

Néphropathie aiguë

2^e partie: diagnostic et traitement¹

Christoph Etter, Patrice M. Ambühl

Institut für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

Quintessence

- Une classification de l'insuffisance rénale en «prérénal», «postrénal» et «étiologies intrinsèques» permet une première catégorisation en ce qui concerne les éventuels facteurs déclenchants et aide à la mise en route des premiers examens et éventuelles mesures préventives.
- La glomérulonéphrite postinfectieuse (poststreptococcique) est l'étiologie la plus fréquente de glomérulonéphrite aiguë chez les enfants du tiers-monde. Sous nos latitudes, cette maladie est cependant devenue rare et touche plutôt des patients âgés et affaiblis.
- Le traitement de la néphropathie aiguë se limite essentiellement à des mesures de soutien et à la prévention des effets nocifs additionnels.
- En cas de nécessité de substitution rénale prévisible, il faut y recourir sans délai. Malgré ou justement à cause des doses inférieures recommandées dans les techniques de substitution rénale, il faut éviter un traitement insuffisant de la néphropathie.
- Une position critique est actuellement indiquée à notre avis pour les nouveaux biomarqueurs du diagnostic et de la stratification du risque d'une néphropathie aiguë. Il faut d'abord que leur utilité soit démontrée.

Classification

La classification de l'insuffisance en «prérénal», «post-rénal» et «étiologies intrinsèques» est la plus intuitive et donc la plus courante. *L'insuffisance prérénale* résulte d'une baisse de la perfusion rénale avec chute de la filtration glomérulaire. Citons comme exemple d'étiologie prérénale la déshydratation secondaire à une diarrhée: la contraction volumique s'accompagne généralement de valeurs tensionnelles abaissées et la chute de la pression de perfusion des reins avec celle de la filtration glomérulaire fait que la créatinine augmente. Une chute tensionnelle dans l'état de choc hémorragique ou la septicémie, mais aussi des médicaments comme les inhibiteurs de l'ECA ou les ARNS qui ont une action sur l'hémodynamique rénale, ou une fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée peuvent avoir les mêmes effets. Dans les *étiologies post-rénales*, il y a un obstacle à l'écoulement de l'urine dans les voies urinaires pouvant généralement être découvert par échographie. Chez les hommes, une hyperplasie prostatique avec obstruction provoque une rétention vésicale et une stase urinaire bilatérale avec dilatation des uretères et du système pyélocaliciel. Les stases unilatérales peuvent être secondaires à des tumeurs ou concrétions mais ne pro-

voquent généralement pas d'insuffisance rénale, sauf en présence d'une insuffisance rénale chronique préexistante ou d'un rein unique. Les *étiologies intrinsèques* d'une néphropathie peuvent encore être subdivisées en pathologies glomérulaires, tubulo-interstitielles ou tubulaires aiguës, en fonction de la structure histologique atteinte. La lésion tubulaire aiguë atteint entre la moitié et les deux-tiers environ des néphropathies intrinsèques. Souvent, le status clinique, les examens du sang et de l'urine permettent de préciser encore l'étiologie de la néphropathie. Mais parfois seule la biopsie rénale révèle la pathologie en cause. Parmi les pathologies glomérulaires parfois rapidement évolutives, il faut rapidement diagnostiquer les vasculites et glomérulonéphrites

¹ La 1^{re} partie, «Néphropathie aiguë: épidémiologie et pathogenèse», a paru dans le numéro 40 du 3.10.2012, que vous pouvez également consulter sous www.medicalforum.ch.

Abréviations

AKIN	Acute kidney injury network
AMP	Adénosine-monophosphate
ANCA	Anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques
ARNS	Antirhumatismaux non stéroïdiens
ATN	Nécrose tubulaire aiguë
ATP	Adénosine-triphosphate
EF	Excrétion fractionnelle
eGFR	Filtration glomérulaire calculée
FGF	Fibroblast growth factor
FSGS	Glomérulosclérose focale segmentaire
GBM	Membrane basale glomérulaire
GN	Glomérulonéphrite
HBV	Virus de l'hépatite B
HGF	Hepatocyte growth factor
HSP	Protéines de choc chaud
HUS	Syndrome hémolytique-urémique
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukine
KDIGO	Kidney disease-improving global outcome
KIM	Kidney injury molecule
MCN	Minimal change nephropathy
MCP	Monocyte-chemoattractant protein
MN	Néphropathie membraneuse
MSH	Hormone stimulant les mélanocytes
NAP1r	Nephritis-associated plasmin receptor
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO	Monoxyde d'azote
PPI	Proton-pump inhibitor (inhibiteur de la pompe à protons)
RIFLE	Risk, injury, failure, loss, end-stage
RPGN	Rapidly progressive glomerulonephritis
RRT	Renal replacement therapy (thérapie de substitution rénale)
SLED	Sustained low efficiency dialysis
SPC	Système pyélocaliciel
SPEB	Streptococcal pyrogenic exotoxin B
TNF	Tumor necrosis factor
TTP	Purpura thrombotique thrombopénique



Christoph Etter

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Tableau 1

Étiologies fréquentes de l'insuffisance rénale aiguë.

Prérénale (hémodynamique)	Déshydratation	
	Low-output	
	Médicaments (par ex. inhibiteurs de l'ECA, ARNS)	
	Sténose, occlusion de l'artère rénale	
Intrarénale (lésion parenchymateuse)	Lésion tubulaire aiguë	
	Tubulo-interstitielle	Néphrite médicamenteuse (par ex. antibiotiques, ARNS, PPI)
		Toxique (par ex. aminoglycosides, cisplatine, néphropathie des Balkans)
		Virale (par ex. Hantavirus)
		Maladies systémiques (par ex. syndrome de Sjögren)
	Glomérulaire	Glomérulonéphrites primitives (par ex. néphrite à IgA, MCN, maladie anti-GBM)
Glomérulopathies secondaires (par ex. HBV et MN, bisphosphonate et FSGS sec.)		
Vasculites des petites artères (par ex. associées aux ANCA, cryoglobulinémie)		
Postrénale (obstacle à l'écoulement de l'urine)	Hyperplasie prostatique	
	Néphrolithiase	
	Carcinome urothélial	
	Tumeurs abdominales	
	Fibrose rétropéritonéale (mal. d'Ormond)	

ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine; ANCA = anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques; ARNS = antirhumatismaux non stéroïdiens; FSGS = glomérulosclérose focalesegmentaire; GBM = membrane basale glomérulaire; HBV = virus de l'hépatite B; MCN = minimal change nephropathy; MN = néphropathie membranaire; PPI = proton-pump inhibitor.

et les traiter selon les règles de l'art. Les pathologies tubulo-interstitielles sont souvent dues à des médicaments ou toxiques et plus rarement à des maladies systémiques ou infections virales.

La classification telle que présentée ne peut être satisfaisante pour toutes les maladies. Parmi les médicaments, les ARNS par ex. peuvent avoir des effets hémodynamiques, mais aussi provoquer des néphrites interstitielles, ou une Minimal Change Nephropathy (MCN). Les pathologies vasculaires peuvent se manifester par une dissection, une sténose ou une vasculite (panartérite noueuse) de l'artère rénale, mais aussi par une vasculite des petites artères avec glomérulonéphrite proliférative extracapsulaire (par ex. associée aux ANCA) (tab. 1 ↩).

Cas particulier: glomérulonéphrite postinfectieuse (GN poststreptococcique)

Présentons brièvement comme exemple de pathologie glomérulaire intrinsèque la GN postinfectieuse. Elle est redoutée dans les infections courantes des voies respiratoires hautes, mais n'est plus très fréquente sous nos latitudes. Son incidence varie considérablement selon le stade de développement des différentes régions. Dans les pays du tiers-monde, la GN postinfectieuse est l'étiologie la plus fréquente de glomérulonéphrite aiguë chez l'enfant et son incidence est d'environ 24 cas pour 100 000 personnes-années. En Europe, son incidence est estimée à 0,3 pour 100 000 personnes-années. De nos jours, ce sont moins souvent les enfants, mais de plus en plus les patients âgés et affaiblis, souvent diabétiques ou alcooliques, qui en sont atteints. Les streptocoques du groupe A surtout étaient de fréquents facteurs dé-

clenchants, mais une GN à complexes immuns peut apparaître après infections par toutes sortes de germes. Raison pour laquelle nous utilisons actuellement plutôt la dénomination «GN postinfectieuse». Différents antigènes bactériens potentiellement néphritogènes (NAP1r, SPEB) sont discutés comme facteurs déclenchants de la GN poststreptococcique. Nul ne sait exactement si des anticorps à réaction croisée se lient directement aux antigènes glomérulaires et produisent in situ des complexes immuns, ni si éventuellement ces complexes circulants se déposent dans le glomérule. Chez ces patients, en général, 2 semaines environ après une infection des voies respiratoires hautes, apparaît une diminution progressive de la fonction rénale accompagnée d'une hypertension, microhématurie, parfois macrohématurie et protéinurie. La GN se manifeste aussi parfois comme un syndrome néphrotique. Une antibiothérapie contre une angine à streptocoque confirmée est parfaitement indiquée. Le pronostic est généralement excellent chez l'enfant. Dans les rares cas où l'évolution est défavorable ou prolongée, une biopsie rénale doit être effectuée. Chez les patients âgés, surtout avec une protéinurie persistante, le pronostic est moins bon et une grande partie évoluera vers l'insuffisance rénale chronique [1, 2].

Diagnostic (marqueurs et tests)

Les marqueurs classiques permettant de faire la distinction entre atteinte pré- et intrarénale se basent sur l'hypothèse qu'en cas d'atteinte intrinsèque une fonction tubulaire perturbée provoque une baisse de la capacité

Tableau 2

Distinction prérénale contre intrinsèque.

	Prérénale	Lésion tubulaire
EF _{Na}	<1%	>2%
EF _{urée}	<35%	>55%
EF _{acide urique}	<15%	>25%
Osmolalité urinaire (mosmol/kg)	>500	<350
Sédiment urinaire (cylindres gran./CV)	0–1	6–10

EF = excrétion fractionnelle; CV = champ de vision.

de réabsorption et donc une augmentation de l'excrétion fractionnelle de plusieurs substances. La capacité de concentration de l'urine est, elle aussi, diminuée dans la lésion tubulaire. Ces hypothèses ne sont qu'une simplification de la physiopathologie complexe. La sensibilité et la spécificité de ces tests dépendent en outre de la population dans laquelle ils ont été validés. L'excrétion fractionnelle du sodium, de l'urée et de l'acide urique, de même que l'osmolalité de l'urine peuvent intervenir dans l'évaluation d'une néphropathie aiguë, en tenant compte des limites citées plus haut (de préférence en association). Un sédiment urinaire est également utile. L'absence de cylindres granuleux, témoins d'une atteinte structurelle, est un bon indice de néphropathie prérénale [3] (tab. 2 ↻).

Parmi les nouveaux biomarqueurs, les NGAL, KIM-1 et IL-18 urinaires semblent avoir une certaine importance sur le pronostic de la néphropathie aiguë (progression, mortalité). L'EF_{Na} et l'EF_{urée} ne disent absolument rien sur le pronostic, mais sont équivalents aux biomarqueurs, en dehors des examens un peu plus compliqués du sédiment urinaire [4]. Ces nouveaux biomarqueurs ne sont en outre pas spécifiques, l'intérêt de la NGAL par ex. est douteux en cas d'insuffisance rénale préexistante, et elle est augmentée dans les kystes rénaux, le diabète et certains carcinomes. Une autre problématique provient de la validation de ces marqueurs. Du fait qu'il n'y a aucun étalon-or, les résultats des tests sont souvent comparés à la créatinine. Comme cela a été précisé en introduction, elle a des limites déterminantes qui font émettre des doutes justifiés sur la validité des résultats. Mais ces derniers peuvent être par erreur en défaveur des nouveaux marqueurs [5]. En résumé, nous pouvons nous poser la question de savoir si les très nombreux biomarqueurs examinés offrent un bénéfice supplémentaire à celui des classifications déjà existantes (RIFLE, AKIN). Ils ne doivent en aucun cas être séparés d'une évaluation clinique consciencieuse avec intégration de tous les résultats [6, 7].

Diagnostic

Les examens ciblés de la néphropathie aiguë sont fonction des facteurs individuels du patient, de l'anamnèse et de la clinique, de même que des facteurs déclenchants suspectés. Nous présentons ci-dessous un exemple de démarche diagnostique avec la séquence d'examens souvent recommandée.

- Anamnèse ciblée sur les facteurs déclenchants possibles (courbe de poids, tension artérielle, fréquence des selles et des mictions, arthralgies, exanthème, séjours à l'étranger, médicaments et autres préparations de toutes sortes, etc.).
- Echographie pour mesurer la taille des reins, le parenchyme et la perfusion, et pour exclure une stase dans le SPC.
- Examen de sang avec formule sanguine (anémie, thrombopénie), dosage des électrolytes (sodium, potassium, phosphore), du calcium corrigé en fonction de l'albumine; créatinine, urée et acide urique; créatinekinase (rhabdomyolyse), LDH, bicarbonate, parathormone.
- Sédiment urinaire (érythrocytes, acanthocytes, cylindres).
- Chimie urinaire: protéines/créatinine, albumine/créatinine, sodium, urée (excrétion fractionnelle), osmolalité.
- Au cas d'indices de maladie systémique ou fonction rénale diminuant rapidement (RPGN): demander en plus des examens immunologiques et sérologiques. Certains tests rapides sont déjà disponibles aux urgences (ANCA, anticorps anti-GBM). Au cas de suspicion de microangiopathie thrombotique (TTP/HUS): rechercher des schizocytes à la formule sanguine.
- Consultation rapide d'un néphrologue [8].

Du fait qu'il n'y a aucun traitement spécifique de la néphropathie aiguë, il faut absolument rechercher les éventuels facteurs déclenchants (par biopsie rénale si nécessaire) et si possible mettre en route un traitement causal. Les patients ayant un risque accru de développer une néphropathie aiguë (septicémie, traumatisme, opération cardiaque, injection de produits de contraste, etc.) doivent être rapidement identifiés et surveillés. Les substances potentiellement néphrotoxiques ne doivent être administrées que sur indication impérieuse. En l'absence de précédents résultats de la créatinine pour évaluer la détérioration de la fonction rénale, il est possible au besoin de se référer aux valeurs «normales». Ce critère a été choisi dans de nombreuses études ayant utilisé les critères RIFLE [9].

En *ambulatoire*, il est recommandé de contrôler assez rapidement une créatinine trop élevée. Si le résultat se confirme, il faut demander comme examen complémentaire une échographie rénale et un sédiment urinaire, rechercher et quantifier une éventuelle protéinurie (urine spot pour quotients protéine/créatinine et albumine/créatinine). Avec des résultats pathologiques, les patients doivent être adressés à un spécialiste. Si la fonction rénale se détériore rapidement ou si la dialyse semble inévitable (hypervolémie, hyperkaliémie, symptômes d'urémie, etc.), ces patients doivent être hospitalisés de toute urgence.

Traitement

Si une étiologie de la néphropathie a pu être identifiée, il est indispensable de la traiter spécifiquement (une vasculite par ex. exige en règle générale un traitement

immunosuppresseur). Comme jusqu'ici aucun bénéfice d'un quelconque traitement spécifique n'a pu être confirmé pour la néphropathie aiguë dans des études randomisées, les efforts se concentrent sur le maintien de l'homéostasie liquidienne et électrolytique, la stabilité hémodynamique et la suppression de toute substance à potentiel néphrotoxique ou agissant sur l'hémodynamique rénale (surtout ARNS, produits de contraste iodés, aminoglycosides, éventuellement inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'AT1). Sauf dans l'état de choc, ce

Le moment optimal de la mise en route d'une substitution rénale dans la néphropathie aiguë n'est pas clair

La glycémie doit être contrôlée de très près chez les patients aux soins intensifs, et le traitement de la septicémie vise également les paramètres rénaux selon les recommandations généralement en vigueur («goal-directed therapy») [10]. Il est possible que pour une perfusion rénale optimale avec augmentation de la GFR il faille viser des valeurs tensionnelles moyennes un peu plus élevées [11]. Pour les points de détail, nous renvoyons le lecteur aux recommandations KDIGO récemment publiées dans *Kidney International* [12]. Les points d'impact thérapeutique mentionnés dans la 1^{re} partie «Mécanisme» ne sont pas encore établis et n'ont été cités dans cet article que comme perspectives prometteuses pour l'avenir [13].

Le moment optimal de la mise en route d'une substitution rénale dans la néphropathie aiguë n'est pas clair, nous devons en principe nous référer aux indications impérieuses telles qu'hyperkaliémie, hypervolémie, acide métabolique avec instabilité hémodynamique ou répercussions de l'urémie (encéphalopathie, péricardite). Mais s'il s'avère nécessaire de passer à une substitution rénale, il faut le faire sans délai [14, 15].

Le type de substitution rénale, traitement *intermittent* contre *continu*, n'a aucune influence sur le résultat et est essentiellement fonction de l'expérience locale et de la disponibilité des appareils. Pour les patients hémodynamiquement instables, ce sera plutôt un traitement

ont en général des cristaux qui sont utilisés pour rétablir le volume. Les diurétiques peuvent être utilisés pour contrôler le volume, mais n'ont aucune influence sur

l'évolution d'une néphropathie aiguë. La glycémie doit être contrôlée de très près chez les patients aux soins intensifs, et le traitement de la septicémie vise également les paramètres rénaux selon les recommandations généralement en vigueur («goal-directed therapy») [10]. Il est possible que pour une perfusion rénale optimale avec augmentation de la GFR il faille viser des valeurs tensionnelles moyennes un peu plus élevées [11]. Pour les points de détail, nous renvoyons le lecteur aux recommandations KDIGO récemment publiées dans *Kidney International* [12]. Les points d'impact thérapeutique mentionnés dans la 1^{re} partie «Mécanisme» ne sont pas encore établis et n'ont été cités dans cet article que comme perspectives prometteuses pour l'avenir [13].

Le moment optimal de la mise en route d'une substitution rénale dans la néphropathie aiguë n'est pas clair, nous devons en principe nous référer aux indications impérieuses telles qu'hyperkaliémie, hypervolémie, acide métabolique avec instabilité hémodynamique ou répercussions de l'urémie (encéphalopathie, péricardite). Mais s'il s'avère nécessaire de passer à une substitution rénale, il faut le faire sans délai [14, 15].

Le type de substitution rénale, traitement *intermittent* contre *continu*, n'a aucune influence sur le résultat et est essentiellement fonction de l'expérience locale et de la disponibilité des appareils. Pour les patients hémodynamiquement instables, ce sera plutôt un traitement

continu, mais une hémodialyse intermittente peut être pratiquée «en douceur» pour que ces patients instables puissent aussi être traités (SLED). Nous pouvons maintenant choisir entre *filtration* et *dialyse*, ou même les associer aussi bien pour le traitement continu qu'intermittent. En raison du principe physique de base, un type plutôt que l'autre sera choisi dans une situation donnée (par ex. correction rapide d'une hyperkaliémie par *hémodialyse intermittente*; principe de *osmose* pour les substances micromoléculaires, traitement *intermittent* en raison d'un dialysat important et donc correction plus rapide). Il n'y a d'autre part aucune preuve de supériorité de l'une des deux techniques sur l'autre [16].

Pour ce qui est de la dose nécessaire au traitement par substitution rénale continue, la dose minimale longtemps valable de 35 ml a été corrigée à 20–25 ml de dialysat/substitut par kilogramme et par heure [17, 18]. Il faut cependant éviter un traitement insuffisant (interruptions fréquentes pour examens, sondes obstruées,

Le type de substitution rénale n'a aucune influence sur le résultat

etc.), car il présente de grands dangers pour le patient, alors qu'un «surdosage» demande surtout des ressources en personnel et coûte cher

[19]. Des travaux récents montrent toutefois aussi des effets potentiellement négatifs de la RRT à dose excessive (par ex. hypophosphatémie) [20].

En raison de la très importante hétérogénéité des collectifs et des étiologies de la néphropathie aiguë (septicémie, postopératoire, rhabdomyolyse, etc.), des écarts par rapport à la règle pourraient parfaitement présenter des avantages pour un cas particulier, même s'ils n'ont pas forcément été démontrés dans des études prospectives avec des patients sélectionnés.

Perspectives


Comme base de nouvelles études plus poussées sur le traitement optimal de la néphropathie aiguë, un premier succès important a été obtenu avec l'uniformisation de sa définition. Il est possible qu'avec de nouveaux futurs biomarqueurs le diagnostic et la stratification du risque des patients souffrant de néphropathie aiguë, puissent

Tableau 3

Eventuelles substances pour le traitement de la néphropathie aiguë à l'avenir.

Substance	Mode d'action
Edaravone	Capteur de radicaux
Apotransferrine	Chélateur du fer (endogène)
NGAL	Agit sur le métabolisme du fer, augmente la production d'antioxydants (endogène)
Antagonistes de l'intégrine	Polarisation cellulaire, structure tissulaire
Pan-Caspase-Inhibitor (IDN-6556)	Inhibiteur de l'apoptose
Eculizumab	Inhibiteur du complément
Statines, érythropoïétine, α -MSH	Anti-inflammatoires

α -MSH = hormone stimulant les α -mélanocytes; NGAL = neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

être améliorés. Actuellement, à notre avis une position critique est indiquée en face de ces marqueurs, du fait qu'un bénéfice supplémentaire avec influence sur des paramètres solides doit d'abord être démontré. Une meilleure connaissance des mécanismes en cause dans la néphropathie aiguë donnera bientôt des options thérapeutiques spécifiques, du moins nous l'espérons. Une sélection des substances thérapeutiques possibles examinées en expérimentation, ou même déjà dans des études cliniques, est présentée dans le tableau 3 . Même pour la question du traitement de soutien optimal, certains points restent encore non précisés.

Remerciement

Nous remercions le Dr Daniel Pewsner, Berne, d'avoir bien voulu lire le manuscrit, de ses critiques et de ses précieuses remarques surtout sur l'importance pour la pratique.

Correspondance:

Dr Christoph Etter
Institut für Nephrologie
Stadspital Waid
Tièchestrassè 99
CH-8037 Zürich
[christoph.etter\[at\]waid.zuerich.ch](mailto:christoph.etter[at]waid.zuerich.ch)

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.



Que proposez-vous?



Association? Un Russe raconte qu'à l'âge de 3 ans il a été victime d'un stupide accident, un coup de revolver de son frère dans sa tête. La balle est entrée par le nez, sortie inconnue. Seule conséquence: perte de connaissance de 4 heures. Ce qui ne l'a pas empêché de devenir un ingénieur fort apprécié et bien payé par l'Etat, et maintenant, à 85 ans, il aimerait bien savoir ce qu'il doit faire...

Bruno Truniger

Réponse: La balle (1,2 x 0,7 cm) se trouve en toute tranquillité à proximité du trou occipital. Ce patient n'a aucun problème, il est libéré... halte! Qu'a-t-on oublié? (Méfie-toi de l'IRM pour le reste de ta vie: pas de tomographie par résonance magnétique!) (N Engl J Med. 2011;365:2519.)