

# Causes et pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë

P. M. Ambühl

## Introduction

Malgré des progrès thérapeutiques importants, en particulier dans le domaine des procédés appareillés de substitution de la fonction rénale, l'insuffisance rénale aiguë (IR aiguë) conduit aujourd'hui encore à un pourcentage élevé de décès. Ceci est valable en particulier pour des patients présentant une déficience multiorganique et nécessitant une thérapie médicale intensive. Bien que l'on comprenne de mieux en mieux les mécanismes de la pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë, son traitement se limite encore en l'an 2000 à des mesures symptomatiques de limitation de l'insuffisance rénale, de thérapie des causes déclenchantes et de substitution appareillée de la déficience le plus souvent temporaire seulement de la fonction rénale. Par contre, les moyens manquent dans une large mesure pour empêcher une insuffisance rénale menaçante, ou pour rendre réversible une lésion rénale déjà intervenue. Les deux articles suivants donnent un aperçu de l'état des connaissances actuelles sur les causes et sur la pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë, ainsi que sur sa présentation clinique et sa thérapie.

## Classement de l'insuffisance rénale aiguë en catégories systémiques

Aussi bien pour des raisons mnémotechniques que pour une meilleure compréhension des mécanismes pathogénétiques, un classement de l'insuffisance rénale en trois catégories rénale,

prérénale et postrénale (tableau 1) est recommandée. Tous les troubles conduisant de manière primaire à une lésion structurelle rénale et parenchymateuse font partie du groupe des causes dites rénales. Des exemples en sont une néphrite glomérulaire aiguë ou une néphrite interstielle. Des lésions directes des cellules tubulaires conduisant à une nécrose tubulaire aiguë font également partie de ce groupe. Tous les troubles qui se manifestent de manière distale du passage pyélorétéral et provoquent un obstacle mécanique à l'écoulement de l'urine hors du rein font partie de la catégorie des causes postrénales. Il s'agit en l'occurrence de tenir compte du fait qu'un obstacle postrenal ne se manifeste généralement qu'en cas d'insuffisance rénale aiguë, s'il se produit de manière bilatérale. Font exception à cela des obstacles unilatéraux en cas de rein déjà prélesé ou absent de l'autre côté, par exemple lors de lésion rénale vasculaire chronique respectivement en cas de status après néphrectomie unilatérale. Les insuffisances rénales prérénales ont leur origine «avant» le rein, c'est-à-dire que la problématique se situe sur la voie de la circulation sanguine avant l'entrée dans le filtre glomérulaire du rein. Il est significatif en l'occurrence que le tissu rénal proprement dit demeure intact (du moins au début). Les insuffisances rénales prérénales et rénales constituent cependant un continuum, dans la mesure où la première conduit à des lésions tubulaires structurelles par un trouble prolongé de l'irrigation rénale. En plus d'obstacles anatomico-mécaniques, tels que par exemple des sténoses des artères rénales hémodynamiquement significatives, ce sont le plus souvent des causes systémiques qui conduisent à un empêchement de l'irrigation rénale et par là à un trouble de la fonction rénale de type prérénal. Un rein sain est largement capable de compenser des troubles de perfusion à l'aide d'un mécanisme que l'on appelle l'autorégulation rénale. Le principe physique de ce mécanisme repose sur le fait qu'en cas d'irrigation rénale diminuée, les artérioles glomérulaires intrarénales maintiennent la perfusion et la filtration glomérulaires par une augmentation de la résistance de leurs vaisseaux. Ce mécanisme fonctionne jusqu'à une chute de la pression artérielle moyenne à environ 60 mm Hg. La condition est cependant que la régulation fine locale des vaisseaux préglomérulaires et postglomérulaires ne soit pas empêchée. Ceci a lieu typiquement lors de la prise de certains médicaments tels que les inhibiteurs ACE ou les antirhumatismaux non-stéroïdiens. De telles substances ne conduisent presque jamais à une insuffisance rénale chez les personnes dont les reins sont en bonne santé et qui présentent une circulation sanguine normale. Dans l'état d'un trouble systémique de la circulation, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque ou de

Service de néphrologie,  
Hôpital universitaire de Zurich

Correspondance:  
Patrice M. Ambühl  
Abteilung für Nephrologie,  
AO-37  
Universitätsspital  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

[patrice.ambuehl@dim.usz.ch](mailto:patrice.ambuehl@dim.usz.ch)

**Tableau 1.**  
**Répartition de l'insuffisance rénale aiguë en catégories systémiques.**

Prérénale (hémodynamique)	Rénale (parenchymateuse)	Postrénale (obstructive)
Hypovolémie	Nécrose tubulaire	Tumeurs
Insuffisance cardiaque	– ischémique	– inflammatoires
Septicémie	– toxique	– néoplastiques
Insuffisance hépatique	Néphrite glomérulaire	Néphro-/urolithiase
Médicaments	Néphrite interstielle	Dérangements neurogènes

septicémie, ils peuvent cependant conduire, par interférence avec l'autorégulation rénale, à un empêchement de la fonction rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë.

## Introduction de l'insuffisance rénale aiguë selon des critères anatomiques

Après la classification systémique des causes d'une insuffisance rénale aiguë en trois catégories principales, les causes les plus fréquentes peuvent être listées individuellement de la meilleure façon selon un schéma anatomique (tableau 2). Pour ce faire, nous allons nous orienter le long d'une portion du chemin parcouru par une molécule hypothétique à travers le rein.

## Causes hémodynamiques et vasculaires

La condition indispensable pour que cette molécule exemplaire puisse être filtrée dans le rein

est son transport dans le sang. Dans ce but, une circulation sanguine intacte avec fonction de pompe adéquate du cœur et des voies du courant sanguin est nécessaire. Chaque trouble de la fonction cardiaque ou du lit vasculaire artériel conduit pour cette raison à une perfusion perturbée des reins et par là à une chute ou à une interruption de la filtration glomérulaire. Les causes les plus fréquentes sont une lésion cardiaque ischémique avec infarctus du myocarde ou trouble du rythme cardiaque, ou une cardiopathie valvulaire, qui toutes peuvent conduire à une réduction du débit cardiaque par minute. Des infections graves avec septicémie provoquent une diminution de la perfusion d'organes centraux, et donc aussi des reins, par une régulation perturbée des résistances de vaisseaux périphériques malgré un débit cardiaque par minute normal ou même augmenté. Mais la macroperfusion rénale peut également être empêchée par un obstacle anatomique local, par exemple une artériosténose rénale étendue ou un anévrisme disséquant de l'aorte, qui touche aussi les sorties des artères rénales. Une thrombose étendue ou une embolisation diffuse des vaisseaux rénaux moyens et grands peuvent avoir le même effet (cardiaque; athéro-artériel; forme particulière: cholestérol).

**Tableau 2.**  
**Les 10 localisations/causes les plus importantes d'une insuffisance rénale aiguë.**

Troubles systémiques hémodynamiques	Cardiogène
	Vasogène
	Occlusion artérielle rénale
Troubles de la circulation intrarénale	Vasculopathies
	Embolies/troubles de la coagulation
Lésions glomérulaires; surtout:	anti-GBM GN (syndrome de Goodpasture)
	Morbus Wegener
	Syndrome de Schoenlein-Henoch
Tubulus proximal: nécrose tubulaire aiguë	Primaire: médicamenteuse, toxique, ischémique
	Secondaire comme conséquence de causes prérénales
Lésions mixtes ischémiques et toxiques	«Drogues de party» (cocaïne, ecstasy, «magic mushrooms»),...
	Néphropathie de liquides de contraste
Obstructions tubulaires aiguës	Cristalluries
	«Cast nephropathy»
Néphrite interstitielle aiguë	Allergique (médicamenteuse)
	Infections
	Immunologique
	Toxique
	Infiltrative (leucémie, lymphome)
Obstructions urétrales	Calculs
	Inflammations
	Tumeurs
Thrombose des veines rénales	

## Troubles intrarénaux de l'irrigation

À côté de l'atteinte des grands vaisseaux, de petites artères intrarénales sont occasionnellement touchées également. La microangiopathie thrombotique dans le cadre d'un syndrome hémolytique et urémique (HUS) ou un purpura thrombocytopénique thrombotique (TTP) font partie de ces causes nettement plus rares. Alors que ces formes provoquent surtout un trouble de la coagulation intravasale avec thrombotisation, les petits vaisseaux peuvent également être touchés du point de vue structurel, par exemple dans le cadre d'une collagénose ou d'une artérite.

## Pathologies glomérulaires

Les glomérules rénaux sont la structure centrale de la fonction de filtration du rein. Une lésion glomérulaire peut mais ne doit pas conduire à une interruption de la filtration. Fondamentalement, presque toutes les pathologies glomérulaires peuvent avoir un déroulement aigu et conduire à une détérioration rapide de la fonction rénale. Dans la réalité, ceci n'est le cas que pour un petit nombre de formes. Les néphrites glomérulaires antiglomérulaires de la membrane basale (anti-GBM GN), le Morbus Wegener et le syndrome de Schoenlein-Henoch sont les troubles qui conduisent le plus

fréquemment à une insuffisance rénale aiguë. Dans le cas des premières, des structures de la membrane glomérulaire basale sont attaquées par des anticorps qui deviennent également actifs dans les poumons et peuvent provoquer une hémorragie pulmonaire avec risque vital. L'atteinte simultanée des reins et des poumons dans le cadre de la formation d'anticorps anti-GBM est appelée aussi syndrome de Goodpasture. Une autre maladie susceptible de se manifester comme syndrome rénal et pulmonaire est le Morbus Wegener, dans le cas duquel il s'agit d'une vasculite granulomateuse des vaisseaux rénaux et pulmonaires. Une vasculite d'hypersensibilité qui se manifeste comme néphropathie IgA dans les reins est à l'origine du syndrome de Schoenlein-Henoch. Mais les patients présentent en outre une atteinte extrarénale avec vasculites surtout au niveau de la peau, au sens d'un purpura palpable, et dans le tractus gastrointestinal, avec diarrhée et/ou hémorragie. Une inflammation glomérulaire conduisant rapidement à une détérioration de la fonction rénale, est désignée par RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) ou glomérulonéphrite maligne.

### Lésions des tubules et obstruction tubulaire

La structure rénale la plus fréquemment lésée dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë n'est cependant pas le glomérule, mais le tubule proximal. La lésion tubulaire, que l'on désigne d'une manière globale (mais pas vraiment correcte des points de vue pathologique et anatomique) par nécrose tubulaire, apparaît dans la plupart des cas de manière secondaire comme conséquence d'une lésion rénale ischémique, d'une néphrite glomérulaire aiguë, ou par toxicité. Les causes les plus fréquentes dans ce contexte sont «prérénales» (cadiogènes, septiques, déplétion volumique importante en cas d'hémorragie ou de diarrhée). Un cas spécial de la nécrose tubulaire ischémique est l'insuffisance rénale aiguë après la consommation de cocaïne. De manière analogue à l'action vasoconstrictrice sur les artères coronariennes avec myocardischémie consécutive, la cocaïne provoque aussi au niveau des reins une lésion ischémique, susceptible d'empêcher massivement la fonction rénale par l'apparition d'une nécrose tubulaire secondaire. D'une façon générale, les drogues dites de «loisirs» ou de «party» telles que les amphétamines de synthèse (Ecstasy) ou les champignons hallucinogènes («magic mushrooms»), sont de manière croissante la cause d'insuffisance rénale ischémiques et toxiques. La lésion tubulaire a lieu plus rarement directement et alors principalement à cause de médicaments tels que les ami-

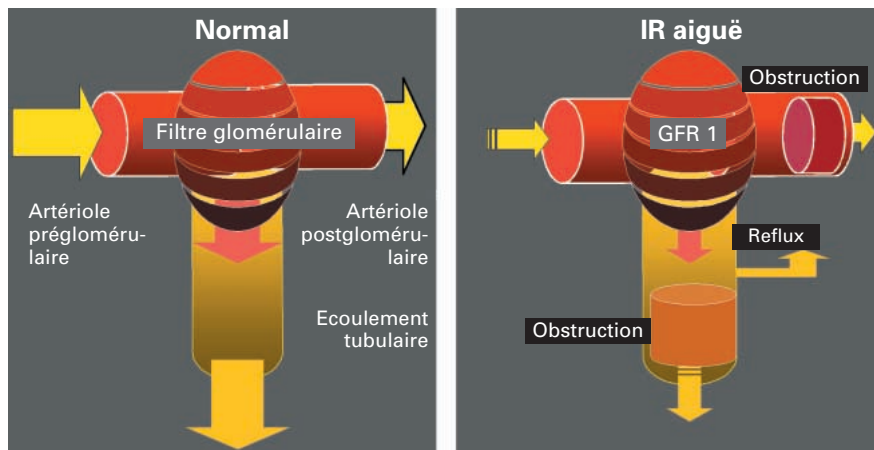
noglycosides et l'amphotéricine B. Les liquides radiologiques de contraste sont également toxiques pour les tubules. La néphropathie due aux liquides de contraste constitue une entité propre à cause de son mécanisme d'action multifactoriel du point de vue pathologique et génétique. Les liquides de contraste, en plus des lésions tubulaires, ont une action hémodynamiquement vasoconstrictive, qui conduit à une lésion tissulaire ischémique. Ils favorisent en outre des précipités tubulaires. Les liquides de contraste présentent un danger surtout pour les patients souffrant d'une néphropathie diabétique ou d'un myélome multiple. Des facteurs de risque supplémentaires sont une insuffisance rénale préalable, une déshydratation et une instabilité circulatoire.

En plus d'une lésion tubulaire structurelle, un trouble purement mécanique de l'écoulement tubulaire peut aussi conduire à une insuffisance rénale. On observe de telles insuffisances en premier lieu comme conséquences de précipités tubulaires de substances qui dépassent leur maximum de solubilité dans l'urine. En font partie des substances qui forment des cristaux, telles que par exemple l'éthylène glycol (cristaux d'alcool), l'acide urique ou certains médicaments (l'acyclovir et de nouvelles substances efficaces contre les virus HI, le méthotrexate). Des précipités non-cristallins ont lieu par immunoglobulines monoclonales, qui se trouvent dans le sang en concentrations élevées lors de myélome multiple et sont filtrés au niveau glomérulaire. A cause de la formation de cylindres d'albumine insolubles, on désigne aussi la lésion rénale qui se crée comme «cast nephropathy» (cast: cylindre). Mais les immunoglobulines de chaîne légère (de type lambda ou kappa) formées dans le cadre du myélome ont aussi une action toxique supplémentaire sur les tubules. La lésion rénale correspondante, qui peut conduire aussi à une insuffisance rénale chronique, est ce que l'on appelle la «light-chain deposition disease». Ainsi intervient, dans le cadre d'une nécrose étendue de la musculature striée du squelette, une production d'une grande quantité de myoglobine, qui précipite dans les tubules rénaux après filtration glomérulaire. La myoglobine, de manière comparable aux protéines de chaîne légère, a aussi pour conséquence une lésion toxique des cellules tubulaires.

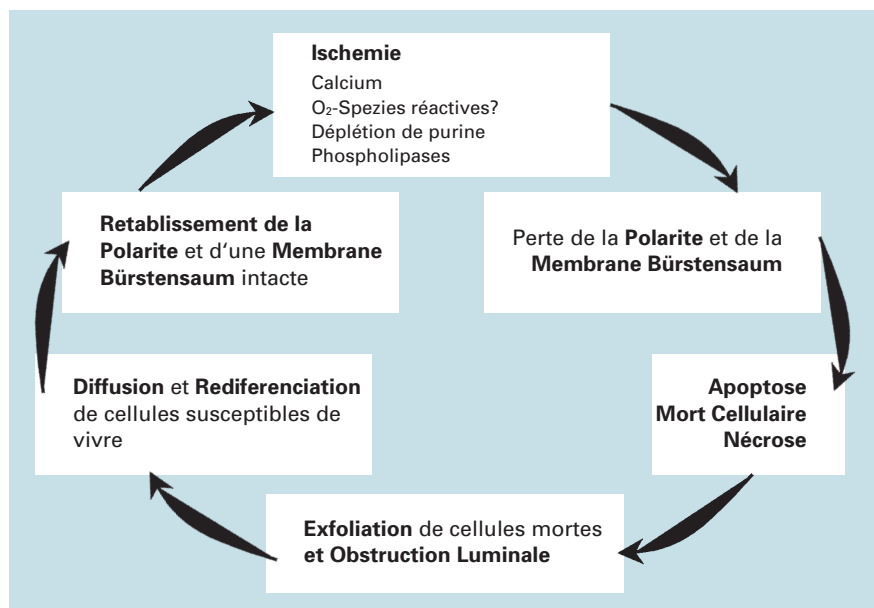
**Néphropathies interstitielles.** Les néphrites interstitielles aiguës apparaissent dans le cadre d'un processus allergique (la plupart du temps lié à des médicaments, par exemple la pénicilline), en cas d'infections (légiennelles, virus Hanta), ou immunologiquement (lupus érythémateux systémique, sarcoïdose, etc). Sont à signaler spécialement, parce que de plus en plus fréquentes, les néphrites interstitielles après

**Figure 1.**  
Concepts de l'insuffisance rénale aiguë.

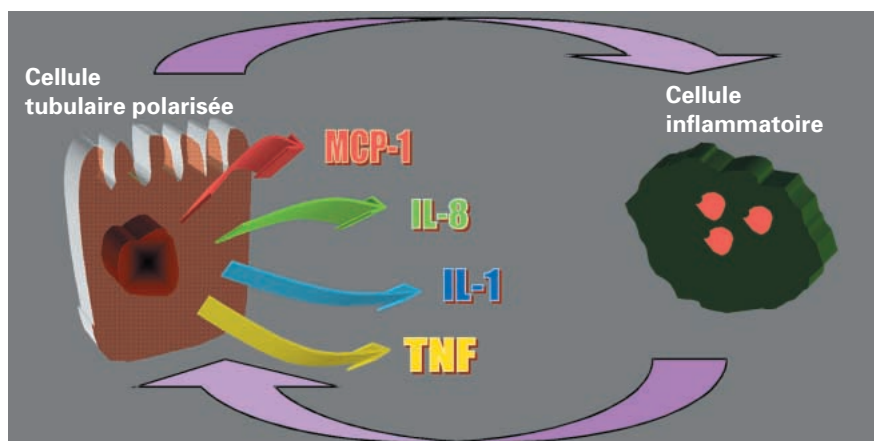
**1a.**  
Le concept «hémodynamique» (Explications voir texte).



**1b.**  
Le concept du «Zell-Schicksals» (Explications voir texte).



**1c.**  
Le concept de la «biologie cellulaire interactive» (Explications voir texte).



ingestion d'herbes spéciales, généralement utilisées pour la fabrication de thés et d'autres boissons. La «chinese herb nephropathy», qui conduit de plus en plus souvent à des décès comme conséquence d'une toxicité systémique en relation avec une insuffisance rénale aiguë, est tout à fait classique dans ce contexte.

A l'exception des obstructions intratubulaires citées plus tôt, des obstacles à l'écoulement de l'urée avec lésions rénales secondaires apparaissent aussi de manière extrarénale dans les grandes voies urinaires excrétrices. Les causes en sont souvent associées à l'âge. Les enfants sont souvent affectés par des malformations anatomiques, alors que les jeunes adultes souffrent souvent de calculs rénaux et/ou urétraux. Par contre, la raison d'un obstacle post-rénal à l'écoulement chez les personnes âgées est généralement de nature néoplasique (carcinomes génito-urinaires de la vessie, de la prostate ou du col de l'utérus). En plus de l'écoulement d'urée, l'écoulement sanguin des veines hors des reins peut également être empêché et conduire à une lésion ischémique parenchymateuse. Les thromboses des veines rénales sont la conséquence d'un trouble de la l'hypercoagulation, d'un traumatisme abdominal fermé ou d'une tumeur englobant les vaisseaux rénaux.

## Pathogénèse

La physiologie pathologique de l'insuffisance rénale aiguë est complexe et incomplètement expliquée. Il existe trois concepts fondamentaux qui éclairent la genèse de l'IRA aiguë à partir de points de vue différents. Le concept «hémodynamique» (Figure 1a), modèle le plus ancien issu des années 60 à 70, conçoit l'unité fonctionnelle des reins, le néphron, comme système de tubes [1]. Ce système de tubes, qui filtre le sang et excrète de l'urine, peut être lésé en différents points: vasoconstriction des vaisseaux conducteurs, trouble du processus de filtration, empêchement de l'écoulement, ou reflux («backleak») de substances filtrées par l'intermédiaire des tubules dans l'interstice rénal constituent les facteurs critiques dans ce modèle. Dans les années 80, avec le développement de méthodes de biologie cellulaire et moléculaire, on a commencé à compléter cette représentation essentiellement mécaniste par des études des modifications cellulaires, en particulier de la cellule tubulaire, lors d'insuffisance rénale aiguë. On a constaté à cette occasion qu'après une lésion hypoxique et ischémique ou toxique, les cellules tubulaires sont atteintes en plusieurs phases et dans une mesure variable (Figure 1b). C'est pourquoi on désigne aussi ce concept par «modèle du destin des cellules» [2]. De grandes quantités de calcium sont



en l'occurrence d'abord libérées dans le cytoplasme à partir de compartiments intercellulaires de stockage. Des processus métaboliques décisifs sont par là troublés, des particules d'oxygène réactif sont libérées et les réserves d'énergie de la cellule sont vidées. Par voie de conséquence, la cellule perd sa polarité, c'est-à-dire que la configuration de la surface cellulaire différente en fonction du côté luminal (tourné vers le tubulus rénal) et du côté basolatéral (tourné vers les compartiments sanguins tubulointerstitiels) est supprimée. Ceci conduit à ce que des substances isolées, par exemple des électrolytes, sont transportées dans la mauvaise direction et que des substances filtrées au niveau glomérulaire retournent ainsi de manière incontrôlée dans le sang, respectivement que des substances soit sécrétées de manière erronée du sang dans l'urine. La cellule livre ensuite un combat contre la mort, désigné aussi par apoptose. Ce processus se déroule en plusieurs phases et il est irréversible dans sa phase finale, la nécrose cellulaire. Les cellules mortes sont exfoliées dans le lumen tubulaire, d'où une obstruction de celui-ci, qui conduit à son tour au «backleak» mentionné plus tôt, c'est-à-dire au reflux de substances excrétées par le rein dans le sang. Les cellules survivantes peuvent

s'étaler le long du tubulus sous l'influence de facteurs de croissance, se redifférencier et se multiplier. Elles retrouvent au cours de ce processus leur polarité originelle et leur fonction normale. Comme dans d'autres domaines de la recherche médicale, on a finalement découvert dans les années 90, dans le domaine de l'exploration de l'IR aiguë également, la signification de processus immunologiques et d'interactions de cellules rénales par l'intermédiaire de signaux cytokiniques. Le modèle de la «biologie cellulaire interactive» était né. Ce modèle énonce en premier lieu que les cellules du tubulus rénal peuvent agir également comme cellules immunocompétentes et participent activement aux mécanismes immunologiques et inflammatoires dans leur environnement (Figure 1c). Le rein lésé produit ainsi un grand nombre de cytokines, telles que le facteur  $\alpha$  de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ), les interleukines (IL)-1, IL-8 et MCP-1 (protéine macrophage chémoattractive-1) [3]. La signification de telles substances et d'autres réside dans le fait qu'elles renforcent partiellement la lésion rénale, par exemple en obstruant les vaisseaux sanguins par attraction de neutrophiles et aggravent ainsi la lésion ischémique du tissu. On essaye d'exploiter expérimentalement la connaissance de ces mécanismes en testant ou en essayant de développer des substances antiinflammatoires qui agissent contre ces processus. Certaines de ces tentatives sont partiellement couronnées de succès du moins dans le modèle animal, et permettent la limitation de la lésion rénale lors d'insuffisance rénale aiguë, ou accélèrent son amélioration. Le plus grand inconvénient de telles substances, telles que par exemple l'insuline facteur de croissance 1 (IGF 1), ou l'hormone stimulant les mélanocytes ( $\alpha$ -MSH), réside dans le fait qu'ils agissent seulement s'ils sont administrés avant l'apparition de la lésion rénale. Une chose vraiment très peu réaliste dans le quotidien clinique, à l'exception peut-être de situations prévisibles avec risque potentiel pour les reins, par exemple avant une intervention chirurgicale.

## Quintessence

- Lors de la première évaluation d'une insuffisance rénale aiguë, le classement en causes prérénales, rénales et postrénales est recommandé. Les troubles prérénaux sont de loin les plus fréquents dans le cadre d'une problématique hémodynamique.
- La structure-cible primaire la plus importante lors de lésion rénale est l'appareil tubulaire. La réversibilité du trouble de la fonction rénale dépend de l'étendue de la lésion tubulaire.
- En plus de mécanismes ischémiques et toxiques, ce sont essentiellement des facteurs immunologiques, proinflammatoires et localement régulateurs de croissance qui jouent un rôle décisif dans la pathogénèse de la lésion rénale lors d'insuffisance rénale aiguë.

## Références

1 Levinsky NG. Pathophysiology of acute renal failure. *N Engl J Med* 1977;296:1453-8.

2 Humes HD, Liu S. Cellular and molecular basis of renal repair in acute renal failure. *J Lab Clin Med* 1994; 124:749-54.

3 Rabb H, YM OM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997;51: 1463-8.