

PHYSIOPATHOLOGIE DES ŒDÈMES ET DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

H.A. KOOMANS*

Dans cet article, est présentée une revue de la régulation du volume sanguin et de la physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans le syndrome néphrotique (SN). Pourquoi ces deux sujets dans un seul article ? On pense habituellement que l'insuffisance rénale aiguë, si elle complique le SN, est le résultat, d'une façon ou d'une autre, de la dysrégulation du volume sanguin dans ce syndrome. Et peut-être cela est-il vrai, mais pas de façon stricte, au sens classique du terme qui est que l'IRA est due à une diminution du volume circulant. En effet, beaucoup d'arguments militent contre cette opinion. Ce qui rend tout cela assez confus. Si je le peux, je vais essayer de mettre un peu d'ordre dans la confusion mais, en toute bonne foi, je laisserai les autres résoudre un certain nombre de questions encore ouvertes...

RÉGULATION DU VOLUME DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE

Échanges transcapillaires

La notion selon laquelle le volume plasmatique (volume sanguin) est diminué dans le SN repose sur le fait que, dans l'équilibre de Starling qui indique que la pression colloïde osmotique plasmatique (pCOP) est le déterminant essentiel de la rétention du liquide plasmatique dans le compartiment vasculaire, une diminution de pCOP, résultant d'une perte rénale de protéines, conduit à un mouvement accru de fluide vers l'interstitium. Mais qu'en est-il de la pression osmotique colloïde interstitielle ? Reste-t-elle inchangée au cours de l'hypoprotidémie ? Bien entendu, non. Il y a un échange dynamique continu et un équilibre entre les protéines vasculaires, en

* Department of Nephrology and Hypertension, University Medical Center Utrecht, Room F03.226, P.O. Box 85500, 3508 GA Utrecht, Pays-Bas.

particulier l'albumine, et l'albumine interstitielle qui est essentielle à la régulation normale du volume sanguin [1]. Cet échange est si efficace que si la pCOP chute de sa valeur normale de 24 mmHg à 14 mmHg, c'est-à-dire de 10 mmHg, la pression colloïde osmotique interstitielle diminuera d'environ la même quantité, par exemple de 14 à 4 mmHg [2]. En conséquence, la chute de pCOP est compensée par une diminution égale de iCOP, ce qui prévient un mouvement de fluide du plasma vers l'interstitium ou, en d'autres termes, évite une chute du volume plasmatique et sanguin.

En effet, les mesures du volume sanguin sont généralement normales ou même légèrement augmentées dans le SN [3]. La pression artérielle est également normale le plus souvent ou même augmentée, ce qui serait difficile à comprendre si le volume sanguin était bas. Un bon argument pour l'idée selon laquelle la pression artérielle est en effet élevée plutôt que basse, est constitué de l'observation faite chez les adultes [4] et chez les enfants [5] qui montre que la pression artérielle diminue après rémission du syndrome néphrotique induit par les corticoïdes. Chez ces malades, l'activité rénine plasmatique est souvent plus élevée après rémission du syndrome néphrotique [4, 6], argument qui s'oppose également à une diminution du volume sanguin à la phase néphrotique. Cependant l'argument tiré de la rénine plasmatique est d'analyse plus complexe puisque certains malades peuvent avoir des concentrations extrêmement élevées [7].

Les diminutions parallèles des pressions colloïdes osmotiques plasmatique et interstitielle permettent de maintenir une distribution normale des liquides et du volume sanguin au cours d'un état d'hydratation normal, mais au même moment, ont des conséquences importantes pour la distribution du volume qui est retenu par les reins. En cas de normoprotidémie, le liquide ainsi retenu augmente à la fois le volume plasmatique et le volume interstitiel. Dans ces conditions, l'expansion interstitielle accélère le débit lymphatique et réinjecte ainsi l'albumine de l'espace interstitiel dans le sang. La masse accrue d'albumine sanguine explique en partie le liquide retenu dans le compartiment sanguin, ce qui est important, puisque cela constituera la base physiologique de la stimulation de l'excrétion du volume par le rein et en fin de compte la restauration de l'équilibre.

En revanche, en cas d'hypoprotidémie, la concentration interstitielle d'albumine est basse, virtuellement zéro si l'hypoprotidémie est sévère. Dans ces conditions, le liquide retenu par le rein n'augmentera pas ou augmentera peu le volume sanguin puisqu'il n'y a pas d'albumine disponible pour être restituée au sang. C'est pourquoi dans le SN, l'excès de volume est distribué avant tout dans l'interstitium ; le volume sanguin reste dans les limites de la normale, que l'hydratation totale soit normale ou augmentée. En conséquence, la surcharge de liquide peut en général être soustraite sans provoquer d'hypovolémie. L'absence d'augmentation du volume sanguin, en dépit de l'hyperhydratation, évite une hypertension artérielle sévère et l'œdème pulmonaire qui sont inhabituels dans le SN. Cela explique pourquoi les malades avec un syndrome néphrotique ont une tolérance beaucoup plus élevée à la rétention de fluide et sont plus gravement hyperhydratés quand ils sont adressés pour traitement que les patients en insuffisance rénale chronique. Nous en avons bien fait la preuve lorsque nous avons suivi des malades en insuffisance rénale chronique ou avec un SN au cours du traitement clinique de l'hyperhydratation [8] (fig. 1). On connaît cependant certaines limites au pouvoir de compensation du mécanisme de redistribution transcapillaire de l'albumine. En premier lieu, il y a une limite au taux d'albumine interstitielle. La masse normale d'albumine interstitielle est chez l'adulte moyen d'environ 250 grammes et la pression colloïde osmotique interstitielle

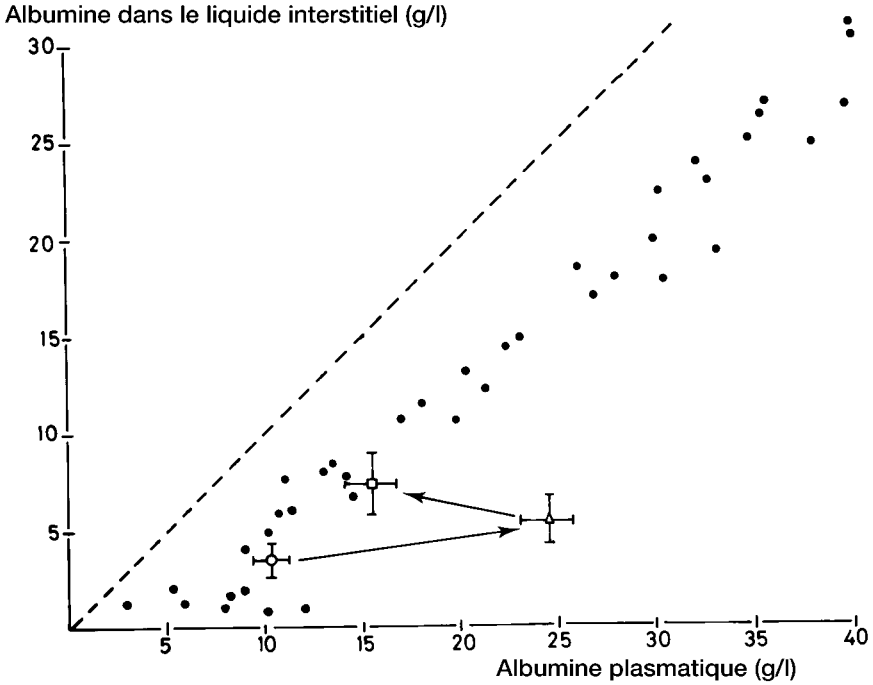


FIG. 1. — Relation entre les concentrations d'albumine dans le plasma et le liquide interstitiel. Des échantillons ont été prélevés de malades au cours d'un épisode de syndrome néphrotique et après sa guérison, si bien qu'on a obtenu une très large gamme de concentrations d'albumine plasmatique, de valeurs faibles à normales. La figure montre aussi cette relation chez 10 patients avant la perfusion de 60 g d'albumine (○), 1 h (Δ) et 24 h (□) après la perfusion. (Modifié d'après Koomans et al. [2].)

d'environ 14 mmHg (mais plus basse aux extrémités). Cela signifie que lorsque la pCOP a diminué de plus de 14 mmHg (ou au-dessous de 10 mmHg), le gradient entre pCOP et iCOP doit avoir chuté. Dans ces circonstances, le volume sanguin ne peut pas être maintenu. C'est le cas dans le syndrome néphrotique sévère, comme cela survient chez l'enfant avec un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, ou tout spécialement dans les néphroses congénitales [9]. Chez les adultes, de telles situations extrêmes surviennent moins fréquemment, et avant tout, dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou l'amylose (« protéinurie maligne »). Nous avons confirmé ce principe chez des chiens chez lesquels une hypoprotidémie progressive a été induite par plasmaphères répétées. Ces chiens, qui contrairement au syndrome néphrotique, ont des reins normaux, sont capables d'excréter une charge de volume quand la pCOP artificiellement diminuée est cependant maintenue au-delà de 9 mmHg [10].

La seconde limite concerne la rapidité de la circulation de l'albumine entre les compartiments plasmatiques et interstitiels, probablement 24 heures pour un circuit complet. Cela signifie que, avec une perte importante et soudaine de protéides plasmatiques, comme cela survient à la phase initiale d'un syndrome néphrotique à

lésions glomérulaires minimes, la mobilisation de l'albumine interstitielle peut être trop lente pour compenser la diminution de la pCOP. Une diminution transitoire du volume sanguin efficace en résulte mais la circulation peut être restaurée en une journée, quand la mobilisation des protides interstitiels est terminée. Cela peut conduire à une situation à première vue surprenante : initialement un malade peut avoir des symptômes d'hypovolémie et que la concentration plasmatique de protides est modérément diminuée et que ces symptômes ont disparu plus tard bien que la concentration de protéines plasmatiques se soit effondrée (fig. 2). Cette séquence d'événements est observée tout particulièrement à la phase initiale d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, à nouveau plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte [11].

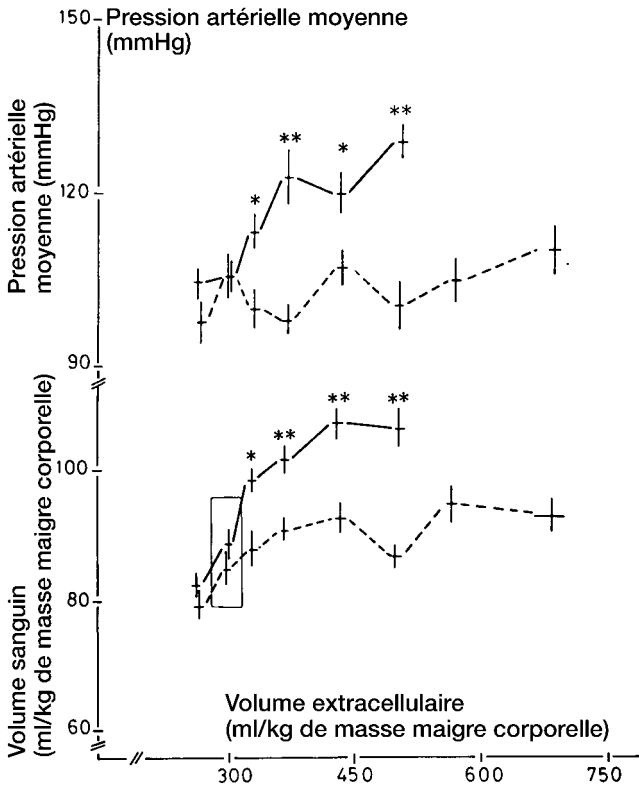


Fig. 2. — Variations du volume sanguin et de la pression artérielle en rapport avec les variations du volume extracellulaire, induites par le traitement diurétique chez des patients œdémateux ayant un syndrome néphrotique (- - -) et ayant une insuffisance rénale chronique sans syndrome néphrotique (—). La zone encadrée indique les valeurs normales. La surcharge liquidienne est accompagnée d'une surcharge intravasculaire et d'une hypertension sévère (** $p < 0,01$) seulement chez les patients avec insuffisance rénale et concentration normale de protéines plasmatiques. Dans les deux groupes, le volume sanguin est normal quand le volume extracellulaire l'est également. (Modifié d'après Koomans et al. [8].)

La troisième limite est que la diminution physiologique du volume sanguin qui survient en position debout, est augmentée en cas d'hypoprotidémie. Ceci implique qu'en position debout, une circulation efficace inférieure à la normale peut être présente chez des malades chez lesquels la COP plasmatique est autour du niveau bas critique [12].

Rétention sodée dans le syndrome néphrotique

L'observation selon laquelle les malades avec un SN retiennent du volume en l'absence d'un volume sanguin abaissé, implique qu'il y a une anomalie intrinsèque rénale. Cependant les mesures du volume sanguin ont été critiquées considérant qu'elles ne sont pas suffisamment précises pour exclure une hypovolémie [13]. D'autres observations chez l'homme présentent des preuves convaincantes démontrant que le rein dans le syndrome néphrotique a effectivement une incapacité intrinsèque à excréter le sodium. Les malades avec syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales commencent à retenir du sodium alors que l'albumine plasmatique est encore normale [11, 14]. Des malades avec lésions glomérulaires minimales établies, chez lesquels la rémission est induite par des corticoïdes, commencent à excréter l'excès de volume alors que la concentration plasmatique d'albumine n'a pas changé de façon importante par rapport au niveau d'hypoprotidémie initiale [6, 15]. L'autre observation est que l'hypermolémie expérimentale, induite soit par l'immersion dans l'eau tête haute ou par la perfusion d'albumine iso-oncotique (iso-oncotique pour éviter l'effet de rétention sodée aiguë de l'hyperoncotoxicité) induit une augmentation limitée de l'excrétion du sodium dans le syndrome néphrotique, sans proportion avec l'importance de la surcharge liquidienne [16, 17].

La nature et la localisation de l'altération rénale à excréter le sodium n'ont pas été jusqu'à présent élucidées. Comme on peut le comprendre, la preuve chez l'homme est indirecte et circonstancielle. La notion générale est que, quand des patients retiennent activement du sodium (c'est-à-dire sont en balance sodée positive), la réabsorption tubulaire accrue de sodium se produit tout le long du néphron. En revanche, quand des patients ont un œdème néphrotique stable mais ne retiennent pas de façon active le sodium, le comportement rénal du sodium semble être normal [14].

Chez des rats avec une néphrose expérimentale induite par la puromycine, un modèle de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, la réabsorption tubulaire proximale de sodium est augmentée et insuffisamment suppressible par l'augmentation du volume sanguin [18]. Dans la néphrose de la puromycine unilatérale, la rétention sodée par le rein atteint a été localisée au néphron distal alors que la réabsorption proximale est diminuée [19]. On dispose de preuves selon lesquelles le néphron distal dans le syndrome néphrotique a une sensibilité diminuée à l'action du peptide natriurétique atrial. Chez l'homme, des études utilisant diverses formes d'expansion du volume ont montré une réponse natriurétique insuffisante malgré l'élévation du peptide natriurétique atrial plasmatique jusqu'à des niveaux au moins normaux [20, 21]. La résistance à ce facteur peut être démontrée spécifiquement dans le rein atteint de néphrose expérimentale unilatérale [22], et dans des reins isolés de rats néphrotiques [23]. Des canaux collecteurs médullaires internes isolés de rats avec une néphrose expérimentale ont une sensibilité diminuée au peptide natriurétique atrial, une anomalie qui peut être effacée par l'inhibition

de la dégradation de son second messenger, le cGMP [24]. Cela est en effet une observation intrigante ; on ne sait pas parfaitement si cette anomalie est en rapport avec les troubles glomérulaires créés par le syndrome néphrotique.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE

L'insuffisance rénale aiguë est une complication rare mais alarmante du syndrome néphrotique. Les causes de cette insuffisance rénale comprennent une progression rapide de la maladie glomérulaire initiale, une thrombose de la veine rénale ou une néphrite interstitielle aiguë allergique (aux antibiotiques, diurétiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens). Parfois le SN et l'IRA apparaissent en association avec un traitement médicamenteux, par exemple des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou comme cela a été décrit plus récemment, du foscarnet ou de l'alpha-interféron. Dans d'autres cas, l'IRA complique un syndrome néphrotique idiopathique pré-existant en l'absence des conditions décrites plus haut et on suspecte une perturbation hémodynamique. Je discuterai avant tout cette dernière hypothèse.

Manifestations cliniques

L'excellente revue de Smith et Hayslett [25] qui couvre la littérature jusqu'en 1992, décrit les manifestations suivantes chez 75 malades : la plupart des malades sont hypertendus et leur âge moyen est d'environ 60 ans. L'hypotension orthostatique n'est pas signalée. La protéinurie est importante et l'albuminémie est réduite de moitié. Deux tiers des malades sont des hommes. La plupart des malades ont des œdèmes importants. Le délai moyen entre le début du SN et l'IRA est de 4 semaines. La plupart des patients ont une récupération complète de la fonction rénale en une période moyenne de 7 semaines. Quelques années auparavant, nous avons revu la littérature et avons décrit des caractéristiques à peu près similaires [26].

Cependant cela ne résume pas la présentation clinique de l'IRA dans le SN. En fait, la présentation peut être très différente puisque l'IRA peut survenir précocement au cours de la maladie et avec une apparition et une résolution très rapides. Ce type de présentation semble plus habituel chez l'enfant. Il se peut que la raison pour laquelle cette forme d'IRA est rapportée moins fréquemment, soit qu'elle est plus bénigne et plus brève. Nous avons observé également cette forme précoce et rapidement transitoire d'IRA chez de jeunes adultes (voir plus loin). De même, les cas publiés peuvent être rares du fait de l'évolution passagère et bénigne. Une insuffisance rénale aiguë grave et prolongée, nécessitant une dialyse et suivie d'une récupération retardée, survient rarement chez l'enfant [25, 26]. Cependant dans une série on a rapporté 27 enfants adressés pour un traitement aigu par dialyse, 6 d'entre eux, soit 27 p. 100, avaient une néphrose [27]. Récemment, 4 nouveaux cas chez des enfants ont été rapportés ; chez 3 d'entre eux, la période de dialyse a été seulement de quelques jours [28].

Les premières publications d'IRA chez des adultes avec SN avaient mentionné l'hypotension, parfois même un choc hypovolémique évident, précédant la phase d'IRA [29]. On considérait que les malades avec syndrome néphrotique étaient plus exposés à développer une hypotension et par la suite une insuffisance rénale aiguë

dans des conditions qui menacent l'équilibre circulatoire, comme la soustraction de liquide, une opération chirurgicale ou une septicémie. Cependant, une revue attentive des cas rapportés n'avait pas pu identifier de tels facteurs chez beaucoup de malades [25, 26]. En effet la pression artérielle était le plus souvent normale ou légèrement élevée. Chez les enfants qui développent une IRA à la phase initiale du SN, on connaît deux présentations cliniques. Dans un groupe, la pression artérielle est basse et les symptômes classiques d'hypovolémie (pâleur, peau froide, tachycardie, crampes abdominales) sont présents. Le laboratoire peut mettre en évidence une sévère hémococoncentration. Ces symptômes, comme l'oligurie, répondent favorablement à l'expansion par de l'albumine [30]. Chez les autres, la pression artérielle est normale ou élevée. Les deux types sont caractérisés par une protéinurie massive mais la concentration plasmatique d'albumine n'est pas nécessairement abaissée, ou pas encore abaissée.

Histopathologie

Dans leur revue, Smith et Hayslett [25] ont sélectionné les patients seulement si l'histopathologie rénale était disponible. Il apparaît que 85 p. 100 des 75 patients avaient des lésions glomérulaires minimales. Dans 60 p. 100 des cas, des lésions tubulointerstitielles compatibles avec une nécrose tubulaire aiguë (NTA) étaient présentes : nécrose des cellules tubulaires, disparition de la bordure en brosse des tubes proximaux, œdème interstitiel. Les autres anomalies étaient des cylindres granuleux et une infiltration discrète périlitubulaire par des cellules mononucléées. Dans les 40 p. 100 restants, les lésions tubulaires n'étaient pas mises en évidence. Cependant dans ce dernier groupe, beaucoup de malades avaient un œdème interstitiel considérable [31].

L'étude de Jennette et Falk [32], incorporée dans la revue, mérite une analyse séparée. En effet, ces auteurs ont comparé 21 patients avec syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales et IRA (créatinine plasmatique supérieure à $177 \mu\text{mol/l}$; moyenne $486 \mu\text{mol/l}$) à 50 patients avec syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales et fonction rénale normale. Le groupe avec IRA était plus âgé (60 ans contre 40 ans environ), avait une pression artérielle systolique plus élevée et une protéinurie plus importante (environ 14 g contre 8 g par jour). Les signes histologiques de nécrose tubulaire, comme cela est décrit plus haut, étaient présents chez 71 p. 100 des cas avec IRA mais chez aucun des malades du groupe sans IRA. Le groupe IRA avait également des signes plus sévères d'artériosclérose (hyperplasie et hyalinose intimale) ce qui a été considéré comme important dans la pathogénie de l'IRA [25, 32].

Ces lésions histopathologiques concernent les cas d'IRA chez l'adulte. Des biopsies faites chez des enfants chez lesquels l'IRA a nécessité une dialyse, ont mis en évidence des lésions comparables, compatibles avec une NTA [28, 33]. Les données histopathologiques rénales au cours des IRA précoces et spontanément résolutive ne sont pas disponibles.

Physiopathologie

Étant donné les présentations cliniques différentes de l'IRA dans le SN, on peut difficilement assumer qu'il y a une seule entité physiopathologique uniforme. Les facteurs qui peuvent contribuer à la diminution du débit de filtration glomérulaire

sont une pression de perfusion rénale abaissée (insuffisance prérénale), une filtration altérée par une modification du coefficient de filtration ou par une pression intratubulaire élevée, la nécrose tubulaire, la néphrite interstitielle et l'œdème interstitiel.

En cas d'hypotension évidente, une cause prérénale doit être suspectée. Du fait des modifications du volume qui accompagnent le syndrome néphrotique, cela peut être rencontré tout spécialement chez l'enfant avec une protéinurie permanente qui est si sévère qu'ils ne peuvent pas maintenir leur volume sanguin, par exemple dans le syndrome néphrotique congénital. Chez des enfants au cours de rechutes de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, l'IRA hypovolémique peut être observée précocement au cours d'une rechute. Probablement le début aigu d'une protéinurie massive cause un déséquilibre entre les concentrations plasmatiques et interstitielles d'albumine. Cependant, quand la protidémie s'effondre, la protéinurie diminue et souvent la protéinurie n'est pas suffisante pour représenter une menace d'hypovolémie, comme au cours du syndrome néphrotique congénital. Nous avons essayé d'analyser cela au tout début d'une rechute chez des enfants ayant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales [11]. La moitié de ces enfants avaient des « symptômes d'hypovolémie ». Comparés à des enfants non symptomatiques, ils avaient en effet des facteurs neuro-humoraux stimulés et une réabsorption sodée tubulaire importante ; la capacité urinaire de dilution était diminuée, ce qui est bien compatible avec la présence d'un facteur prérénal. Néanmoins, même chez ces enfants, le débit plasmatique rénal était augmenté et le débit de filtration glomérulaire diminué, reflétant ainsi une fraction de filtration abaissée.

Chez l'adulte, la protéinurie n'est généralement pas si abondante pour mettre en péril l'équilibre circulatoire. Les rechutes de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales tendent à se développer plus lentement, mais occasionnellement, un tableau ressemblant à la rechute aiguë chez l'enfant peut être observé. On ne peut pas exclure cependant que les adultes avec syndrome néphrotique établi soient plus exposés à développer une hypotension artérielle, avec ultérieurement une IRA, s'ils souffrent d'une autre complication comme une septicémie ou une perte sanguine [29]. En faveur de cette idée, il faut rappeler que le volume sanguin qui est normal en position couchée, peut s'abaisser au-dessous de la normale en position debout [12]. D'autre part, les patients avec SN ont un grand excès de fluide qui peut être mobilisé si l'hypovolémie est menaçante. En effet nous avons trouvé chez des chiens œdémateux hypoprotidémiques que la mobilisation du liquide est même plus efficace que chez le chien normal [34]. C'est aussi notre expérience [35] et celle d'autres [36] que l'excès de fluide peut être soustrait sans induire d'hypotension ou d'insuffisance rénale. Cependant, la soustraction complète du fluide en excès peut créer une condition instable au cours de laquelle des modifications du volume sanguin ne peuvent pas être compensées.

De grandes séries d'enfants [37] et d'adultes [38] avec SN idiopathique ont montré qu'environ 30 p. 100 d'entre eux ont une diminution significative du débit de filtration glomérulaire. Cela est dû à une altération intrinsèque de la filtration puisque la fraction de filtration est basse. La fraction de filtration est restaurée au cours d'une rémission induite par les corticoïdes dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales [4, 6, 39]. On peut concevoir que l'IRA pourrait refléter une aggravation de cette anomalie intrinsèque. On a bien montré dans des modèles de SN chez l'animal que les lésions glomérulaires, c'est-à-dire l'oblitération des pores épithéliaux nettement visible en microscopie électronique, réduisent le coefficient de filtration [19, 40]. Cela est difficile à démontrer dans le syndrome

néphrotique humain. Il n'y a pas de corrélation claire entre la sévérité des lésions glomérulaires et la réduction du débit de filtration glomérulaire [41]. La filtration peut aussi être altérée du fait d'une pression intratubulaire élevée en raison des cylindres protéidiques. Cette hypothèse a été avancée dans quelques études chez le rat [42] et chez l'homme [43, 44] mais n'a pas beaucoup été soulignée. L'observation suivante illustre l'importance possible de ce facteur.

L'histoire est celle d'un homme de 20 ans qui m'a consulté pour le traitement de la troisième rechute d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Deux jours auparavant, il avait noté la réapparition de la protéinurie à la bandelette et on avait commencé la prednisone à la dose de 100 mg. À l'admission, sa pression artérielle était élevée (150/90 mmHg), la créatinine plasmatique augmentée (237 $\mu\text{mol/l}$), et l'albumine plasmatique seulement modérément abaissée (31 g/l). Il urinait seulement de très faibles quantités d'une urine presque gélatinée qui contenait plus de 120 g/l d'albumine (!) et virtuellement pas de sodium. La prednisone a été continuée et la protéinurie a commencé à diminuer rapidement après 4 jours ; parallèlement, la fonction rénale et l'excrétion du sodium s'amélioraient.

Ce que montre cette observation, c'est que précocement après le début d'une rechute, la fuite glomérulaire d'albumine peut être si énorme qu'il est concevable que les tubes soient obstrués et que l'insuffisance rénale se développe alors que l'albumine plasmatique n'est pas encore abaissée. Une hypovolémie due à une distribution déséquilibrée d'albumine est improbable chez ce patient puisque la pression artérielle était élevée. Bien que nous ayons vu une telle situation plus d'une fois, cette présentation est probablement très inhabituelle. Les données de la littérature sur le contenu urinaire en protéines au tout début d'un syndrome néphrotique sont très rares et absentes dans les articles sur l'IRA précoce dans le SN. Cependant, cette observation souligne la possibilité d'une obstruction tubulaire du fait de la protéinurie massive, contribuant à la diminution de la filtration glomérulaire et conduisant occasionnellement à l'IRA. À ce sujet, il est aussi remarquable que des enfants avec syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales qui sont traités par une perfusion d'albumine hyperoncotique pour surmonter une rétention sodée rénale, souvent développent une hypertension, une dilatation des veines jugulaires (!) et une insuffisance rénale [44, 45, 46]. À l'évidence, une des objections contre l'utilisation de l'albumine est que cela maintiendra une fuite protéique glomérulaire massive.

La pathogénie de l'IRA qui se développe chez des adultes avec syndrome néphrotique idiopathique établi est moins claire. Même si les lésions histopathologiques sont compatibles avec une NTA dans la plupart des cas, on ne sait pas très bien pourquoi se développe une nécrose tubulaire aiguë. L'observation selon laquelle de tels patients ont plus de lésions d'artériosclérose que les patients avec SN sans IRA [32, 47], suggère qu'ils pourraient être plus vulnérables aux agressions ischémiques. La nature de l'agression ischémique reste mystérieuse au vu d'une pression artérielle normale ou souvent élevée. Un facteur qui n'a pas été étudié de façon systématique est la contribution possible d'une sténose de l'artère rénale qui n'est pas inhabituelle chez des sujets âgés [48], et peut-être même plus fréquente dans le SN [49], et pourrait augmenter la vulnérabilité à des variations de pression. L'obstruction tubulaire par des cylindres protéiques n'est pas une cause probable de cette forme d'IRA puisque l'obstruction tubulaire est habituellement modeste et rarement disséminée [43]. D'autre part, nous avons à considérer que l'augmentation de filtration et secondairement, la réabsorption tubulaire

d'albumine a contribué à la réponse inflammatoire interstitielle [50]. On a invoqué le rôle de l'œdème interstitiel entraînant une obstruction tubulaire et ainsi réduisant le débit de filtration glomérulaire chez des patients chez lesquels n'existait aucun signe de nécrose tubulaire aiguë, mais seulement un œdème marqué, et chez lesquels l'insuffisance rénale a disparu avec la soustraction de liquide produite par la dialyse ou le traitement diurétique [31, 43]. Cependant, parfois la récupération du débit de filtration glomérulaire survient très tard et souvent la prednisone a été introduite en même temps que le traitement contre les œdèmes, si bien qu'une relation claire avec la soustraction de volume ne peut pas être établie.

En résumé, la diminution de la protidémie et de la pression colloïde osmotique plasmatique dans le SN est accompagnée d'une diminution de la concentration de protéines et de la pression colloïde osmotique dans le tissu interstitiel. C'est cela qui évite une chute du volume sanguin. Cependant, l'amplitude et la vitesse de ce mécanisme protecteur sont limitées et on peut attendre une diminution du volume sanguin si la pression colloïde osmotique plasmatique est inférieure à environ 10 mmHg, ou (temporairement) si la perte protidique s'installe très rapidement. En outre, du fait de ce mécanisme protecteur, le volume retenu par les reins ne peut pas augmenter de façon efficace le volume sanguin, expliquant que l'hypertension artérielle soit rarement grave et l'œdème pulmonaire très inhabituel, alors que l'œdème périphérique peut être massif. L'altération rénale conduisant à la rétention de volume implique une diminution de la filtration glomérulaire par néphron, une augmentation de la réabsorption tubulaire, et une sensibilité diminuée au facteur natriurétique atrial, mais la relation entre ces différentes modifications est encore mal comprise.

L'insuffisance rénale aiguë peut survenir précocement au cours d'une rechute de SN qui se développe rapidement, soit en raison d'un déséquilibre passager du volume sanguin, soit (probablement) du fait d'une filtration initialement massive des protéines dans le glomérule, obstruant les tubes. Cette forme d'IRA est vue surtout chez l'enfant, et guérit rapidement. La perfusion d'albumine peut être utile dans le premier type d'IRA, mais peut provoquer ou même aggraver cette dernière forme obstructive d'IRA. Une forme prolongée d'IRA, nécessitant le recours à la dialyse, peut parfois se développer chez l'adulte. L'examen histopathologique montre des lésions compatibles avec une nécrose tubulaire aiguë et/ou un œdème interstitiel important. Cette forme d'IRA prédomine chez les personnes âgées et on suspecte une sensibilité accrue à l'ischémie due à des lésions d'artériosclérose préexistantes. Habituellement, la récupération de la fonction rénale est totale mais cela peut prendre des semaines ou même plus. On considère que le traitement spécifique par les stéroïdes et la soustraction de l'œdème jouent un rôle dans la récupération mais cela n'est pas démontré puisque, de façon bien compréhensible, tous les malades sont traités.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUKLAND K, REED RK. Interstitial-lymphatic mechanism for the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev*, 1993, **73**, 1-78.
2. KOOMANS HA, KORTLANDT W, GEERS AB et al. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome : observations during disease and recovery. *Nephron*, 1985, **40**, 391-395.

3. GEERS AB, KOOMANS HA, BOER P et al. Plasma and blood volume in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron*, 1984, **38**, 170-173.
4. DORHOUT MEES EJ, ROOS JC, BOER P et al. Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. *Am J Med*, 1979, **67**, 378-384.
5. KÜSTER S, MEHLS O, SEIDEL C et al. Blood pressure in minimal change nephrotic syndrome in childhood. *Am J Nephrol*, 1990, **10**, 76-80.
6. KOOMANS HA, BOER WH, DORHOUT MEES EJ. Renal function during recovery from minimal lesions nephrotic syndrome. *Nephron*, 1987, **47**, 173-178.
7. GEERS AB, KOOMANS HA, ROOS JC et al. Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1984, **26**, 324-330.
8. KOOMANS HA, BRAAM B, GEERS AB et al. The importance of plasma protein for blood volume and blood pressure homeostasis. *Kidney Int*, 1986, **30**, 730-735.
9. VANDE WALLE JGJ, DONCKERWOLCKE RAMG, BOER P et al. Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1996, **49**, 1471-1477.
10. JOLIS JA, KOOMANS HA, KORTLAND W et al. Hypoproteinemia and recovery from edema in dogs. *Am J Physiol*, 1988, **254**, F887-F894.
11. VANDE WALLE JGJ, DONCKERWOLCKE RAGM, VAN ISSELT JW et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet*, 1995, **346**, 148-152.
12. GEERS AB, KOOMANS HA, DORHOUT MEES EJ. Effect of changes in posture on circulatory homeostasis in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Physiol*, 1986, **6**, 63-75.
13. EPSTEIN EH. Underfilling versus overflow in hepatic ascites. *N Engl J Med*, 1982, **507**, 1577-1578.
14. VANDE WALLE JGJ, DONCKERWOLCKE RAGM, KOOMANS HA. Pathophysiology of edema formation in children with histological lesions compared with minimal lesions nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 323-331.
15. OLIVER WJ. Physiologic response associated with steroid-induced diuresis in the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med*, 1963, **62**, 449-462.
16. KRISHNA GG, DANOVITCH G. Effects of water immersion on renal function in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1982, **21**, 395-401.
17. RABELINK TJ, BIJLSMA JA, KOOMANS HA. Isooncotic expansion in the nephrotic syndrome. *Clin Sci*, 1993, **84**, 627-632.
18. ZATZ R, FUJIHARA CK, MARCONDES M. Sodium handling and renal hemodynamics in euvolemic and volume-expanded rats. *Braz J Med Biol Res*, 1986, **19**, 429-438.
19. ICHIKAWA I, RENNKE HG, HOYER JR et al. Role of intrarenal mechanism in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 1983, **71**, 91-103.
20. PETERSON C, MADSEN B, PERLMAN A et al. Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans. *Kidney Int*, 1988, **34**, 825-831.
21. WOOLF AS, LYON TL, HOFFBRAND BI et al. Effects of physiological infusion of atrial natriuretic factor on healthy subjects and patients with the nephrotic syndrome. *Nephron*, 1989, **52**, 244-250.
22. PERICO N, DELAINI F, LUPINI C et al. Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis. *Kidney Int*, 1989, **36**, 57-64.
23. PERICO NN, REMUZZI G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial natriuretic peptide system. *Am J Kidney Dis* 1993, **22**, 355-366.
24. VALENTIN J, PQIU C, MULDOWNY WP et al. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 1992, **90**, 1302-1312.
25. SMITH JD, HAYSLETT JP. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1992, **3**, 201-213.
26. KOOMANS HA, HENE RJ, DORHOUT MEES EJ. Acute renal failure complicating the nephrotic syndrome. *In* : S Cameron, AM Davison, JP Grunfeld et al. Oxford textbook of clinical nephrology, Oxford, Oxford University Press, 1992 : 1034-1041.
27. MEADOW SR, CAMERON JS, OGG CS et al. Children referred for acute dialysis. *Arch Dis Child*, 1971, **46**, 221-227.
28. SAKARCAN A, TIMMONS C, SEIKALY MG. Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephrotic syndrome. *J Pediatr*, 1994, **125**, 723-727.

29. YAMAUCHI H, HOPPER J. Hypovolemic shock and hypotension as a complication in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*, 1964, **60**, 242-254.
30. REIMOLD EW, MARKS JF. Hypovolemic shock complicating the nephrotic syndrome in children. *J Pediatr*, 1966, **69**, 658-660.
31. LOWENSTEIN J, SCHACHT RG, BALDWIN DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med*, 1981, **70**, 227-233.
32. JENNETTE JC, FALK RJ. Adult minimal change glomerulopathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1990, **5**, 432-437.
33. JOLIS JA, KORTLANDT W, MIK H et al. Effect of hypoproteinemia on blood volume recovery after moderate hemorrhage in conscious splenectomized dogs. *J Surg Res*, 1989, **47**, 515-519.
34. GEERS AB, KOOMANS HA, ROOS JC et al. Preservation of blood volume during edema removal in nephrotic subjects. *Kidney Int*, 1985, **28**, 652-657.
35. FAUCHALD P, NODDELAND H, NORSETH J. An evaluation of ultrafiltration as treatment of diuretic-resistant oedema in nephrotic syndrome. *Acta Med Scand*, 1985, **217**, 127-131.
36. INTERNATIONAL STUDY OF KIDNEY DISEASE IN CHILDREN. Nephrotic syndrome in children : prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*, 1978, **13**, 159-165.
37. NOLASCO F, CAMERON JS, HEYWOOD EF et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : a long-term follow-up. *Kidney Int*, 1986, **29**, 1215-1223.
38. BERG U, BOHLIN A-B. Renal hemodynamics in minimal change nephrotic syndrome in childhood. *Int J Pediatr Nephrol*, 1982, **3**, 187-192.
39. BOHRER MP, BAYLIS C, ROBERTSON CR et al. Mechanisms of the puromycin-induced defects in the transglomerular passage of water and macromolecules. *J Clin Invest*, 1977, **60**, 152-161.
40. FRIES JWU, RUMPELT HJ, THOENES W. Alteration of glomerular podocyte processes in immunologically mediated glomerular disorders. *Kidney Int*, 1987, **32**, 742-748.
41. KURODA S, AYNEDJIAN HS, BANK N. A micropuncture study of renal sodium retention in nephrotic syndrome in rats : evidence for increased resistance to tubular fluid. *Kidney Int*, 1979, **16**, 561-571.
42. STEPHENS VJ, YATES APB, LECHLER RI et al. Reversible uremia in normotensive nephrotic syndrome. *Br Med J*, 1979, **2**, 705-706.
43. IMBASCIATI E, PONTICELLI C, CASE N et al. Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron*, 1981, **28**, 186-191.
44. WEISS RA, SCOENEMAN M, GREIFER I. Treatment of severe nephrotic edema with albumin and furosemide. *NY State Med*, 1984, **84**, 384-386.
45. STEELE BT, BACHEYIE GS, BAUMEL R et al. Acute renal failure of short duration in minimal lesion nephrotic syndrome of childhood. *Int J Pediatr Nephrol*, 1982, **3**, 59-62.
46. HAWS RM, BAUM M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 1993, **91**, 1142-1146.
47. ESPARZA AR, KAHN SI, GARELLA S et al. Spectrum of acute renal failure in nephrotic syndrome with minimal (or minor) glomerular lesions. *Lab Invest*, 1981, **45**, 510-521.
48. TEXTOR SC. Atherosclerotic renovascular disease as a cause of end-stage renal disease : cost considerations. *Blood Purif*, 1996, **14**, 305-314.
49. THADANI R, PASCUAL M, NICKELEIT V et al. Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet*, 1996, **347**, 231-233.
50. REMUZZI G, BERTANI T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 1448-1456.