.
- Syndrome néphrotique : 3 %.
- Syndrome néphritique avec HTA, œdème, IR : 3 %.

b) Découverte fortuite (70 %)

- Hématurie microscopique (36 %).
- Protéinurie isolée (60 %).
- HTA (10 %).
- Insuffisance rénale (2 %).

4. Histologie

a) Microscopie optique

- Lésions mésangiales segmentaires et focales : augmentation de la matrice, prolifération mésangiale, dépôts mésangiaux.
- Peuvent être associées à d'autres lésions :
 - * lésions vasculaires artériolaires : fréquentes, dépôts sous-endothéliaux, prolifération intimale ;
 - * lésions glomérulaires associées : hyalinose, croissant ;
 - * lésions tubulaires : atrophie, nécrose ;
 - * lésions interstitielles : infiltrat, œdème, fibrose.

b) Immunofluorescence

- Dépôts mésangiaux d'IgA (100 %) = définition :
 - * prédominants, granuleux, généralisés et diffus.
- Possibilité d'autres dépôts associés : C3, IgM.

5. Biologie

- IgA sérique : augmentées chez 50 % des patients.
- Complément C3, C4, CH50 : normal.

6. Évolution

- Apparition d'une hypertension artérielle : 40 %.
- Aggravation de protéinurie : 1-3 g/j (33 %), > 3 g/j (28 %).
- Progression vers IRC : 20 %.
- IRCT : 7 %.

7. Facteurs de mauvais pronostic

- Sexe masculin.
- HTA.
- Protéinurie > 1 g/j.
- Insuffisance rénale.
- Score optique.

8. Traitement

a) Surveillance clinique et biologique régulière

- Dépistage précoce des facteurs de risque (HTA, protéinurie, dyslipidémie, tabac).
- Surveillance des chiffres tensionnels.
- Dosage de la protéinurie/24 heures.
- Surveillance de la fonction rénale : créatinine sérique, clairance créatinine calculée et/ou mesurée.

b) Éradication des foyers infectieux chroniques des voies aériennes supérieures (VAS)

c) Normaliser la pression artérielle

- L'HTA est un facteur de risque indépendant prédictif d'IRC, et de la progression de l'IRC :
 - * précède l'apparition de l'IRC ;
 - * donne des lésions de néphro-angiosclérose surajoutées.
- Objectifs :
 - * PA en permanence < 140/90 mmHg ;
 - * si IRC < 135/85 mmHg ;
 - * si IRC + protéinurie > 1 g/j < 125/75 mmHg.

- Régime pauvre en sodium : 4-5 g/24 h :
 - * objectif : Na urinaire \leq 100 mmol/j.
- Antihypertenseurs :
 - * diurétiques ;
 - * IEC, AAI ;
 - * bêtabloquants ;
 - * calcium bloqueurs.

d) Contrôle de la protéinurie

- La protéinurie est un facteur de risque indépendant prédictif d'IRC, et de la progression de l'IRC.
- Objectif : protéinurie $<$ 1 g/j.
- Réduire l'apport en sodium 4-5 g/j.
- Médicaments antiprotéinurique (hors AMM si absence d'HTA) :
 - * IEC ou AAI ;
 - * meilleure réponse si diminution de l'apport en sodium et restriction protéique.

e) Contrôle des lésions rénales

- En fonction de leur gravité.
- Possibilités thérapeutiques (indiqué surtout dans les formes évolutives) :
 - * corticoïdes ;
 - * immunosuppresseurs : Endoxan, ciclosporine A, Cellcept ;
 - * oméga 3.

POINTS FORTS

- Maladie de Berger = maladie glomérulaire fréquente.
- Pathogénèse non encore totalement élucidée.
- Pas de traitement spécifique.
- Base du traitement = surveillance néphrologique.
- Dépistage actif et traitement des facteurs de risque prédictifs de l'IRC : HTA, protéinurie surtout.
- Maîtriser tous les facteurs d'auto-progression en cas d'apparition d'IRC.

E/ Néphropathies glomérulaires héréditaires

- La plus fréquente : syndrome d'Alport.

1. Forme classique

- Liée au chromosome X (85 % des cas).
- Homme, atteinte rénale progressive :
 - Hématurie microscopique dès les premières années de vie.
 - Hématuries macroscopiques favorisées par les infections ORL.
 - Apparition ultérieure de protéinurie glomérulaire, puis HTA et IR.
 - Possibilité de syndrome néphrotique.
- Femme hétérozygote = vectrice :
 - Évolution bénigne.
 - Hématurie microscopique.

- Surdité bilatérale de perception.
- Anomalies oculaires : cataracte.

2. Autosomique récessive

3. Autosomique dominante très rare

POINTS FORTS

- Devant la découverte d'une néphropathie glomérulaire, il faut évaluer la fonction rénale afin de dépister les situations où la biopsie rénale doit être effectuée en urgence.
- L'examen clinique et l'interrogatoire doivent rechercher des signes en faveur d'une maladie systémique à l'origine de la néphropathie.
- La ponction-biopsie rénale permet de faire le diagnostic histologique précis, de préciser le pronostic et de guider le traitement.

F/ Ponction-biopsie rénale

1. Précautions à prendre

a) Interrogatoire

- Recherche d'allergie aux anesthésiques locaux (Xylocaïne).
- Recherche de traitement pouvant interférer avec l'hémostase : Aspégic (  arrêter une semaine avant), Plavix (  arrêter 10 jours avant), antivitamine K (  arrêter et relais par héparine), AINS.

b) Clinique

- Contrôle strict de la pression artérielle.
- Malade calme et coopérant (prémédication).

c) Biologie

- Temps de saignement.
- Bilan de coagulation : TP, TCA.
- Hémogramme (plaquettes).
- Disposer d'un groupage A B O, Rhésus et RAI.

d) Morphologie

-  chographie rénale récente avec taille des reins.
- Artériographie rénale préalable en cas de suspicion de périartérite noueuse afin de rechercher des microanévrismes intrar naux qui ne sont pas visibles à l'échographie simple.

2. Information éclairée du patient et consentement signé

3. Installation du malade et biopsie

- Décubitus ventral.
- Repérage du pôle inférieur du rein gauche en général.
- Anesthésie locale.
- Biopsie : prélèvement de carotte (en général deux : microscopie optique et immunofluorescence).

4. Suite et Surveillance

- Lit strict 24 heures.
- Surveillance des urines : coloration (les premières mictions peuvent être hématuriques, il faut s'assurer qu'elles s'éclaircissent).
- Douleurs lombaires ?
- Pression artérielle.
- Pas d'effort physique important durant 7 jours.

5. Contre-indications à la biopsie

- HTA mal contrôlée.
- Troubles de l'hémostase.
- Rein unique anatomique ou fonctionnel (sauf dans le cas de transplantation rénale).
- Reins très atrophiques.
- Rein ectopique (sauf transplant).
- Reins multikystiques ou polykystiques.
- Tumeurs malignes rénales.
- Hydronéphrose.

6. Intérêt de la biopsie rénale

- Permet un diagnostic histologique précis.
- Permet de fixer le pronostic et de guider les indications thérapeutiques.

7. Complications

- Elles sont rares.
- Hématurie microscopique quasi constante.
- Hématurie macroscopique fréquente (10 % des cas) sans conséquence clinique.
- Hématome sous-capsulaire du rein infraclinique.
- Fistule artério-veineuse intrarénale rare.
- Hématome intrarénal ou périrénal volumineux exceptionnel (nécessite une intervention d'urgence). ■

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

Néphropathie vasculaire

I-9-134

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Néphropathie vasculaire

Objectifs :

- Diagnostiquer une néphropathie vasculaire.

A/ Généralités

- Caractérisée par des lésions artérielles prédominante, pouvant affecter les gros ou les petits vaisseaux proximaux, les artères et artérioles parenchymateuses.
- Responsable de 10 à 15 % des cas d'insuffisance rénale chronique terminale traitée par épuration extra rénale.

B/ Atteinte des gros vaisseaux

1. Sténose de l'artère rénale

a) Causes principales

- Athérome : la plus fréquente, affecte principalement l'homme de plus de 50 ans, avec des facteurs de risque cardio-vasculaire. La plaque d'athérome siège au niveau de l'ostium ou du tiers proximal de l'artère rénale.
- Fibrodysplasie : surtout chez la femme jeune. L'atteinte de la média est la plus fréquente. Les dysplasies atteignent les 2/3 distaux de l'artère rénale et sont multifocales avec un aspect caractéristique « en collier de perles » à l'artériographie.

b) Manifestations cliniques et biologiques évocatrices

- Hypertension artérielle (*tableau I*).
- Manifestations rénales.
 - * insuffisance rénale aiguë sous IEC ou AAI ;
 - * atrophie rénale unilatérale (asymétrie > 1 cm) ;
 - * insuffisance rénale sans protéinurie.
- Autres manifestations :
 - * souffle abdominal ;
 - * OAP récidivant sans dysfonction du ventricule gauche ;
 - * neurofibromatose (sténose fibromusculaire).

c) Examens de dépistage

- Échographie Doppler des artères rénales :
 - * bonne sensibilité et spécificité ;
 - * taux d'échec : 10-15 % ;
 - * limites : signes indirects peu interprétables, sténose bilatérale ou de collatérale, obèse, interposition de gaz, opérateur-dépendant.

- Scanner spiralé avec reconstruction :
 - * intérêt : permet de voir les calcifications de paroi artérielle ;
 - * limites : quantité non négligeable de produit de contraste, sténoses distales.

Tableau 1 : Particularités de l'hypertension artérielle réno-vasculaire

- HTA d'installation brutale avant 30 ans ou après 50 ans
- Absence d'histoire familiale d'HTA
- Aggravation récente d'une HTA ancienne
- HTA maligne ou accélérée
- HTA résistante à la trithérapie antihypertensive
- HTA avec hypokaliémie et kaliurèse élevée

- Angio IRM :
 - * limites : sténoses distales, surévaluation voire faux positif.
- Scintigraphie rénale (MAG3 TC99) avant et une heure après prise de Captopril :
 - * met en évidence, en cas de sténose, une diminution du débit de filtration glomérulaire et un retard de pic de fixation de l'isotope accentués après la prise de Captopril ;
 - * intérêt : évaluation de l'importance hémodynamique et fonctionnelle d'une sténose de l'artère rénale ;
 - * limites : sensibilité diminuée en cas d'insuffisance rénale ou si sténose bilatérale.
- Artériographie rénale :
 - * reste la référence ;
 - * indication si le diagnostic est porté par les autres examens ou si la suspicion est très forte et qu'une revascularisation est prévue dans le même temps ;
 - * 0,2 à 2,3 % de complications : néphrotoxicité du produit de contraste, embols de cholestérol, dissection, thrombose, hématome et hémorragie.

d) Traitement

- Médical :
 - * contrôle optimal de la pression artérielle ;
 - * traitement de facteurs de risque cardio-vasculaire associés ;
 - * traitement médicamenteux.
- Contre-indication des IEC et AAI en cas de sténose bilatérale ou unilatérale sur rein unique fonctionnel.
- Revascularisation : cf. tableau II.
- Les méthodes :
 - * la chirurgie :
 - indication plus rare : échec ou complication de la dilatation, lésions complexes ou distales, patient à risque d'embols de cholestérol, nécessité de chirurgie aorto-iliaque concomitante
 - * angioplastie :
 - taux de succès : 82 à 100 % (dysplasie) pour les sténoses athéromateuses problème de resténose immédiate (retour élastique) et tardive surtout si sténose ostiale.
 - * angioplastie + stent :
 - indications : échec de l'angioplastie (sténose résiduelle > 30 %), dissection après angioplastie.

2. Occlusion aiguë des gros troncs de l'artère rénale

a) Deux causes principales

- Thrombose aiguë :
 - * sur une plaque athéromateuse préexistante ou par dissection de l'aorte intéressant les artères rénales ou en présence de troubles de l'hémostase prédisposant aux thromboses.
- Embolie cruorique :
 - * dans un contexte d'infarctus du myocarde, de troubles du rythme de type AC/FA ou de cardiopathie sous jacente (rétrécissement mitral). Possibilité de signes extra rénaux dans ce contexte (neurologique principalement).

b) Manifestations cliniques

- Douleurs lombaires, pouvant être associées à des nausées, des vomissements, un fébricule.
- Hématurie macroscopique, le plus souvent totale.
- Anurie si atteinte bilatérale ou sur rein unique fonctionnel.
- Poussée hypertensive.

Tableau II : Indications de revascularisation

- Formelles :
 - OAP itératifs sans cardiopathie
 - HTA résistante au traitement
 - Détérioration rapide de la fonction rénale
 - Augmentation rapide de la créatinine de plus de 20 % sous IEC ou AAI
 - Sténose unilatérale ou bilatérale sur rein unique
- À discuter :
 - Insuffisance rénale progressive
 - Controversée ou non-indications :
 - * HTA contrôlée par le traitement médicamenteux
 - * atrophie du rein en aval (< 8 cm)

c) Manifestations biologiques

- Insuffisance rénale aiguë en cas d'atteinte bilatérale ou de rein unique fonctionnel.
- Augmentation des LDH, ASAT, ALAT.

d) Imagerie

- Échographie rénale : élimine une dilatation des voies excrétrices.
- Échodoppler artériel : absence de flux.
- Angioscanner rénal et angio-IRM : hypovascularisation parenchymateuse postocclusive totale ou partielle, ne montrent pas constamment l'image occlusive.
- Artériographie : faite en urgence, montre un arrêt brusque de la progression du produit de contraste à bord régulier en cas d'embolie, à bord irrégulier en cas de thrombose sur sténose préexistante.

e) Traitement

- Dépend de l'intervalle écoulé entre l'accident aigu et la prise en charge et de la nature embolique ou thrombotique.
- Traitement anticoagulant, même dans les cas vus tardivement (même si on n'attend pas d'amélioration du pronostic rénal, permet d'éviter de nouveaux accidents).
- Artériographie avec thromboaspiration et fibrinolyse in situ suivie d'une décoagulation efficace.
- Revascularisation chirurgicale : en cas de dissection.

C/ Atteinte vasculaire rénale dégénérative

1. Néphro-angiosclérose

- Complication rénale de l'hypertension artérielle.

a) Néphro-angiosclérose bénigne

- Il s'agit de l'athérosclérose du sujet âgé.
- Complication de l'HTA chronique.
- Touche surtout les gros vaisseaux et les vaisseaux de moyen calibre.
- Se traduit par un épaississement diffus fibreux de l'endartère avec dépôts calcaire et gras-seux.
- Ces lésions pariétales aboutissent au rétrécissement de la lumière artérielle et artériolaire entraînant une ischémie chronique du parenchyme rénal (rétraction du flocculus glomérulaire vers le hile).
- Signes cliniques et biologiques :
 - * hypertension artérielle ancienne précédant l'apparition d'une insuffisance rénale chronique ;
 - * insuffisance rénale lentement évolutive ;
 - * protéinurie glomérulaire modérée souvent < 1,5 g par jour, parfois plus ;
 - * hématurie microscopique modérée parfois.
- Pas d'asymétrie de taille des reins, reins diminués de taille ou non à l'échographie.
- Pas d'arguments pour une sténose athéromateuse au Doppler.
- Le diagnostic est fait :
 - * soit cliniquement (le plus souvent) si l'HTA est la seule cause décelable de la néphropathie en l'absence de syndrome néphrotique.
 - * soit histologiquement, la biopsie rénale étant réalisée en présence d'une insuffisance rénale inexpliquée ou devant un tableau bioclinique atypique.
- Évolution et traitement :
 - * évolution très lente vers l'insuffisance rénale terminale.
 - * corrélation directe entre la créatininémie et le niveau de pression artérielle.
 - * le traitement est fondé sur :
 - un contrôle strict et durable de la pression artérielle,
 - la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire associés.

b) Néphro-angiosclérose maligne

- Conséquence d'une HTA sévère ou maligne.
- L'atteinte porte sur les artéoles afférentes glomérulaires et les artères interlobulaires :
 - * sur les artéoles afférentes : nécrose fibrinoïde ;
 - * artères interlobulaires : épaississement de la paroi en bulbe d'oignon.
- Ces lésions sont génératrices de thrombose (thrombus de fibrine).
- Conséquence : rétraction du flocculus qui est mal irrigué (ischémie glomérulaire) et est le siège de nécrose fibrinoïde.
- Signes biocliniques :
 - * l'hypertension artérielle (> 190/120 mmHg) est le plus souvent essentielle, mais elle peut être secondaire à une sténose artérielle rénale ou à une maladie rénale parenchymateuse ;
 - * autres signes d'HTA maligne associés : rétinopathie hypertensive stade III ou IV, OAP, encéphalopathie ;
 - * autres signes généraux : amaigrissement, asthénie, anorexie ;
 - * insuffisance rénale aiguë oligurique ou rapidement progressive ;
 - * protéinurie et hématurie microscopique ;
 - * anémie hémolytique (microangiopathie thrombotique (MAT) inconstante) : thrombopénie, hausse de la LDH, baisse de l'haptoglobine, schizocytes ;
 - * hypokaliémie par hyperaldostéronisme secondaire à l'activation du SRA ;
 - * syndrome inflammatoire ;

- * volémie variable : basse (natriurèse exagérée) et contribue à l'hyperréninisme, peut être élevée si insuffisance cardiaque ou oligurie associée ;
- Imagerie :
 - * échodoppler rénal : rechercher une sténose artérielle rénale.
- La biopsie rénale :
 - * contre-indiquée à la phase aiguë : risque hémorragique important.
 - * indiquée si suspicion d'une néphropathie sous jacente après contrôle de la pression artérielle et stabilisation de la fonction rénale si les reins ont une taille conservée.
- Traitement :
 - * hospitalisation en urgence ;
 - * traitement de l'hypertension ;
 - * repos au lit et au calme ;
 - * voie IV au pousse-seringue électrique (Nicardipine : Loxen), ou association de 2 ou 3 antihypertenseurs *per os* (Clonidine : Catapressan, Prazocine : Alpress, anticalcique) ;
 - * faire baisser progressivement la pression artérielle pour atteindre 160 mmHg de systolique et 100 mm Hg de diastolique (éviter une chute trop brutale de la pression artérielle qui pourrait entraîner un accident vasculaire ischémique) ;
 - * en cas d'hypovolémie : perfusion de soluté salé isotonique de façon prudente ;
 - * en cas d'OAP : utilisation de diurétique de l'anse ;
 - * en cas de sténose artérielle rénale : angioplastie.
- Évolution :
 - * à court terme : possible détérioration supplémentaire de la fonction rénale par aggravation de l'hypoperfusion ;
 - * à moyen terme : amélioration de la fonction rénale dans plus de 50 % des cas si la pression artérielle est contrôlée.

D/ Embols rénaux de cholestérol

- Complication de l'athérome artériel, aortique et des artères rénales.
- Affecte le sujet de plus de 60 ans, polyvasculaire.

1. Facteurs favorisants

- Chirurgie aortique.
- Artériographie avec ou sans angioplastie.
- Institution d'un traitement anticoagulant.
- Un intervalle de quelques jours à quelques semaines existe entre le facteur déclenchant et les manifestations.

2. Manifestations cliniques et biologiques

a) Insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive

- Oligurique ou non : par obstruction artériolaire.
- Peut être associée : à une hypertension artérielle.

b) Signes extra-rénaux liés à la migration des plaques dans d'autres organes

- Cutanés : *livedo reticularis*, purpura nécrotique des extrémités, voire gangrène distale.
- Digestifs : douleurs abdominales, ischémie mésentérique, hémorragie digestive.
- Embols rétiniens de cholestérol.
- Polymyalgies.

c) Signes biologiques associés (inconstants)

- Hyperéosinophilie.
- Hypocomplémentémie.
- Syndrome inflammatoire.

3. Diagnostic différentiel

- Périartérite noueuse.

4. Diagnostic positif

- L'histoire clinique et la biologie permettent le plus souvent d'avoir un diagnostic de certitude. Cependant, en cas de doute sur le diagnostic et d'atypie clinique, il faut affirmer le diagnostic par la mise en évidence d'embols de cholestérol sur :
 - L'examen du fond d'œil.
 - La biopsie cutanée.
 - La biopsie rénale si les deux examens précédents sont négatifs.

5. Traitement

a) Symptomatique

- De l'HTA.
- Épuration extra-rénale si IR terminale.

b) Contre-indication à l'utilisation de l'héparine

c) Corticothérapie

- Pour diminuer l'inflammation locale intra-parenchymateuse rénale.

E/ Microangiopathies thrombotiques

1. Généralités

- Syndrome caractérisé par des lésions histologiques :
 - Épaississement des parois artériolaires et capillaires.
 - Détachement des cellules endothéliales.
 - Accumulation de matériel composé de fibrine dans l'espace sous-endothélial et formation de thrombi plaquettaires dans la microcirculation rénale.
 - Fragmentation des globules rouges lors de leur passage dans la microcirculation rénale.
 - Occlusion des lumières artériolaires.
- Forme classique glomérulaire :
 - Observée surtout chez l'enfant : lésions histologiques marquées par une ischémie glomérulaire, une thrombose capillaire et des altérations artériolaires avec œdème sous-endothélial et thrombose.
- Forme vasculaire :
 - Plus fréquente chez l'adulte avec ischémie glomérulaire, artériole aux parois épaissies en bulbe d'oignon et thrombose vasculaire.
- Nosologie :
 - Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), ou maladie de Moschkowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), qui sont une même entité physiopathologique et ne sont séparés que par des nuances cliniques.
 - Le PTT : atteinte cérébrale (déficit focalisé, convulsion) et cutanée au premier plan. Atteinte rénale modérée au second plan.
 - Le SHU : atteinte rénale au premier plan.

2. Tableau clinique

- Le SHU est une maladie de l'enfant mais n'est pas rare chez l'adulte.

a) Forme typique

- Apparition brutale au décours d'un épisode diarrhéique des signes suivants :
 - * insuffisance rénale aiguë de gravité variable. Elle peut être irréversible en cas de nécrose corticale ;

- * hématurie microscopique fréquemment associée ;
 - * protéinurie variable parfois importante ;
 - * hypertension artérielle dans plus de 50 % des cas ;
 - * anémie hémolytique de cause mécanique avec haptoglobine basse, élévation des LDH, de la bilirubine libre, présence de schizocytes, réticulocytes supérieurs à 120 000/mm³ et test de Coombs négatif ;
 - * thrombopénie de consommation parfois sévère avec présence de D-dimères. Dans les cas les plus sévères peut survenir une coagulopathie de consommation avec hypofibrinogénémie et allongement du temps de céphaline activée.
- Se voit essentiellement chez l'enfant (< 3 ans).
 - Mini-épidémie saisonnière : estivale.
 - Signes digestifs précoces : diarrhées liquidiennes ou hémorragiques avec douleurs abdominales.
 - Possibilité de signes neurologiques : confusion, convulsions, déficit, voire coma.
 - Coproculture : montre de façon inconstante l'entérobactérie responsable E. coli de sérotype O157-H7, salmonelle ou shigelle.
 - Technique de PCR : présence de shiga toxine (vérotoxine) dans les selles.
 - La biopsie rénale n'est pas réalisée de façon systématique.
 - Le pronostic est bon.

b) Autres formes (tableau III)

- Héritaires
 - * rares souvent récidivantes ;
 - * enfants et adultes jeunes ;
 - * transmission autosomique récessive ou dominante.

Tableau III : Autres causes de microangiopathies thrombotiques

Postinfectieuses :

- Bactérienne : pneumocoque, Campylobacter jejuni, Yersinia pseudotuberculosis.
- Virale : coxsackie, échovirus, EBV, VIH.

Formes compliquant une maladie sous jacente :

- Lupus érythémateux disséminé.
- Sclérodermie.
- Syndrome des antiphospholipides.

Hypertension artérielle maligne.

Grossesse et post-partum :

- Prééclampsie au cours de la grossesse.
- HELP syndrome du post-partum.

Au décours de la transplantation :

- Rejet vasculaire.
- Origine médicamenteuse : ciclosporine A, Tacrolimus.

Cancers :

- Gastrique surtout.

Autres formes toxiques :

- Pilule estroprogestative.
- Cocaïne.

- Postchimiothérapie et allo- ou autogreffe de moelle osseuse :
 - * agents responsables : mitomycine, cisplatine et bléomycine, conditionnement de greffe de moelle ;
 - * pronostic mauvais.

c) Traitement

- Symptomatique :
 - * insuffisance rénale : correction des troubles hydroélectrolytiques, épuration extra rénale ;
 - * hypertension artérielle ;
 - * transfusion de purée de globules rouges si anémie sévère, éviter les transfusions de plaquettes ;
 - * support nutritionnel si troubles digestifs importants.
- Étiopathogénique :
 - * perfusion de plasma frais congelé ;
 - * échanges plasmatiques si inefficacité des PFC ou si anurie, souvent associée à une corticothérapie ;
 - * dans les formes résistantes sont proposées : veinoglobulines, vincristine et splénectomie.
- Évolution :
 - * dans la majorité des cas, les formes typiques de l'enfant guérissent avec le traitement symptomatique ;
 - * chez l'adulte, le traitement par PFC et échanges plasmatiques s'accompagne d'une amélioration neurologique et hématologique franche et rapide. La récupération rénale est plus variable, dépend du contexte de survenue (meilleure dans les formes post-diarrhéiques) et de l'extension des lésions vasculaires (pas de récupération si nécrose corticale).

F/ Les vascularites

- Maladies inflammatoires des gros vaisseaux pouvant affecter tous les organes.
- Lésions vasculaires caractérisées par :
 - Une angéite nécrosante (nécrose fibrinoïde) avec réaction inflammatoire.
 - Réaction granulomateuse fréquente au cours de la maladie de Wegener (péri- et extravasculaire) et de la maladie de Churg et Strauss (périvasculaire).
- Touchent les artères de tous les calibres et peuvent également atteindre les capillaires et les veinules.
- L'atteinte rénale est un mode d'expression important de l'atteinte vasculaire d'un certain nombre de vascularites. Elle s'intègre dans un contexte d'atteinte multiorgane ou peut être le premier signe clinique.
- Le diagnostic précoce permet d'instituer un traitement rapide et ainsi d'améliorer la survie des malades et le pronostic rénal.

1. Classification : Conférence de consensus de Chapel Hill (1994) (tableau IV)

- Elle tient compte du calibre des vaisseaux atteints et de la présence ou non de réaction granulomateuse.
- Le terme de polyangéite microscopique implique une vascularite pauci-immune (absence de dépôts en immunofluorescence). Le diagnostic est posé après avoir éliminé les autres vascularites à dépôts immuns : purpura rhumatoïde, cryoglobuline.
- Il faut identifier des granulomes pour pouvoir porter le diagnostic de maladie de Wegener. L'absence de granulome, même en présence d'atteinte respiratoire, implique le diagnostic de polyangéite microscopique.
- La maladie de Wegener, la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg et Strauss sont étroitement associés à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

2. La maladie de Wegener

- Vascularite systémique atteignant l'arbre respiratoire et les reins.

a) Atteinte rénale

- Insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive.
- Atteinte glomérulaire avec hématurie, protéinurie.
- Histologie : nécrose des anses capillaires (nécrose fibrinoïde), prolifération extra-capillaire ou croissant, granulome périglomérulaire et quelquefois interstitiel, absence de dépôts en immunofluorescence (glomérulonéphrite pauci immune).

b) Manifestations extrarénales

- ORL : rhinorrhée purulente ou sanglante, sinusite, ulcérations nasales ou buccales.
- Pulmonaire : toux, dyspnée, hémoptysie, douleur pleurale, nodules et opacités alvéolaires à la radiologie.
- Oculaire : conjonctivite, épisclérite, uvéite.
- Articulaire : arthralgie, arthrite.
- Musculaire : myalgies.
- Neurologique : multinévrite, atteinte des nerfs crâniens, ophtalmoplégie.
- Cardiaque : péricardite, myocardite.
- Signes généraux : fièvre, anorexie, amaigrissement.
- Critères cliniques de l'*American College of Rheumatology* (1990) : présence d'au moins deux de ces 4 critères :
 - * inflammation orale ou nasale (ulcères buccaux ou mouchage sanglant ou purulent) ;
 - * radiographie pulmonaire anormale montrant des nodules, des infiltrats ou des cavernes ;
 - * anomalies du sédiment urinaire (hématurie microscopique ou cylindres hématiques) ;
 - * inflammation granulomateuse sur une biopsie d'une artère ou d'une zone périvasculaire.

c) Biologie

- Insuffisance rénale aiguë avec protéinurie et hématurie microscopique.
- Syndrome inflammatoire.

Tableau IV : Classification des vascularites d'après la conférence de consensus de Chapel Hill

- Vascularites des gros vaisseaux :
 - Artérite temporale à cellules géantes.
 - Artérite de Takayashu.
- Vascularites des vaisseaux moyens :
 - Périartérite noueuse.
 - Maladie de Kawasaki.
- Vascularites des petits vaisseaux :
 - Granulomatose de Wegener.
 - Syndrome de Churg et Strauss.
 - Polyangéite (ou périartérite) microscopique.
 - Purpura de Schönlein-Henoch.
 - Vascularite des cryoglobulinémies essentielles.
 - Angéite cutanée leucocytoclasique.

- Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : habituellement cytoplasmique (cANCA), avec une spécificité antiprotéase 3 (anti-PR3) en ELISA.

d) Biopsie

- D'un organe atteint, de préférence en première intention lésion rhinopharyngée si non informative, biopsie pulmonaire ou rénale.

e) Traitement

- Mauvais pronostic en absence de traitement : 90 % de décès à 2 ans en cas de maladie généralisée.
- Association de cyclophosphamide et corticoïde.
- Durée minimale de traitement : six mois.
- Surveillance : fonction rénale, diminution de l'hématurie (marqueur d'activité rénale de la maladie).
- Rechute : 20 à 40 %.

3. Polyangéite microscopique

- Vascularite nécrosante pauci-immune des petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires).
- Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente, capillarite pulmonaire fréquente.

a) Manifestations rénales

- Glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune : avec insuffisance rénale aiguë, protéinurie et hématurie.

b) Manifestations extra-rénales

- Générales : fièvre, syndrome pseudo-grippal, amaigrissement, asthénie, anorexie.
- Digestives : douleurs abdominales, diarrhées, hémorragies digestives.
- Pulmonaires : infiltrat.
- Neurologiques : multinévrite, atteinte de nerfs crâniens.
- Cutanées.

c) Biologie

- Insuffisance rénale aiguë avec protéinurie et hématurie.
- Syndrome inflammatoire.
- ANCA : le plus souvent périmucléaires (pANCA), de spécificité antimyélopéroxydase (anti-MPO).

d) Biopsie

- Confirmation histologique nécessaire pour affirmer le diagnostic.
- Au niveau rénal : glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extra-capillaire, sans dépôts en IF.

e) Traitement

- Association de corticoïde et cyclophosphamide.
- La préservation de la fonction rénale est meilleure si le traitement est précoce.

4. Périartérite noueuse

- Vascularite nécrosante touchant les artères de moyen et petit calibres.
- Le plus souvent idiopathique, dans 5 à 7 % des cas dans les mois (4 à 6 mois) après une infection par le virus de l'hépatite B.

a) Manifestations rénales

- Atteinte artérielle avec : ischémie, infarctus, hémorragie, hématomes périrénaux en cas de rupture d'anévrismes artériels à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë et d'une HTA maligne.

b) Manifestations extra-rénales

- Générales : fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Neurologiques : fréquente à type de polynévrite ou de multinévrite sensitivomotrice.
- Cutanées : livedo réticulé, ulcères, gangrène des extrémités.
- Digestives : claudication digestive (artérite mésentérique).
- Coronaires.
- Autres : orchite, épididymite.

c) Biologie

- Insuffisance rénale d'origine ischémique.
- Syndrome inflammatoire.
- Les ANCA sont habituellement négatifs.

d) Biopsies

- D'un organe atteint.
- Au niveau rénal : inflammation des artères de moyen et petit calibres avec nécrose fibroïde segmentaire, infiltration murale et périvasculaire par des leucocytes.

e) Artériographie rénale

- Doit être réalisée avant la biopsie rénale à la recherche d'anévrismes multiples et des sténoses irrégulières des gros vaisseaux, avec thrombose des petites artères.

Tableau V : Critères diagnostiques de périartérite noueuse de l'American College of Rheumatology

Le diagnostic est posé si au moins trois critères sont présents

- Amaigrissement inexpliqué de plus de 4 kg.
- Livedo réticulé.
- Douleur testiculaire.
- Myalgies (à l'exclusion des ceintures), faiblesse musculaire.
- PA diastolique supérieure à 90 mmHg, d'apparition récente.
- Hyperazotémie (> 14,3 mmol/l) ou élévation de la créatinine (> 132 [μ mol/l]).
- Infection par le virus de l'hépatite B.
- Images caractéristiques à l'artériographie.
- Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre révélant des polynucléaires.

f) Traitement

- Mauvais pronostic en absence de traitement.
- PAN classique : association corticoïde et cyclophosphamide.
- PAN associée à l'hépatite B : traitement anti-viral.
- Traitement de l'hypertension artérielle.

5. Maladie de Churg et Strauss

- Angéite allergique et granulomateuse.
- Les organes les plus touchés sont les poumons et la peau.
- Atteinte rénale rarement au premier plan.

a) Manifestations rénales

- Glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extra-capillaire.

b) Manifestations extra-rénales

- Générales : non spécifiques comme les autres vascularites.
- ORL : rhinite allergique pouvant précéder les autres signes.
- Pulmonaires : asthme.
- Cutanées : purpura vasculaire, lésions hémorragiques pétéchiales ou ecchymotiques, nodules sous-cutanés.
- Cardio-vasculaires : péricardite aiguë, insuffisance cardiaque, IDM.
- Neurologiques : neuropathie périphérique, hémorragies et infarctus cérébraux.
- Digestives : douleurs abdominales, gastro-entérite, hémorragie digestive.

c) Biologie

- Éosinophilie, augmentation des IgE.
- pANCA : positifs chez 50 % des patients.

d) Confirmation diagnostique

- En général par la biopsie pulmonaire chirurgicale.

6. Purpura rhumatoïde

- Survient plus souvent chez l'enfant.
- Plus sévère chez le grand enfant et l'adulte.
- Caractérisé par les dépôts tissulaires de complexes immuns contenant de l'IgA.

a) Manifestations rénales

- Hématurie (macroscopique ou microscopique) et/ou protéinurie asymptomatique le plus souvent.
- Syndrome néphrotique parfois.
- Insuffisance rénale aiguë rarement rapidement progressive.
- Histologie : prolifération mésangiale, présence de croissants en cas de glomérulonéphrite rapidement progressive. Dépôts mésangiaux d'IgA caractéristique.

b) Manifestations extra-rénales

- Cutanées : purpura des jambes et des bras.
- Arthralgies.
- Douleurs abdominales pouvant être associées à des saignements digestifs.

c) Traitement

- Réservé aux formes sévères (glomérulonéphrite extracapillaire) : bolus de corticoïdes IV pendant trois jours suivis de corticothérapie per os pendant trois mois.

d) Pronostic

- Généralement bon.
- Guérison dans plus de 90 % des cas chez l'enfant et 80 % des cas chez l'adulte.
- Possibilité d'atteinte rénale tardive et donc nécessité d'une surveillance prolongée clinique (pression artérielle, bandelette urinaire) et biologique en cas d'anomalies initiales.

7. Cryoglobulinémies mixtes essentielles

- Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent à froid.
- Trois types de cryoglobulines :
 - Type I : immunoglobuline monoclonale le plus souvent dans le cadre d'un myélome ou une maladie de Waldenström.
 - Type II : cryoglobulinémie mixte essentielle composée d'IgG polyclonale et d'une IgM monoclonale dirigée contre l'IgG. La plupart des cas sont dus au virus de l'hépatite C.
 - Type III : IgG et IgM polyclonales.

a) Manifestations rénales

- Néphropathie glomérulaire : soit syndrome néphritique aigu, soit syndrome néphrotique avec hématurie microscopique et/ou insuffisance rénale, soit glomérulonéphrite rapidement progressive.
- Histologie : glomérulonéphrite membrano-proliférative avec thrombi intraluminaux constitués de cryoglobuline, dépôts diffus d'IgM dans les anses capillaires en IF. Parfois prolifération extra-capillaire en cas de GNRP.

b) Manifestations extra-rénales

- Signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement, anorexie.
- Purpura vasculaire.
- Arthralgies et myalgies.
- Neuropathie périphérique.
- Hépatosplénomégalie.

c) Biologie

- Hypocomplémentémie C3, C4, CH50.
- Élévation des enzymes hépatiques (en rapport avec l'infection par le virus).

d) Diagnostic

- Tableau clinique et biologique évocateur.
- La mise en évidence de cryoglobuline mixte doit faire rechercher une infection par le virus de l'hépatite C : sérologie, PCR.
- Biopsie de lésions cutanées.
- Biopsie rénale en cas de manifestations rénales.

e) Traitement

- Traitement agressif réservé aux formes graves (GNRP, nécrose distale, neuropathie évoluée) : association corticothérapie et cyclophosphamide, plasmaphérèse. La conséquence de ce traitement est l'augmentation de la réplication virale.
- Traitement antiviral seul (interféron-a dans les formes modérées). ■

POINTS FORTS

- L'atteinte rénale vasculaire peut être causée par plusieurs maladies.
- Elle peut être aiguë : vascularite, maladie thromboembolique, MAT.
- Elle est progressive dans les contextes de néphroangiosclérose et de sténose artérielle rénale.
- Les manifestations cliniques sont variées et dépendent de la maladie causale.
- Devant une HTA résistante au traitement, chez un patient avec des FDR cardio-vasculaires, rechercher une sténose artérielle rénale.
- La suspicion d'une vascularite avec atteinte rénale doit conduire à une biopsie rénale afin de guider le traitement et fixer le pronostic.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE NEPHROLOGIE

Œdèmes des membres inférieurs

III-323

Dr Charles-Edouard LUYT
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Œdèmes des membres inférieurs

Objectifs :

- **Devant l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

- Ils sont le plus souvent d'origine rénale, hépatique ou cardiaque ou liés à une insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Le diagnostic étiologique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique qui permettent, dans la majorité des cas, de poser le diagnostic.

A/ Démarche diagnostique

1. Interrogatoire

- Épisodes similaires.
- Antécédents familiaux : en cas de lymphœdème congénital, qui survient le plus souvent à la puberté.
- Antécédents cardiologiques : cardiopathie connue, facteurs de risque vasculaires, signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.
- Antécédents rénaux : maladie rénale, hématurie ou protéinurie associée.
- Antécédents hépatiques : cirrhose connue, facteurs de risque (alcool, hépatite...).
- Antécédents veineux : phlébite, insuffisance veineuse des membres inférieurs.
- Recherche de prise médicamenteuse en faisant préciser la chronologie de la prise médicamenteuse par rapport à l'apparition de l'œdème.
- Recherche de signes pouvant faire évoquer une hypothyroïdie.

2. Examen clinique

- Examen général (fréquence cardiaque, pression artérielle, température...)
- Topographie des œdèmes : localisation (déclives), horaire (œdèmes vespéraux évoquant une insuffisance veineuse).
- Caractéristiques de l'œdème :
 - En cas d'œdèmes généralisés (origine cardiaque, rénale ou hépatique), l'œdème est blanc, mou, indolore, prenant le godet ; il prédomine aux membres inférieurs et aux zones déclives.
 - En cas d'œdèmes d'origine veineuse, l'œdème est aggravé par l'orthostatisme, apparaissant en cours de journée, il ne prend pas le godet.
 - En cas de lymphœdème, il s'agit le plus souvent d'un œdème bilatéral (pouvant être unilatéral en cas de compression extrinsèque).

- Examen cardiologique : recherche de signes d'insuffisance cardiaque droite +++ et gauche, auscultation cardiaque et pulmonaire.
- Examen rénal : recherche de gros reins.
- Examen hépatique : recherche de signes d'insuffisance hépato-cellulaire, de signes d'hypertension portale (ascite, circulation veineuse collatérale).
- Examen des membres inférieurs : recherche de varices, d'une dermatite ocre, de troubles trophiques cutanés (atrophie blanche de Milian, télangiectasies...), d'ulcères variqueux.
- Recherche d'épanchements séreux ; leur présence n'ayant aucune spécificité. Il peut s'agir de transsudats (insuffisance cardiaque, pathologie hépatique) ou d'épanchements chyleux (chylothorax ou ascite chyleuse).
- Recherche de signes cliniques d'hypothyroïdie.

3. Appréciation du retentissement

- Dans le cadre d'œdèmes d'origine veineuse, il s'agit essentiellement du retentissement fonctionnel :
 - Heure d'apparition des œdèmes dans la journée.
 - Douleurs ou claudication veineuse associés,
 - Existence de troubles trophiques et d'ulcères variqueux.
- Dans le cadre d'œdèmes généralisés, la tolérance dépend :
 - De la rapidité d'installation du syndrome œdémateux.
 - Des œdèmes viscéraux associés : ascite, épanchement pleural, œdème pulmonaire.
 - Des troubles hydroélectrolytiques associés : hyponatrémie de dilution avec le risque d'œdème cérébral, hypokaliémie par alcalose métabolique.
 - Lorsque les œdèmes des membres inférieurs se chronicisent (par exemple, en cas d'insuffisance cardiaque droite), des troubles trophiques peuvent apparaître.

4. Examens complémentaires

a) Œdèmes d'origine veineuse

- Doppler veineux en première intention, ± couplé à une échographie. La phlébographie des membres inférieurs n'est réservée qu'en cas de sanction chirurgicale (cf. question)

b) Œdèmes généralisés

- Bandelette urinaire : recherche d'une protéinurie, d'une hématurie.
- Ionogramme plasmatique avec urée et créatinine : recherche d'une insuffisance rénale.
- Bilan hépatique avec albuminémie, facteur V.
- Électrocardiogramme, échographie cardiaque.

c) Œdèmes d'origine lymphatique

- La lymphographie permet de préciser le type d'atteinte lymphatique : oblitération totale ou diminution du calibre des vaisseaux lymphatiques, compression extrinsèque ou dysplasie congénitale.

B/ Diagnostic étiologique

1. Insuffisance cardiaque congestive

- Le diagnostic est suspecté par la clinique devant des signes d'insuffisance cardiaque droite ou globale. Toutes les causes d'insuffisance cardiaque droite peuvent être à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs. Chronologiquement, ils n'apparaissent initialement que lors des poussées d'insuffisance cardiaque ; puis lorsque la cardiopathie évolue depuis plusieurs années, ils peuvent devenir permanents.
- La rétention hydrosodée est consécutive à un hyperaldostérionisme secondaire par hypovolémie efficace.

2. Cirrhose décompensée

- Les œdèmes touchent en priorité le territoire cave inférieur ; l'examen clinique retrouve des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire.
- Les mécanismes à l'origine du syndrome œdémateux sont l'hypoalbuminémie, l'hyperaldostéronisme secondaire et l'hypertension portale.

3. Syndrome néphrotique et autres maladies rénales

a) Syndrome néphrotique

- Le mécanisme à l'origine des œdèmes est une hypoalbuminémie plasmatique entraînant une hypovolémie efficace et un hyperaldostéronisme secondaire.
- On distingue le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, survenant chez l'enfant et l'adulte jeune, sans retentissement viscéral, du syndrome néphrotique lié à des néphropathies glomérulaires dont le pronostic est plus péjoratif ; il existe dans ces cas le plus souvent un retentissement viscéral (HTA, défaillance cardiaque) et des signes évocateurs de maladie systémique.

b) Glomérulonéphrites aiguës

- Les œdèmes sont liés à une expansion volémique rapide et une rétention sodée importante et brutale.

c) Insuffisance rénale chronique

- On peut observer des œdèmes périphériques en cas de rupture du régime sans sel ou de surcharge hydrosodée importante.

4. Insuffisance veineuse

- Les œdèmes sont liés à une augmentation de la pression hydrostatique par stase veineuse et à des altérations de la paroi veineuse.
- Les œdèmes sont localisés au niveau des membres inférieurs, ils apparaissent au cours de la journée et sont accompagnés de signes fonctionnels (douleur, lourdeur) et/ou de troubles trophiques (télangiectasies, dermite ocre, atrophie blanche de Milian...) (cf. question).

5. Œdèmes iatrogènes

- De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs.
- Ce diagnostic ne sera retenu que lorsque les autres causes d'œdèmes auront été éliminées.

a) Vasodilatateurs

- Inhibiteurs calciques.
- IEC.

b) Antihypertenseurs centraux

- α -methyl dopa (Aldomet), clonidine (Catapressan).

c) Anti-inflammatoires

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Corticoïdes.

6. Œdèmes infiltrants (lymphœdème et myxœdème)

- Ils peuvent être congénitaux ou acquis.
- Lorsqu'il est acquis, le lymphœdème se déclare chez l'enfant, il peut être associé à des vésicules chyleuses cutanées, un chylothorax, une ascite chyleuse. Il s'agit d'une dysplasie congénitale des vaisseaux et ganglions lymphatiques.
- Acquis, il s'agit le plus souvent d'une obstruction des vaisseaux lymphatiques d'origine :

- néoplasique ;
- parasitaire ;
- inflammatoire ;
- iatrogène.

7. Hypothyroïdie

- Le myxœdème pré tibial observé au cours de l'hypothyroïdie est un œdème sans godet, et il s'accompagne de signes cliniques d'hypothyroïdie (cf. question).

8. Œdèmes au cours des collagénoses

- Du fait de l'atteinte inflammatoire du tissu conjonctif, il peut exister dans certaines maladies un trouble de la perméabilité capillaire de l'albumine, entraînant des œdèmes périphériques.
- On peut les observer au cours de la sclérodermie, de la dermatomyosite, de la périartérite noueuse ou de la polyarthrite rhumatoïde. ■

C/ Traitement

Le traitement des œdèmes rejoint celui de leur cause (cf. questions correspondantes).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

Polykystose rénale

2-277

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Polykystose rénale

Objectifs :

- Diagnostiquer une polykystose rénale.

A/ Définition : polykystose rénale autosomique dominante (PKRD)

- Caractérisée par le développement de kystes multiples dans chacun des deux reins.
 - Ces kystes peuvent se développer à partir de tous les segments du néphron, que ce soit le glomérule ou le tubule.
 - Seuls 1 à 2 % des néphrons seront le siège de développement kystique au cours de la vie.
- Peuvent leur être associés :
 - Des kystes du foie, de la rate, du pancréas, de l'ovaire, du cerveau.
 - Des anomalies cardio-vasculaires et gastro-intestinales.
- C'est la plus fréquente des maladies héréditaires touchant les reins : atteint environ 1 personne sur 1000 (55 000 personnes en France).
- L'insuffisance rénale terminale est la complication la plus fréquente (environ 7 à 10 % des cas d'insuffisance rénale terminale, nécessitant un traitement substitutif).
- Les troubles liés aux kystes ne surviennent habituellement qu'à l'âge adulte.
- Mais tous les sujets atteints de PKDR n'évoluent pas obligatoirement vers l'insuffisance rénale terminale.

B/ Génétique

- Transmission autosomique dominante.
- Le gène responsable de la maladie (PKD1) est localisé sur le chromosome 16 dans 85 % des familles. Dans les 15 % restants, le gène PKD2 localisé sur le chromosome 4 est responsable de la maladie.
- Chacun de ces 2 gènes détermine la fabrication d'une protéine (polycystine 1 et 2) dont le rôle et la fonction sont à l'étude.

C/ Dépistage des kystes

- Les kystes apparaissent à un âge très variable, augmentent de taille progressivement et, le plus souvent, n'atteignent une taille suffisante pour pouvoir être décelés par l'échographie qu'entre 10 et 30 ans.
- Le moyen le plus simple pour les dépister est d'effectuer une échographie des reins et du foie. Chez un sujet appartenant à une famille atteinte de PKD, la présence de 2 à 5 kystes dans les reins avant l'âge de 30 ans (au moins 2 kystes rénaux uni- ou bilatéraux) est évocatrice de la maladie. Entre 30 et 59 ans, il faut au moins 2 kystes dans chaque rein et chez les sujets de plus de 60 ans, il faut qu'il y ait un nombre plus élevé de kystes dans les reins pour porter le diagnostic de PKD (au moins 4 kystes de chaque côté).

- Avant l'âge de trente ans, une échographie normale n'écarte pas totalement la possibilité que des kystes apparaissent ultérieurement. La sensibilité du scanner semble supérieure pour dépister des kystes plus petits.

D/ Manifestations rénales

1. Douleurs

- Lombaires ou abdominales.
- Apparaissent lorsque le volume des kystes devient important et entraîne une pesanteur permanente ou intermittente des deux flancs.
- En cas de douleur aiguë, envisager une complication kystique (hémorragie, infection) ou une obstruction urinaire (lithiase, caillot).

2. Hématurie

- Fréquente : 50% des patients au cours de la vie.
- Habituellement bénigne, cède en moins de 5 jours.
- Hyperhydratation orale aussi longtemps que l'hématurie persiste.
- Repos au lit si hématurie abondante et durable.
- Est le plus souvent provoquée par la rupture d'un vaisseau de la paroi d'un kyste.
- Quelquefois, elle peut être liée à la migration d'un calcul ou à une infection de l'appareil urinaire.

3. Les lithiases urinaires

- Chez environ 20 % des patients.
- De localisation et de taille variable.
- Le plus souvent, il s'agit de lithiase urique.
- Peuvent être asymptomatiques ou être à l'origine de douleurs (colique néphrétique) et d'hématurie.

4. Infections urinaires : cystite, pyélonéphrite aiguë et infections de kyste

- Plus fréquentes chez la femme (cystite ou pyélonéphrite aiguë).
- Le traitement est antibiotique.
- En cas de pyélonéphrite ou d'infection de kyste, choisir un antibiotique ayant une très bonne pénétration tissulaire.
- La durée du traitement doit être prolongée en cas d'infection de kyste (4 à 6 semaines).

5. Hypertension artérielle

- Pour partie attribuée à la libération excessive de rénine par les reins (régions périkystiques : zone d'ischémie).
- Les objectifs du traitement : prévention des complications cardio-vasculaires et de la progression de l'insuffisance rénale.

6. Insuffisance rénale

- Complication sévère la plus fréquente de la PKD.
- Tous les patients ayant une PKD n'évoluent pas obligatoirement vers l'insuffisance rénale grave (près de 30 % des patients âgés de plus de 70 ans n'ont pas recours à un traitement de suppléance).
- L'âge de début de dialyse est en moyenne 45-65 ans.
- Les facteurs qui influencent la progression de l'insuffisance rénale sont :
 - Un diagnostic très précoce (avant l'âge de 18 mois).
 - Le sexe (progression plus rapide chez l'homme).
- La forme génétique (les formes PKD1 évoluent plus rapidement vers l'insuffisance rénale chronique).
- L'hypertension artérielle.
 - L'anémie est classiquement moindre au stade de l'insuffisance rénale chronique.

E/ Manifestations extra-rénales

1. Complications hépatiques

- Kystes hépatiques.
- Se développent plus tard que les kystes rénaux.
- Leur nombre et leur volume augmentent avec l'âge (présents chez environ 70 % des patients âgés de 60 ans).
- Plus nombreux et plus précoces chez la femme.
- Le plus souvent, ne donnent aucun trouble ni retentissement sur la fonction hépatique et ne sont décelés qu'à l'occasion d'une échographie.
- Les symptômes sont présents chez une minorité de patients :
 - Douleurs chroniques et troubles du transit.
 - Fièvre et douleurs en cas d'infection de kyste.
 - Hémorragie intrakystique.

2. Complications cardiaques

- La plus fréquente : prolapsus de la valve mitrale (prévalence de 20 à 25 %).
- Peut s'accompagner d'une insuffisance mitrale.
- Insuffisance aortique.

3. Anévrismes

- Anévrismes intracrâniens :
 - 4 à 8 % des patients ayant une PKD, 16 % en cas d'histoire familiale positive.
 - Localisés sur les sites de bifurcation des artères du polygone de Willis (près de la moitié siègent sur l'artère sylvienne).
 - Le risque est la rupture d'anévrisme.
 - Le dépistage par angio-IRM ou tomodensitométrie spiralée est recommandé chez les patients âgés de 18 à 40 ans et appartenant à une famille à risque et chez les patients ayant déjà eu une rupture d'anévrisme.
- Anévrismes de l'aorte thoracique ou abdominale, des artères coronaires : très rares.

4. Autres manifestations digestives

- Kystes du pancréas et de la rate : ne donnent pas de symptômes.
- Diverticules du côlon.
- Hernies inguinales et ombilicales. ■

POINTS FORTS

- Une des maladies rénales les plus fréquentes.
- Transmission autosomique dominante.
- Le diagnostic est souvent évoqué :
 - Devant l'apparition de complications de la maladie : douleurs lombaires, hématurie macroscopique, infection de kystes, colique néphrétique.
 - Lors de bilan d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale.
 - Devant la découverte de kystes rénaux lors d'une échographie rénale ou d'une enquête familiale.
- Une échographie normale ne permet pas d'exclure le diagnostic avant l'âge de trente ans.
- D'autres manifestations kystiques (hépatiques surtout) peuvent être associées.
- Peuvent également être présents des manifestations vasculaires (anévrismes, surtout cérébraux), un prolapsus de la valve mitrale et des diverticules coliques.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CARDIOLOGIE NEPHROLOGIE PHARMACOLOGIE

Prescription et surveillance des diurétiques

I-11-176

Dr Alain COMBES
Praticien Hospitalier Universitaire

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Prescription et surveillance des diurétiques

Objectifs :

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

PRINCIPES ET RÈGLES D'UTILISATION

INTRODUCTION

- Est diurétique toute substance qui augmente le volume des urines. Cependant, seule une augmentation de la natriurèse permet d'éliminer l'excès de sodium qui caractérise la rétention œdémateuse, et les diurétiques sont en fait des natriurétiques. Cette caractéristique permet leur utilisation dans le traitement de l'hypertension artérielle et des œdèmes.

CLASSIFICATION DES DIURÉTIQUES

A/ Diurétiques hypokaliémiants

1. Diurétiques de l'anse (site II)

a) Mécanisme d'action

- Ils sont sécrétés au niveau du tube proximal dans l'urine primitive. Ils atteignent ensuite leur site d'action principal, le versant luminal du segment large (médullaire et cortical) de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils inhibent à ce niveau la réabsorption de chlorure de sodium. À très forte dose, il semble qu'ils soient également capables d'inhiber la réabsorption iso-osmotique de sodium au niveau proximal par une action à la fois tubulaire et hémodynamique.

b) Les produits utilisés

– Furosémide (Lasilix) :

- * après une prise unique, l'excrétion sodée peut atteindre 25 à 30 % du sodium filtré par le glomérule ;
- * l'action salidiurétique survient rapidement : 3 à 5 minutes après une injection intra-

- veineuse et 20 minutes après une prise orale. Sa durée est en moyenne de 3 heures après injection IV et de 7 heures après administration per os ;
- * elle persiste chez les insuffisants rénaux (+++);
- * la réponse diurétique est diminuée en intensité et en durée chez des patients en déplétion sodée ;
- * dans le sang, le furosémide est en majeure partie lié aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 50 minutes. Il franchit la barrière fœto-placentaire mais ne passe que faiblement dans le lait maternel. Peu métabolisé, son élimination urinaire est sous forme essentiellement activée.
- *Bumétanide (Burinex), pirétanide (Eurelix) :*
 - * ce sont des molécules voisines du furosémide, qui possèdent les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et les mêmes indications, et notamment leur action persiste en cas d'insuffisance rénale.

2. Diurétiques du segment de dilution (site III) : thiazidiques et apparentés

a) Mécanisme d'action

- Les thiazidiques et apparentés sont sécrétés au niveau du tube proximal (via le système des acides organiques, inhibés par le probénécide), et leur site d'action se situe au niveau de la partie initiale du tube distal, c'est-à-dire au niveau du segment de dilution. Ils inhibent, à ce niveau, la réabsorption du sodium et du chlore.

b) Produits utilisés

- *Thiazidiques (hydrochlorothiazide, Xipamide) :*
 - * tous ces composés possèdent des effets rénaux identiques, du moins qualitativement, et se distinguent par la durée de leur action ;
 - * l'effet salidiurétique est progressif et modéré ; le pourcentage du sodium filtré excrété est de 5 à 10 % ;
 - * la plupart des diurétiques thiazidiques ont une faible activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique, pouvant se traduire par une augmentation de l'excrétion des bicarbonates et une alcalinisation des urines. Administrés au long cours, ces médicaments diminuent la calciurie ;
 - * leurs principales indications sont le traitement au long cours de l'hypertension artérielle, le traitement d'œdèmes modérés, certaines hypercalciuries idiopathiques.
- *Autres thiazidiques :*
 - * chlortalidone
 - sa durée d'action est supérieure à 72 heures et sa demi-vie d'élimination de 50 heures environ. Près de la moitié de la dose administrée est éliminée par le rein sous une forme inchangée. N'existe qu'en association avec des bêtabloquants (Logroton, Ténoretic et Transintensine) ;
 - * clopamide : existe en association avec le pindolol (Viskaldix).
- *Médicaments apparentés aux thiazidiques :*
 - * indapamide (Fludex)
 - essentiellement commercialisé en tant qu'antihypertenseur. En effet, à la dose de 2,5 mg, il entraîne un effet natriurétique discret tout en permettant un relâchement des fibres musculaires lisses vasculaires ;
 - * cicléstanine (Tenstaten) :
 - effet antihypertenseur prédominant. Effet diurétique à plus fortes doses.

3. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

- Il s'agit essentiellement de l'acétazolamide (Diamox) qui est utilisé surtout pour son effet sur l'équilibre acidobasique et pour son action extrarénale (glaucome).
- Il diminue la production d'acide carbonique et par conséquent d'ions H⁺. Il en résulte une diminution des échanges Na⁺-H⁺ (d'où un effet natriurétique), une diminution de l'am-

moniurie et une excrétion importante de bicarbonates, responsables d'une acidose métabolique. L'action oculaire est liée au rôle de l'anhydrase carbonique dans la production de l'humour aqueuse.

B/ Diurétiques hyperkaliémiants

1. Mécanisme d'action

- Ces médicaments agissent au niveau du tube contourné distal (site IV) pour inhiber la réabsorption du sodium en échange de l'excrétion du potassium. On distingue les diurétiques antagonistes et non antagonistes de l'aldostérone.
- Les antialdostérones s'opposent de façon compétitive à la fixation de l'aldostérone sur ses récepteurs protéiques cytosoliques et empêchent l'activation du transport transépithélial du sodium au niveau du tube contourné distal.
- Les diurétiques non antagonistes de l'aldostérone inhibent directement les transports ioniques au niveau des cellules tubulaires distales ; ils diminuent la réabsorption sodique et inhibent la sécrétion des ions potassium et hydrogènes.
- Ayant un même site d'action, ces deux types de diurétiques hyperkaliémiants ont des actions rénales identiques : augmentation modérée de l'excrétion du sodium avec diminution de l'excrétion d'ions K^+ et de protons : les urines deviennent alcalines, l'ammoniémie et l'acidité titrable diminuent, alors que l'excrétion des bicarbonates augmente.

2. Molécules

a) Diurétiques antagonistes de l'aldostérone (spironolactone, canrénoate de potassium)

- L'effet natriurétique et antikaliurétique de la spironolactone et de ses dérivés est fonction de l'importance de la sécrétion d'aldostérone. La spironolactone majore la calciurie.
- Ces diurétiques ont également des effets extrarénaux :
 - * cardiaques (réduction de l'hypertrophie VG et prévention de la fibrose, avec réduction de la mortalité) ;
 - * effet antiandrogénique de la spironolactone.

b) Diurétiques non antagonistes de l'aldostérone

- Leur action natriurétique est modeste.
- Le triamtérène (non commercialisé seul) présente un effet maximal 2 heures après administration orale et son action diurétique dure 10 heures. La demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures.
- L'amiloride (Modamide) est plus puissant que le triamtérène. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 4 heures ; l'effet diurétique est maximal à la sixième heure et persiste jusqu'à la vingt-quatrième heure après l'absorption. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 6-9 heures. L'excrétion est urinaire sous forme inchangée.
- L'association d'un diurétique distal antikaliurétique avec un diurétique thiazidique permet de supprimer ou de limiter la perte urinaire de potassium et de combiner les effets bénéfiques des deux molécules, en limitant leurs effets secondaires respectifs.

INDICATIONS

A/ Hypertension artérielle

- De nombreuses études témoignent d'une corrélation entre pression artérielle et consommation de sel.
- Les diurétiques diminuent dans un premier temps la volémie et dans un second temps les résistances périphériques.

- Ils ont prouvé leur efficacité dans la prévention des complications de l'HTA et sont en conséquence un des traitements de base de l'HTA.

B/ Insuffisance cardiaque

- Seuls les diurétiques permettent de contrôler les œdèmes de l'insuffisance cardiaque, dus à la baisse du débit sanguin rénal et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.
- Les molécules les plus actives sont les diurétiques de l'anse, dont les doses seront augmentées progressivement. Un antialdostérone est logiquement indiqué tant que la créatininémie est inférieure à 180 mmol/l.
- La spironolactone a montré un bénéfice net avec réduction de la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques.

C/ Œdème aigu du poumon

- La prescription d'un diurétique de l'anse par voie IV (furosémide, bumétamide) s'impose en urgence (QS).
- L'association de soludactone IV est également possible.

D/ Autres indications

- Œdèmes et ascite des cirrhotiques : la spironolactone souvent associée au furosémide est le traitement diurétique de référence.
- Lithiases calciques : les thiazidiques diminuent l'élimination urinaire du calcium.
- Hypercalcémie aiguë : le furosémide est utile.
- Glaucome aigu : l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (Diamox) permet de diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

A/ Interactions médicamenteuses

- La prescription simultanée de plusieurs diurétiques n'est pas bénéfique (en dehors de l'association d'un diurétique hypokaliémiant et d'un diurétique à effet de rétention potassique), car l'action natriurétique se trouve rarement majorée, tandis que l'effet kaliurétique est bien souvent exagéré.
- Sont à surveiller :
 - les associations favorisant l'hypokaliémie, telle l'association de diurétiques hypokaliémiants à :
 - * laxatifs stimulants ;
 - * amphotéricine B (voie IV) ;
 - * corticoïdes ;
 - * tétracosactide.
 - les associations qu'une hypokaliémie rend dangereuses :
 - * digitaliques (majoration des effets toxiques) ;
 - * antiarythmiques : quinidiniques, sotalol, amiodarone, bépridil (risque de torsades de pointes) ;
 - * curarisants (augmentation de leur durée d'action).
 - les associations majorant la survenue d'effets indésirables :
 - * les diurétiques de l'anse majorent les effets oto- et néphrotoxiques des aminosides ainsi que les effets néphrotoxiques de la céphaloridine ;

- * les diurétiques peuvent entraîner une intoxication au lithium par réduction de sa clairance rénale (adaptation de la posologie) ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. L'adjonction d'un diurétique, si elle entraîne une déshydratation, peut induire une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë. Cet effet est encore aggravé en cas d'association aux IEC.

B/ Effets indésirables

1. Manifestations métaboliques

a) *Perturbation sodique*

- Une perte hydrosodée excessive est rare et survient surtout lors d'erreur de diététique associée. Le tableau clinique est celui d'une perte de sel supérieure à la perte d'eau avec déshydratation extracellulaire et hyperhydratation intracellulaire. Le traitement est la correction du déficit sodique.
- Une hyponatrémie de dilution chronique survient, en particulier chez les sujets cardiaques et cirrhotiques aux œdèmes réfractaires. L'hyponatrémie est liée moins à un déficit en sodium qu'à un excès d'eau (conséquence vraisemblable d'une filtration glomérulaire diminuée et peut-être d'une sécrétion exagérée d'hormone antidiurétique). L'emploi des diurétiques thiazidiques aggrave cette situation, alors que les diurétiques de l'anse, qui inhibent la concentration de l'urine et peuvent majorer l'élimination de l'eau libre, l'améliorent.

b) *Perturbations du potassium*

- Le déficit potassique lié à l'utilisation des diurétiques, en particulier de thiazidiques, est le plus souvent modéré. Les déplétions sévères s'observent chez des sujets qui s'alimentent mal, comme les cirrhotiques, ou lorsque les diurétiques sont associés à des laxatifs, une ingestion de réglisse. Il serait donc préférable d'utiliser des diurétiques épargneurs de potassium ou une association.
- Il faut cependant se méfier du risque d'hyperkaliémie survenant alors volontiers en cas d'insuffisance rénale ou chez les diabétiques, ou en cas d'association aux IEC.

c) *Tolérance glucidique*

- Les diurétiques thiazidiques et leurs dérivés, les diurétiques de l'anse, peuvent réduire la tolérance au glucose et favoriser l'apparition d'un diabète chez des sujets prédisposés. Les thiazidiques sont surtout susceptibles d'aggraver un diabète préexistant. L'effet hyperglycémiant pourrait être dû à une action glycoémodulatrice.

d) *Hyperuricémie*

- Elle survient chez la plupart des sujets traités par diurétiques thiazidiques et leurs dérivés, diurétiques de l'anse et acétazolamide. Le phénomène est en règle générale réversible mais peut favoriser chez le goutteux l'apparition de crises de goutte.

e) *Perturbation du métabolisme calcique*

- Les thiazidiques et l'acide tiénilique diminuent la calciurie et augmentent la calcémie. Ils sont bénéfiques dans les hypercalciuries idiopathiques mais peuvent aggraver des manifestations d'hyperparathyroïdisme. À l'inverse, le furosémide, l'acide étacrynique et l'acétazolamide augmentent la calciurie et favorisent néphrocalcinose et lithiase calcique.

f) *Perturbation du métabolisme lipidique*

- L'emploi au long cours des diurétiques thiazidiques entraîne une augmentation des triglycérides et du cholestérol.

2. Manifestations rénales

a) *Insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déplétion sodée*

- Les diurétiques peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë dans les situations de déshydratation, surtout s'il existe un traitement associé par IEC ou AINS.

b) *Manifestations rénales liées à une déplétion potassique*

Dégénérescence vacuolaire des tubules rénaux,
Néphrosclérose et fibrose interstitielle (hypokaliémie sévère et prolongée).

3. Manifestations diverses

a) *Sanguines*

- Neutropénie, thrombopénie, voire pancytopénie avec les thiazidiques et le chlortalidone ; anémie mégalo-blastique avec le triamtèrene ; purpura thrombopénique avec l'acétazolamide.

b) *Cutanées*

- Vasculites nécrosantes avec les thiazidiques, le chlortalidone, le furosémide et l'acétazolamide.

c) *Digestives*

- Pancréatite aiguë avec l'hydrochlorothiazide et le chlortalidone ; hémorragie gastro-intestinale avec l'acide étacrynique surtout en administration parentérale.

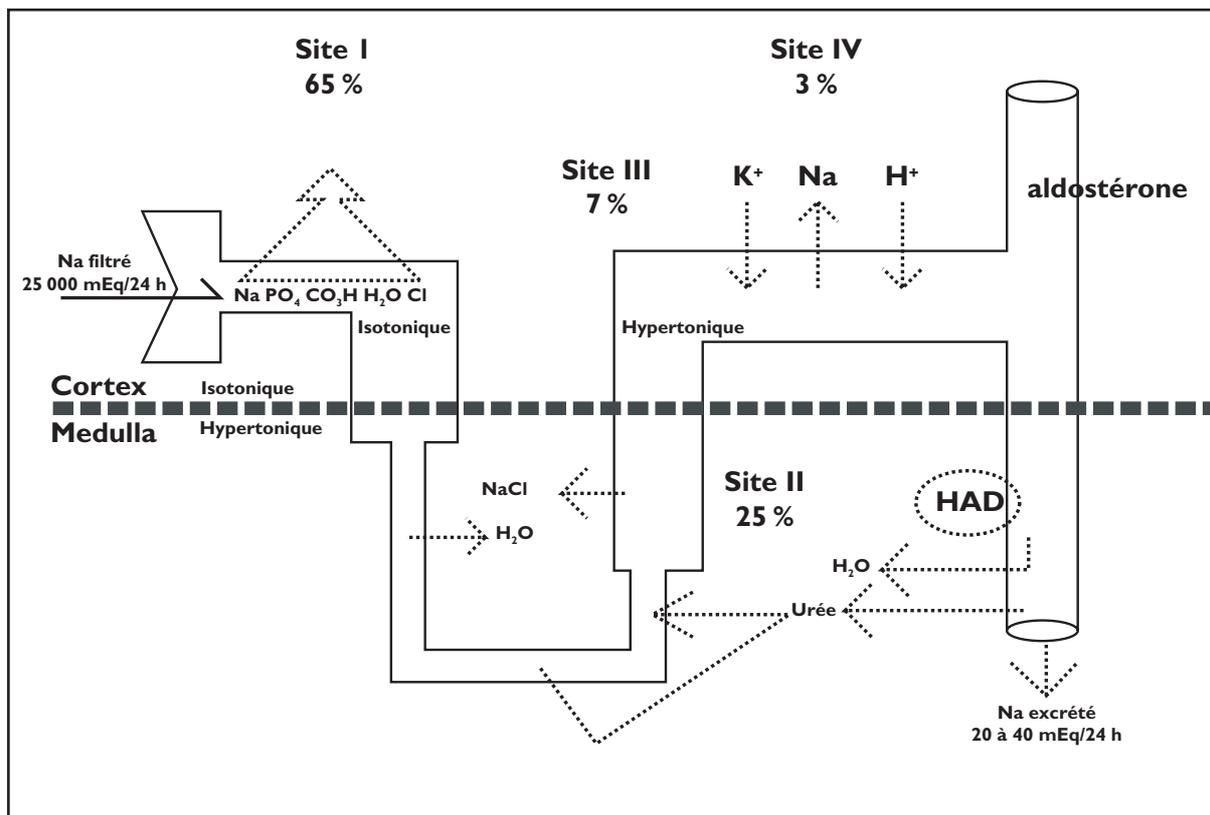
d) *Nerveuses*

- Somnolence, vertiges, agitation ou dépression avec Diamox.

e) *Endocriniennes*

- Gynécomastie et dysménorrhée avec la spironolactone.
- Au total, l'incidence des effets indésirables est assez faible et les accidents sérieux surviennent essentiellement chez les sujets dénutris, en cas de régime désodé, et chez le vieillard (plus sensible à une déplétion potassique, à l'action diabétogène et hyperuricémiante). ■

PRINCIPAUX LIEUX D'ACTION DES DIURÉTIQUES



Site I. Tube proximal - Réabsorption isotonique de sodium et d'eau.
 Sites II et III. Portion large de la branche ascendante de Henlé – Réabsorption des ions Na^+ et Cl^- et formation (avec l'urée) du gradient osmolaire cortico-papillaire.
 Site IV. Tube contourné distal – Réabsorption du sodium en échange de potassium ou de protons, en partie contrôlée par l'aldostérone.

N.B. : La fraction du sodium filtré réabsorbé est indiquée en pourcentage.

Les principaux diurétiques		
Familles	DCI	Spécialités
Diurétiques hypokaliémants		
Thiazides et apparentés	Xipamide Hydrochlorothiazide	Lumitens Esidrex
Diurétiques de l'anse	Bumétanide Furosémide Pirétanide	Burinex Furosémix Lasilix Lasilix faible Lasilix retard Lasilix spécial Eurelix
Diurétiques épargneurs de potassium		
Diurétiques antialdostérone compétitifs	Spironolactone	Aldactone Aldactone Practon Spironolactone

	Canrénoate de potassium	Soludactone
Diurétiques d'action directe	Amiloride Triamtèreène	Modamide
Associations de diurétiques		
Thiazide et antialdostérone	Altizide + Spironolactone Méthylchlorthiazide + triamtèreène Hydrochlorothiazide + amiloride Hydrochlorothiazide + triamtèreène	Aldactazine Practazin Prinactizide Spiroctazine Isobar Modurétic Prestole
Diurétique de l'anse et antialdostérone	Furosémide + amiloride Furosémide + spironolactone	Logirène Aldalix
Antihypertenseurs faiblement diurétiques		
	Indapamide Ciclétanine	Fludex Tenstaten

N.B. : Il existe également des associations de diurétiques avec :

Des bêtabloquants	chlortalidone + atenolol chlortalidone + métoprolol timolol + amiloride + hydrochlorothiazide oxyprénolol + chlortalidone pindolol + clopamide bisoprolol + hydrochlorothiazide	Tenoretic Logroton Moducren Trasitensine Viskaldix Wytens
Des IEC	captopril + hydrochlorothiazide bénazépril + hydrochlorothiazide enalapril + hydrochlorothiazide lisinopril + hydrochlorothiazide quinapril + hydrochlorothiazide fosinopril + hydrochlorothiazide perindopril + indapamide	Captéa, Ectazide, Cibadrex, Briazide Co-Renitec Prinzide, Zestorectic Acuilix, Koretic Foziretic Preterax
Des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine	losartan + hydrochlorothiazide irbesartan + hydrochlorothiazide candesartan + hydrochlorothiazide valsartan + hydrochlorothiazide	Hyzaar, Fortzaar Coaprovel Cokenzen, Hytacand Cotareg, Nisisco

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

NÉPHROLOGIE

Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte

3-328

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte

Objectifs :

- Devant la découverte d'une protéinurie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Devant un syndrome néphrotique chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

PROTÉINURIE

A/ Physiopathologie

1. Barrière de filtration

- Glomérules = filtre constitué de dedans en dehors par :
 - L'endothélium capillaire glomérulaire (MBG).
 - La membrane basale glomérulaire.
 - Les cellules épithéliales ou podocytes.
- Les facteurs influençant la filtration glomérulaire des protéines sont :
 - a) **Diamètre des protéines**
 - Cette barrière empêche pratiquement tout passage des protéines de poids moléculaires supérieur à 60 KD.
 - b) **Charge électrique portée par les podocytes et membrane basale glomérulaire**
 - Ces structures sont recouvertes de glycoprotéines polyanioniques qui assurent une restriction au passage des charges.
 - Cette charge négative repousse les protéines qui sont anioniques dans le plasma.
 - c) **Coefficient de diffusion de la paroi**
 - Inversement proportionnel à la pression d'ultrafiltration.
 - Il dépend principalement de la pression hydrostatique du plasma.

2. Réabsorption tubulaire des protéines filtrées

- La plupart des protéines filtrées par le glomérule sont de petit poids moléculaire (< 60 KD).
- La concentration d'albumine (poids moléculaire d'environ 60 KD) dans l'urine primitive est inférieure à 5 mg/l. L'ultrafiltration étant de 180 litres par jour, la quantité d'albumine passant le filtre glomérulaire est d'environ 1 g/j. Cette albumine n'apparaît pas dans l'urine définitive en raison de la réabsorption tubulaire.
- 1% des protéines qui ont été filtrées ne sont pas réabsorbées et sont donc retrouvées dans l'urine définitive pour constituer la protéinurie physiologique.
- Caractères de cette réabsorption :
 - Se fait au niveau du tube contourné proximal à plus de 99 %.
 - Fait appel à différents processus : endocytose, catabolisme intracellulaire.
 - Processus saturable.

3. Sécrétion tubulaire

- Sécrétion par les cellules tubulaires (branche ascendante large de l'anse de Henle) d'une mucoprotéine, participant à la structure des cylindres hyalins, appelée protéine de Tamm-Horsfall.

B/ Protéinurie physiologique

- D'environ 40-80 mg/j avec une valeur supérieure haute < 150 mg/24h.
- Composition :
 - Environ 10 mg/j d'albumine.
 - 20 mg/j d'immunoglobulines, de fragments d'Ig et autres protéines de petit poids moléculaire.
 - 30-50 mg/j de protéine de Tamm-Horsfall.
- L'excrétion d'albumine est < 30 mg/j pour plus de 95 % des individus normaux.

C/ Protéinuries pathologiques

1. Mécanismes d'apparition

a) Altération de la barrière glomérulaire

- Organique :
 - * lésion anatomique d'un ou plusieurs constituants de la paroi glomérulaire (endothélium, MBG, épithélium) ;
 - * la protéinurie est plus ou moins abondante, plus ou moins sélective selon l'importance des lésions ;
 - * rend compte de la majorité des protéinuries liées aux maladies glomérulaires (néphropathies glomérulaires aiguës ou chroniques).
- Fonctionnelle :
 - * altération de la charge électrique de la paroi glomérulaire liée à la perte du revêtement polyanionique ;
 - * protéinurie constituée presque exclusivement d'albumine qui passe le filtre glomérulaire en raison de la disparition des répulsions électrostatiques ;
 - * Traduit des anomalies fonctionnelles des podocytes : lésions glomérulaires minimales.

b) Protéinuries de surcharge

– Constituées de protéines libérées en quantité massive dans la circulation sanguine, filtrées librement, car de faible poids moléculaire (20-30 KD), mais insuffisamment réabsorbées par saturation des fonctions tubulaires.

– Exemples :

- * immunoglobulines et chaînes légères d'Ig monoclonale au cours du myélome ;
- * myoglobine au cours d'une rhabdomyolyse ;
- * hémoglobine au cours d'une hémolyse intravasculaire ;
- * lysozyme au cours d'une leucémie myélomonocytaire.

c) Protéinuries tubulaires

– Apparaissent surtout en cas de lésion du tube contourné proximal, lieu de la réabsorption tubulaire et de dégradation des protéines filtrées par le glomérule.

– Constituées de protéines de faible poids moléculaire (environ 20 KD) : lysozyme, (b2-microglobuline), globulines.

– Habituellement de faible abondance (< 1 g/j).

– Exemple : syndrome de Fanconi (atteinte du TCP), néphropathies tubulaires et interstitielles aiguës et chroniques.

d) Protéinuries hémodynamiques

– D'abondance variable, souvent transitoires ou intermittentes, peuvent disparaître complètement.

– S'observent au cours de certaines circonstances s'accompagnant d'une hypersécrétion d'angiotensine II et/ou d'une augmentation de la pression veineuse rénale :

- * insuffisance cardiaque : par diminution de la pression hydrostatique du plasma ;
- * fièvre ;
- * exercice physique intense ;
- * protéinurie orthostatique (disparaît en clinostatisme) :
 - adolescent, longiligne,
 - affirmer le caractère strictement isolé de la protéinurie,
 - s'assurer la disparition de cette protéinurie après la fin de la croissance.

2. Moyens de diagnostic d'une protéinurie**a) Dépistage : la bandelette réactive**

– Virage du bleu au vert d'un indicateur coloré (bleu de tétrabromophénol) qui réagit en présence d'albumine.

– Permet une estimation semi-quantitative de la concentration d'albumine dans l'échantillon concerné.

– Très sensible, pouvant détecter une protéinurie physiologique (ne prendre en compte que les positivités à plus d'une croix). Seuil de détection 100 mg/l (trace) à 300 mg/l (+).

– Nombreux faux positifs :

- * urines alcalines ;
- * présence de détergent ou d'ammonium quaternaire sur le récipient de recueil ;
- * bandelette périmée.

– Faux négatifs : méconnaît une protéinurie faite d'immunoglobulines et de chaînes légères d'Ig.

b) Quantification

- Dosage pondéral de la protéinurie sur un échantillon des urines de 24 heures :
 - * réalisée en cas de positivité de la bandelette réactive ;
 - * la technique la plus sensible et la plus utilisée est la fixation des protéines par un colorant : le rouge de Pyrogalol.
 - * faux positifs :
 - traitement par sulfamide ou pénicillines,
 - examen iodé récent (moins de 24 heures) ;
 - * limites de détection de 70 mg/l.

- Contrôler la créatininurie pour vérifier le recueil (8 à 12 mmol/24 h chez la femme ; 10 à 16 mmol/24 h chez l'homme).

- Sur échantillon, au matin.

- Quantification :
 - * dosage pondéral de protéinurie sur échantillon d'urine de 24 heures ;
 - * dosage sur urine du matin :
 - le rapport albumine (mg)/créatinine (mmol) permet une évaluation quantitative de la protéinurie des 24 heures. (Voir tableau).

	Urine/ 24 h (mg)	Échantillon matinal albumine (mg)/créatinine (mmol)
Normoalbuminurie	< 300	< 2
Microalbuminurie	30 – 300	2 – 30 mg
Macroprotéinurie	> 300	> 30

c) Analyse qualitative

- Électrophorèse des protéines urinaires :
 - * protéinurie glomérulaire = rapport albumine/globuline > 50 % ;
 - * protéinurie sélective = rapport albumine/globuline > 85 %.

- Sélectivité d'une protéinurie glomérulaire :
 - * peut être appréciée par :
 - l'électrophorèse des protéines urinaires,
 - le rapport des clairances de deux protéines : l'IgG de haut poids moléculaire (160 000) et la transferrine de PM moyen (80 000). La protéinurie est sélective si (cl. IgG/cl. transferrine) < 0,1 et non sélective si > 0,2.

- L'immunoélectrophorèse :
 - * apprécie la nature de protéines ;
 - * permet d'affirmer le caractère monoclonal d'une protéinurie et le type d'Ig en cause.

D/ Conduite à tenir**1. Évaluation initiale****a) Interrogatoire**

- Circonstances de découverte :
 - * dépistage systématique : médecine scolaire ou du travail, bilan de santé, etc.

- * surveillance d'un patient : maladie pouvant se compliquer d'une néphropathie ou dont le traitement peut se compliquer d'une néphropathie : diabète, amylose, lupus érythémateux disséminé, traitement par sels d'or, D-Pénicillamine...
- * signes d'appel urologique ou néphrologiques : œdèmes, hématurie, HTA.

- Ancienneté de la protéinurie.
- Antécédents personnels ou familiaux :
 - * maladie rénale ou urinaire, diabète, surdité, prise de médicaments.
- Symptômes récents :
 - * fièvre, douleurs osseuses ou articulaires, éruptions cutanées, infection urinaire, cutanée ou ORL.

b) Examen physique

- Poids, pression artérielle.
- Recherche d'œdèmes, d'un contact lombaire.
- Recherche de signes extra-rénaux : éruption cutanée, ORL...
- Examen macroscopique de l'urine fraîchement émise et contrôle de la présence de protéinurie par la bandelette urinaire.

c) Examens complémentaires

- Protéinurie des 24 heures pour confirmer le diagnostic.
- Numération des éléments figurés urinaires (hématies, leucocytes, cylindres).
- Créatininémie pour rechercher une insuffisance rénale associée.
- Glycémie à jeun.
- Dosage des protides totaux et de l'albuminémie.

2. Examens de deuxième intention

a) Électrophorèse des protéines sanguines

- Doit être systématique chez le sujet âgé.

b) Recherche de protéinurie orthostatique

- Chez l'adolescent ou l'adulte jeune si le contexte l'évoque.

c) Exploration morphologique de l'appareil urinaire

- Échographie rénale.
- Urographie intraveineuse en cas de suspicion d'uropathie et en absence de contre-indication.

d) La biopsie rénale

- Indiquée dans toutes les néphropathies glomérulaires de l'adulte.

E/ Orientation diagnostique

1. Protéinurie intermittente

a) Protéinurie orthostatique

- Disparaît en clinostatisme.
- Apparaît au moment de la puberté.
- Isolée : pression artérielle normale, sédiment urinaire normal, pas d'insuffisance rénale.
- Doit disparaître après la période de croissance.
- Ne contre-indique pas les vaccinations.

b) Protéinurie d'effort**c) Protéinurie au cours de poussées de fièvre****d) Protéinurie au cours de poussées d'insuffisance cardiaque****2. Protéinuries permanentes**

- En dehors de la protéinurie de surcharge, une protéinurie permanente témoigne de la présence d'une néphropathie.
- L'association d'une protéinurie (le plus souvent $> 1,5$ g/j) et d'une hématurie est fortement évocatrice d'une néphropathie glomérulaire (syndrome néphrotique, néphritique, glomérulonéphrite chronique..).
- L'association d'une protéinurie de faible abondance (< 1 g/j) et d'une leucocyturie sans bactériurie est évocatrice d'une néphropathie interstitielle.
- Chez le sujet âgé + + +, évoquer de principe le myélome :
 - y penser surtout en cas de :
 - * négativité ou faible positivité de la bandelette réactive contrastant avec une protéinurie abondante au dosage pondéral ;
 - * protéinurie abondante sans syndrome néphrotique ;
 - * hypogammaglobulinémie associée à une protéinurie sans syndrome néphrotique (présence de chaînes légères).

POINTS FORTS

- La présence d'une protéinurie ne doit jamais être négligée.
- La protéinurie est toxique pour les reins.
- Le dosage pondéral de la protéinurie sur 24 heures est un élément d'orientation diagnostique.
- Rechercher la présence d'autres anomalies du sédiment urinaire.
- Apprécier la fonction rénale (créatininémie).
- Chez le sujet âgé, évoquer de principe le myélome.
- L'échographie rénale est un examen indispensable dans l'enquête étiologique.

SYNDROME NÉPHROTIQUE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

A/ Définition

- Biologique.
- Protéinurie > 3 g/24 h, (> 50 mg/kg/j ou $1,66$ g/m²/j chez l'enfant).
- Albuminémie < 30 g/litre, (< 25 g/l chez l'enfant).
- Syndrome néphrotique pur : absence d'hypertension, d'hématurie microscopique, d'insuffisance rénale organique.
- Sinon, on parle de syndrome néphrotique impur.

B/ Manifestations cliniques et biologiques

1. Œdèmes

- Liés à la diminution de la pression oncotique des protéines intravasculaires et à l'augmentation de la perméabilité capillaire.
- Déclives : jambes et chevilles en position debout, le dos chez le sujet en décubitus.
- Également dans les régions à faible pression extra-vasculaire : orbite.
- Blancs, mous, indolores, gardant le godet, bilatéraux et symétriques.
- Peuvent apparaître de façon explosive (néphrose lipoïdique) ou progressive.
- Entraînent une hypovolémie efficace stimulant le système rénine-angiotensine-aldostérone produisant une rétention hydrosodée.

2. Parfois hypertension artérielle

3. Oligurie

- En cas de syndrome néphrotique d'installation brutale.

4. Hyperlipidémie :

- Hypercholestérolémie surtout.
- Puis hypertriglycéridémie avec augmentation des LDL et VLDL.
- Constante quand l'albuminémie < 20g/l.
- Par stimulation de la synthèse hépatique des lipoprotéines.

5. Anomalie de l'électrophorèse des protéines sériques

- Hypogammaglobulinémie, augmentation des b2 globulines.

6. Anomalies de la coagulation

- Par perte urinaire de certains facteurs anticoagulants naturels : protéine S, C, ATIII.
- Par synthèse hépatique accrue de facteurs de la coagulation : facteur II, V, VII, VIII, X, XIII, fibrinogène.
- Hyperplaquettose et hypercoagulabilité plaquettaire.

7. Fausse hypocalcémie

- Par diminution de la fraction liée aux protéines (albumine).

8. Natriurèse effondrée

9. Hypovitaminose D

C/ Complications

1. Liée aux œdèmes

- Épanchement des séreuses (plèvre, péritoine, péricarde) jusqu'à l'anasarque.

2. Thrombotiques

- Phlébite des membres inférieurs ou de veines iliaques.
- Thromboses de veine rénale (se voit surtout dans la GNEM).
- Embolie pulmonaire.
- Chez l'enfant, les phénomènes thrombotiques sont plus graves, atteignent plus volontiers les territoires artériels et sont favorisés par la déshydratation extra-cellulaire.
- Traitement anticoagulant prophylactique : alitement, chirurgie, obèse.
- Prophylaxie systématique proposée par certains quand albuminémie < 20 g/l.

3. Insuffisance rénale aiguë

- Fonctionnelle : lors de traitement diurétique.
- Thrombose bilatérale de veines rénales.

4. Complications infectieuses

- Favorisées par la diminution des Ig.
- Germes encapsulés : pneumocoque, *haemophilus*, *klebsielle*.
- Plus rares actuellement.
- À redouter chez le petit enfant : pneumopathie, péritonite.

5. Augmentation des taux plasmatiques de médicaments

- Il s'agit de médicaments liés à l'albumine.

6. Dénutrition

- Risque de retard staturo-pondéral chez l'enfant.

7. Insuffisance rénale chronique

D/ Syndrome néphrotique de l'enfant

- Idiopathique dans 95 % des cas.

1. Présentation clinique

- Enfant de 2 à 7 ans.
- Prédominance masculine.
- Souvent terrain allergique.
- Infection des voies aériennes supérieures (30 à 50 %).
- Œdèmes constants, voire anasarque, pas d'HTA.
- Fonction rénale conservée, parfois IRA par hypovolémie sévère.
- Douleur abdominale (ascite, péritonite, thrombose).
- Complications infectieuses plus redoutables : méningite, pneumopathie.
- Thromboses veineuses ou artérielles (favorisée par une déshydratation extra-cellulaire).

2. Indications de PBR

a) Pas chez l'enfant de 1 à 8 ans (corticothérapie d'emblée), sauf si :

- Protéinurie mineure et ancienne.
- Hématurie macroscopique.
- HTA.
- Insuffisance rénale organique.
- C3 diminué.
- SN résistant à 4 semaines de traitement par corticoïdes.
- Avant traitement cytotoxique (discuté).

b) Anatomopathologie

- Lésions glomérulaires minimales (75 %) :
 - * MO : normal ;
 - * IF : pas de dépôt ;
 - * ME : fusion des pieds des podocytes (non spécifique).
- Hyalinose segmentaire et focale (HSF) :
 - * MO :
 - vacuoles intrapodocytaires, puis détachement des podocytes et adhésion aux cellules pariétales de la capsule de Bowman puis synéchie floculo-capsulaire,

- segmentaire : une partie seulement du glomérule est atteinte,
 - focale : limitée à certains glomérules ;
 - * IF : dépôts sous-membraneux d'IgM.
- Prolifération mésangiale diffuse (PMD) :
- * correspond à une atteinte intermédiaire.

3. Traitement

a) Hospitalisation initiale

b) Traitement symptomatique

- Diététique : restriction sodée et hydrique.
- Diurétique : furosémide (utilisation prudente).
- Perfusion d'albumine suivie d'injection de furosémide : en cas d'œdèmes importants et d'hypovolémie.
- Prévention de thromboses : mobilisation précoce, prophylaxie par antiagrégants plaquet-taires ou anticoagulants proposée en cas d'albuminémie < 20 g/l ou de risque important (chirurgie, alitement).
- Antibiothérapie si infection. Pas de chimioprophylaxie.
- Supplémentation en vitamine D.

c) Corticothérapie

- Corticothérapie per os : prednisone, prednisolone 60 mg/m²/j sans dépasser 80 mg/j pour 4 semaines.
- Réponse moyenne en 8 à 15 jours.
- Quand rémission, corticoïde un jour sur deux (60 mg/m²) pendant 6 à 8 semaines, puis dose dégressive sur 6 semaines et arrêt.
- Mesures associées à la corticothérapie : supplémentation en calcium et vitamine D, limita-tion en sucres rapides.

d) Évolution sous traitement

- Rémission dans 95 % des cas après 8 semaines de traitement.
- Une seule poussée : 6 à 40 %.
- Rechute isolée (et corticosensible) : 20 %.
- Rechutes répétées : 50 %.

e) Traitement des rechutes

- 60 mg/m²/j pendant 4 semaines, puis un jour sur deux pendant 4 semaines.
- Ou 40 à 60 mg/m² jusqu'à une semaine après disparition de la protéinurie, puis 1 jour sur 2 pendant 6 semaines, puis diminution en 6 semaines jusqu'à 15 mg/m²/j, puis continuer au moins 12 à 18 mois après début de la rechute.
- On parle de guérison en l'absence de rechute pendant les deux ans qui suivent l'arrêt des corticoïdes.

f) Autres traitements

- En cas de mauvaise tolérance des corticoïdes (cassure de la courbe de croissance staturale) et de corticodépendance :
 - * levamisole : Solaskil en cas de corticodépendance peu sévère ;
 - * agents alkylants en cas de corticodépendance sévère : cyclophosphamide, chlorambucil, leur utilisation prolongée est limitée par la toxicité gonadique (garçon) hématologique et carcinologique ;
 - * ciclosporine A, permet une épargne de corticoïde pendant la puberté.

- Corticorésistance :
 - * alkylants peu efficaces ;
 - * ciclosporine associée à la prednisone : rémission dans 50 % des cas.

g) Évolution et pronostique

- LGM : corticosensible, bon pronostic.
- HSF : corticorésistance, évolution fréquente vers IRC (25 %), récurrence fréquente sur transplant (25-30 %).
- PMD : corticosensibilité et pronostic intermédiaire.

E/ Syndrome néphrotique de l'adulte

1. Causes (Voir tableau I).

Tableau 1 : Causes de syndrome néphrotique de l'adulte (%)		
	Adolescent ou adulte ≤ 60 ans	> 60 ans
LGM	20	20
HSF	15	2
GNEM	40	40
GNMP	7	0
Secondaire	18	39

2. Lésions glomérulaires minimes

- 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte.

a) Clinique

- Début brutal.
- Syndrome néphrotique classiquement pur, avec protéinurie massive souvent sélective. L'hypertension, l'hématurie microscopique et l'insuffisance rénale sont plus fréquentes chez l'adulte.

b) Biologie

- Complément normal.

c) Histologie

- MO et IF normales : ME = effacement et fusion des pieds des podocytes.

d) Traitement

- Corticoïdes 1 mg/kg/j 4 à 8 semaines et dose dégressive (6 mois de traitement au total).
- 76 % de rémission en 8 semaines, 7% de rémission partielle, 18 % d'échec.
- Rechutes fréquentes, corticodépendance dans 40 % des cas.
- Guérison dans 30 % des cas.
- Autres traitements en cas de corticorésistance ou de dépendance : agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil), Azathioprine, ciclosporine A mais risque de ciclodépendance.

e) Diagnostic étiologique :

- Parfois secondaire à une hémopathie, en particulier Hodgkin, ou LLC, une primo-infection EBV, certains médicaments (lithium, AINS), des cancers (rein, prostate, pancréas).

3. Hyalinose segmentaire et focale

a) HSF primitive

- Protéinurie massive non sélective parfois associée à une hématurie microscopique, à une hypertension artérielle et à une insuffisance rénale.
- Pas d'anomalie du complément sérique.
- Traitement : pas toujours traitée par corticoïde (16 % de rémission complète).
- Échec des corticoïdes (65 %).
- Autres traitements : alkylants (60 % d'échec), ciclosporine.
- Évolution : HSF corticosensible = bon pronostic, corticorésistance = 60 % IRCT en 5 à 20 ans. Risque de récurrence précoce de la maladie sur le transplant rénal.

b) HSF secondaire

- Conséquence de lésions glomérulaires diverses. (Voir tableau II).

Tableau II : Causes d'HSF secondaire

- **Atteintes glomérulaires :**

- LGM.
- GN à dépôts immuns (GNEM, lupus, néphropathie à IgA).
- Glomérulosclérose diabétique.
- GN associée à l'héroïne.
- Néphropathie gravidique.
- Hypertrophie glomérulaire.
- SN infantiles, congénitales, familiales.
- Alport.

- **Néphropathies vasculaires :**

- NAS.
- Vasculites.

- **Néphropathies tubulo-interstitielles :**

- Reflux vésico-urétéral.
- Pyélonéphrites.
- Néphropathies des analgésiques.

- **Réduction néphronique :**

- Agénésie rénale unilatérale.
- Séquelle de nécrose corticale.
- Néphrectomie.
- Néphropathie chronique avec atrophie rénale.

- **Autres :**

- Obésité.
- Drépanocytose.
- Cardiopathie cyanogène.
- Infection VIH.

4. Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)

- Fréquence en diminution, surtout pour la forme idiopathique.

a) GNMP de types I et II

- Syndrome néphrotique impur, parfois syndrome néphritique aigu.
- **Type I** : parfois baisse des fractions C3 et C4 du complément.
- **Type II** : baisse du C3 et présence de C3 *nephritic factor*.

b) Histologie

- **Type I** : MO = prolifération mésangiale diffuse avec dédoublement des membranes basales (aspect de double contour) avec en IF des dépôts sous endothéliaux et mésangiaux granuleux d'IgM, C3.
- **Type II** : MO = prolifération mésangiale diffuse, aspect épaissi des membranes basales, avec en IF des dépôts de C3 en grains disséminés au sein de la membrane basale.

c) Évolution

- Rémission spontanée possible mais très rare.
- IRC : 30 %.
- Persistance d'un syndrome néphrotique : 30 %.
- Persistance d'une protéinurie sans syndrome néphrotique : 30 %.

d) Causes

- **Type I** : souvent secondaire à une cryoglobuline de type II, elle-même secondaire à une hépatite C.
- **Type II** : parfois associé à une lipodystrophie partielle.
- Les autres causes possibles : LED, endocardite lente, infection viscérale, shunt atrioventriculaire, paludisme, vascularite cutanée hypocomplémentémique, œdème angioneurotique avec déficit en inhibiteur de la C1-estérase.

5. Glomérulonéphrite extra-membraneuse

- Première cause de syndrome néphrotique de l'adulte.
- Homme dans 60 % des cas.

a) Clinique

- Syndrome néphrotique : début progressif avec protéinurie non sélective, hématurie microscopique associée 20 à 30 %.
- L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale peuvent être absentes au départ.

b) Absence d'anomalie du complément

c) Histologie

- Atteinte diffuse de tous les glomérules.
- Pas de prolifération cellulaire.
- trois stades successifs :
 - * *stade I* :
 - MO : paroi de la membrane basale rigide et épaissie,
 - IF : dépôts granuleux extra-membraneux IgG + + +, C3+, C1q ;
 - * *stade II* :
 - MO : parois capillaires diffusément épaissies, versant externe de la membrane basale hérissé de spicules,
 - IF : stade I ;
 - * *stade III* :
 - MO : membrane basale très épaissie, aspect en chaînettes,
 - IF : dépôts extra-membraneux (stade I).

d) Causes (tableau III et IV)

- Idiopathiques : 70-80 %.
- Secondaires : 20 -30 %.

e) Évolution spontanée

- Variable :
 - * rémission complète : 20 à 25 % ;
 - * amélioration (protéinurie < 3 g/j) : 15 à 20 % ;
 - * stabilité : 20 à 25 % ;
 - * IRC 30 à 40 %.

Tableau III : Recherche étiologique à réaliser chez tout patient porteur d'un GNEM

- Interrogatoire : pathologie associée connue, prise médicamenteuse.
- Recherche de néoplasie (surtout > 60 ans) : signes fonctionnels, examen clinique soigneux, hémogramme, bilan martial, PSA, RP, échographie abdominale, autres investigations en cas de signes d'appel.
- Recherche d'infection : sérologie hépatite B, C, VIH, syphilis.
- Recherche de maladie générale : LED, thyroïdite, diabète.

- Facteurs prédictifs d'une évolution défavorable :
 - * sexe : masculin ;
 - * âge > 50 ans ;
 - * syndrome néphrotique d'emblée ;
 - * abondance et persistance de la protéinurie ;
 - * HTA ;
 - * IR d'emblée ;
 - * apparition d'une IRC ;
 - * lésions tubulo-interstitielles associées, HSF secondaire.

f) Traitement

- Traitement symptomatique pour tous : restriction hydrosodée, diurétique, IEC à visée anti-protéinurique.
- Étiologique si GNEM secondaire.
- Phase d'observation de 6 mois avec traitement symptomatique pour tous et surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie.
- Protéinurie néphrotique avec facteurs de progression :
 - * corticoïdes 1 mois alternés avec du chlorambucil 1 mois pendant 6 mois ;
 - * ou corticoïdes + cyclophosphamide.

6. Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA : maladie de Berger

- Syndrome néphrotique plus rare : 3 %.
- Peut être lié à des lésions de hyalinose segmentaire et focale.

7. Néphropathie diabétique**a) Diabète de type I**

- Prévalence de la glomérulosclérose diabétique :

Tableau IV : Causes de GNEM secondaire

- **Médicaments et toxiques :**
 - Sels d'or, D pénicillamine.
 - Tiopronine.
 - Captopril.
 - AINS.
 - Mercure, tolbutamide, phénindione, dapsone.
- **Néoplasies :**
 - Bronches, côlon, rectum, sein, rein, estomac, mélanome.
 - Lymphomes, leucémie chronique.
- **Infections :**
 - Hépatite B, C, VIH.
 - Syphilis secondaire et congénitale.
 - Filariose, schistosomiase, hydatidose, leishmaniose, paludisme.
- **Maladies systémiques :**
 - LED (2 à 3 % des GNEM).
 - Sarcoidose, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren.
- **Autres :**
 - Thyroïdite auto-immune, drépanocytose, diabète, transplantation rénale.

- * 20 à 40 % après 20 à 25 ans d'évolution du diabète ;
- * faible avant 5 ans ou après 30 ans d'évolution du diabète.

- Atteinte rénale non systématique.

- Évolution naturelle :

- * *stade 1* : augmentation de taille des reins et du débit de filtration glomérulaire (hyperfiltration) sans modification histologique chez 100 % des patients ;
- * *stade 2* : après 2 ans ou plus de diabète, apparition de lésions histologiques rénales avec épaissement des membranes basales et hypertrophie glomérulaire en plus des anomalies fonctionnelles glomérulaires (cf. stade 1) ;
- * *stade 3* : néphropathie incipiens avec micro-albuminurie (30 à 300 mg/j) chez 40 % des patients, après 10 à 20 ans d'évolution du diabète. 80 % de ces patients développeront des stades ultérieurs de la néphropathie. À ce stade, le contrôle de la pression artérielle est fondamental ;
- * *stade 4* : néphropathie cliniquement manifeste. Macroprotéinurie (> 300 mg/j), hypertension artérielle et dégradation de la fonction rénale sont constantes. Survient 2 à 3 ans après le stade 3 . La protéinurie peut évoluer vers le syndrome néphrotique. Une hématurie microscopique modérée est présente dans 30 % des cas. D'autres complications dégénératives, en particulier rétinienne, sont présentes à ce stade. Les facteurs de progression à ce stade sont l'hypertension artérielle, le débit de la protéinurie et la dyslipidémie.
- * *stade 5* : insuffisance rénale sévère : 10 à 20 ans après le stade 3.

- Des facteurs de prédisposition familiaux, un déséquilibre de diabète ou de la pression artérielle expliquent que certains sujets développent plus facilement que d'autres une néphropathie.

b) Diabète de type II ou non insulino-dépendant

- Prévalence de la néphropathie 10 à 20 % (peut être expliquée par l'âge plus avancé des patients et la forte mortalité cardio-vasculaire).
- Augmentation régulière de l'incidence avec le temps.
- L'apparition de la néphropathie a une influence sur la mortalité.
- Il faut éliminer une néphroangiosclérose ou une hypertension artérielle réno-vasculaire surajoutée.
- Histoire naturelle :
 - * mal connue en raison de l'incertitude sur la date du début de la maladie ;
 - * l'hypertension artérielle est déjà présente au moment du diagnostic.
- Histologie :
 - * glomérulosclérose nodulaire de Kimmelstiel-Wilson ;
 - nodules hyalins (PAS +), bien délimités, refoulant en périphérie les anses capillaires. Pas de prolifération cellulaire ;
 - * glomérulosclérose diffuse :
 - épaissement des membranes basales glomérulaires, hyperplasie de la substance mésangiale (augmentation du nombre de cellules, et développement de la matrice PAS +), diminution du nombre des capillaires glomérulaires avec ischémie puis fibrose glomérulaire,
 - l'IF et la ME n'apportent pas d'élément diagnostique supplémentaire ;
- En général, pas d'indication de ponction-biopsie rénale, sauf si histoire clinique atypique pouvant évoquer des lésions glomérulaires non diabétiques :
 - * absence de rétinopathie ;
 - * apparition précoce de la protéinurie avant 10 ans d'évolution du diabète ;
 - * tableau de GNRP ;
 - * insuffisance rénale ou hématurie microscopique sans protéinurie.

c) Autres lésions rénales au cours du diabète

- Nécrose papillaire.
- Néphroangiosclérose.
- IRA après injection de produit de contraste.

d) Traitement

- Préventif :
 - * meilleur contrôle glycémique ;
 - * traitement rigoureux de l'hypertension artérielle dans le diabète de type I ;
 - * surveillance de la micro albuminurie et de la pression artérielle.
- Au stade de la microalbuminurie :
 - * meilleur contrôle glycémique (multiplication des injections d'insuline ou pompe à insuline) : peut stabiliser la néphropathie dans le diabète de type I ;
 - * l'administration d'IEC réduit le risque de passer au stade suivant pour le diabète de type I.
- Au stade de macroprotéinurie :
 - * IEC : diminuent de 50 % le risque de doublement de la créatinine (diabète de type I) et d'insuffisance rénale ;

- * prescrire à tous les patients ayant atteint le stade 3, même sans hypertension ;
 - * vérifier l'absence de sténose de l'artère rénale avant d'instituer ce traitement chez le DNID ;
 - * surveillance de la créatinine et de la kaliémie dans les 48 heures après la mise en place de ce traitement.
- Traitement de l'hypertension artérielle :
 - * facteur de progression vers l'insuffisance rénale ;
 - * objectif tensionnel : < 130/85 mmHg pour tous et < 125/75 mmHg en cas de protéinurie > 1 g/j ;
 - * première intention : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (effet antihypertenseur et néphroprotecteur). Mécanisme = diminution de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires par vasodilatation de l'artéiole efférente, diminution de l'hyperfiltration glomérulaire ;
 - * souvent, il est nécessaire d'associer 2 ou 3 antihypertenseurs.
 - Maîtriser les autres facteurs de progression d'insuffisance rénale et les facteurs de risque cardio-vasculaire : dyslipidémie, tabac, régime hypoprotidique.
 - Au stade d'insuffisance rénale chronique :
 - * la mortalité est plus élevée chez le diabétique que chez les autres patients atteints d'insuffisance rénale d'une autre cause. La première cause de mortalité est cardio-vasculaire ;
 - * arrêt des biguanides : risque d'acidose lactique ;
 - * arrêt des sulfamides hypoglycémiantes quand la clairance de la créatinine < 30 ml/min (risque d'accumulation et d'hypoglycémie) et relais par une insulinothérapie ;
 - * création d'une voie d'abord dès que la clairance devient < 20 ml/min ;
 - * hémodialyse ou dialyse péritonéale au stade d'IRCT ;
 - * une double transplantation (rein-pancréas) doit être envisagée chez le diabétique de type I avant le stade d'épuration extra-rénale ;
 - * une transplantation rénale peut être proposée aux diabétiques de type II si l'état cardiaque et l'âge le permettent.

8. Amylose

- Caractérisée par le dépôt extra-cellulaire d'un matériel protéique de structure fibrillaire susceptible d'envahir la plupart des organes. L'atteinte rénale, de part sa fréquence prédominante, est la première cause de décès.

a) Diagnostic histologique

- MO : dépôts amyloïdes extra-cellulaire, amorphes, prédominant habituellement dans les glomérules, mis en évidence par la coloration au rouge Congo. La protéine se dépose initialement dans le mésangium et forme des dépôts amorphes qui augmentent de taille et peuvent former de véritables nodules.
- Étude immunohistochimique : permet de préciser la nature de la protéine amyloïde AA ou AL.

b) Amylose AA : causes

- Maladies infectieuses chroniques :
 - * tuberculose, lèpre ;
 - * infections pulmonaires récurrentes : mucoviscidose, dilatations des bronches ;
 - * suppurations chroniques de la peau : dermatoses variées, injections SC d'héroïne, escarres ;
 - * endocardite ;
 - * certaines infections ponctuelles : ostéomyélite, infection de prothèse de hanche, fièvre Q ;

- Maladies inflammatoires (le plus souvent l'amylose AA complique une maladie inflammatoire évoluant depuis plus de 10 ans mais peut survenir plus précocement) :
 - * polyarthrite rhumatoïde : première cause d'amylose AA ;
 - * spondylarthrite ankylosante ;
 - * maladie de Behçet ;
 - * psoriasis ;
 - * maladies inflammatoires chroniques du tube digestif : Crohn ;
 - * lupus érythémateux chronique.

- Maladies néoplasiques :
 - * cancer du rein : hypernéphrome ;
 - * maladie d'Hodgkin.

- Amyloses héréditaires :
 - * fièvre méditerranéenne familiale : transmission autosomique récessive, affecte surtout les sujets d'origine méditerranéenne, principalement juifs Séfarades et Arméniens. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 16. Caractérisée par des accès fébriles récidivants dans l'enfance ou l'adolescence, spontanément résolutifs et qui s'accompagnent de signes inflammatoires articulaires, péritonéaux et pleuraux. La survenue de l'amylose est indépendante de l'ancienneté et de la sévérité des accès aigus paroxystiques. Elle peut apparaître tôt et être la seule manifestation de l'affection. L'amylose rénale est la localisation la plus fréquente et la plus précoce. L'administration continue de colchicine a un effet préventif vis-à-vis des manifestations paroxystiques et du développement de l'amylose chez les malades. Ce traitement doit être poursuivi chez le patient traité par EER ou transplantation rénale pour prévenir ou retarder le développement de l'amylose dans d'autres organes que le rein ou le transplant ;
 - * syndrome de Muckle-Wells : transmission autosomique dominante.

c) Amylose AL

- Dans le cadre de dysglobulinémies (myélome, gammopathie monoclonale sans prolifération plasmocytaire).
 - Fréquence 5-15 % en cas de myélome, plus fréquente en cas de myélome à chaînes légères (1) à IgD.
 - La localisation rénale est rarement isolée.

d) Clinique

- Atteinte rénale plus fréquente dans l'amylose AA :
 - * début progressif ;
 - * protéinurie isolée sans hématurie associée qui évolue vers un syndrome néphrotique pouvant être sévère puis insuffisance rénale terminale en quelques années ;
 - * classiquement pas d'HTA ;
 - * hypotension artérielle fréquente : infiltration amyloïde du système nerveux central (dysautonomie), du cœur ou par hypovolémie efficace ;
 - * peut se compliquer d'insuffisance rénale aiguë, de thrombose de veines rénales.

- Signes extra-rénaux :
 - * signes de la diffusion systémique de la maladie : purpura périorbitaire ou facial, douleurs osseuses (dans le cas de myélome) ;
 - * tube digestif : atteinte fréquente expliquant l'intérêt de la biopsie rectale, ou gastro-duodénale pour le diagnostic. Les manifestations sont diverses : vomissements, douleurs, constipation, diarrhées chroniques, avec parfois malabsorption, pseudo-occlusion, voire hémorragie. L'hépatosplénomégalie est fréquente ;
 - * macroglossie ;

- * cœur : insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction ;
- * syndrome du canal carpien ;
- * pulmonaire : rare et asymptomatique ;
- * signes généraux : asthénie, amaigrissement dans le cadre du myélome.

e) Traitement

- Symptomatique :
 - * des manifestations digestives et du syndrome néphrotique ;
 - * prise en charge de l'insuffisance rénale : pronostic et survie de ces patients en dialyse bien plus mauvais que la population de dialysés en général du fait de l'atteinte systémique de l'amylose.
- Étiologique :
 - * amylose AA : traitement de la maladie sous-jacente pour en réduire l'inflammation et la disponibilité de la protéine SAA. Traitement d'une infection chronique par des antibiotiques adaptés, cure chirurgicale de foyers de suppuration, ablation de tumeurs. Immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil) ;
 - * amylose AL : pronostic sombre, chimiothérapie du myélome (Melphalan, prednisone).

Tableau V : les atteintes rénales au cours du myélome

- Tubulopathie :
 - Syndrome de Fanconi.
- Syndrome néphrotique :
 - Amylose AL.
 - Déposition de chaînes légères : Randall.
- Insuffisance rénale :
 - Facteurs favorisants : hypercalcémie, déshydratation extra-cellulaire, médicaments néphrotoxiques, infections, produits de contraste iodés.
 - Infiltration myélomateuse.
 - Cryoglobulinémie.

9. Lupus érythémateux disséminé

- Prévalence élevée.
- Prédominance féminine (9/1).
- Âge de début : 13-50 ans.
- Plus fréquent chez les Asiatiques, Africains et Hispaniques.

a) Manifestations rénales

- Chez 25 à 50 % des sujets.
- Le plus souvent atteinte glomérulaire : surtout syndrome néphrotique (40 %), rarement glomérulonéphrite rapidement progressive avec vascularite et croissants.
- Rarement atteinte tubulo-interstitielle : acidose tubulaire, néphrite interstitielle.
- Les différents profils possibles sont :
 - * protéinurie-hématurie microscopique d'origine glomérulaire ;
 - * atteinte rénale prédominante : syndrome néphrotique, HTA, hématurie avec risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique ;
 - * atteinte rénale dans le cadre d'une atteinte systémique généralisée de la maladie ;

- * évolution aiguë chez quelques malades avec insuffisance rénale rapide par vascularite nécrosante avec prolifération extra-capillaire.

b) Histologie

- Lésions élémentaires :
 - * prolifération cellulaire pouvant affecter les cellules endothéliales ou mésangiales, les podocytes et les cellules de la capsule de Bowman. Corps hématoxylique de Gross (débris cellulaires appartenant à la prolifération spécifique de la maladie mais présents dans 10 % des cas), dépôts immuns de toute localisation (IgG, M, A, C3, C4, C1q), hyalinose ou sclérose glomérulaire, ischémie ou nécrose.

Tableau VI : Classification OMS (révisée en 1995)

- I : Glomérules normaux**
- A : aucune lésion (MO, IF).
 - B : dépôts visibles en IF et ME seulement.
- II : Glomérulonéphrite mésangiale isolée**
- A : hypercellularité discrète.
 - B : hypercellularité modérée.
- III : GN proliférative segmentaire et focale (< 50 %)**
- A : lésions actives de nécrose.
 - B : lésions actives et sclérose.
 - C : sclérose.
- IV : GN proliférative diffuse (> 50 %)**
- A : sans lésions segmentaires.
 - B : avec lésions actives de nécrose.
 - C : avec lésions actives et sclérose.
 - D : avec lésions de sclérose.
- V : GN extra-membraneuse :**
- A : GNEM pure.
 - B : associée à des lésions classe II (A ou B).
- VI : GN sclérosante évoluée**

- Les autres lésions :
 - * GN extra-capillaire : croissants épithéliaux dans les classes III et IV ;
 - * vasculaires : microangiopathie thrombotique en particulier lors du post-partum (\pm anti-phospholipides) ;
 - * amylose : très rare ;
 - * tubulo-interstitielle.

c) Manifestations extra-rénales

- Manifestations générales : asthénie, amaigrissement.
- Cutanéomuqueuses : érythème malaire, lupus discoïde, rash, purpura, ulcères.
- Neurologiques : convulsions, confusion, anomalies psychiques, myélite, mononévrite.
- Cardio-pulmonaires : péricardite, myocardite, endocardite, pleurésie.
- Musculaires et articulaires : myalgie, arthralgie, tendinite, myosite.
- Vasculaires : syndrome de Raynaud, livedo, phlébite (syndrome des antiphospholipides).
- Hématologiques : anémie hémolytique, lymphopénie, thrombopénie.

d) Critères diagnostiques

- Il faut 4 critères ou plus pour affirmer le diagnostic.

Tableau VII : Critères de l'American College of Rheumatology

- Éruption malaire en aile de papillon.
- Éruption de lupus discoïde.
- Photosensibilité.
- Ulcérations buccales ou nasopharyngées.
- Polyarthrite non érosive.
- Pleurésie et/ou péricardite.
- Atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/j, cylindres dans les urines.
- Atteinte neurologique : convulsions ou psychose.
- Atteinte hématologique : anémie hémolytique, leucopénie (< 4 000/mm³) ou lymphopénie (< 1 500/mm³), thrombopénie (< 100 000/mm³).
- Anomalies dysimmunitaires : cellules LE positifs ou anti-DNA positif ou Anti-Sm positif, sérologie syphilis faussement positive (Nelson et FTA négatifs).
- Anticorps antinucléaires (IF) positifs.

e) Tests sérologiques

- Anticorps anti nucléaires : présents chez 95 % des patients.
- Anticorps anti-DNA natifs (les plus spécifiques).
- Anticorps antiantigène nucléaire soluble :
 - * antihistones : spécifiques, fréquents dans le lupus médicamenteux ;
 - * anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro et anti-La : isolés, s'accompagnent rarement de néphropathie.
- Anticorps antiphospholipides : chez 50 % des patients :
 - * anticardiolipine ;
 - * antiprothrombinase ;
 - * anticorps responsables du faux Bordet-Wassermann positif.
- Complément : activation de la voie classique avec diminution de C1q et des fractions C3 et C4.
- CRP : peut être normal.
- Augmentation polyclonale de Ig.

f) Évolution – pronostic

- Globalement : amélioration du pronostic en particulier pour les atteintes rénales sévères (classe IV), grâce aux traitements.
- Le pronostic vital du lupus est lié à moyen terme aux infections, aux atteintes rénales (8 à 15 % des causes de mortalité) ou cérébrales et à plus long terme aux causes cardio-vasculaires (athérome accéléré, infarctus précoce).
- La survie rénale dépend de la classe de l'atteinte glomérulaire : 80 % à 5 ans pour la classe IV et plus de 90 % pour la classe V.
- LED : 1 à 2 % des causes d'IRCT.

g) Traitement

- Classe II : pas de traitement spécifique de la glomérulopathie. Traitement visant à contrôler les signes périphériques de la maladie.
- Classes III et IV : base du traitement = corticoïdes associés à un traitement immunosuppresseur cyclophosphamide ou azathioprine.
- Classe V : traitement symptomatique (IEC, régime hypoprotidique). En présence de syndrome néphrotique : corticoïde (+ immunosuppresseur si fonction rénale altérée).

- Classe VI : pas d'indication de traitement immunosuppresseur.
- Au stade d'IRT : dialyse (DP, HD) ou transplantation rénale.

10. Autres maladies générales

- Le syndrome néphrotique est très rare dans les vascularites, sauf quand elles sont compliquées de HSF.

F/ Conduite à tenir devant un syndrome néphrotique chez l'adulte

1. Interrogatoire

- Antécédents uronéphrologiques, maladies générales (diabète, maladie inflammatoire), transfusion.
- Prise médicamenteuse.
- Début : progressif ou brutal.
- Signes généraux associés.
- Tolérance : dyspnée.

2. Examen clinique

- Prise de poids, pression artérielle, recherche d'œdème des membres inférieurs, d'épanchement pleural.
- Signes extra-rénaux.

3. Biologie

- Urée, créatinine.
- Sodium, potassium, calcium.
- Protidémie et albuminémie.
- Hémogramme.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- Urine : sodium, potassium, protéinurie par 24 heures avec électrophorèse, cytologie urinaire quantitative (hématurie ?).
- Recherche étiologique en fonction du contexte : glycémie, complément (C3, C4, CH50), sérologie hépatite B, C, HIV, syphilis, anticorps antinucléaires et test de FARR, cryoglobulinémie, immunofixation des protéines sériques et urinaires.

4. Échographie rénale

5. Ponction-biopsie rénale

- Systématique devant tout syndrome néphrotique de l'adulte sauf :
 - Diabète : si présentation clinique concordante.
 - Amylose : dans ce contexte, le diagnostic peut être apporté par la biopsie d'un autre organe atteint (gencive, glande salivaire accessoire, rectale).
 - Maladie héréditaire. ■

POINTS FORTS

- La définition d'un syndrome néphrotique est biologique : protéinurie > 3 g/j associée à une hypoalbuminémie < 30 g/l.
- Chez l'adulte, la découverte d'un syndrome néphrotique impose une recherche étiologique et une ponction-biopsie rénale.
- Chez l'enfant, la cause principale est la néphrose lipoidique.
- La glomérulonéphrite extra-membraneuse est la principale étiologie de syndrome néphrotique de l'adulte.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

PÉDIATRIE

NÉPHROLOGIE

Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant

III-328

Dr Stéphane AUVIN
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant

Objectifs :

- **Devant la découverte d'une protéinurie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**
- **Devant un syndrome néphrotique chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

PROTÉINURIE DE L'ENFANT

A/ Généralités

- L'excrétion urinaire de protéines est un processus physiologique résultant de la filtration de protéines au travers de la barrière capillaire glomérulaire.
- Ces protéines sont partiellement réabsorbées au niveau du tubule rénal, spécialement le tube contourné proximal et la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- Il existe une protéinurie physiologique, qui varie en quantité et en qualité avec l'âge, de 70 à 300 mg/m²/jour chez le nouveau-né pour atteindre un taux moyen de 100 mg/m²/jour chez l'enfant de 10 à 16 ans, dont 20 à 30 % d'albumine.

B/ Étude de la protéinurie

1. Dépistage

- Le dépistage d'une protéinurie repose sur la technique des bandelettes (Albustix, Labstix, Multistix...). Les bandelettes d'Albustix sont enduites de bleu de bromophénol, qui vire au vert en présence d'une protéinurie. Le virage colorimétrique se produit pour des taux de protéines atteignant 300 mg/l à 1 g/l.
- Une protéinurie à 2+ correspond à une protéinurie de 1 à 3 g/l.
- Il existe de nombreuses causes d'erreur :
 - concentration excessive des urines ;
 - contamination par des antiseptiques ;
 - infection urinaire.

2. Dosage de la protéinurie

- En cas de positivité de la bandelette urinaire, le dosage de la protéinurie des 24 heures est indispensable.
- Les recueils d'urines étant difficiles, surtout chez le petit enfant, sur un échantillon d'urines on peut étudier le rapport protéinurie (mg/l)/créatininurie (mg/l) qui est à peu près équivalent ; ce rapport est considéré comme normal au-dessous de 0,2.

3. Étude qualitative

Elle permet de déterminer la nature glomérulaire ou tubulaire d'une protéinurie.

a) La protéinurie tubulaire

Elle est constituée de bêta 2 microglobuline, de lysozyme, de chaînes légères d'immunoglobulines et de préalbumine.

b) La protéinurie glomérulaire

Elle est constituée de petites protéines comme l'albumine ou la sidérophilline ou de protéines plus grosses comme les immunoglobulines. Elle est dite sélective, si elle est constituée essentiellement d'albumine. Pour cela, on peut doser l'albumine vraie ou microalbumine par des méthodes radio-immunologiques, le taux normal variant entre 2,5 et 30 mg/l.

C/ Physiopathologie

- Une protéinurie accompagne la plupart des situations pathologiques rénales ; trois mécanismes différents peuvent être impliqués :
 - augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines plasmatiques normales, la protéinurie peut-être sélective ou non sélective ;
 - diminution de la réabsorption tubulaire des protéines légères (qui filtrent normalement à travers le glomérule et sont réabsorbées par le tubule) ;
 - passage transglomérulaire de protéines plasmatiques anormales, exceptionnel chez l'enfant (protéinurie de Bence-Jones).

D/ Diagnostic positif

- À l'occasion d'un symptôme attirant sur le rein : œdèmes, hypertension artérielle, hématurie, infection urinaire.
- À l'occasion d'un examen systématique par une bandelette réactive, qui doit être confirmé par un dosage des 24 heures. Chez l'enfant :
 - la protéinurie normale est inférieure à 100 mg/m²/jour ;
 - la protéinurie pathologique est supérieure à 30 mg/kg/jour ;
 - au-delà de 50 mg/kg/jour, on parle de syndrome néphrotique.

E/ Diagnostic différentiel

- Faux-positifs des examens à la bandelette (*cf. ci-dessus*).
- Contamination par du sang ou du pus : règles, vulvite, balanite, hématurie importante.
- Protéinurie transitoire aiguë au cours d'un effort, d'une fièvre importante, d'une déshydratation.

F/ Diagnostic étiologique

Une protéinurie pathologique supérieure à 100 mg/m²/jour doit faire l'objet d'un bilan.

1. Éléments du diagnostic

a) Interrogatoire

Il doit rechercher :

- des antécédents familiaux de néphropathie, de protéinurie, de surdité ;
- des antécédents personnels rénaux, d'infections urinaire, d'infection ORL ou cutanés récents.

b) Examen clinique

- précisera :
 - la croissance staturo-pondérale,
 - la tension artérielle,
 - le jet urinaire,
 - l'existence d'œdèmes,
 - la recherche de gros reins,
 - l'aspect des urines,
 - l'examen des organes génito-urinaires.

c) Examens biologiques

- Sanguins :
 - ionogramme sanguin, urée, créatinine, protides totaux, albuminémie.
- Urinaires :
 - recherche d'hématurie (> 5 000/ml), de leucocyturie (> 5 000/ml) ;
 - recherche d'une infection urinaire ;
 - étude de la morphologie des hématies d'une hématurie associée (si hématies déformées avec diminution du VGM en faveur d'une origine glomérulaire) ;
 - immunoélectrophorèse des protides permettant de préciser le caractère glomérulaire ou tubulaire ;
 - dosage du complément sérique (CH50, C3, C4).

d) Examens radiologiques

- Abdomen sans préparation.
- Échographie rénale et vésicale : elle permet d'apprécier la taille des reins, des anomalies morphologiques des voies excrétrices à compléter éventuellement par une urographie intraveineuse (UIV).

2. Causes

a) Protéinuries associées

- Syndrome néphrotique :
 - il est caractérisé par une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/ jour avec une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l et une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l.
- Protéinurie + hématurie :
 - l'association des deux oriente vers une néphropathie glomérulaire :
 - * glomérulonéphrite aiguë caractérisée par la survenue d'un syndrome néphritique aigu associant hématurie, protéinurie, insuffisance rénale aiguë avec oligurie, œdèmes et HTA,
 - * syndrome hémolytique et urémique,
 - * glomérulonéphrite chronique (maladie de Berger, purpura rhumatoïde...),
 - * syndrome d'Alport : maladie familiale associant hématurie et surdité ;
- Protéinurie + leucocyturie :
 - l'association d'une protéinurie faible (< 1 g/jour) à une leucocyturie oriente vers une néphropathie interstitielle ;
 - l'imagerie peut apporter des éléments en faveur d'une uropathie ;
- Protéinurie + infection urinaire :
 - cette association fait rechercher :
 - * une uropathie malformative (échographie des voies urinaires + UIV),

- * une lithiase (ASP, échographie rénale et des voies urinaires) ;
- Protéinurie + insuffisance rénale :
il faut rechercher :
 - * une hypoplasie rénale congénitale (échographie rénale),
 - * une polykystose rénale (échographie rénale) ;
- Protéinurie + anomalies tubulaires :
 - la protéinurie est de caractère tubulaire ;
 - on recherchera les éléments suivants :
 - * une glycosurie,
 - * une hypokaliémie,
 - * une hypophosphorémie,
 - * une acidose ou alcalose ;
 - les étiologies sont diverses :
 - * tubulopathies congénitales : syndrome de Bartter, acidose tubulaire d'Albright,
 - * maladies métaboliques : cystinose, cytopathies mitochondriales, tyrosinémie, galactosémie,
 - * néphropathies tubulo-interstitielles aiguës ou chroniques,
 - * intoxication au plomb ;
- Diabète sucré insulino-prive :
 - la microalbuminurie apparaît souvent après plus de dix ans d'évolution du diabète.

b) Protéinurie permanente isolée

Elle pose un problème difficile.

- Les protéinuries tubulaires isolées :
 - elles sont parfois familiales et de pronostic bénin ;
- Les protéinuries glomérulaires :
 - sélectives ou non, elles imposent une surveillance rigoureuse ;
 - la biopsie rénale est indiquée si la protéinurie persiste longtemps (au moins plus d'un an) et/ou avec un taux supérieur à 1 g/24 heures ;
 - elle pourra mettre en évidence :
 - * un rein histologiquement normal (50 % environ),
 - * une hyalinose segmentaire et focale (HSF) pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique,
 - * une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA,
 - * une néphropathie extramembraneuse,
 - * une biopsie rénale normale n'élimine pas une possibilité d'évolution péjorative. La surveillance régulière d'une protéinurie isolée est indispensable.

c) Protéinurie intermittente orthostatique

- Il s'agit d'une protéinurie orthostatique et isolée (tension artérielle normale, sédiment urinaire normal, fonction rénale normale) survenant à l'âge de 10 à 20 ans, durant plusieurs années, et disparaissant spontanément.
- La technique de recherche du caractère orthostatique doit être rigoureuse avec recueil séparé des urines du jour et de la nuit : 2 heures après le coucher, faire uriner l'enfant couché et jeter les urines. Garder ensuite les urines de la nuit jusqu'au lendemain matin avant le lever. On recueillera ensuite les urines de la journée.
- La protéinurie est en général peu importante : moins de 1 g/m²/jour ; l'immunoélectrophorèse montre un tracé de protéinurie non sélective sur les urines du jour et physiologique sur les urines de la nuit
- Le pronostic est excellent, la protéinurie disparaît dans un délai variant de quelques mois à quelques années. L'enfant doit mener une vie normale. Il ne doit pas y avoir de régime diététique. Il n'y a pas de contre-indication aux vaccins. ■

POINTS FORTS

- La protéinurie est une anomalie urinaire qui accompagne la plupart des maladies rénales
- Il faut la rechercher systématiquement à la bandelette urinaire et en cas de positivité demander un dosage sur 24 heures ou sur échantillon en utilisant le rapport protéinurie/créatininurie
- La découverte d'une protéinurie positive impose de réaliser un bilan comprenant la recherche d'autres anomalies urinaires associées, un dosage de la créatininémie, une échographie rénale
- L'importance de la protéinurie est un élément d'orientation diagnostique

SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

A/ Généralités

- Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant, ou néphrose lipoïdique, est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires de l'enfant survenant entre 2 et 12 ans (2/3 des cas).
- Les autres syndromes néphrotiques, plus rares, sont représentés par :
 - les syndromes néphrotiques infantiles ;
 - les syndromes néphrotiques compliquant une néphropathie glomérulaire chronique primitive ;
 - les syndromes néphrotiques secondaires durant l'évolution d'une maladie générale qu'ils peuvent révéler.
- Son incidence est de 2 à 3 cas pour 100 000 enfants chaque année.
- Les garçons sont atteints deux fois plus que les filles.
- La durée d'évolution de la maladie est imprévisible ; de quelques mois à plusieurs années, elle peut parfois se poursuivre à l'âge adulte. Le pronostic rénal est lié à la réponse au traitement corticoïde. Si la néphrose est corticosensible, le pronostic rénal est bon dans l'immense majorité des cas.

B/ Définition

- Un syndrome néphrotique est défini par une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l (parfois masquée par une hyper-a2 majeure), une albuminémie inférieure à 30 g/l associées à une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j (ou protéinurie/créatininurie > 3 en g/g ou > 0,33 g/mmol).
- La néphrose se traduit habituellement par un syndrome néphrotique pur (il peut exister au début une insuffisance rénale fonctionnelle modérée et/ou des traces - ou plus - d'hématurie) et par une protéinurie sélective.
- Les autres causes de syndrome néphrotique sont les autres atteintes glomérulaires organiques :
 - le syndrome néphrotique est secondaire et impur ; la protéinurie n'est pas sélective.

C/ Pathogénie

- Elle reste encore inconnue
- Il existerait une anomalie des lymphocytes T, qui produirait une ou plusieurs lymphokines, qui altéreraient les sites anioniques de la membrane basale glomérulaire, induisant une protéinurie.

- Le fait d'obtenir une rémission sous corticoïdes ou agents alkylants appuie cette hypothèse.
- La survenue de récurrence immédiatement après transplantation est également en faveur de la responsabilité d'un agent circulant.

D/ Physiopathologie

- Les œdèmes sont liés à une diminution de la pression oncotique des protéines intravasculaires qui permet la fuite de sel et d'eau vers le liquide interstitiel. Cette fuite d'eau et de sels plasmatiques est responsable d'une hypovolémie efficace qui stimule les systèmes participant à la rétention hydrosodée comme le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique.
- Dans un certain nombre de cas, il n'existe pas d'hypovolémie ; la rétention hydrosodée serait alors liée à une augmentation primitive de la réabsorption du sodium au niveau du tubule distal sans stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

E/ Lésions histologiques

- Dans 80 à 90 % des cas, l'examen histologique retrouve des lésions glomérulaires minimales (LGM), c'est-à-dire des glomérules optiquement normaux en microscopie optique sans prolifération cellulaire ni modification des membranes basales, sans dépôts d'immunoglobulines ou de complément en immunofluorescence. En microscopie électronique, il existe une hypertrophie et un effacement des pieds des podocytes.
- Dans 5 à 10 % des cas, il peut exister une prolifération mésangiale diffuse (PMD) ou des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF).
- 90 % des néphroses à LGM sont corticosensibles. et n'évoluent quasiment jamais vers l'insuffisance rénale...
- 45 % des HSF ne répondent pas à la corticothérapie et évoluent dans 30 à 50 % des cas vers l'insuffisance rénale.
- Des LGM ou une PMD peuvent évoluer secondairement vers l'HSF.
- Il n'existe pas de corrélation parfaite entre le type histologique et la réponse au traitement corticoïde.
- En dehors des cas où le diagnostic est incertain, l'indication à réaliser une biopsie est la persistance de la protéinurie après un mois de traitement.

F/ Clinique

- Âge à la première poussée : 1 à 6 ans le plus souvent.
- Facteur déclenchant : souvent une infection intercurrente (infections ORL, manifestations allergiques, vaccinations).
- Prise de poids récente (les variations de poids sont le meilleur reflet des œdèmes).
- Œdèmes rénaux : déclives, blancs, mous, indolores, prenant le godet, prédominant donc souvent aux membres inférieurs, mais aussi aux paupières le matin, intéressant les lombes chez un enfant alité.
- Ascite non exceptionnelle, à surveiller par la mensuration du périmètre ombilical sur l'enfant allongé.
- Parfois découverte par la bandelette urinaire réalisée de façon systématique.
- La tension artérielle (TA) est généralement normale.

G/ Biologie

1. Dans le sang

- Hypoprotidémie, hypoalbuminémie, protéinurie massive.
- L'électrophorèse des protéines sériques confirme l'hypoalbuminémie, l'hyperalpha-2 et l'hy-pogammaglobulinémie.
- La fonction rénale est normale la plupart du temps.
- Il existe parfois une hyponatrémie de dilution.

- Le bilan lipidique est perturbé avec augmentation du cholestérol, des triglycérides, des LDL et VLDL.
- Anomalies de l'hémostase entraînant une hypercoagulabilité : augmentation du TP (facteurs V et VII), diminution du facteur XII, parfois des IX et XI, diminution de l'AT III en rapport avec l'hypoalbuminémie, hyperplaquettose, fibrinogène élevé, D-dimères élevés (risque thrombogène si >1, risque thromboembolique si albuminémie < 20 g/l et fibrinogène > 6 g/l).

2. Dans les urines

Hyperaldostéronisme (Na/K urinaire < 1)

H/ Recherche de complications

Surviennent à la période inaugurale ou lors de rechutes.

1. Infections

- C'est la principale complication de l'enfant porteur d'un syndrome néphrotique.
- Les principaux germes incriminés sont le pneumocoque et le streptocoque responsables de péritonites médicales, de méningites ou de pneumopathies.
- L'utilisation de pénicilline V (Oracilline) ou la vaccination antipneumococcique sont inefficaces dans la prévention de survenue de ces infections.
- La péritonite médicale (surinfection d'une ascite) se présente cliniquement avec survenue d'une fièvre élevée associée à des douleurs abdominales mimant un abdomen « chirurgical ». Le bilan inflammatoire est perturbé (polynucléose neutrophiles, CRP élevée). Les hémocultures sont parfois positives (pour le pneumocoque).
- Le traitement est un traitement antibiotique par Ceftriaxone 50 mg/kg/jour. En aucun cas il ne faut opérer.

2. Thromboses

- Elles sont liées à une hypersécrétion des facteurs de coagulation par hyperstimulation hépatique, entraînant une augmentation de la synthèse des facteurs II, VI, IX et X, dont le taux est supérieur à 150 %, du fibrinogène dont le taux sérique peut-être supérieur à 5-6 g/l.
- Il existe par ailleurs une hyperaggrégabilité plaquettaire avec thrombocytose.
- Elles sont favorisées par la déshydratation et l'alitement prolongé.
- Tous les territoires vasculaires artériels ou veineux peuvent être concernés, surtout les gros vaisseaux : artères des membres (ischémie aiguë), embolies pulmonaires, thromboses des veines rénales, thromboses veineuses profondes.
- La symptomatologie dépend évidemment du territoire atteint. L'écho-doppler est très utile pour la recherche des thromboses. Pour certains territoires, la scintigraphie est plus performante (pulmonaire).

3. Autres complications

a) Crise néphrotique

- Survenue de douleurs abdominales parfois violentes, avec abdomen tendu ou défense abdominale, la TA est basse.
- Il n'y a pas de symptomatologie infectieuse ni clinique ni biologique.

b) Hypovolémie

- Elle est en rapport avec l'hypoprotidémie : TA basse, voire collapsus, tachycardie, petit cœur à la radio de thorax.
- Elle peut survenir indépendamment d'une crise néphrotique.

c) Surcharge hydrosodée

Elle est parfois majeure avec œdèmes généralisés, volumineuse ascite, épanchement pleural, gros cœur, TA élevée...

d) Insuffisance rénale (IR)

- Elle est fonctionnelle, survenant en situation d'hypovolémie.
- L'urée est parfois seule élevée, d'origine extra rénale (hypercatabolisme).
- L'IR organique est rare dans les néphroses cortico-sensibles et le plus souvent transitoire. Elle est plus fréquente dans les néphroses résistantes au traitement.

e) Déshydratation

Possible lors de la crise polyurique accompagnant la rémission. Si l'enfant est sorti avant la rémission, la famille doit être prévenue de cette éventualité et surveiller étroitement le poids au domicile.

I/ Évolution

Il existe une corrélation étroite entre la réponse au traitement corticoïde et l'évolution ; la réponse au traitement corticoïde ayant une valeur pronostique beaucoup plus favorable.

1. Néphroses corticosensibles

- Dans la majorité des cas (80-90 %) la néphrose est corticosensible.
- La corticosensibilité est définie par la rémission complète avec la disparition de la protéinurie à l'issue des quatre semaines de traitement oral ou après les perfusions de méthylprednisolone. Elle se définit par une protéinurie inférieure à 3 à 5 mg/kg/24 heures (ou protéinurie/créatininurie < 0,2 en g/g ou < 0,02 en g/mmol) et une albuminémie supérieure à 30 g/l.
- Il existe une poussée unique dans 20 à 30 % des cas.
- Les rechutes sont fréquentes (70 %), toujours corticosensibles.
- Elles sont espacées dans 10 à 15 % des cas, survenant quelques mois après l'arrêt de la corticothérapie. L'évolution se fait vers la guérison sans séquelles rénales en général après plusieurs années.
- Dans 40 à 60 % des cas, la néphrose est corticodépendante, la rechute survenant dès l'arrêt ou au cours de la diminution de la corticothérapie.
- La dose à laquelle le patient rechute définit la dose seuil.
- L'évolution à long terme des néphroses corticodépendantes est en général favorable mais après une évolution pouvant durer plusieurs années, jusqu'à 15 ans (l'IR est exceptionnelle).

2. Néphroses corticorésistantes

- Dans 10 % des cas, la néphrose est dite cortico-résistante, c'est-à-dire qu'elle persiste après un mois de corticothérapie (à la fin du traitement oral ou huit jours après les perfusions de méthylprednisolone).
- Il s'agit le plus souvent de lésions de HSF (30-70 % des cas) ou de prolifération mésangiale (10 à 30 % des cas) mais aussi parfois de LGM (10 à 30 % des cas).
- La moitié des enfants évoluent vers l'IRC dans des délais variant de un à quinze ans.
- Dans une proportion de un tiers à une moitié des patients, la guérison spontanée survient avec une disparition progressive de la protéinurie en six mois à trois ans, voire parfois dix ans après le début de la maladie.
- Dans un petit nombre de cas, il existe une corticosensibilité partielle définie par une protéinurie inférieure à 1 g/l (ou protéinurie/créatininurie entre 1 et 3 en g/g ou de 0,11 à 0,33 en g/mmol) et une albuminémie supérieure à 25 g/l pour lesquels le traitement reste à discuter ainsi que l'indication d'une ponction-biopsie rénale.

J/ Traitement corticoïdes de la poussée initiale

- Le traitement d'attaque repose sur la corticothérapie sous forme de prednisone (Cortancyl) à la dose de 60 mg/m²/jour (sans dépasser 60 mg/jour en principe) en deux prises par jour (matin et midi) pendant quatre semaines. Certains proposent un traitement en une seule prise quotidienne.
- Il existe quelques rares cas de rémission spontanée.

- La rémission survient en général au bout de 8 à 10 jours.
- Lorsque les signes cliniques et biologiques sont très modérés, le clinicien peut parfois prendre la décision de retarder la mise en route du traitement en espérant une rémission spontanée.
- Si le syndrome néphrotique persiste à l'issue de ces quatre semaines de traitement, trois perfusions de méthylprednisolone (Solumédrol) à la dose de 1 g/1,73 m² sont réalisées à 48 heures d'intervalle. La durée de la perfusion est de 6 heures sous contrôle du rythme cardiaque (scope) et de la pression artérielle. La corticothérapie orale est poursuivie à la même dose entre les perfusions et huit jours après les perfusions de méthylprednisolone.
- En cas de corticosensibilité, la corticothérapie est poursuivie sur le mode discontinu et diminuée progressivement :
 - 60 mg/m² un jour sur deux en une seule prise le matin pendant 2 mois.
 - 45 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours.
 - 30 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours.
 - 15 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours.
 - Puis arrêt.

Dans ce cas, la durée totale du traitement de la première poussée est donc de 4,5 mois.

K/ Traitement symptomatique

1. Restriction hydrique

- Les apports hydriques sont à calculer en fonction de la perte de poids désirée (le poids perdu correspondant alors à de l'eau).
- Il faut réaliser quotidiennement et de façon précise le bilan des entrées et des sorties :
 - *entrées* = eau alimentaire + eau de boisson + perfusions + eau nécessaire à la dilution des injectables (les transfusions et la séralbumine ne sont pas comptées dans les entrées) ;
 - *sorties* = pertes insensibles soit 20 ml/kg/jour chez le grand enfant, 30 ml/kg/jour chez le nourrisson + diurèse + pertes digestives éventuelles (diarrhée, aspiration gastrique).
- Si la surcharge hydrique est importante, on ciblera une perte de poids quotidienne de 5 % au maximum.
- Si une *réhydratation* est nécessaire en raison de pertes importantes (gastro-entérite, crise diurétique lors de la mise en rémission...), on compensera les pertes (digestives ou diurèse) au-delà d'une perte de poids de 5 %, par voie orale autant que possible (eau), sinon par voie veineuse avec du glucosé et les ions habituels si la fonction rénale est normale.

2. Restriction sodée

Un régime désodé strict est demandé, apportant 0,3 mEq/kg/jour de sodium.

3. Régime alimentaire

- Apports protidiques normaux, aux alentours de 2 g/kg/jour.
- Régime sans sucre d'absorption rapide en raison de la corticothérapie.

4. Repos au lit

Il est à éviter du fait du risque de thrombose.

5. Traitement adjuvant

- Pas de protecteur gastrique ni de supplémentation en potassium systématiques.
- Supplémentation en vitamine D (dose normale/ jour : 400 à 800 U/jour) jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie et supplémentation calcique en fonction des apports alimentaires en visant des apports normaux pour l'âge (risque d'hypercalciurie à cause de la corticothérapie à surveiller).

6. Diurétiques

Les diurétiques doivent être utilisés avec prudence en cas d'œdème important. En majorant l'hypovolémie, ils augmentent le risque thromboembolique. L'hospitalisation est alors conseillée :

- Aldactone 5 mg/kg/jour en première intention d'autant plus que la natriurèse est effondrée ;
- Lasilix 1-2 mg/kg/jour (+ Amiloride 0,5 à 0,7 mg/kg/jour pour certains) toujours après correction de l'hypovolémie éventuellement par perfusion d'albumine et avec une surveillance de la kaliémie.

7. Perfusions d'albumine

- La perfusion d'albumine n'a pas d'indication dans le traitement de la néphrose. Elle n'est réalisée qu'à titre exceptionnel en urgence en cas de collapsus ou d'hypovolémie ou douleurs abdominales par crise néphrotique en l'absence de signes de péritonite, sous forme d'albumine à 20 % (1 g/kg) en perfusion lente avec un contrôle de la pression artérielle.
- Toute autre indication est à discuter soigneusement au cas par cas.

8. Traitement préventif des thromboses du syndrome néphrotique

- Pour tous les patients :
 - mobiliser les patients, pas de repos au lit ;
 - corriger l'hypovolémie et l'hémoconcentration :
 - * indication éventuelle des perfusions d'Albumine à discuter ;
- Proscrire :
 - les ponctions d'artère et de veines profondes (pour les bilans ou perfusions) ;
 - les cathéters centraux ;
 - et d'une façon générale toute perfusion intraveineuse inutile...

9. Traitements préventifs médicamenteux

Il n'existe pas de consensus ni d'évidence scientifique sur la thérapeutique préventive des complications thromboemboliques du syndrome néphrotique.

- Pour certains auteurs, seules les formes majeures du syndrome néphrotique corticosensible (formes avec anasarque ou existence de facteurs thrombogènes autres que le syndrome néphrotique) nécessitent un traitement lourd anticoagulant (warfarine ou héparine de bas poids moléculaire voir Annexe i). Dans les formes modérées de syndrome néphrotique qui sont celles généralement observées, une prévention par aspirine à dose antiagrégante est suffisante.
- Les malades à haut risque sont définis par :
 - albumine < 20 g/l ;
 - fibrinogène > 6 g/l ;
 - antithrombine III < 70 % ;
 - D-dimères > 1 000 mg/ml.
- Ces signes sont souvent retrouvés associés chez un même patient. Donc la présence des deux premiers peut justifier le début d'un traitement.
- Ces patients justifient d'un traitement par antivitamine K comme la warfarine (Coumadine) ou par héparine de bas poids moléculaire (voir Annexe).

10. Prévention et traitement éventuel des infections

a) Infections bactériennes

- Pas d'antibiothérapie systématique mais un traitement de tout foyer bactérien et une surveillance attentive pour dépister les complications infectieuses du syndrome néphrotique.
- Certains préconisent la prescription d'Oracilline pendant les poussées.
- En cas de fièvre, un examen clinique soigneux doit rechercher des signes évoquant une complication infectieuse : péritonite, infection à pneumocoque, ostéomyélite, méningite...

b) Infections non bactériennes

- *Varicelle* :
 - prévenir les parents du risque de contagé varicelleux ;
 - traitement préventif en cas de contagé : acyclovir (Zovirax per os 30 mg/kg/j pendant 5 jours)

- *Herpès virus* : en cas de poussée sous traitement corticoïde ou immunosuppresseur, acyclovir *per os*.
- *Anguillulose* : à rechercher chez les patients exposés.
- *Vaccins* :
 - le rôle de la vaccination comme promoteur de rechute est discuté. Il semble cependant raisonnable de ne pas vacciner pendant une poussée ou juste après, pendant un traitement à forte dose de corticoïdes (> 1 mg/kg un jour sur deux) et sous immunosuppresseurs ;
 - cependant, la vaccination antitétanique doit être faite chaque fois que nécessaire ;
 - lorsqu'une vaccination est jugée nécessaire, les vaccins tués peuvent être faits à distance d'une poussée ou pour les enfants qui restent longtemps sous corticoïdes, lorsque la dose de prednisone est faible (< 1 mg/kg un jour sur deux) et le vaccin antigrippal peut être proposé ;
 - en revanche, les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune) sont contre-indiqués tant que l'enfant reçoit des corticoïdes et a fortiori des immunosuppresseurs ;
 - pour les vaccinations non immédiatement nécessaires, on propose actuellement de vacciner à distance d'une poussée, si possible un an après l'arrêt du traitement.

L/ Surveillance

Compte tenu d'un risque de rechute important et de l'adaptation possible des protocoles à l'évolution individuelle du syndrome néphrotique, la tenue d'un cahier notant le poids, la protéinurie à la bandelette deux fois par semaine (urines du matin), les événements cliniques et les doses de corticoïdes est nécessaire. Lors des poussées, il est conseillé de réaliser une bandelette urinaire chaque jour.

M/ Traitement des rechutes

1. Définition de la rechute

- Une rechute est définie par une protéinurie s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique (œdèmes, prise de poids...) et/ou biologique (voir ci-dessus définition du syndrome néphrotique) ou par la persistance d'une protéinurie isolée (protéinurie/créatininurie >1 en g/g ou > 0,11 en g/mmol) plus de trois semaines.
- Une protéinurie peut réapparaître, notamment au décours d'épisodes infectieux banaux. Si la protéinurie ne s'accompagne pas de prise de poids ni de syndrome néphrotique biologique, on peut proposer d'attendre une rémission spontanée qui peut survenir en 2 à 3 semaines avec une surveillance de la protéinurie et de l'albuminémie une fois par semaine et un traitement actif de tout foyer infectieux.
- Il semble raisonnable de séparer deux types de rechutes :
 - celles survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après la fin de celle-ci ;
 - celles survenant plus de trois mois après l'arrêt du traitement.
- Chaque fois que la corticothérapie devra être reprise et prolongée, on surveillera la croissance (tous les trois mois), la densité osseuse et l'examen ophtalmologique (une fois par an). La perte de 1 DS de taille ou la survenue d'une complication notamment osseuse ou oculaire doit faire discuter l'arrêt de la corticothérapie.

2. Traitement d'une première rechute de syndrome néphrotique

a) Rechute survenant plus de trois mois après l'arrêt du traitement

- Reprise d'une corticothérapie orale à 60 mg/m²/jour en une prise jusqu'à 6 à 8 jours après la négatation de la protéinurie, puis
 - 60 mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines ;
 - 45 mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines ;
 - 30 mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines ;
 - 15 mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines.
- Puis arrêt.

b) Rechute survenant moins de trois mois après l'arrêt du traitement (et à fortiori lors de la décroissance des corticoïdes)

- Même schéma, mais le traitement à 15 mg/m² (soit environ 0,5 mg/kg) un jour sur deux est poursuivi pendant 12 à 18 mois.
- Si la rechute est survenue à un seuil supérieur à 15 mg/m², un jour sur deux on fera un palier thérapeutique à une dose légèrement supérieure à la dose reçue lors de la rechute.

3. Traitement des rechutes à partir de la deuxième

- Le traitement corticoïde de la rechute est celui décrit pour une première rechute ci-dessus.
- Cependant, lorsque le patient est connu avec un seuil de corticosensibilité identifié, il est possible de proposer une dose d'attaque moindre et une décroissance plus rapide avec des paliers de deux semaines seulement pour arriver plus vite au niveau de traitement supérieur au seuil connu chez ce patient.
- S'il existe plus de 4 rechutes en deux ans, il est alors proposé lors de la décroissance de poursuivre un traitement corticoïde discontinu prolongé à la dose de 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois.

4. Intérêt des autres traitements

- Ces traitements ne sont pas destinés à traiter une poussée aiguë (qui doit être traitée par corticothérapie). Ils visent à éviter la survenue de nouvelles rechutes ou à diminuer le niveau de la corticothérapie.
- Nous les avons classés en trois niveaux (I à III) qui reflètent leur efficacité croissante mais aussi le risque thérapeutique croissant, compte tenu de leurs effets secondaires. Sauf exception, ils doivent être envisagés dans cet ordre.

a) Léвамисole ou Ergamisole (niveau I)

- Ce traitement a fait la preuve de son efficacité (50 à 60 % des cas) en cas de corticodépendance ou de rechutes fréquentes.
- Il est proposé après au moins un an d'évolution, lorsqu'il y a eu trois poussées au moins, ou lorsque la corticodépendance a un seuil supérieur à 0,5 mg/kg un jour sur deux.
- La dose est de 2,5 mg/kg un jour sur deux en une prise (comprimé à 50 mg obtenu par les pharmacies hospitalières sur ATU, possibilité de reconditionnement).
- Après deux mois, il doit permettre de diminuer progressivement la corticothérapie. Si ce but n'est pas atteint au bout de 6 à 12 mois, le traitement est arrêté.
- En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois, voire plus.
- Surveiller la numération formule sanguine (risque de neutropénie) toutes les deux semaines, puis toutes les trois semaines en fonction de la tolérance. Une neutropénie inférieure à 2000/mm³ impose l'arrêt du traitement. La reprise après normalisation avec une surveillance accrue et à plus faibles doses est proposée par certains. La survenue d'un deuxième épisode imposerait l'arrêt définitif du traitement.

b) Immunosuppresseurs (niveaux II et III)

- Ils ont pour but de diminuer le seuil de corticothérapie et si possible d'arrêter la corticothérapie.
- Cette classe médicamenteuse comprend les agents alkylants et la ciclosporine. Leurs indications relèvent de signes d'intoxication stéroïdienne graves (anomalies de la croissance surtout, nécrose osseuse, anomalies oculaires ou ostéodensitométriques, ou intolérance psychologique). Du fait de l'immunosuppression qu'ils induisent, ils exposent à des complications infectieuses. Leurs indications sont à discuter avec un néphropédiatre.
- Ces traitements sont également à discuter dans les formes corticosensibles partielles (voir définition de ce terme ci-dessus) après une biopsie rénale pour confirmer qu'il s'agit bien d'une néphrose lipoïdique.

Parmi les immunosuppresseurs, on distingue les agents alkylants (niveau II) et la ciclosporine (niveau III). Les autres immunosuppresseurs, tels que FK506, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide injectable, etc. sont encore à l'étude.

Les agents alkylants (niveau II) :

- ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité (50 à 60 % de rémission du syndrome néphrotique à un an) ;
- le patient et les parents doivent être informés du risque infectieux et du risque de gonadotoxicité, au-delà des doses cumulées ;
- pour ces médicaments, l'important est la dose totale reçue plus que la durée du traitement ;
- il faut surveiller la NFS toutes les semaines pendant la cure. Une anomalie hématologique (PN < 2 000/mm³, lymphocytes < 800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³) impose l'arrêt du traitement. Il peut être repris après normalisation de la NFS ;
- le traitement sera également interrompu en cas de fièvre et d'infection ;
- l'utilisation de plusieurs agents alkylants au cours d'un syndrome néphrotique reste à discuter du fait du cumul des doses toxiques ;
- classiquement pour ces traitements, la corticothérapie est maintenue en discontinu. Après le deuxième mois de traitement, elle est rapidement diminuée sur un mois jusqu'à l'arrêt ;
- on peut proposer d'utiliser :
 - * *le cyclophosphamide (Endoxan) :*
 - posologie : 2 à 2,5 mg/kg/jour en une prise à prendre le matin pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée < 180 mg/kg). Pour arrondir à un nombre entier de comprimés de 50 mg, il est plutôt conseillé de diminuer la dose journalière et de rallonger la durée de traitement pour atteindre la dose totale,
 - * *le chlorambucil (Chloraminophène) ; gélule à 2 mg :*
 - posologie : 0,2 mg/kg/jour pendant 40 jours (dose cumulée < à 8 mg/kg). Même recommandation que pour le cyclophosphamide concernant l'arrondi des doses,
 - * *la chlormétine (Caryolysine) :*
 - ampoules de 2 ml = 10 mg à diluer dans 8 ml de sérum physiologique) injection intraveineuse stricte (risque de nécrose) de 3 à 5 minutes
 - posologie : 0,1 mg/kg, deux cures de 4 jours à 1 mois d'intervalle. Surveillance quotidienne de la NFS pendant la cure,
 - * *la Caryolysine :*
 - est en pratique moins souvent utilisée, un traitement oral étant souvent préféré. Elle aurait une efficacité plus rapide et pourrait être préférée lorsqu'une rémission rapide est recherchée ou que la corticothérapie doit être baissée plus rapidement ;
 - * *la ciclosporine (Neoral) (niveau III) :*
 - la ciclosporine est efficace sur les syndromes néphrotiques corticosensibles, mais on connaît son risque de toxicité rénale ;
 - posologie : débiter à 150 mg/m²/jour en deux prises à augmenter progressivement si efficacité insuffisante sans dépasser 200 mg/m²/jour (solution buvable 100 mg/ml, capsule 10, 25, 50 et 100 mg). La ciclosporinémie sera maintenue entre 100 et 150 ng/ml de taux résiduel (H0) ou 300 à 400 ng/ml à H3 après la prise ;
 - si l'efficacité est obtenue avec des taux sanguins plus faibles, la posologie ne sera pas augmentée ;
 - la corticothérapie est arrêtée en un à deux mois.
 - un traitement par ciclosporine est indiqué en cas de néphrose corticodépendante après échec des agents alkylants (impossibilité d'arrêter la corticothérapie ou de la diminuer de façon significative) ou en cas de forte intoxication stéroïdienne ;
 - le traitement est poursuivi 18 à 24 mois. Après ce délai, en l'absence de rechutes, il est diminué sur trois mois. Parfois la poursuite de la ciclosporine est justifiée par l'évolution ;
 - en cas de rechutes, on ajoute une corticothérapie à la plus faible dose possible ;
 - avant le début du traitement, s'assurer de la normalité de la fonction glomérulaire (clearance de la créatinine). Une biopsie rénale est nécessaire pour s'assurer du diagnostic, permettre la comparaison avec des biopsies ultérieures et faire le point sur d'éventuelles lésions préexistantes ;
 - elle sera refaite habituellement après deux ans de traitement et en cas d'altération de la fonction glomérulaire ;

- surveillance ionogramme sanguin, urée, créatinine, protidémie (albuminémie), clearance de la créatinine et taux résiduels de ciclosporine à J7, J15, J30 puis chaque mois ;
- la dose de ciclosporine sera diminuée de 20 à 50 % en cas :
 - * de baisse de la clairance de la créatinine de plus de 30 %,
 - * d'hyperkaliémie,
 - * de ciclosporinémie résiduelle supérieure à 150 ng/ml ou à 400 ng/ml à H3.

c) *Autres traitements*

En cas d'hypertension artérielle, on utilisera de préférence les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pour leur action antihypertensive et antiprotéinurique.

N/ Traitement des néphroses corticorésistantes

- Leur évolution est dominée par le risque de complications infectieuses, thrombotiques et de malnutrition.
- Corticothérapie inefficace.
- Agents alkylants peu ou pas efficaces.
- La ciclosporine en association avec la prednisone permet d'obtenir une rémission dans environ 40 % à 50 % des cas, les autres évoluent vers L'IRT ; 40 % de récurrence de la maladie sur le greffon surtout si évolution rapide vers IRT (50 % perte du greffon).

AUTRES SYNDROMES NÉPHROTIQUES (SN) DE L'ENFANT

A/ Syndromes néphrotiques infantiles

Ils sont en majorité corticorésistants.

1. SN primitifs isolés

- SN de type finlandais.
- Sclérose mésangiale diffuse (SMD).
- Néphroses précoces (corticorésistants dans 60 % des cas).

2. SN primitifs dans le cadre d'un syndrome

a) *Syndrome de Drash*

SMD + pseudo-hermaphrodisme masculin + risque de néphroblastome.

Lié à une mutation du gène WT1 (11p13).

b) *Syndrome de Galloway*

SN + microcéphalie.

Associé à un retard psychomoteur sévère.

c) *Onycho-ostéo-dysplasie, ou Nail-patella syndrome*

SN associé à une dysplasie unguéale et une hypoplasie des rotules.

3. SN secondaires

Les causes sont :

- syphilis ;
- toxoplasmose ;
- rubéole ;
- cytomégalovirus ;
- intoxication au mercure ;
- lupus érythémateux disséminé (LED).

B/ Syndromes néphrotiques associés à des lésions glomérulaires diffuses

1. Glomérulonéphrites extramembraneuses

- Observées dans moins de 5 % des cas chez l'enfant (25 à 40 % des SN de l'adulte).
- Révélée par un syndrome néphrotique avec protéinurie non sélective.
- Les causes principales à rechercher chez l'enfant sont l'hépatite B et le LED.

2. Glomérulonéphrites membranoprolifératives

- Très rares (5 % des SN).
- Révélées par un syndrome néphrotique impur associé à des signes de consommation du complément.
- Les formes idiopathiques sont fréquentes.
- Les causes identifiées sont diverses : maladies systémiques, infections bactériennes (suppuration profonde, néphrite de shunt, endocardite) ou virales (hépatite B ou C, infection à HIV), hémopathies malignes.

C/ Syndromes néphrotiques secondaires

1. Maladies générales

- Purpura rhumatoïde.
- Lupus érythémateux aigu disséminé.
- Hépatite B, déficit en alpha 1 antitrypsine.
- Périartérite noueuse.
- Arthrite chronique juvénile.

2. Autres causes

l GNA poststreptococcique.

l Syndrome hémolytique et urémique.

l Thrombose des veines rénales.

l Syndromes néphrotiques toxiques (prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens).

l Syndromes néphrotiques infectieux (surinfection de matériel de dérivation atrio-ventriculaire, paludisme à *Plasmodium malariae*). ■

POINTS FORTS

- La néphrose de cause idiopathique de l'enfant est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires de l'enfant.
- Les causes secondaires sont à rechercher chez l'enfant très jeune (< 1an) ou en période prépubertaire (> 12 ans).
- La corticothérapie reste le traitement de référence des néphroses de l'enfant.
- En fonction de la réponse au traitement, on distingue 2 types de néphroses :
 - Les néphroses corticosensibles dans plus de 80 % des cas et dont une majorité rechutent fréquemment mais qui n'évoluent pas vers l'insuffisance rénale terminale ;
 - les néphroses corticorésistantes, dont la gravité est liée aux complications du syndrome néphrotique et au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale dans 50 % des cas.
- Dans les néphroses corticosensibles à rechute, d'autres traitements immunosuppresseurs sont proposés lorsque les rechutes sont fréquentes et que l'on observe des effets secondaires de la corticothérapie (essentiellement ralentissement de la croissance staturale et imprégnation stéroïdienne importante).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

RÉANIMATION - URGENCES

NÉPHROLOGIE

Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectrolytiques

I-11-219

Dr Fitsum GUEBRE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectrolytiques

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, une dyskaliémie, une dysnatrémie, une dyscalcémie.

TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

A/ Introduction – physiopathologie

- L'équilibre acido-basique de l'organisme est fonction de l'état de trois systèmes qui limitent les variations du pH sanguin ou de la concentration en protons.
- Ces trois systèmes sont :

1. Les tampons

- Le plus important est le tampon extracellulaire : acide carbonique (H_2CO_3^-) – bicarbonate (HCO_3^-)
- L'équation de Henderson-Hasselbalch décrit la relation de ce système tampon avec le pH sanguin :

$$[\text{H}^+](\text{nEq/l}) = 24 \times (\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-) = 10^{-\text{pH}}$$

ou

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ PaCO}_2}$$

- Les valeurs absolues de $[\text{HCO}_3^-]$ et de PaCO_2 ne déterminent donc pas le pH.

2. Rôle de la fonction rénale

a) Régulation de la concentration plasmatique des ions bicarbonates

- Les ions bicarbonates sont librement filtrés par les glomérules soit 4 800 mEq/j en condition normale (24 mEq/l 3 200 l/j).
- La réabsorption de bicarbonate s'effectue à 90 % dans le tubule contourné proximal lors d'une cascade de réactions catalysées par l'anhydrase carbonique de la bordure en brosse épithéliale.
- Il existe une sécrétion luminale de proton H^+ par l'échangeur apical Na^+/H^+ en vertu d'un gradient activement créé par la Na^+/K^+ ATPase basolatérale.
- Les ions HCO_3^- filtrés se combinent avec les protons pour former H_2CO_3 qui est déshydraté en CO_2 et H_2O lors d'une réaction catalysée par l'anhydrase carbonique. L'eau et le CO_2 formés diffusent dans la cellule proximale où ils sont recombinaés en H_2CO_3 en équilibre avec H^+ recyclé vers la lumière et HCO_3^- réabsorbé sur le versant basolatéral de l'épithélium tubulaire proximal par un cotransport Na^+/HCO_3^- .
- On voit ici que l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé à fin thérapeutique (acétazolamide) peut induire une acidose métabolique en limitant la réabsorption tubulaire proximale des ions HCO_3^- ainsi que la réabsorption sodée.
- Le canal collecteur cortical et médullaire est responsable de la réabsorption des 10 % restants de la charge de bicarbonate filtrée.

b) Excrétion rénale des ions H^+

- En plus de son rôle dans la réabsorption des ions bicarbonates non réabsorbés au niveau proximal, le néphron distal excrète la charge métabolique acide sous la forme d'une excrétion luminale de protons H^+ par les cellules intercalaires.
- Cette excrétion de protons est un mécanisme actif ($H^+ - ATPase$), mais il est régulé par l'aldostérone par trois mécanismes :
 - * création d'une différence de potentiel (négativité luminale) par l'activation d'une réabsorption de Na^+ par les cellules principales voisines ;
 - * activation directe de la pompe $H^+ - ATPase$;
 - * stimulation de la synthèse de NH_3 , un accepteur de protons ;
 - * NH_3 est le tampon urinaire prépondérant qui permet l'excrétion de 60 % de la charge acide quotidienne. Le site rénal de production de NH_3 est le tube proximal, à partir de la glutamine. Une partie diffuse passivement vers la lumière tubulaire et accepte les protons sans rétrodiffusion ; l'autre partie s'accumule dans l'interstitium médullaire et permet l'excrétion médullaire distale de protons H^+ .
- Les atteintes médullaires (hypoxie, fibrose) sont donc des causes d'acidose en affectant le fonctionnement de ce système tampon.

3. Rôle de la fonction ventilatoire

- Elle permet l'évacuation du CO_2 .

B/ Diagnostic

- L'étude de l'équilibre acido-basique repose sur la mesure :
 - Du pH.
 - De la PCO_2 .
 - De la concentration en HCO_3^- et/ou du CO_2 total.
- La compensation du désordre principal est-elle adéquate ?
 - Si la compensation ventilatoire d'une acidose métabolique s'effectue normalement, la $PaCO_2$ (mmHg) théorique = $1,5 \cdot 3 [HCO_3^-] (mEq/l) + 8 \pm 2$.
 - Si la compensation ventilatoire d'une alcalose métabolique s'effectue normalement, la $PaCO_2$ (mmHg) théorique = $0,95 \cdot 3 [HCO_3^-] (mEq/l) + 15$

ACIDOSE MÉTABOLIQUE

A/ Signes cliniques

- Ils sont souvent absents, si l'acidose est modérée, d'autant plus qu'elle est chronique.

Tableau 1 : Diagnostic positif			
	HCO ₃ ⁻	PCO ₂	pH
Acidose métabolique	↘	↘	< 7,38
Acidose respiratoire	↗	↗	< 7,38
Alcalose métabolique	↗	↗	> 7,42
Alcalose respiratoire	↘	↘	> 7,42

- Dyspnée :
 - Hyperpnée par stimulation des centres respiratoires, liée à l'hyperventilation compensatrice avec hyperoxie et hypocapnie. Respiration ample, profonde et lente de Küssmaul.
 - Fatigabilité des muscles respiratoires.
- Troubles neurologiques non spécifiques :
 - Obnubilation jusqu'au coma convulsif, pour les acidoses sévères (pH < 7,20).
- Perturbations hémodynamiques s'observent également au cours des acidoses sévères avec pH < 7,20 :
 - Hypotension artérielle.
 - Risque de collapsus, vasodilatation artériolaire, vasoconstriction veineuse.
 - Hypocontractilité myocardique.
 - HTAP, baisse du débit cardiaque, rénal, hépatique.
 - Perte d'efficacité des amines pressives : corriger rapidement l'acidose en cas de choc.
- Hypercoagulabilité avec risque de CIVD.
- Troubles digestifs :
 - Anorexie, nausées.
- En fait, en dehors de la dyspnée, il est difficile de faire la part du rôle d'autres perturbations souvent associées.

B/ Diagnostic positif = gazométrie artérielle

- HCO₃⁻ < 23 mmol/l.
- PaCO₂ < 38 mmHg.
- pH artériel :
 - Normal = 7,38-7,42 acidose métabolique compensée.
 - Bas = < 7,38 acidose métabolique non compensée.

C/ Bilan de base à réaliser devant une acidose métabolique

- Ionogramme sanguin (potassium, calcul du trou anionique).
- PaO₂ artérielle.
- Créatininémie.
- Glycémie.
- Ionogramme urinaire (calcul du trou anionique urinaire et estimation de l'ammoniurie).
- pH urinaire (bandelette).
- Trou anionique urinaire (TAu) = (Na⁺ + K⁺) - Cl⁻ (mmol/l ou mmol/24 heures).

- Le calcul du trou anionique urinaire est intéressant en cas d'acidose métabolique avec trou anionique plasmatique normal (acidose hyperchlorémique). Dans ce cas, une excrétion urinaire quotidienne d'ammonium inférieure à 1 mmol/kg est anormale et indique que le rein est la cause principale de cette anomalie.
- TAU nul ou positif si ammoniurie ≤ 40 mmol/l (signe l'origine tubulaire rénale de l'acidose).
- TAU négatif si ammoniurie élevée (signe une origine extra-rénale de l'acidose).

D/ Retentissement hydroélectrolytique

- Hyperkaliémie :
 - Risque permanent : par sortie du K^+ des cellules en échange des protons qui sont tamponnés dans la cellule et par diminution de l'excrétion urinaire.
 - En cas d'acidose prolongée : une fuite potassique obligatoire peut apparaître ; la perturbation causale peut concerner également le K^+ (diarrhées).
- Chlorémie :
 - Elle dépend de l'étiologie :
 - * élevée en cas d'acidose tubulaire, de pertes digestives de bicarbonates (HCO_3^-), ou d'intoxication par des dérivés acides chlorés : le trou anionique est normal ;
 - * normale en cas d'insuffisance rénale ;
 - * basse (ou normale) en cas d'excès d'apports endogènes ou exogènes : le trou anionique est augmenté.
- Ostéopénie et catabolisme protéique :
 - En cas d'acidose chronique.

E/ Diagnostic de gravité d'une acidose

- pH $< 7,20$.
- Hyperkaliémie avec retentissement électrocardiographique. Si normokaliémie, soupçonner (et compenser) une déplétion potassique.
- Compensation ventilatoire maximale +++ :
 - $PaCO_2 \cong 15$ mmHg.
 - $[HCO_3^-] \cong 8$ mmol/l.

F/ Diagnostic étiologique d'une acidose

- On peut décrire l'égalité des charges ioniques positives et négatives :
 - $[Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [HPO_4^-] + [protéines] + [anions organiques] + [SO_4^{2-}]$.
- Seuls sont dosés Na^+ et K^+ parmi les cations et HCO_3^- et Cl^- parmi les anions :
 - $(K^+) + (Na^+) + (IC^+) = (Cl^-) + (HCO_3^-) + (IA^-)$:
 - * IC^+ = indosés cationiques
 - * IA^- : indosés anioniques.
- On définit le trou anionique TA :
 - = $(IA^-) - (IC^+)$
 - = $(Na^+) + (K^+) - [(Cl^-) + (HCO_3^-)]$
 - = 16 ± 4 mEq/l dans les conditions physiologiques.

1. Acidose métabolique avec trou anionique élevé et normochlorémie

- Dans ce cas, l'élévation du TA est due à une consommation de HCO_3^- par le tamponnement des protons.
- Les causes d'acidoses métaboliques avec TA augmenté figurent dans le tableau II.
- Les principales sont : l'acidocétose, l'acidose lactique, l'insuffisance rénale, trois intoxications (salicylate, méthanol, éthylène glycol).

2. Acidose métabolique avec TA normal et hyperchlorémie

- Cette situation se rencontre :
 - Soit en cas de perte de bicarbonate d'origine digestive ou rénale.
 - Soit en cas d'addition nette d'HCl.
- Dans le premier cas, de loin le plus fréquent, la réabsorption rénale de chlore (Cl^-) est accrue et « remplace » le HCO_3^- perdu.
- Dans le second cas, la disparition de HCO_3^- extra-cellulaire par le tamponnement des protons s'accompagne d'un transfert équimolaire de chlore.

G/ Traitement

1. Moyens : alcalinisants

a) Le plus utilisé est le bicarbonate de sodium

- *Per os* : comprimés à 0,5 g ; eau de Vichy : 4 g/l.
- Intraveineuse : solution isotonique 14 g/l ; solutions hypertoniques à 20, 42 et 84 g/l.
- 1 g de NaHCO_3 apporte 12 mmoles de HCO_3^- et 12 mmoles de Na^+ .

b) Les autres sont beaucoup moins utilisés

- Lactate de Na^+ : 1 g = 9 mmoles, converti en HCO_3^- par le foie.
- Citrate de Na^+ : 1 g = 12 mmoles, *per os*.
- THAM ou TRIS : accepteur d' H^+ qui régénère le tampon HCO_3^- : $\text{THAM} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{THAM-H}^+ + \text{HCO}_3^-$. La voie orale évite la surcharge en Na^+ du NaHCO_3 car le THAM n'est pas résorbé, et séquestre les H^+ dans le tube digestif.

Tableau II : Diagnostic différentiel des acidoses métaboliques

Trou anionique élevé et normochlorémie	Trou anionique normal et hyperchlorémie
<ul style="list-style-type: none"> ● Synthèse acide : <ul style="list-style-type: none"> - Acidose lactique (<i>cf. tableau III</i>) - Acidocétose : <ul style="list-style-type: none"> * diabétique ; * alcoolique ; * de jeune. ● Intoxications : <ul style="list-style-type: none"> - Salicylés. - Méthanol. - Éthylène glycol. - Paraldéhyde, toluène. ● Insuffisance rénale sévère (DFG < 20 ml/min). ● Rhabdomyolyse. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perte digestive de bicarbonates : <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée. - Fistule digestive. - Urétérosigmoïdostomie. - Anse iléale exclue. - Résines échangeuses d'anions. - Ingestion de MgCl_2 ou de CaCl_2. ● Perte rénale de bicarbonates : <ul style="list-style-type: none"> - Acétazolamide. - Acidose tubulaire proximale (<i>cf. tableau IV</i>). ● Altération de la sécrétion rénale de protons : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale. - Acidose tubulaire distale (<i>cf. tableau V</i>). ● Autres : <ul style="list-style-type: none"> - Alimentation parentérale. - Suite d'acidocétose. - Acidose de dilution.

Tableau III : Classification des acidoses lactiques	
Type A : hypoxie tissulaire	Type B : anomalie métabolique cellulaire
<ul style="list-style-type: none"> ● Diminution d'apport d'oxygène : <ul style="list-style-type: none"> * Choc circulatoire cardiogénique ou non. * Hypoxémie sévère. * Intoxication au CO. * Intoxication au cyanure. ● Forte demande tissulaire en O₂ : <ul style="list-style-type: none"> * État de mal convulsif. * Effort intense et prolongé. * Frissons en hypothermie. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumeurs de forte masse. ● Diabète non contrôlé. ● Toxiques : <ul style="list-style-type: none"> - Éthanol - Méthanol - Éthylène glycol - Salicylates - Phenformine ● Phéochromocytome. ● Insuffisance hépatique. ● Alcalose respiratoire aiguë. ● Thésaurismose du glycogène de type I.

Tableau IV : Causes principales d'acidoses tubulaires proximales (type 2)
<ul style="list-style-type: none"> ● Caractéristiques : Baisse de la réabsorption proximale de bicarbonate, pH urinaire acide. ● Héritaires. ● Syndrome de Fanconi : associe de manière variable amino-acidurie, phosphaturie, glycosurie. ● Myélome à chaînes légères : cause la plus fréquente chez l'adulte. ● Cystinose chez l'enfant. ● Chimiothérapie par ifosfamide. ● Acétazolamide. ● Streptozotocine.

Tableau V : Causes principales d'acidose tubulaire distale (type 1)
<ul style="list-style-type: none"> ● Altération de la sécrétion de protons par le tube distal et/ou de la capacité à abaisser le PH urinaire. pH urinaire toujours > 5,5. S'accompagne classiquement d'une hypercalciurie et d'une hypocitraturie. ● Héritaire ou sporadique. ● Maladies auto-immunes avec hypergammaglobulinémie : <ul style="list-style-type: none"> - Lupus érythémateux disséminé. - Syndrome de Sjögren. - Cirrhose biliaire primitive. ● Cirrhose hépatique. ● Néphrocalcinose. ● Intoxication par le toluène.

2. Indications

a) Acidose sévère – traitement parentéral

- Perfusion en IV de NaHCO_3 : 500 à 1 000 mmoles hypertoniques (solution hypertonique à passer sur VVC).
- En cas d'acidose lactique massive ou de risque de surcharge hydrosodée extra-cellulaire grave : épuration extra-rénale.
- Associer correction des désordres hydroélectrolytiques d'accompagnement, notamment le K^+ .

b) Acidose modérée ou chronique – voie orale

- Comprimés de NaHCO_3 , eau de Vichy, ou citrates : 3 à 6 g/j de NaHCO_3^- .
- Ne pas chercher à normaliser les HCO_3^- dans les acidoses chroniques : les maintenir à 20 mmol/l.

c) Cas particuliers

- Acidose proximale : diurétique qui diminue le volume extra-cellulaire et stimule ainsi la réabsorption des HCO_3^- .
- Défaut de l'ammonio-urogenèse : stimulation de celle-ci par la 9-alpha-fluoro-hydrocortisone.

d) Les principaux écueils à éviter

- La surcharge sodée.
- L'alcalose.

3. Traitement étiologique

a) Traitement symptomatique

- Alcalinisation :
 - * objectif : éviter les perturbations hémodynamiques de l'acidose qui sont immédiatement dangereuses et aggravent l'acidose. Relever le pH artériel au-dessus de 7,20 (\Leftrightarrow et la $[\text{HCO}_3^-]$ de 8 à 10 mmol/l).
- Oxygénation tissulaire :
 - * ventilation ;
 - * circulation.

b) En situation aiguë

- Administration intraveineuse de bicarbonate de sodium.
- Objectif = ramener la bicarbonatémie vers 14-16 mmol/l et le pH vers 7,25-7,30.
- Règle schématique :
 - * l'apport de bicarbonate est calculé selon la formule suivante :
 - $(14 - (\text{HCO}_3^-)_{\text{observé}} \text{ en mmol/l}) \times (0,5 \times \text{poids corporel en kg})$.
- En perfusion continue sur quelques dizaines de minutes plutôt qu'en bolus, sauf extrême urgence (arrêt circulatoire).
- Évolution clinique, gazométrique et ionique environ 30 minutes après la fin de la perfusion.

ACIDOSES RESPIRATOIRES

- Les acidoses respiratoires se définissent comme les états où le pH plasmatique est abaissé du fait d'une hypercapnie. Toutefois, les hypercapnies chroniques sont en règle parfaitement compensées par une réabsorption rénale accrue des bicarbonates (HCO_3^-), et le pH plasmatique reste dans les limites de la normale. On parle alors d'acidose respiratoire sans acidémie.

A/ Étiologie

- Elles correspondent aux causes des syndromes d'hypoventilation. En outre, une hypoventilation alvéolaire peut résulter, chez un malade intubé et ventilé, d'une ventilation insuffisante.

B/ Physiopathologie

1. Réponses physiologiques à l'acidose respiratoire

a) En situation aiguë

- Le type est la décompensation aiguë de l'insuffisance respiratoire chronique : la compensation métabolique est faible, car elle est seulement assurée par les systèmes tampons intracellulaires dont l'action permet de régénérer des HCO_3^- .

b) En situation chronique

- Le type est l'insuffisance respiratoire chronique en phase compensée, le rein accroît la réabsorption proximale de HCO_3^- (élévation du seuil apparent) et peut réaliser une compensation presque parfaite.

2. Anomalies de la réponse métabolique

- Il s'agit surtout des situations aiguës qui peuvent comporter des perturbations hémodynamiques, un collapsus, un état de choc. Dans ce cas, une hyperlactacidémie est responsable d'une acidose mixte, soit apparente, soit reconnue seulement par l'analyse des intervalles de confiance des relations pH-pCO_2 ou $\text{HCO}_3^- \text{-pCO}_2$.

3. Autres conséquences de l'hypercapnie

- Il est souvent difficile de faire la part de ce qui revient à l'hypercapnie de ce qui est lié à l'hypoxémie associée.

a) Conséquences hémodynamiques

- Vasodilatation périphérique, cutanée, splanchnique et cérébrale.
- Pression artérielle élevée mais pouvant s'effondrer à tout moment, notamment lors de la reventilation.

b) Encéphalopathie hypercapnique

c) Réponses rénales à l'hypercapnie

- Dans les urines, on trouve :
 - * en situation aiguë : un pH acide (inférieur ou égal à 5) ; des urines riches en NH_4^+ et acidité titrable ; pas de HCO_3^- ;
 - * en situation chronique : un pH urinaire modérément acide (6-6,5) ; une excrétion accrue de NH_4^+ ; présence fréquente de HCO_3^- .

C/ Diagnostic

1. Mesure du pH et de la PCO₂ du sang artériel

- PaCO₂ > 45 mmHg.
- HCO₃⁻ > 26 mmol/l.
- pH normal = compensé.
- pH < 7,38 = non compensé.
- Pratiquée :
 - Devant une détresse respiratoire aiguë.
 - Au cours du bilan d'une neuro- ou myopathie.
 - Devant une dyspnée d'exercice.
 - Au cours du bilan d'une broncho-pneumopathie restrictive ou obstructive.
 - Devant un syndrome d'apnées du sommeil.

2. Signes cliniques

- Il n'existe aucun signe spécifique d'hypoventilation alvéolaire ; les signes de l'hypoxémie et de l'hypercapnie sont intriqués ; toutefois, on rattache à l'hypercapnie :
 - Une HTA, surtout dans les formes graves.
 - Une vasodilatation cutanée avec érythème de la face et des mains, hypersudation ; la cyanose est liée à l'hypoxémie.
 - Les signes de l'encéphalopathie : d'abord céphalée, anxiété, agitation, hallucinations auditives ou visuelles, puis syndrome confusionnel avec astérisis préluant au coma. Une hypertension intracrânienne directement liée à l'hypercapnie peut survenir.

D/ Causes

1. Origine centrale

- Coma.
- Intoxication par des sédatifs ou hypnotiques.
- Apnée du sommeil.

2. Troubles neuromusculaires

- Guillain-Barré.
- Myasthénie.
- Poliomyélite.

3. Bronchopneumopathie

- Asthme grave.
- Insuffisance respiratoire restrictive ou obstructive.

E/ Traitement

1. En phase aiguë

a) Lutter contre l'hypoventilation alvéolaire par :

- La kinésithérapie, la lutte contre l'encombrement bronchique.
- L'arrêt d'éventuels traitements psychotropes, déprimant l'activité des centres respiratoires.
- L'oxygénothérapie au débit maximal qui n'aggrave pas l'hypercapnie.
- Analeptiques respiratoires.

b) Si ces mesures sont insuffisantes, ventilation non invasive au masque, voire intubation et ventilation artificielle

c) Cas particulier

- En réanimation, chez les malades ventilés, l'hypercapnie persistante ou aggravée doit faire rechercher un encombrement (aspirations), d'autres causes de désadaptation (fièvre, choc, douleurs), une fuite sur le circuit. Sinon, augmenter la ventilation en agissant, si possible, sur le volume courant.

2. En phase chronique

- C'est le traitement de l'affection causale ; exemples : myasthénie, épanchements pleuraux et pachypleurites, asthme.

ALCALOSES MÉTABOLIQUES

- L'alcalose métabolique est définie par l'association d'un pH supérieur à 7,42 et d'un taux de bicarbonates plasmatiques supérieur à 27 mmol/l.
- Il existe une compensation respiratoire avec élévation de la PaCO₂ selon la formule :
 - PaCO₂ = 0,7 HCO₃⁻ + 20. Si la PaCO₂ dépasse 60 mmHg, une acidose gazeuse est associée.
 - La PaO₂ diminue proportionnellement à l'hypoventilation alvéolaire.

A/ Physiopathologie**1. Perte acide par voie digestive**

- Déperdition en acide chlorhydrique (HCl) par vomissements ou aspirations digestives.
- Tumeurs villosités du côlon ou du rectum (alcalose par perte potassique).

2. Pertes acides par voie urinaire**a) Alcalose due à une perte digestive d'HCl**

- Elle provoque un phénomène d'entretien au niveau rénal. En effet, la réabsorption rénale du sodium ne s'effectue pas dans le tube contourné proximal, mais par hyperaldostérionisme secondaire dans le tube contourné distal où s'effectue un échange accru entre Na⁺ et H⁺/K⁺ avec « auto-entretien » de l'alcalose.

b) Traitement diurétique par thiazidiques et diurétiques de l'anse de Henlé

- Il aboutit également à une perte de chlore et à une perte de H⁺ et de K⁺ accrue au niveau du tube contourné distal du fait d'une réabsorption de Na⁺ exagérée à ce niveau.

c) Traitement par pénicilline – carbénicilline – fosfomycine

- Physiopathologie proche par apport de sels de sodium dont l'anion est peu métabolisable.

d) Maladie des laxatifs

- L'hypochlorémie chronique engendre un hyperaldostérionisme secondaire responsable d'alcalose métabolique (comme dans toutes les hypochlorémies chroniques).

e) Augmentation de réabsorption du sodium dans le tube contourné distal

- Dans les hypercortisolismes (Cushing), les hyperaldostérionismes (syndrome de Conn ou de Bartter), l'apport de substances à effet minéralo-corticoïde (glycyrrhizine, carbénoxolone).

3. Surcharges alcalines**a) Apport excessif de bicarbonates ou de ses précurseurs**

- Lactate, acétate, citrate de sodium (sang conservé) ou de sirop de Tham.

b) Mobilisation des tampons squelettiques

- Elle s'observe dans les résorptions osseuses accrues – l'hypercalcémie pouvant induire également une fuite urinaire d'acides.

4. Alcalose de reventilation

- La correction de la PCO_2 des hypercapniques chroniques, au cours de la ventilation assistée, est associée à une correction plus lente du taux de HCO_3 avec alcalose.

B/ Diagnostic**1. Clinique**

- La symptomatologie est variable.

a) Hypoventilation alvéolaire compensatrice**b) Signes musculaires (crampes, torsades pointes...)**

- Liés à une hypokaliémie profonde.

c) Crise de tétanie en cas de $pH > 7,60$ **d) Troubles de conscience si $pH > 7,60$** **2. Diagnostic biologique****a) Troubles acido-basiques**

- $pH > 7,43$.
- Bicarbonates supérieurs à 25 mmol/l.
- Hypercapnie témoignant de la compensation ventilatoire.
- Hypoxémie proportionnelle à l'hypoventilation alvéolaire.

b) Troubles ioniques sanguins

- Hypochlorémie quasi constante.
- Hypokaliémie fréquente (peut être inférieure à 1 mmol/l en cas de causes surrénaliennes) :
 - * par transfert du potassium du secteur extracellulaire vers les cellules ;
 - * par hyperkaliurie.
- Hémococoncentration : hyperprotidémie et hémocrite élevé en cas de déshydratation extracellulaire associée. Insuffisance rénale fonctionnelle fréquente.
- Natrémie variable suivant qu'il existe une déshydratation extracellulaire ou globale (QS).
- Baisse de la calcémie totale et du calcium ionisé.
- Trou anionique augmenté dans les alcaloses métaboliques avec hémococoncentration (augmentation de la concentration d'albumine et augmentation des charges négatives des protéines du fait de l'alcalose).

c) Troubles ioniques urinaires

- Une chlorurie élevée permet d'éliminer une cause gastrique et d'envisager une prise de diurétiques.
- Une chlorurie basse permet d'éliminer les causes surrénaliennes primitives.
- Le pH urinaire des urines fraîchement émises :
 - * acide dans les alcaloses gastriques ;
 - * alcalin dans les alcaloses métaboliques par surcharge ou les hypercorticismes primaires.

C/ Traitement

1. Traitement étiologique

- Il est essentiel :
 - Arrêt des aspirations digestives ou administration d'antisécrétoires gastriques H2 permettant de limiter la perte en suc gastrique.
 - Arrêt des diurétiques thiazidiques ou choix d'épargneurs de potassium ou de l'acétazolamide.

2. Traitement symptomatique

a) Traitement du déficit chloré et de la déshydratation

- Il se fera par l'apport de chlorure de potassium car l'hypokaliémie est quasi constante.
- Le chlorure de sodium est indiqué en cas de déshydratation extra-cellulaire.

b) Diurétiques épargneurs de potassium

- Lors de tumeurs surrénaliennes en attente de traitement chirurgical.

c) Acidification plasmatique

- Indication exceptionnelle, en cas d'alcalose extrême avec $\text{pH} > 7,60$, bicarbonatémie $> 60 \text{ mmol/l}$.
- S'effectue par perfusion d'acide chlorhydrique dilué ou per os précurseur : chlorhydrate d'arginine ou chlorhydrate d'ammonium (NH_4Cl).

d) Acétazolamide : Diamox

- Utilisé en cas d'alcalose métabolique compliquant une hypercapnie chronique ou après cures diurétiques. La posologie usuelle est de 0,5 à 0,75 g/24 h durant deux à trois jours avec une recharge en chlorure de potassium indispensable.

e) Inhibiteurs des prostaglandines

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Indocid : 100 à 200 mg/jour) sont utilisés dans le syndrome de Bartter.
- Il est souvent nécessaire de corriger une déshydratation extra-cellulaire par un apport d'eau et de sodium, notamment lors de pertes digestives.

ALCALOSES RESPIRATOIRES

- $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$.
- $\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mmol/l}$.
- $\text{pH} > 7,42$.

A/ Physiopathologie

- Consécutives à une hypocapnie qui induit une augmentation du pH et secondairement une baisse des HCO_3^- .
- Elles traduisent une hyperventilation alvéolaire par élimination de CO_2 supérieure à sa production.
- Anomalie très fréquemment retrouvée en réanimation.

B/ Étiologie

1. Origine centrale

a) Anxiété, fièvre, douleur

b) Séquelle d'anoxie, accident vasculaire du tronc cérébral

c) Traumatisme, tumeur, rhombencéphalite

2. Hypoxémie aiguë

- Elle induit une hyperventilation réflexe par mise en jeu de chémorécepteurs aortiques et carotidiens lorsque la PaO₂ est inférieure à 70 mmHg (9,3 KPa).
- Si elle est prolongée, elle peut induire une fatigue des muscles inspiratoires avec hypercapnie secondaire (acidose gazeuse) et/ou souffrance cellulaire avec acidose métabolique.
- Pneumopathie aiguë.

a) Hypoxémie d'altitude

b) Shunt pulmonaire, anomalies de diffusion

c) Troubles du rapport ventilation-perfusion (embolies)

d) Diminution de la compliance (fibrose, œdème)

e) Diminution de l'ampliation thoracique (ascite)

3. Médicaments – désordres hormonaux

a) Salicylés

b) Hyperthyroïdie

c) Progestérone

d) Grossesse

4. État de choc – septicémie

5. Ventilation mécanique

- Lors du traitement des comas toxiques ou au début de l'assistance respiratoire des broncho-pneumopathies chroniques obstructives décompensées.
- En cas d'œdème cérébral, l'hyperventilation mécanique peut être utile en diminuant le débit cérébral (vasoconstriction) par le biais de l'hypocapnie, ce qui abaisse la pression intracrânienne.

C/ Diagnostic

1. Clinique

- Céphalées, confusion, syncope, convulsions.
- Nausées, vomissements.
- Acroparesthésies, tétanie, crampes.
- Réflexes ostéo-tendineux vifs.
- Tachycardie, douleurs thoraciques.
- Spasmes coronariens.
- Arythmies ventriculaires.

2. Biologique

- PaCO₂ diminuée, entre 25 et 30 mmHg le plus souvent, jusqu'à 10-15 mmHg.
- Les bicarbonates plasmatiques sont abaissés.

- Si l'alcalose persiste plus de 6 heures, il existe une compensation rénale qui augmente l'excrétion des ions HCO_3^- en diminuant l'excrétion d'ammonium et d'acidité titrable.
- Le pH est compris entre 7,5 et 7,65.
- La PaO_2 est augmentée.
- La kaliémie est souvent abaissée.
- La chlorémie augmente pour compenser la baisse de HCO_3^- .
- Une hypophosphorémie est fréquente.
- Le trou anionique reste normal.

D/ Traitement

1. Étiologique

- Il est essentiel :
 - Traitement d'un état de choc.
 - Oxygénothérapie en cas d'hypoxémie sévère.
 - Arrêt des médicaments.
 - Traitement d'une hyperthyroïdie...

2. Symptomatique

- Inutile dans les conditions habituelles, car l'alcalose est généralement bien tolérée.
- En cas de complications viscérales, très rarement (tachycardie ventriculaire, convulsions) il faut mettre en route une oxygénation avec traitement sédatif, voire curarisation, qui normalise rapidement la PaCO_2 et le pH.

POINTS FORTS

- Les signes cliniques sont souvent pauvres sauf en situation grave.
- Le diagnostic positif d'un trouble de l'équilibre acido-basique repose sur l'analyse de la gazométrie artérielle.
- Devant une acidose métabolique, le calcul du trou anionique est indispensable dans la démarche diagnostique.
- Le traitement des troubles de l'équilibre acido-basique est fondamentalement étiologique.
- La correction des troubles métaboliques associés (dyskaliémie) est souvent nécessaire.
- Une surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire et de l'état hémodynamique est nécessaire pour suivre l'évolution du trouble.

DÉSHYDRATATIONS EXTRA-CELLULAIRES

- Les déshydratations extra-cellulaires (DEC) consistent en une diminution du volume de l'eau extra-cellulaire et sont en rapport avec une diminution du capital sodé de l'organisme (perte de sel et d'eau isotonique au plasma). Leur retentissement pluriviscéral, et en particulier hémodynamique et rénal, en fait une urgence thérapeutique.

A/ Causes

1. Pertes extra-rénales de sodium

- La réponse du rein est adaptée : natriurèse effondrée, < 10 mmol/24 heures, avec $\text{Na/K} < 1$, témoignant de l'hyperaldostérone secondaire.

a) Pertes digestives

- Vomissements abondants et aspiration gastro-duodénale non ou insuffisamment compensée : alcalose associée.
- Diarrhées abondantes : acidose hyperchlorémique associée.
- « 3^e secteur » séquestré au cours des occlusions intestinales ou des pancréatites.
- Fistules digestives.

b) Pertes cutanées

- Hypersudations majeures (fièvre élevée prolongée, coup de chaleur).
- Mucoviscidose (teneur très élevée en Na^+ de la sueur).

2. Pertes rénales

- La réponse du rein est inappropriée : natriurèse > 20 mmol/24 h.

a) Insuffisance surrénale aiguë (ISA)**b) Néphropathies chroniques**

- « Avec pertes de sel » et soumises indûment à un régime sans sel :
 - * certaines néphropathies interstitielles chroniques.
 - * certaines polykystoses rénales.

c) Syndrome de levée d'obstacle des uropathies obstructives ou de reprise de la diurèse des tubulopathies aiguës oligo-anuriques.

- Il doit être prévenu et/ou traité par l'apport hydroélectrolytique IV, adapté aux pertes.

d) Diurèses osmotiques pathologiques (hyperglycémies majeures) ou thérapeutiques (Mannitol)**e) Surdosage en diurétique**

- Il est la cause la plus fréquente de DEC d'origine rénale chez l'adulte.

3. Cas particulier

- Les pertes sodées par épuration extra-rénale incorrecte (hémodialyse avec ultrafiltration excessive, dialyse péritonéale avec liquide trop hypertonique).

B/ Physiopathologie**1. Rappel physiologique****a) Le compartiment extra-cellulaire (EC)**

- Il représente 1/3 de l'eau totale, soit 20 % du poids corporel. Il est caractérisé par sa forte teneur en Na^+ (140 mmol/l), en Cl^- (100 mmol/l), et à un moindre degré en HCO_3^- (25 mmol/l) et sa faible concentration en K^+ (4 mmol/l).

b) Son volume

- Il est étroitement dépendant du capital sodé de l'organisme situé essentiellement dans le compartiment EC. Toute diminution de celui-ci entraîne une DEC (1 litre pour 140 millimoles de Na^+) ; inversement toute augmentation de celui-ci entraîne hyperhydratation extra-cellulaire (HEC).

2. Méthodes d'exploration

a) De manière précise

- Par dilution d'un indicateur EC : inuline ou sulfate radiomarqués.
- La fraction plasmatique du volume extra-cellulaire peut être appréciée par la mesure de l'espace de diffusion de l'albumine ou des hématies radiomarquées.

b) De manière moins précise

- Mais très simple, par étude de la concentration des globules rouges (hématocrite) et des protides (protidémie). Cependant il existe des causes d'erreur :
 - * quand les variations des sous-secteurs plasmatique et interstitiel se font en sens inverse ;
 - * quand la masse des globules rouges ou des protides ne peut pas être supposée constante : anémies, déperditions protéiques.
- Mesure de la pression veineuse centrale (normalement comprise entre 2 et 8 cm d'eau) qui dépend du volume sanguin et de la fonction ventriculaire droite essentiellement.
- Mesure de la pression capillaire pulmonaire au moyen d'une sonde à ballonnet momentanément bloquée dans une artériole pulmonaire. Cette pression (PCP) dépend de la volémie sanguine et de la fonction ventriculaire gauche.

3. Mécanisme des DEC

- Les DEC correspondent à une diminution du capital sodé qui peut correspondre à une perte rénale ou extra-rénale de Na⁺.

a) En cas de perte extra-rénale (digestive)

- L'hyperaldostéronisme secondaire à la perte sodée est « efficace » sur le rein et entraîne une réabsorption distale accrue de Na⁺. Résultat, la natriurèse est basse, inférieure à 10 mmol/24 h, et le rapport Na/K dans les urines est < 1 ; la fraction de sodium excrétée est inférieure à 1 %.

b) En cas de perte rénale

- L'hyperaldostéronisme secondaire est inefficace ; la natriurèse est élevée > 20 mmol/24 heures, inappropriée à la déplétion sodée et le rapport Na/K urinaire est > 1.

C/ Diagnostic

- Il est aisé devant l'association de signes cliniques et biologiques.

1. Signes cliniques

a) Hypotension artérielle, avec tachycardie

- Les veines périphériques et jugulaires plates traduisant l'hypovolémie (PVC = 0 cm H₂O) pouvant entraîner un collapsus. La gravité des DEC tient aux conséquences hémodynamiques (ischémie cérébrale, myocardique, rénale, voire mésentérique), surtout aux âges extrêmes de la vie (troubles de conscience). Il faut systématiquement rechercher l'existence d'une hypotension artérielle orthostatique + + +.

b) Pli cutané

- Il est net sur la paroi abdominale, la région sous-claviculaire, la face interne des cuisses.

c) Hypotonie des globes oculaires

- Ils sont enfoncés dans les orbites (ce signe a peu de valeur chez le tout-petit, le vieillard, le sujet dénutri).

d) Perte de poids

- Elle est modérée, étant donné le volume relativement limité du secteur extra-cellulaire.

e) La soif

- Elle ne s'observe qu'en cas d'hypovolémie nette et aiguë.

2. Signes biologiques**a) La natrémie**

- Elle est normale.

b) L'hématocrite et la protidémie ***

- Ils sont typiquement élevés par hémococoncentration. L'intérêt de ces dosages est surtout comparatif, d'un jour à l'autre, chez un même patient.

c) Une alcalose métabolique

- Dite de contraction (par diminution de l'espace de distribution du bicarbonate et hyperaldostéronisme secondaire) ; peut s'observer surtout en cas de déplétion potassique associée.

d) Le retentissement rénal est une insuffisance rénale fonctionnelle qui comporte :

Une oligurie à urines concentrées, avec protéinurie nulle ou minime, sans leucocyturie, ni hématurie (tableau I).

- Une élévation de l'urée sanguine, et une élévation moindre de la créatininémie.
- $Fe\ Na < 1\ %$ ($[NA]_{urinaire}/[Na]_{plasmatique} \times ([créatinine]_{plasmatique}/[créatinine]_{urinaire})$).
- Une réversibilité après correction de la DEC.

e) La natriurèse et le rapport Na/K dans les urines

- Ils dépendent du mécanisme rénal ou extra-rénal de la DEC.

D/ Traitement**1. Apport hydrosodé isotonique**

- Équivalent de la perte de poids.
- Par voie orale (en l'absence de signes de gravité ou de vomissements) ou parentérale par du soluté salé isotonique (9 g/l, 1 litre par kg perdu) ou du bicarbonaté isotonique (14 g/l) en cas d'acidose associée. Il faut apporter 150 à 300 millimoles dans les premières 24 heures et au moins 100 millimoles dans les 12 premières heures.
- 50 % du déficit sera compensé dans les 6 premières heures.
- La quantité à perfuser doit être adaptée en fonction de la tolérance myocardique.

2. En cas d'hypovolémie mal tolérée

- On commencera par des solutés de remplissage vasculaire en une demi-heure ou une heure pour rétablir rapidement une hémodynamique correcte. La rapidité de la correction sera fonction du tableau clinique initial et de la tolérance cardiaque avec, au besoin, surveillance de la PVC, voire monitoring hémodynamique par sonde de Swan-Ganz.

3. Le traitement de la cause de la DEC

- Doit être systématiquement entrepris.
- Corticoïdes en cas d'ISA, compensations des pertes digestives... Nombre de ces DEC sont iatrogènes, correspondant à un défaut de surveillance (diurétiques) et doivent être évitées.

4. Surveillance

- Poids, diurèse.
- Pression artérielle, et fréquence cardiaque.
- Auscultation pulmonaire.
- Régression de l'hémoconcentration et de l'IRF.

POINTS FORTS

- La DEC est liée à une baisse du pool sodé de l'organisme, avec diminution du volume extracellulaire.
- La natrémie est normale.
- Elle est la conséquence d'une perte hydrosodée (digestive, cutanée ou rénale) insuffisamment compensée.
- Une natriurèse élevée est en faveur d'une perte hydrosodée d'origine rénale, alors que, dans les pertes d'origine cutanée ou digestive, il existe une compensation rénale avec baisse de la natriurèse.
- L'hypotension artérielle, la tachycardie, l'existence de pli cutané et la perte de poids sont les signes cliniques évocateurs.
- La recherche d'une hypotension artérielle orthostatique doit être systématique en l'absence d'autre signe de déshydratation cellulaire.
- Les signes biologiques de DEC sont : l'augmentation d'hématocrite et de la protidémie.
- Une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle peut également être présente.
- Le traitement est étiologique et symptomatique avec apport hydrosodé oral ou parentéral en fonction de la gravité du tableau clinique.

DÉSHYDRATATIONS INTRACELLULAIRES

- Les déshydratations intracellulaires (DIC) consistent en une diminution du volume de l'eau intracellulaire, conséquence d'une augmentation primitive de la pression osmotique efficace du secteur extra-cellulaire (EC), entraînant un appel d'eau du compartiment IC vers le compartiment EC.

A/ Causes

- Elles sont fonction de l'état du secteur EC.

1. Déshydratation intracellulaire pure

- Perte d'eau pure non massive (sinon une DEC associée est inévitable).
- Diagnostic positif = hypernatrémie > 145 mmol/l, osmolalité vraie et efficace > 300 mosmol/kg d'eau.

a) Pertes hydriques rénales

- Urines abondantes et hypotoniques, traduisant l'incapacité du rein à concentrer les urines.
- Diabète insipide central :
 - * la sécrétion d'ADH est effondrée ;
 - * les causes sont multiples : idiopathique, AVC, traumatisme crânien, tumeur cérébrale, méningo-encéphalite infectieuse, sarcoïdose, histiocytose. Il est habituellement bien compensé par la soif. On en rapproche une forme fonctionnelle : le freinage de la sécrétion d'ADH par une potomanie chronique.

- Diabète insipide néphrogénique :
 - * les néphrons sont insensibles à l'action de l'ADH. On décrit :
 - une forme familiale à révélation précoce,
 - une forme mineure au cours de la drépanocytose homozygote,
 - les formes acquises : uropathies obstructives, néphropathies interstitielles chroniques, syndrome de Sjögren, hypercalcémie, hypokaliémie chronique, médicaments : lithium, déméclocycline, amphotéricine B.

b) Pertes hydriques extra-rénales (respiratoires)

- Patients intubés ou trachéotomisés, polypnées fébriles ; les urines sont rares et concentrées.

2. Déshydratation intracellulaire + déshydratation extra-cellulaire = déshydratation globale

- Pertes d'eau proportionnellement plus importantes que les pertes associées de Na^+ .

a) Pertes rénales

- Les urines sont abondantes et riches en Na^+ ; il s'agit de diurèses osmotiques.
- Iatrogène :
 - * levée d'obstacle complet, non compensée ;
 - * alimentation parentérale hyperosmolaire ;
 - * perfusions d'urée ou de mannitol dans le but de lutter contre un œdème cérébral.
- Pathologique :
 - * coma hyperosmolaire hyperglycémique ;
 - * hyperazotémie brutale majeure chez l'IRC.

b) Pertes extra-rénales

- Le type est la diarrhée aiguë du nourrisson où s'associent :
 - * pertes digestives d' H_2O et de Na^+ ;
 - * pertes cutanées et respiratoires d' H_2O liées à la fièvre.

3. Déshydratation intracellulaire + hyperhydratation extracellulaire

- Mouvement d'eau du secteur IC vers le secteur EC du fait d'une rétention sodée, plus importante que la rétention hydrique. Cliniquement : œdèmes + hypernatrémie.

a) Restriction hydrique inappropriée chez le sujet œdémateux

b) Apports massifs de Na^+

- Sérum bicarbonaté hypertonique (84 ‰) au cours de ressuscitation cardiaque.
- Lavements salés hypertoniques (postopératoire).
- Noyade en eau de mer.

c) Apports excessifs de mannitol chez l'insuffisant rénal

- Cas particulier où la natrémie est normale ou basse, car l'hyperosmolarité est à mettre sur le compte du mannitol et de l'urée.

B/ Physiopathologie

1. Rappel physiologique

a) Le compartiment intracellulaire (IC)

- Il représente 2/3 de l'eau totale, soit 40 % du poids corporel. Il est caractérisé par sa richesse en protéines et en potassium et sa pauvreté en sodium.

b) Son volume

- Il dépend de l'osmolalité efficace du secteur IC qui est, en état stationnaire, égale à celle du secteur EC (normalement 300 mosm/l). Des mouvements d'eau de part et d'autre de la membrane cellulaire se produisent lorsqu'il existe une différence d'osmolalité efficace entre les secteurs IC et EC.
- Fait essentiel : la perturbation initiale intéresse toujours le secteur EC.

2. Méthodes d'exploration**a) Idéalement**

- La mesure de l'osmolalité plasmatique, égale en état stationnaire à celle du secteur IC ; une hypo-osmolalité est synonyme d'hyperhydratation IC (HIC), une hyperosmolalité est synonyme de déshydratation IC (DIC).

b) En pratique

- On se contente en général de la natrémie puisqu'elle est le support de près de 90 % de l'osmolalité plasmatique : 140 milliosmoles liées au Na⁺, 140 milliosmoles liées aux anions qui neutralisent le Na⁺, soit 280 milliosmoles par litre d'eau plasmatique.

c) Les « pseudo-hyponatrémies »

- Lorsqu'il existe une hyperlipidémie ou une hyperprotidémie importantes, l'eau plasmatique ne représente qu'une fraction plus faible du volume plasmatique (normalement : 93 %). Il en résulte que la natrémie (rapportée au litre de plasma, ou osmolalité) est plus basse que d'ordinaire alors que l'osmolalité (concentration de Na⁺ rapportée au kg d'eau plasmatique) est normale. Dans ces cas, il n'existe pas de trouble de l'hydratation.

3. Signification des variations de la natrémie

- L'hyponatrémie traduit une hyperhydratation intracellulaire (sauf certaines situations exceptionnelles).
- L'hypernatrémie traduit une déshydratation intracellulaire, quels que soient les mécanismes des variations de la natrémie.

C/ Diagnostic

- Le diagnostic positif est aisé devant l'association de signes cliniques à une hypernatrémie.
- Le diagnostic étiologique repose sur la mesure de la diurèse, sur la comparaison des osmolalités urinaire et plasmatique et enfin sur le dosage plasmatique de l'hormone antidiurétique en fonction du contexte.

1. La soif

- Impérieuse... mais non satisfaite, donc situations particulières :
 - Nouveau-nés, nourrisson.
 - Obnubilation, coma, confusion que la DIC peut elle-même entretenir.
 - Phase postopératoire (diabète insipide).

2. Sécheresse des muqueuses

- En particulier de la face inférieure de la langue et du sillon linguo-maxillaire.

3. Chute du poids

- Parallèle à la gravité de la DIC.

4. Fièvre, polypnée

- Surtout chez l'enfant.

5. Symptômes neuropsychiques (surtout chez l'enfant)

- Torpeur/agitation, réflexes ostéo-tendineux vifs, signe de Babinski bilatéral ; risque de convulsions au-dessus de 165 mmol/l.
- De plus, il existe un risque d'hématomes intra-cérébraux et sous-duraux, ainsi que des thromboses des vaisseaux cérébraux, plus rarement des paralysies périphériques mixtes, neurogènes et myogènes, à expression motrice pure, concernant les 4 membres où elles prédominent aux racines. Contrairement aux lésions focalisées précédentes, les paralysies périphériques répondent très vite à la correction de la DIC.

D/ Traitement

- Il est d'abord préventif : apports d'eau suffisants aux nouveau-nés et nourrissons, aux malades inconscients, aux vieillards.

1. Déshydratation intracellulaire proprement dite : apport « d'eau pure »

a) Traitement symptomatique

- Eau de boisson si c'est possible : ad libitum ou ≥ 3 l/j, éventuellement par sonde naso-gastrique.
- Perfusion IV ou sous-cutanée (en 2^e intention) : glucosé à 5 % ou 2,5 % (diabète) dont le débit est adapté aux résultats cliniques et biologiques (natrémie) obtenus les premières heures ; il faut éviter une correction trop rapide, en raison d'un risque d'œdème cérébral.
- En sus de la compensation des pertes, le volume d'eau à administrer est calculé :
 - * 3 litres = (poids corporel \times 0,6) [1 - natrémie observée/140] ;
 - * la moitié est perfusée en 8 heures, le reste est à apporter plus progressivement sur 36-48 h.

b) Traitement étiologique

- DDAVP ou minirin 1 à 2 μ g IV en cas de diabète neurogénique.
- Indométacine en cas de diabète insipide néphrogénique héréditaire.
- Correction d'une hypercalcémie, d'une hypokaliémie.

2. Déshydratation intracellulaire + déshydratation extra-cellulaire

- Apport d'eau et de sodium, la priorité étant à la correction de l'hypovolémie.
- Perfusion IV de soluté salé isotonique 9 ‰ (de toute façon, hypotonique au plasma dans ce contexte !).

3. Déshydratation intracellulaire + hyperhydratation extra-cellulaire

- Apport d'eau (qui augmente par entraînement l'élimination sodée), le plus souvent suffisant, y compris par voie orale ; dans les formes graves (apports massifs de Na⁺), il y a parfois nécessité d'une épuration extra-rénale.

POINTS FORTS

- La déshydratation intracellulaire est la conséquence d'un déséquilibre du bilan de l'eau.
- Le diagnostic est biologique : hypernatrémie (> 145 mmol/l) et osmolalité plasmatique > 300 mosmol/kg d'eau.
- En l'absence de signe de gravité (trouble neurologique), privilégier l'apport oral d'eau sur l'apport intraveineux d'un soluté hypotonique.
- En cas de déshydratation globale, il faut restaurer une volémie extra-cellulaire normale afin de permettre une régulation rénale optimale du bilan de l'eau.

HYPONATRÉMIE

- On appelle hyponatrémie tout état caractérisé par une natrémie sérique inférieure à 135 mmol/l. Les hyponatrémies résultent d'un déséquilibre entre les pools sodé et hydrique de l'organisme. C'est l'eau totale de l'organisme qui intervient dans cet équilibre, car toute modification de la natrémie entraîne un déplacement d'eau entre le secteur intracellulaire et le secteur extra-cellulaire.
- Elle traduit le plus souvent une hyperhydratation intracellulaire.
- L'osmolalité plasmatique est basse < 280 mOsm/kg d'eau, si l'urée sanguine et la glycémie sont normales et que le patient n'a pas reçu de perfusion de substances osmotiquement actives.

A/ Causes

1. Hyponatrémie de déplétion

- Le pool sodé est diminué. Les pertes sodées sont supérieures aux pertes hydriques. L'eau totale de l'organisme est normale ou faiblement diminuée. On retrouve ici toutes les causes de déshydratation extra-cellulaire, l'hyponatrémie étant liée à l'intervention de la soif, à la sécrétion d'ADH mise en jeu par l'hypovolémie, à une compensation inadéquate des pertes. Il existe une hyperhydratation intracellulaire et une déshydratation extra-cellulaire.
- Les étiologies sont les mêmes que pour les déshydratations extra-cellulaires (voir cette question).

2. Les hyponatrémies de dilution

- Ce sont les plus fréquentes. L'eau totale est franchement augmentée et le pool sodé est normal (hyponatrémie de dilution associant une hyperhydratation intracellulaire et un secteur extra-cellulaire normal) où le pool sodé est augmenté mais à un moindre degré que l'eau totale (hyperhydratation globale associant une hyperhydratation intra- et extra-cellulaire).

a) Hyperhydratation globale

- La rétention hydrique est supérieure à la rétention sodée. Les urines sont rares et concentrées. Elles s'observent au cours des cirrhoses ascitiques, de l'insuffisance cardiaque droite ou globale, des syndromes néphrotiques. Là encore intervient la soif et l'ADH du fait de l'hypovolémie efficace.

b) Hyponatrémie de dilution sans inflation hydrosodée

- Il peut s'agir d'un excès d'apport en eau (potomanie), syndrome de buveur de bière avec fuite sodée associée, perfusion hypotonique ++.
- Sinon il peut s'agir d'une situation d'antidiurèse soit en période postopératoire, au cours de l'insuffisance surrénale, du myxoedème, soit lors du syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH (SIADH ou syndrome de Schwarz Bartter).
- Les causes de SIADH sont multiples :
 - * sécrétion de substances à activité *ADH-like* : cancer du poumon en particulier à petites cellules, du pancréas, du rein, de la prostate, thymome ;
 - * affection du système nerveux central (méningite, tumeurs cérébrales) ;
 - * affections diverses : pneumopathie, syndrome du Guillain-Barré, porphyrie aiguë intermittente, tuberculose, aspergillose ;
 - * médicaments stimulants la sécrétion ou l'action de l'ADH : diurétiques thiazidiques, cyclophosphamide, vincristine, chlorpropamide, carbamazépine, tricyclique, barbiturique, opiacés, clofibrate, ocytocine.

B/ Physiopathologie

- Les troubles de l'hydratation cellulaire proviennent d'une anomalie de bilan de l'eau et de sa répartition dans les secteurs de l'organisme.

1. Régulation du bilan de l'eau

a) L'axe hypothalamo-hypophysaire

- La posthypophyse sécrète l'hormone antidiurétique sous l'effet du stimulus osmotique mais aussi du stimulus volémique lorsque la volémie extra-tissulaire est basse.

b) Les reins

- Par la création d'un gradient osmotique cortico-médullaire qui permet la réabsorption de l'eau urinaire au niveau du canal collecteur par l'action permissive de canaux à eau (aquaporines). La régulation de la densité des aquaporines de type II à la surface apicale des cellules du canal collecteur dépend de l'activation des récepteurs (V2) de l'hormone antidiurétique.
- La capacité rénale d'excrétion d'eau et d'électrolytes s'étend de 60 à 1 200 mosmol/kg d'eau chez l'adulte normal.
- Pour un ingestat moyen de 900 mosmol/jour, la fonction rénale permet d'excréter :
 - * de 0,75 litre/jour (900 mosmol/1 200 mosmol/kg) ;
 - * à 15 litres/jour (900 mosmol/60 mosmol/kg).
- On voit que la capacité rénale d'équilibration du bilan de l'eau dépend de son pouvoir de dilution (60 mosmol/kg d'eau normalement) mais aussi de la consommation alimentaire + + +. Ainsi, par exemple, une personne âgée ne consommant que des biscuits et du thé (donc peu de protéines), soit environ 400 mosmol/jour, ne peut excréter que $400/60 = 6,67$ litres d'urine/jour. Par ce régime, cette personne est donc plus exposée au risque d'hyperhydratation cellulaire qu'avec un régime plus riche, car le pouvoir de dilution des urines n'est pas infini.

2. Hyponatrémie avec DEC

- La déshydratation extra-cellulaire conduit à une baisse du volume sanguin circulant et à une réabsorption accrue de Na^+ et d'eau par le tubule proximal.
- La déplétion volumique est aussi un puissant stimulus de la sécrétion d'ADH qui conduit à la rétention rénale d'eau malgré l'hypo-osmolalité plasmatique.
- Enfin, la déplétion volémique est un stimulus de la soif et souvent de la boisson d'eau seule.
- L'hyponatrémie est souvent aggravée en milieu hospitalier par la perfusion excessive de solutions hypotoniques ou ne contenant pas de sels de sodium.
- Les signes cliniques principaux sont ceux de la DEC.

3. Hyponatrémie avec volémie normale

- Dans ce cas, la cause est une dysrégulation de la sécrétion d'ADH inappropriée à l'osmolalité plasmatique et même à l'hypervolémie initiale.
- Les signes sont :
 - Un abaissement de l'urémie et de l'uricémie en raison de l'inhibition de la réabsorption tubulaire de ces deux molécules.
 - Une natriurèse élevée transitoirement, supérieure aux apports sodés le temps de la résorption de l'hypervolémie initiale par inhibition du système rénine-angiotensine. L'osmolalité urinaire est élevée.
 - Absence d'œdèmes, d'hypovolémie, d'insuffisance rénale.
- Cas particulier : hyponatrémie avec volume EC normal et urines abondantes avec osmolalité urinaire basse par ingestion de quantités massives d'eau : potomanie, alcoolique dénutri.

4. Hyponatrémie avec hypervolémie

- À l'exception du cas de l'insuffisance rénale sévère accompagnée d'un trouble de la fonction de dilution des urines, il s'agit de cas où la volémie « efficace » est abaissée. De ce fait, la baisse de la perfusion rénale induit une hyponatrémie dont la physiopathologie est proche des situations de déshydratation extra-cellulaire.

- C'est le cas des situations d'hyperhydratation extracellulaire (états œdémateux : insuffisance cardiaque globale, cirrhose du foie).
- L'osmolalité urinaire est supérieure à l'osmolalité plasmatique, il existe une diminution de la natriurèse.

C/ Diagnostic

- Il est facile devant l'association de signes cliniques inconstants, surtout retrouvés dans les formes sévères ou rapidement constituées, et du signe biologique quasiment pathognomonique qu'est l'hyponatrémie.

1. Signes cliniques

- Les conséquences cliniques sont d'autant plus nettes que l'hyponatrémie s'est installée brusquement en quelques heures ou quelques jours.
- Le tableau clinique est celui d'une intoxication par l'eau.

a) Dégoût de l'eau, nausées, vomissements, anorexie

b) Signes neuropsychiques

- Ils font la gravité des hyponatrémies :
 - * troubles musculaires, troubles centraux avec confusions, délires, somnolence, torpeurs, coma sans signe de localisation, puis convulsions.
- Ces complications mettent en jeu le pronostic vital et sont liées à l'œdème cérébral.

2. Signes biologiques

- Il existe une hyponatrémie. La natriurèse est importante à considérer car supérieure à 20 mmol/l, elle témoigne d'une perte sodée urinaire ou d'une tendance hypervolémique. Inférieure à 20 mmol/l, elle témoigne d'une déplétion sodée d'origine extra-rénale. L'existence d'une hypo-uricémie témoigne d'une expansion infraclinique de la volémie, par exemple dans le SIADH.

3. Diagnostic différentiel

- Éliminer une fausse hyponatrémie.
- L'osmolalité plasmatique peut être normale, malgré une natrémie basse en cas de :
 - Hyperprotidémie.
 - Hyperlipidémie, macromolécule perfusée, hyperglycémie rapidement constituée.

4. Bilan clinicobiologique à réaliser devant une hyponatrémie

- Interrogatoire : prise médicamenteuse.
- Antécédents cardiaque, hépatique, rénal, endocrinien.
- Poids.
- Estimation du volume extra-cellulaire : PA, pli cutané, recherche d'œdèmes.
- Diurèse.
- Osmolalité plasmatique :
 - Calculée = $(Na \times 2) + \text{glycémie}$.
 - Mesurée par méthode cryoscopique utile quand l'hyponatrémie ne reflète pas une hyperhydratation intracellulaire « fausse hyponatrémie ».
- Natriurèse.
- Osmolalité urinaire :
 - Estimée = $\text{urée}_u + (Na^+_u + K^+_u) \times 2$.
- Urée plasmatique et acide urique.

Tableau II : Causes des SIADH

Production accrue d'hormone antidiurétique (HAD)

- Postopératoire
- Affection neurologique :
 - Infection : méningite, encéphalite, abcès.
 - Vasculaire : thrombose, hémorragie méningée, hématome sous-dural.
 - Tumeur primitive ou secondaire.
 - Psychose, *delirium tremens*.
 - Syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, sarcoïdose, section de tige pituitaire, porphyrie aiguë intermittente.
- Affection pulmonaire :
 - Pneumopathie virale, bactérienne, tuberculeuse ou fongique.
 - Insuffisance respiratoire aiguë.
 - Atélectasie, pneumothorax.
- Médicaments ou toxiques :
 - Nicotine.
 - Neuroleptiques : halopéridol (Haldol), fluphénazine (Moditen), thioridazine (Melleril), chlorpromazine (Largactil).
 - Antidépresseurs : imipramine (Tofranil), amitriptyline (Laroxyl, Elavil), fluoxétine (Prozac).
 - Inhibiteurs de la monoamine-oxydase.
 - Carbamazépine (Tégréto).l)
 - Cyclophosphamide (Endoxan) intraveineux, vincristine (Oncovin), vinblastine.
 - Bromocriptine (Parlodel).
- Nausées importantes.
- Idiopathique.

Excès d'HAD exogène

- Desmopressine (Minirin).
- Ocytocine (Syntocinon).

Production ectopique tumorale d'HAD

- Cancer bronchique (petites cellules).
- Pancréas, duodénum, pelvis.
- Leucémie.

Potentialisation de l'HAD

- Chlorpropamide (Diabinèse).
- Colchicine.
- Cyclophosphamide IV.
- Clofibrate (Lipanthyl).
- Carbamazépine (Tégréto).l)
- Oméprazole (Mopral, Zoltum).
- AINS, salicylés.

D/ Traitement

- Il dépend :
 - Du mécanisme de l'hyponatrémie : déplétion ou dilution et donc de l'état du compartiment extra-cellulaire.
 - De la gravité de l'hyponatrémie et notamment de l'existence de signes neuropsychiques.

1. Traitement symptomatique

a) Hyponatrémie avec DEC

- Injection IV de NaCl hypertonique ou isotonique :
 - * par un cathéter, discontinu (en 1 ou 2 heures), ou à la seringue électrique, en surveillant étroitement l'efficacité et l'absence de survenue de signes de surcharge circulatoire (pression veineuse centrale et artérielle, crépitations, taille du cœur). On peut tolérer une élévation de la natrémie de 2 mmol/h jusqu'à un maximum de 12 mmol/24 h ;
 - * dans les hyponatrémies sévères (< 115 mmol/l) avec signes neurologiques : hospitalisation en soin intensif et administration de soluté salé hypertonique. La natrémie doit être surveillée toutes les 4 heures.

b) Hyponatrémie avec HEC

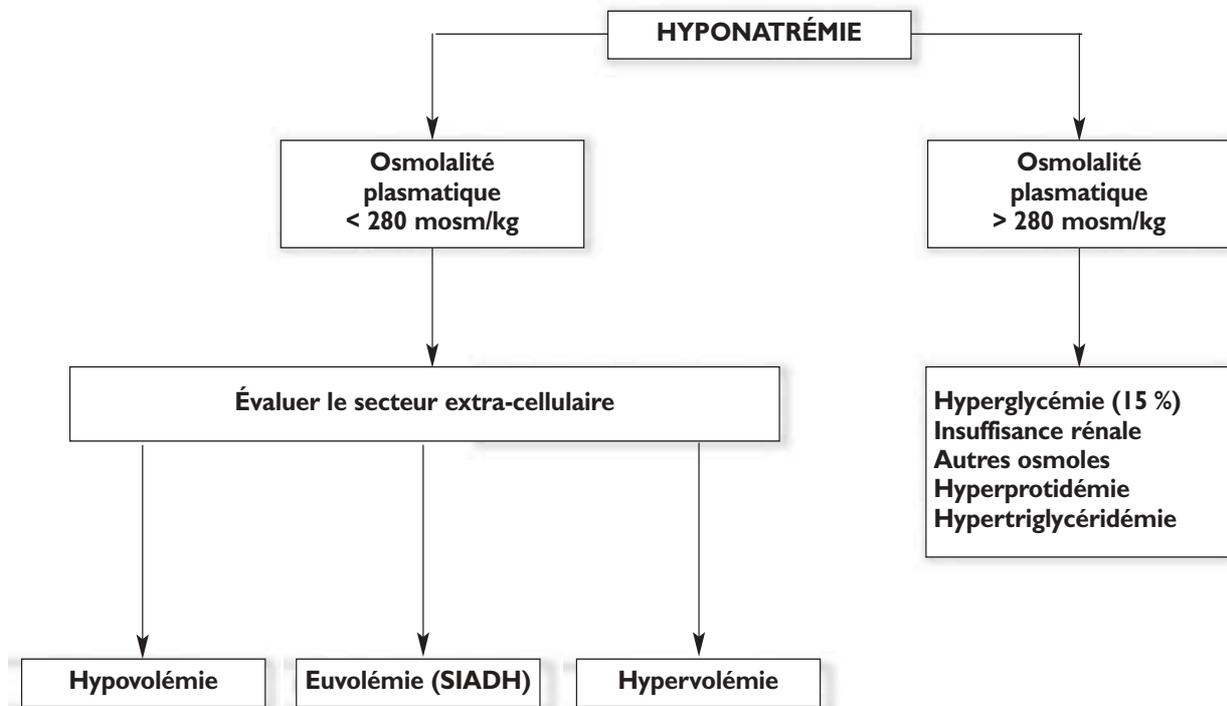
- La restriction hydrique (500 ml) et sodée stricte (2 g NaCl/j) peut suffire.
- Diurétique (furosémide) :
 - * avec ou sans compensation des pertes sodées selon que le volume du secteur extra-cellulaire était normal ou augmenté au départ.
- Épuration extra-rénale d'urgence :
 - * dans les formes sévères avec hyperhydratation globale résistant à la restriction hydrosodée et au furosémide à forte dose.

c) Hyponatrémie isolée avec volume EC normal

- Restriction hydrique : 500 ml/j, apport sodé normal.
- En cas d'hyponatrémie sévère d'installation rapide : ramener en 6-12 heures la natrémie vers 125 mmol/l, par l'administration IV de diurétique de l'anse avec la compensation des seules pertes urinaires de sodium sous la forme de soluté salé hypertonique. À réaliser en soins intensifs avec surveillance de la natrémie, kaliémie et natriurèse.
- En cas d'hyponatrémie chronique non sévère et sans signes neurologiques, ramener la natrémie de façon très progressive vers 130 mmol/l au rythme de 0,5 mmol/l/h.
- La correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique expose au risque de myélinolyse centropontique.
- Les drogues anti-ADH :
 - * elles sont les plus logiques en cas de SIADH, mais leur efficacité est inconstante et non immédiate (traitement de fond : déméthylchlortétracycline [Ledermycine, 600 à 1 200 mg/24 h] surtout dans les formes tumorales) ; carbonate de lithium mais avec risque toxicité rénale, antagonistes des récepteurs V2 de l'ADH en développement.

2. Traitement spécifique

- Les affections responsables d'hyponatrémie peuvent nécessiter des mesures particulières, la plupart des hyponatrémies de déplétion peuvent être prévenues par des apports sodés adaptés aux pertes.
- Traitement d'une insuffisance cardiaque, d'un syndrome néphrotique.
- Arrêt d'un médicament en cause.



POINTS FORTS

- L'hyponatrémie ne reflète habituellement pas un manque de sodium mais un excès d'eau intracellulaire.
- L'hyponatrémie reflète l'hypo-osmolalité plasmatique, car le sodium est le principal contributeur à l'osmolalité extra-cellulaire.
- La découverte d'une hyponatrémie doit conduire à l'évaluation de l'état d'hydratation extra-cellulaire.
- Les signes cliniques dépendent de la rapidité d'installation et de la sévérité de l'hyponatrémie.
- Le traitement est symptomatique et étiologique.
- La correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique expose au risque d'une myélinolyse centropontique.

HYPERKALIÉMIE

A/ Définition

- Concentration plasmatique de potassium > 5,5 mmol/l.
- Trouble hydroélectrolytique grave :
 - Pronostic vital en jeu dès que la kaliémie est > 6,5-7 mmol/l.
 - Seuil abaissé si associé à une hypocalcémie.
- Réaliser un électrocardiogramme dès le diagnostic.
- Éliminer une fausse hyperkaliémie :
 - Hémolyse du sang prélevé : prélèvement sur garrot trop serré ou laissé trop longtemps en place.
 - Hyperleucocytose majeure (> 100 000/mm³) ou thrombocytémie (> 100 000/mm³).
 - Perméabilité membranaire excessive des hématies d'origine familiale.

B/ Retentissement de l'hyperkaliémie

1. Cardiaque

- Modifications de l'ECG diffuses et d'apparition progressive :
 - Augmentation de l'amplitude des ondes T qui deviennent pointues et symétriques.
 - Anomalie de la conduction auriculaire : bloc sino-auriculaire avec disparition de l'onde P, bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er}, 2^e ou 3^e degré.
 - Trouble de conduction intra-ventriculaire : élargissement diffus du complexe QRS.
 - Troubles du rythme ventriculaire : tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et asystolie.
- L'hypoxie, l'acidose, l'hypocalcémie sont des facteurs aggravant des troubles myocardiques.
- Ces troubles myocardiques apparaissent plus rapidement en cas de cardiopathie sous jacente, ou d'hyperkaliémie d'installation brutale.

2. Atteinte neuromusculaire

- Survient à une phase tardive de l'hyperkaliémie :
 - Paresthésie buccale et des extrémités.
 - Paralysie flasque et symétrique : peut être ascendante avec atteinte des muscles respiratoires.
 - Acidose respiratoire.

C/ Causes

- Trois mécanismes peuvent intervenir dans la survenue d'une hyperkaliémie :
 - Déficit d'excrétion rénale de potassium.
 - Transfert du potassium cellulaire vers le milieu extracellulaire.
 - Excès d'apport de potassium.
- L'hyperkaliémie au cours de l'insuffisance rénale est rare puisque l'adaptation de l'excrétion rénale de potassium est préservée jusqu'à un stade avancé de l'IR. L'hyperkaliémie apparaît en cas d'apport excessif de potassium dans l'alimentation ou dans les sels de régime, en cas de traitement par un diurétique épargneur de potassium.
- L'hyperkaliémie dans le diabète sucré est favorisée par l'état de carence insulinique, l'hyperglycémie et l'hyperosmolalité. Mais en pratique clinique une hyperkaliémie uniquement liée à une carence insulinique est rarement constatée en raison de la très faible quantité d'insuline nécessaire pour réguler le passage de potassium vers le milieu intracellulaire.

Tableau : Principales causes d'hyperkaliémie

- Déficit d'excrétion rénale de potassium :
 - Insuffisance rénale aiguë.
 - Insuffisance rénale chronique.
 - Insuffisance surrénalienne aiguë.
 - Maladie d'Addison.
 - Bloc enzymatique de la stéroïdogénèse : déficit en 21 hydroxylase, déficit en 18 hydroxylase.
 - Médicaments :
 - * Diurétique antikaliurétique : Spironolactone, amiloride, Triamtérène.
 - * Héparine : inhibe la sécrétion d'aldostérone.
 - * Anti-inflammatoire non stéroïdien.
 - * IEC, antagoniste de l'angiotensine II, ciclosporine.
 - * Triméthoprime : Bactrim.
 - * Affection héréditaire : pseudo-hypoaldostéronisme (Gordon).
- Transfert du potassium cellulaire vers le milieu extra-cellulaire :
 - Acidoses.
 - Médicaments :
 - * Intoxication digitalique sévère : inhibition de la Na^+/K^+ ATPase membranaire.
 - * β -bloquants non cardiosélectifs, succinylcholine.
 - * Perfusion de solutés hyperosmolaires : mannitol, glucosé hypertonique.
 - Destruction cellulaire massive.
 - Chimiothérapie des hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale).
 - Rhabdomyolyse.
 - Paralysie périodique hyperkaliémique (autosomique dominant).
- Excès d'apport de potassium :
 - Apport oral ou perfusion de potassium.

D/ Conduite à tenir

- Rechercher une fausse hyperkaliémie.
- Réaliser un électrocardiogramme devant toute suspicion d'hyperkaliémie :
 - Permet le diagnostic positif et le diagnostic de gravité.
 - L'existence de troubles de conduction impose un traitement en extrême urgence.
- Évaluer les apports potassiques et la kaliurèse
- Rechercher des facteurs favorisant d'hyperkaliémie.

E/ Traitement**1. Hyperkaliémie menaçante ou sévère (kaliémie > 7 mmol/l)**

- Nécessite une hospitalisation en urgence en réanimation.
- Pose de voie veineuse périphérique, voire centrale.
- Réalisation d'un ECG et surveillance scopique.

a) Injection IV lente de calcium

- 10 à 30 ml de gluconate de calcium.
- S'oppose aux effets de l'hyperkaliémie sur la conduction cardiaque.
- Contre-indiqué en cas de traitement digitalique.

b) Alcalinisation

- Par du sérum bicarbonaté : 250 cc de bicarbonate 14 % (sur VVP) ou 50 cc de 42 % (sur VVC) en 15 minutes.
- Contre-indication en cas d'OAP.

c) Transfert de potassium dans les cellules

- Perfusion de glucose et d'insuline : 0,5 à 2 unités d'insuline ordinaire par gramme de glucose administré (500 ml de G 30 % avec 30 UI d'insuline).
- En l'absence d'œdème aigu du poumon.

d) En cas d'OAP

- Résines échangeuses d'ions : Kayexalate en lavement (60 grammes).
- Diurétiques fortes doses : Furosémide 1/g par jour.

e) En absence d'efficacité des autres méthodes et en cas d'hyperkaliémie menaçante

- Hémodialyse en urgence avec un bain pauvre en potassium.
- Les mesures précédemment citées doivent être appliquées, même si l'indication de dialyse en urgence est retenue d'emblée (délai d'environ 1 heure à 1 heure 30 pour préparer la machine et poser la voie veineuse centrale adéquate).

2. Hyperkaliémie modérée et sans retentissement cardiaque**a) Diminution des apports potassiques****b) Arrêter les médicaments hyperkaliémisants****c) Traiter une acidose métabolique si elle existe****d) Résines échangeuses d'ions per os (Kayexalate)
(2 cuillères mesures = 30 grammes)**

- Les agents β -mimétiques (Salbutamol) : facilitent le transfert de potassium dans les cellules. Leur place dans le traitement de l'hyperkaliémie est modeste. Ils sont réputés peu efficaces dans l'insuffisance rénale chronique.

POINTS FORTS

- L'hyperkaliémie est un trouble hydroélectrolytique grave.
- Un électrocardiogramme doit être réalisé dès la suspicion diagnostique.
- La présence de troubles de conduction ou d'une hyperkaliémie sévère nécessite un traitement urgent en réanimation.

HYPOKALIÉMIE

A/ Définition

- Concentration plasmatique de potassium (K) < 3,5 mmol/l.

B/ Manifestations

1. Troubles myocardiques

- Modifications de l'onde T : aplatissement diffus puis négativation.
- Apparition de l'onde U.
- Sous-décalage diffus de l'onde ST.
- Allongement de QT.
- Troubles du rythme :
 - Supraventriculaire : tachycardie sinusale, fibrillation auriculaire.
 - Ventriculaire : extrasystoles ventriculaires, torsade de pointe.
- Conséquences aggravées s'il existe une hypercalcémie associée.

2. Autres atteintes musculaires

a) *Muscles striés*

- Survient lorsque la kaliémie est très basse (< 2,5 mmol/l).
- Paralysie flasque avec atteinte des membres, du tronc, des muscles respiratoires.
- Disparition des réflexes tendineux et de la contractilité idiomusculaire.
- Rhabdomyolyse qui peut être à l'origine de douleurs lorsqu'elle est massive.

b) *Muscles lisses*

- Rares.
- Constipation, iléus paralytique.
- Paralysie vésicale avec rétention vésicale aiguë.

3. Manifestations rénales

- Troubles de la concentration des urines avec polyuro-polydypsie (diabète insipide néphrogénique franc ou ébauché).
- Alcalose métabolique : augmentation de la réabsorption des bicarbonates dans le tubule proximal, augmentation de l'ammoniogenèse et de l'ammoniurie.
- Néphrite interstitielle chronique (hypokaliémie prolongée).

C/ Causes

1. Kaliurèse < 15 mmol/j

a) *Pertes digestives de potassium*

- Pertes digestives basses : diarrhées aiguës, laxatifs, tumeur villositaire, VIPome, Zollinger-Ellison.
- Associées à une acidose métabolique hyperchlorémique par perte fécale de bicarbonate.

b) *Pertes cutanées*

- Sudation.
- Brûlures étendues.

2. Kaliurèse > 20 mmol/j : pertes rénales de potassium

a) *Hypersécrétion cortico-surrénalienne*

- Hyperaldostéronisme primaire : syndrome de Conn.

- Hyperaldostéronisme secondaire :
 - * avec HTA : sténose de l'artère rénale, HTA maligne, contraception orale, tumeur sécrétant la rénine ;
 - * avec œdème : syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque droite ou globale, cirrhose hépatique.

b) Hyperkaliurèse d'origine médicamenteuse ou toxique

- Diurétique : anse, thiazidique, acétazolamide.
- Abus de dérivés de réglisse : carbénoxolone, antésite, pastis sans alcool (le dérivé actif = acide glycyrrhizique bloque la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase aboutissant à un défaut de catabolisme de cortisol qui, en excès, occupe les récepteurs minéralocorticoïdes).
- Lithium, Amphotéricine B, cisplatine.
- Traitement par corticoïdes de synthèse.

c) Néphropathies

- Acidose tubulaire proximale et syndrome de Fanconi.
- Acidose tubulaire distale.
- Sont associées à une acidose métabolique hyperchlorémique.
- Implantation digestive des uretères.
- Polyurie des levées d'obstacle et à la phase de récupération des NTA.
- Syndrome de Bartter (enfant, hypercalciurie), syndrome de Gitelman (adulte, hypomagnésémie, hypocalciurie).

3. Transfert du potassium vers le milieu cellulaire

- Alcalose métabolique ou respiratoire.
- Injection d'insuline et de glucose.
- Administration de médicaments (stimulants).
- Intoxication aiguë à la chloroquine.
- Hyperthyroïdie.
- Paralysie périodique familiale (maladie de Westphall : autosomique dominant).

4. Hypokaliémie avec déficit chloré

- Vomissements.
- Aspirations digestives mal compensées.

5. Carence d'apport

- Anorexie mentale.
- Nutrition parentérale.

D/ Conduite diagnostique

1. Recherche de facteurs favorisants

- Prise médicamenteuse.
- Pertes digestives.

2. Prise de la pression artérielle

3. Biologie

- Bilan du chlore.
- Bicarbonatémie.
- Kaliurèse sur urine de 24 heures.

E/ Traitement

1. Traitement étiologique

- Toujours nécessaire.

2. Hypokaliémie asymptomatique

- Kaliémie : souvent entre 2,5 à 3,5 mmol/l.

a) Apports potassiques oraux

- Aliments riches en potassium.
- Supplémentation en potassium : chorure de potassium, Diffu-K, Kaléorid.

b) Diurétiques épargneurs de potassium

- Spironolactone : en cas d'hyperaldostéronisme secondaire.

3. Hypokaliémie symptomatique ou sévère

- Apport potassique IV :
 - Nécessite des précautions.
 - Apport sur veine périphérique : dilué dans du sérum glucosé ou salé, concentration maximale 4 g de KCl par litre, débit maximal à 1,5 g/h.
 - Apport sur veine profonde centrale : si concentration plus importante (au pousse-seringue électrique), avec surveillance cardioscopique continue.
 - Ne jamais prescrire de potassium en IVD (risque de mort subite).

POINTS FORTS

- L'hypokaliémie est souvent cliniquement silencieuse.
- Ses conséquences myocardiques et musculaires peuvent engager le pronostic vital.
- Sa découverte nécessite un bilan étiologique.
- La kaliurèse de 24 heures est un outil indispensable dans le diagnostic étiologique.
- Le traitement est étiologique et symptomatique.

DYSCALCÉMIE

A/ Bases physiologiques

- Plus de 99 % du calcium est fixé dans l'os (30 000 mmol).
- La concentration plasmatique de calcium est de 2,25 à 2,55 mmol/l.

1. Répartition du calcium plasmatique

- 40 % lié aux protéines (albumine).
- 50 % ionisé ($1,2 \pm 0,1$) seul biologiquement actif.
- 10 % lié à certains anions.
- Le calcium lié aux protéines l'est essentiellement à l'albumine. En cas de diminution ou d'augmentation de l'albuminémie, on observe des variations de la calcémie (fraction non ionisée biologiquement inactive) dans le même sens. Il faut calculer la calcémie corrigée ou faire doser le calcium ionisé.

Calcémie corrigée (mmol/l) = calcémie mesurée (mmol/l) + (40 – albuminémie) × 0,025

- En fait, en réanimation, seul le calcium ionisé doit être mesuré et interprété.
- L'alcalose diminue la fraction ionisée de la calcémie.

2. Régulation de la calcémie

a) Apports alimentaires

- Seules les variations extrêmes sont susceptibles de modifier la calcémie.

b) Absorption intestinale de calcium

- Passive (si concentration intraluminaire de calcium supérieure à celle du milieu extracellulaire).
- Active, stimulée par la vitamine D.

c) Excrétion rénale et réabsorption tubulaire

- L'excrétion rénale dépend de la charge filtrée, du débit de filtration glomérulaire et de la calcémie.
- La réabsorption tubulaire : au niveau du tube contourné proximal (70 %). Stimulée par l'hormone parathyroïdienne, un régime pauvre en sodium, la déshydratation extracellulaire, les diurétiques thiazidiques, l'amiloride. Diminuée en cas d'expansion du volume extracellulaire et par les diurétiques de l'anse.

d) Résorption osseuse

- Stimulée par l'hormone parathyroïdienne (stimulation des ostéoclastes) et à un moindre degré par la vitamine D active.

3. Les hormones régulatrices

a) La parathormone : hormone hypercalcémiant

- Stimule la résorption osseuse.
- Augmente la réabsorption tubulaire rénale (distale) de calcium.
- Stimule l'hydroxylation en position 1 a de la vitamine D.

b) La vitamine D : hormone hypercalcémiant

- Stimule l'absorption intestinale de calcium.
- Stimule la résorption osseuse ostéoclastique à un moindre degré.

c) La calcitonine : hormone hypocalcémiante

- Sécrétée par les cellules C de la thyroïde.
- Inhibe la résorption osseuse ostéoclastique.

B/ Hypercalcémie**1. Définition**

- Calcium plasmatique > 2,55 mmol/l.
- Calcémie ionisée > 1,30 mmol/l.
- Conséquences cliniques liées à l'augmentation du calcium ionisé > 1,3 mmol/l.

2. Manifestations cliniques

- Généralement asymptomatique pour des chiffres < 3 mmol/l.

a) Signes cardiaques

- Raccourcissement de l'espace QT.
- Troubles du rythme ventriculaire : extrasystoles, tachycardie ventriculaire.

b) Signes digestifs

- Anorexie.
- Vomissements.
- Constipation.
- Douleurs abdominales diffuses.
- Pancréatite aiguë.

c) Troubles neuropsychiques

- Asthénie.
- Céphalées.
- Syndrome dépressif, psychose.
- Troubles de la vigilance.
- Abolition des réflexes.
- Au maximum, coma hypotonique.

d) Signes rénaux

- Polyuro-polydypsie : polyurie hypotonique par diminution du pouvoir de concentration des urines (résistance du tube collecteur à l'ADH). Au maximum, un diabète insipide néphrogénique peut être observé.
- Perte obligatoire de sodium.
- Acidurie par augmentation de l'excrétion urinaire d'ammoniac et d'acide titrable, ainsi que par une réabsorption tubulaire de bicarbonates, à l'origine d'une alcalose hypochlorémique. En cas d'hyperparathyroïdie primaire, on observe plutôt une acidose hyperchlorémique par augmentation de l'élimination rénale des bicarbonates.
- Insuffisance rénale aiguë par déshydratation extra-cellulaire liée à la polyurie et aux vomissements.
- Insuffisance rénale chronique : par néphrite interstitielle, par néphrocalcinose, ou par la présence de lithiase rénale et ses complications.

3. La crise aiguë hypercalcémique

- Met en jeu le pronostic vital.
- Rare, survient en cas d'élévation brutale de la calcémie au-delà de 3,5 mmol/l.
- Doit être traitée en soins intensifs.
- Associe de manière variable :
 - Signes digestifs majeurs avec douleurs abdominales, iléus, vomissements.
 - Déshydratation globale, insuffisance rénale aiguë.

- Fièvre.
- Troubles de la vigilance, convulsions, jusqu'au coma.
- Troubles du rythme ventriculaire : avec risque d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. Ce risque est majoré si l'hypercalcémie est associée à une hypokaliémie

4. Les causes

- L'hyperparathyroïdie et les cancers représentent ensemble environ 80 % des hypercalcémies.

a) Hyperparathyroïdie

- Primitive : 40 %.
- Femme jeune d'âge moyen.
- Hypercalcémie modérée (≤ 3 mmol/l), hypophosphorémie.
- Calciurie élevée malgré l'augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium.
- Diminution de la réabsorption fractionnelle tubulaire et élévation de la clairance du phosphore.
- Discrète acidose métabolique hyperchlorémique.
- Augmentation de la concentration plasmatique de PTH immunoréactive qui peut être modérée, parfois normale, mais inappropriée à l'hypercalcémie.
- Le plus souvent liée à un adénome d'une des 4 glandes (80-90 %).
- Parfois hyperplasie des 4 glandes.
- Éléments évocateurs : présence de chondrocalcinose articulaire, antécédent familial d'hyperparathyroïdie ou de néoplasie endocrinienne multiple.
- Imagerie : échographie des glandes parathyroïdes, scintigraphie au sestamibi soit seule (simple marquage) soit associée avec une scintigraphie thyroïdienne avec soustraction de l'activité thyroïdienne.

b) Néoplasie

- Par ostéolyse : par infiltration tumorale (cas des métastases osseuses de cancers déjà connus ostéophiles : sein, poumon, rein, thyroïde, testicule) ou par sécrétion locale de cytokines ostéoclastiques par les cellules malignes (TNF- α , interleukine-1). C'est le cas du myélome et des lymphomes T.
- Par pseudo-hyperparathyroïdie paranéoplasique : sécrétion par les cellules tumorales de la PTH-rp (*PTH related peptide*). Donne un syndrome identique à l'HPT primaire mais, dans ce cas, la PTH est abaissée. La PTH-rp a des effets analogues à ceux de la PTH ; elle peut être dosée. Ce syndrome se voit surtout avec des tumeurs solides : bronchopulmonaires, mammaires, ORL, rénales.

c) Absorption intestinale importante de calcium

- Hypervitaminose D endogène : élévation de la 1-25 (OH) $_2$ D $_3$.
- Liée à une élévation de l'activité 1- α hydroxylase : se voit dans les maladies granulomateuses (sarcoïdose) et dans certains lymphomes malins non hodgkiniens. La PTH plasmatique est basse, et la phosphorémie est normale.
- Intoxication par la vitamine D : élévation élective de la 25- (OH) $_2$ D $_3$, alors que la concentration de 1-25 (OH) $_2$ D $_3$ est normale.

5. Conduite diagnostique

a) Évoquer en premier lieu une hypercalcémie par néoplasie ou par hyperparathyroïdie primitive

b) Toujours rechercher une hypercalcémie d'origine iatrogène

- Vérifier la normalisation de la calcémie après arrêt de l'intoxication.

c) Conduite diagnostique

- Interrogatoire et examen clinique soigneux.
- Bilan de première intention :
 - * protidémie, électrophorèse des protéines sériques ;
 - * calciurie, phosphaturie sur 24 heures ;
 - * créatininémie ;
 - * bicarbonatémie, chlorémie, phosphorémie ;
 - * phosphatase alcaline osseuse et plasmatique ;
 - * hémogramme, vitesse de sédimentation ;
 - * clichés osseux : thorax, crâne, mains, bassin, clavicules, rachis et côtes.
- Bilan de deuxième intention :
 - * PTH ;
 - * PTH-rp ;
 - * 25-(OH) D3 et 1-25 (OH)₂ D3 plasmatique ;
 - * scintigraphie osseuse ;
 - * échographie cervicale ;
 - * scintigraphie des parathyroïdes.

6. Traitement**a) Hypercalcémie aiguë symptomatique**

- Traitement en service de soins intensifs.
- Voie veineuse périphérique et surveillance scopique.
- Réhydratation par du sérum salé (le volume à apporter est fonction de la perte de poids et de la gravité des signes hypovolémiques).
- Injection IV de corticoïdes : en cas d'hypercalcémie liée à une hypervitaminose D exogène ou endogène. Les corticoïdes s'opposent à l'effet intestinal de la vitamine D.
- Calcitonine (injection IM ou IV) sous couvert d'antiémétiques : dans les hypercalcémies liées à une lyse osseuse (empêche la résorption osseuse). A une action rapide (quelques heures) mais modérée. À utiliser en association avec les biphosphonates.
- Biphosphonate : perfusion IV (pamidronate : Aredia 90 mg dans 1 litre de sérum salé isotonique à perfuser sur 24 heures) dans les hypercalcémies liées à une lyse osseuses. Action retardée et prolongée. Bloque la résorption osseuse et la synthèse de calcitriol. Des perfusions mensuelles ou un relais per os peuvent être effectuées en relais si un traitement d'entretien est nécessaire.
- Diurèse forcée : diurétiques de l'anse IV (furosémide) après correction des troubles de l'hydratation et avec une compensation hydrique de la diurèse. Permet d'augmenter l'élimination de calcium dans les urines.
- Hémodialyse avec dialysat pauvre en calcium en urgence : en cas d'hypercalcémie grave survenant dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance rénale chronique et que les autres traitements sont inefficaces.

b) Hypercalcémie chronique non ou peu symptomatique

- Boisson abondante et apport sodé oral.
- Régime pauvre en calcium.
- Traitement étiologique.

c) Traitement étiologique

- Arrêt de traitement hypercalcémiant.
- Correction d'une erreur diététique.
- Ablation d'un adénome parathyroïdien, ou réduction d'une hyperplasie.
- Chimiothérapie antinéoplasique, chirurgie ou radiothérapie.
- Traitement d'une granulomatose : corticoïde en cas de sarcoïdose.

Les causes d'hypercalcémie

- Hyperparathyroïdie :
 - Primitive.
 - Tertiaire rare chez le dialysé ou le transplanté rénal.
- Néoplasie :
 - Métastases osseuses lytiques.
 - Myélome multiple.
 - Hypercalcémies paranéoplasiques.
- Absorption intestinale massive de calcium :
 - Intoxication par la vitamine D
 - Hypervitaminose D d'origine endogène : granulomatoses.
- Sarcoidose.
- Tuberculose.
- Lèpre.
- Histoplasmosse.
- Berylliose.
- Lymphome non hodgkinien.
 - Abus de carbonate de calcium et de lait (Milk-alkali syndrome).
- Autres :
 - Hyperthyroïdie.
 - Insuffisance surrénale.
 - Hypervitaminose A.
 - Diurétiques hypocalciuriantes : thiazidiques et apparentés, amiloride.
 - Lithium.
 - Immobilisation prolongée.

POINTS FORTS

- L'hyperparathyroïdie primitive et les cancers sont les principales causes d'hypercalcémie.
- Il faut toujours s'assurer de l'absence d'une cause iatrogène.
- L'hypercalcémie symptomatique et sévère doit être traitée en urgence.
- Dans tous les cas, une hydratation par voie orale ou parentérale doit être prescrite.

C/ Hypocalcémie

- Concentration de calcium < 2,25 mmol/l.
- Les conséquences cliniques apparaissent si le calcium ionisé est abaissé au-dessous de 1,1 mmol/l.

1. Signes

a) Neuromusculaires

- Paresthésies péri-buccales et des extrémités.
- Hyperreflexie neurogène.
- Crise de tétanie : favorisée par la baisse brutale de calcémie et par la présence d'une alcalose.
- Fasciculations musculaires.
- Contraction des doigts en main d'accoucheur.
- Perte de conscience et convulsions au maximum.

b) Modifications de la peau et des phanères

c) Cardiaques

- Allongement de QT.
- Diminution de la force de contraction du myocarde au long cours.

2. Causes

a) Hypoparathyroïdie

- Idiopathique.
- Postopératoire.
- Radique.

b) Pseudo-hypoparathyroïdie

- Héritaire (résistance à l'action de la PTH).
- Hypomagnésémie.

c) Déficit en vitamine D

- Malabsorption.
- Carence d'apport.
- Défaut d'exposition solaire.
- Défaut d'hydroxylation en 1 de la vitamine D : insuffisance rénale chronique.
- Déficit de synthèse de la 25 (OH)D3 : insuffisance hépatocellulaire.

d) Complexation du calcium

- Intravasculaire.
- Intratissulaire :
 - * rhabdomyolyse aiguë (dépôts de calcium dans la masse musculaire) ;
 - * pancréatite aiguë hémorragique (dépôts dans les tissus nécrosés) ;
 - * métastase osseuse ostéocondensante.

e) Hyperphosphatémie

- Iatrogène.
- Syndrome de lyse tumorale.

f) Tubulopathies entraînant une hypercalciurie

- Acidose tubulaire.

g) Médicaments

- Biphosphonate.

3. Enquête étiologique**a) Interrogatoire et examen clinique**

- Prise médicamenteuse.
- Antécédents médicaux et chirurgicaux.

b) Examens complémentaires

- En fonction du contexte :
 - * PTH ;
 - * magnésium sérique ;
 - * vitamine D.

4. Traitement

- Le traitement étiologique doit être entrepris en même temps que le traitement symptomatique.
- Dans tous les cas : dépister et traiter une hypomagnésémie, surtout en cas d'hypocalcémie résistante au traitement.

a) Hypocalcémie aiguë symptomatique

- Apport de calcium par voie IV lente : gluconate de calcium ou chlorure de calcium.
- L'apport de calcium non dilué doit se faire sur voie veineuse centrale.

b) Hypocalcémie chronique

- Calcium *per os* : carbonate de calcium ou gluconolactate + carbonate de calcium.
- Vitamine D en cas de déficit associé. ■

POINTS FORTS

- L'hypocalcémie est définie par un calcium ionisé < 1,1 mmol/l.
- Elle doit être rapidement corrigée si elle est d'installation brutale.
- Rechercher une hypomagnésémie en cas d'hypocalcémie résistante au traitement calcique.