

Néphropathie aiguë

1^{re} partie: épidémiologie et pathogénèse¹

Christoph Etter, Patrice M. Ambühl

Institut für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

Quintessence

- La néphropathie aiguë est particulièrement fréquente chez les patients hospitalisés. Une élévation modérée de la créatinine est déjà associée à un mauvais pronostic et toute détérioration de la fonction rénale doit donc être prise au sérieux.
- Le changement de terminologie d'insuffisance rénale aiguë en néphropathie aiguë tient compte de cela. Il faudrait globalement changer de concept; plus d'accident unique «autolimité» mais processus d'atteinte répétitive avec absence de réserves sous-jacentes et risque de progression.
- Pour classer la néphropathie aiguë, il faut utiliser les nouveaux critères KDIGO (kidney disease-improving global outcome) car ils permettent de faire une estimation pronostique.
- Les mécanismes qui mènent à une atteinte tubulaire aiguë sont complexes – il n'y a pratiquement pas de véritable nécrose des cellules tubulaires à l'histologie. L'expression nécrose tubulaire aiguë doit donc être remplacée par lésion tubulaire aiguë. En fonction de la gravité et de la durée du facteur déclenchant, il y a surtout des variations fonctionnelles.
- Nous savons toujours mieux que les reins ne doivent pas être considérés comme organe isolé mais que la détérioration de leur fonction a des répercussions sur d'autres systèmes.

Introduction/problématique

Les variations de la créatinine sont très courantes et ne témoignent pas nécessairement d'une pathologie nécessitant un traitement. Chez plus de la moitié des patients hospitalisés, notamment la créatinine peut varier de $\geq 25\%$ en l'espace de 4 jours [1]. Mais à l'inverse une élévation même modérée de la créatinine est associée à un plus mauvais pronostic et doit être prise au sérieux [2, 3]. Le changement de terminologie d'insuffisance rénale aiguë pour néphropathie aiguë (en anglais «acute kidney injury») tient compte de cela. Il faudrait globalement changer de concept; plus d'accident unique «autolimité» («insuffisance rénale aiguë» aux soins intensifs), mais de processus d'atteinte répétitive avec absence de réserves sous-jacentes et risque de progression (pathologie sous-jacente, éventuellement subclinique).

La créatinine n'est pas un marqueur optimal de la fonction rénale, surtout du fait que sa concentration plasmatique dépend de la masse musculaire et ne s'élève qu'en cas de lésion rénale avancée. Pour les légères diminutions de la fonction rénale, la cystatine C semble être un marqueur plus adéquat [4]. Les calculs faits à partir de la créatinine pour estimer la filtration glomé-

riculaire sont en outre imprécis selon la population examinée et ne servent que d'orientation. La classification en stades d'insuffisance rénale qui en résulte n'est que partiellement validée quant à sa valeur pour des critères cliniques importants (l'hospitalisation, mortalité). [5]. Et surtout l'attention portée aux complications majeures de l'insuffisance rénale et de leurs traitements est plus importante que la catégorisation numérique selon la meilleure des formules possibles [6].

Cet article est donc focalisé sur l'importance clinique de la néphropathie aiguë et moins sur les aspects formels du calcul et de la classification de l'insuffisance rénale. Pour les aspects urologiques de la rétention urinaire aiguë, nous renvoyons le lecteur à l'article de Christian Hobi dans *Forum Médical Suisse* [7].

Définition

L'absence de définition de la néphropathie aiguë fait que les chiffres sur sa morbidité et sa mortalité sont très fortement divergents. Nous utilisons actuellement toujours plus les critères uniformisés de groupes d'experts qui ont été validés pour des paramètres définis (mortalité, évolution vers l'insuffisance rénale chronique, nécessité de la dialyse, etc.). Bien que ces critères aient déjà

¹ La 2^e partie de cet article, «Néphropathie aiguë: diagnose et traitement», paraîtra dans le numéro 41 du 10.10.2012.

Abréviations

AKIN	Acute kidney injury network
AMP	Adénosine-monophosphate
ATP	Adénosine-triphosphate
EF	Excrétion fractionnelle
eGFR	Filtration glomérulaire calculée
FGF	Fibroblast growth factor
GN	Glomérulonéphrite
HGF	Hepatocyte growth factor
HSC	Protéines de choc chaud
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukine
KDIGO	Kidney disease-improving global outcome
KIM	Kidney injury molecule
MCP	Monocyte chemoattractant protein
MSH	Hormone stimulant les mélanocytes
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO	Monoxyde d'azote
NTA	Nécrose tubulaire aiguë
RIFLE	Risk, injury, failure, loss, end-stage
RRT	Renal replacement therapy (thérapie de substitution rénale)
TNF	Tumor necrosis factor



Christoph Etter

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

été modifiés, ils ont permis de faire une meilleure comparaison des données épidémiologiques et de l'efficacité

Pour les légères diminutions de la fonction rénale, la cystatine C semble être un marqueur plus adéquat

des interventions thérapeutiques. Il va cependant de soi que ces classifications ne tiennent que partiellement compte du patient individuel et des

différentes étiologies avec leur pronostic spécifique (par ex. septicémie chez un patient multimorbide contre néphropathie postopératoire après opération cardiaque complexe chez l'enfant) [8–10].


Ce sont actuellement les critères RIFLE ou AKIN modifiés qui sont utilisés aux soins intensifs. Ils permettent de faire une classification de la gravité de la néphropathie et d'en estimer le pronostic sur la base de l'importance et de la dynamique de l'élévation de la créatinine et de la diurèse. Du fait qu'une classification ne prend pas tous les patients à risque, ces critères peuvent être présentés selon les nouvelles recommandations KDIGO [11] (tab. 1 et 2 .

Tableau 1

Définition de la néphropathie aiguë selon KDIGO.

Elévation de la créatinine $\geq 27 \mu\text{mol/l}$ en 48 heures

Elévation de la créatinine $\geq 1,5$ fois sa valeur (connue ou supposée) des 7 jours précédents

Diurèse $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant 6 heures

KDIGO = kidney disease-improving global outcome.

Epidémiologie


Bien que la néphropathie aiguë soit fréquente l'incidence vraie n'est pas connue en raison des différences dans sa définition. Selon la population examinée et les critères d'admission utilisés, les chiffres sont extrêmement divergents dans la littérature. L'incidence varie en outre au cours des périodes d'observation et semble avoir augmenté ces dernières années, probablement aussi à cause de l'adaptation de la définition [12].

L'incidence annuelle de la néphropathie aiguë est actuellement estimée à 200–400 cas pour 100 000 patients. 1–7% des patients hospitalisés ont une néphropathie, proportion qui monte à 20–65% aux soins intensifs. Les hommes développent 2 fois plus souvent une néphropathie aiguë que les femmes et le risque augmente avec l'âge. Les patients déjà en insuffisance rénale ont eux aussi un risque accru en raison de leur manque de réserves rénales [9, 13–16].

La mortalité des patients ayant une néphropathie est nettement augmentée mais fort heureusement a baissé de moitié environ ces 15 dernières années pour atteindre près de 20%. Dans le collectif des 10–30% des patients qui ont besoin d'une substitution rénale, la mortalité est identique ou jusqu'à 2 fois plus élevée selon les études cliniques. La survie à 5 ans de ces patients est toujours réduite à 15–35%. La grande majorité des (rares) survivants à long terme est de nouveau capable de travailler et se déciderait encore pour une substitution rénale si né-

cessaire. Moins de 10% des survivants sont encore en dialyse après 5 ans [12, 13, 17, 18].

Il est toujours vrai qu'une néphropathie aiguë nécessitant une dialyse non seulement augmente la morbidité et la mortalité à court terme mais aussi a des séquelles à long terme. Une étude a constaté que les patients ayant une eGFR initiale de $>45 \text{ ml/min}$ n'évoluaient en 8 ans vers une insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse seulement si pendant cette période ils ont développé une néphropathie aiguë qui elle-même aussi a nécessité une dialyse. La néphropathie aiguë semble être l'une des causes de progression vers l'insuffisance rénale chronique. Avec les données d'observation, il n'est pas possible de savoir définitivement si la néphropathie aiguë est seulement un marqueur de mauvaise constitution des patients ou si cela a une influence causale sur la survie, par ex. par effets indirects sur d'autres organes (voir paragraphe *Répercussions sur d'autres organes*), ni si cet effet peut éventuellement être modifié [19–21].

Les causes les plus fréquentes de néphropathie aiguë sont l'atteinte tubulaire aiguë («ATN», 45%), les étiologies prérénales (21%), l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante (13%) et la genèse post-rénale (10%) [13]. En ambulatoire, la proportion post-rénale peut atteindre 20% selon les études, ce qui souligne l'urgence d'une échographie dans les investigations diagnostiques [15] (fig. 1  [13].

Mécanisme de la néphropathie intrinsèque ischémique (d'après [22])

L'expression «nécrose tubulaire aiguë» (ATN) est en fait erronée car une nécrose des cellules tubulaires n'est que rarement découverte dans la néphropathie aiguë. Nous utilisons dans notre article «lésion tubulaire aiguë» pour décrire l'atteinte rénale intrinsèque, ischémique. Histologiquement, une lésion ischémique aiguë se caractérise par la fonte et la disparition de la bordure en brosse tubulaire, une dilatation tubulaire proximale sur obstruction par des cylindres et des zones inhomogènes de disparition ou régénération de cellules tubulaires.

L'évolution de la néphropathie peut être subdivisée en *Initiation*, *Extension/Accentuation*, *Persistence* et *Guérison*.

Initiation

L'ischémie provoque une lésion de l'endothélium et influence par-là l'hémodynamique rénale tout en réduisant la fonction des cellules tubulaires. Suite à la libération de vasoconstricteurs (endothéline) et à la diminution de vasodilatateurs (NO) endothéliaux, la médullaire qui, dans des conditions physiologiques, reçoit déjà un minimum d'oxygène devient de plus en plus hypoxique. La baisse de l'apport d'oxygène a pour conséquence une consommation rapide d'ATP transformé en AMP, ce qui par une autre métabolisation provoque une accumulation d'hypoxanthine avec production consécutive de radicaux oxygénés. Sous l'effet de cette insuffisance d'apport énergétique au réticulum endoplasmique, le calcium intracellulaire augmente, ce qui active les protéases et

phospholipases et provoque la dégradation du cytosquelette. Si à ce moment le facteur déclenchant est supprimé et les mécanismes protecteurs intrarénaux interviennent, la guérison rapide sans séquelle est de règle. Souvent cependant, la reperfusion provoque une propagation des mécanismes déjà activés dans une phase d'extension.

Extension/accentuation

Au cours de la reperfusion et en présence du fer libéré par les cellules lésées, d'autres radicaux peuvent être produits. Ce qui provoque une oxydation de protéines et lipides et une atteinte de l'ADN menant à une apoptose cellulaire. Comme nouvelles options thérapeutiques, les capteurs de radicaux (édaravone) ou les «chélateurs de fer» endogènes (apotransferrine, NGAL) semblent être prometteuses. Dans l'endothélium,

L'expression «nécrose tubulaire aiguë» est en fait erronée

Tableau 2

Stades de la néphropathie aiguë selon KDIGO.

	Créatinine	Urine
Stade 1		<0,5 ml/kg/h pendant 6–12 heures
	Ou	Élévation >27 µmol/l
Stade 2	2–2,9 × élévation	<0,5 ml/kg/h pendant >12 heures
Stade 3	3 × élévation	<0,3 ml/kg/h pendant >24 heures
	Ou	Ou
	Élévation >354 µmol/l	Anurie pendant >12 heures
	Ou	Début de la RRT

KDIGO = kidney disease-improving global outcome; RRT = renal replacement therapy (thérapie de substitution rénale).

la dysfonction induit la sécrétion des cytokines proinflammatoires et chimiotactiques (TNF-alpha, IL-6, IL-8, MCP-1) et davantage de molécules d'adhésion sont exprimées (ICAM-1). Il en résulte une réaction inflammatoire avec invasion de leucocytes et activation des systèmes de la coagulation et du complément, ce qui résulte dans une amplification de l'inflammation nouvelle. Les interventions thérapeutiques sont ici par ex. l'action sur l'activation du complément (eculizumab) ou des médicaments ayant un effet anti-inflammatoire bien connu (statines, érythropoïétine, hormone stimulant les mélanocytes alpha).

Avec l'activation des protéases et phospholipases dépendant du calcium, l'oxydation des protéines et lipides de structure provoque la désintégration du cytosquelette et des liaisons intercellulaires (*tight-junctions*) avec destruction de l'architecture tissulaire.

Persistance

Au niveau de la membrane apicale, les constituants de la membrane cellulaire et du cytosquelette sont stockés sous forme de vésicules ou «blebs». Avec la protéine de Tamm-Horsfall et le sodium disponible suite à la dysfonction cellulaire, ils forment un polymère gélatineux qui obstrue les tubes. En conséquence, les tubes se dilatent, avec reflux de l'ultrafiltrat dans le sang, activation du feedback tubuloglomérulaire et nouvelle diminution de la filtration glomérulaire. Bien que tout ceci aggrave la situation du point de vue de l'organisme, il semble que l'apport diminué d'ions et d'autres substances en solution – par diminution des mécanismes de résorption dépendant de l'ATP – soulage les cellules tubulaires en souffrance. Du côté basolatéral, les protéines endommagées ayant perdu leur polarité sont intégrées dans la cellule et s'y accumulent; l'une de ces protéines est la sodium-potassium-ATPase. La perte de fonction d'ATPase provoque l'augmentation déjà mentionnée de la concentration intraluminaire de sodium. Ce mécanisme est à l'origine de l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de sodium, qui peut être prise comme indice de lésion intrinsèque des reins dans l'évaluation clinique.

Du fait que seul un faible pourcentage de cellules tubulaires disparaît par apoptose et que la plupart des autres survivent, la diminution de la fonction rénale qui persiste semble surtout résulter d'une insuffisance fonctionnelle. Par apoptose, nous entendons la mort cellulaire physiologique, contrôlée. Elle est en continuum avec la mort cellulaire et atteint son extrême avec la nécrose chaotique «non prévue». Différents stades de gravité coexistent en fonction de l'importance de la lésion originelle et de la résistance de chaque type de cellules.

Guérison

Nous ne savons pas exactement comment les cellules tubulaires échappent pour la plupart à la mort, restent intactes ou peuvent guérir, et les recherches sont actives dans ce domaine. Nous spéculons que la survie des cellules est assurée par l'induction de protéines du choc chaud (HSC), réponse cellulaire congénitale fortement conservée de différents types cellulaires. Les cellules qui survivent ont une impressionnante capacité de

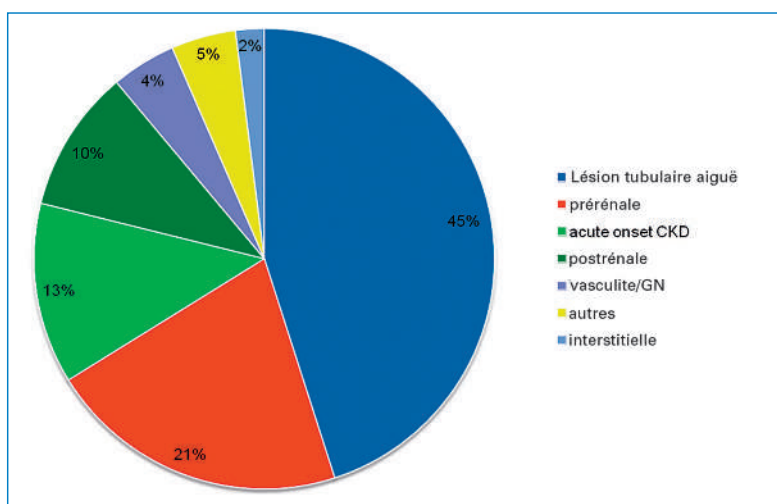


Figure 1

Etiologies de la néphropathie aiguë (chez des patients sans insuffisance rénale préexistante). CKD = chronic kidney disease; GN = glomérulonéphrite.

recupérer et proliférer. Au stade de réparation, il y a de nombreuses cellules différenciées exprimant des marqueurs de cellules mésenchymateuses pluripotentes. L'origine de ces cellules est encore controversée, mais la majorité des experts part du principe qu'il s'agit de cellules tubulaires différenciées et non pas de cellules souches provenant de la moelle osseuse. Ces cellules peuvent augmenter des facteurs de croissance (IGF-1, FGF, HGF) et commencent à proliférer jusqu'au rétablissement de l'épithélium polarisé, suite à une nouvelle différenciation. Ces cellules passagèrement différenciées semblent ainsi récapituler les étapes correspondant au développement normal des reins.

Les reins ne doivent pas être pris isolément dans la néphropathie aiguë

De nombreux produits génétiques, comme le NGAL, élevés dans la néphropathie aiguë, se trouvent aussi en cours de développement des reins. Parallèlement à la récupération des cellules tubulaires, il faut aussi que les cellules endothéliales régénèrent de manière à rétablir l'apport d'oxygène au tissu. Il semble aujourd'hui certain que le rein ne récupère pas complètement dans la plupart des cas, mais qu'il persiste une raréfaction des petits vaisseaux et que davantage de cellules inflammatoires persistent dans le tissu, à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique plus ou moins marquée avec possible fibrose tubulo-interstitielle ultérieure. En résumé, le niveau de récupération et le délai avant l'amélioration de la fonction rénale dépendent de l'intensité et de la durée de la lésion initiale.

Cas particulier de la septicémie

Pour la septicémie, il a longtemps été postulé que la lésion rénale intrinsèque était due à l'ischémie résultant de la baisse de la perfusion rénale [23]. Actuellement, des données suggèrent plutôt une série de réactions hétérogènes. En effet, de nouvelles données expérimentales montrent que la résistance rénovasculaire n'est pas forcément augmentée, ni associée à une chute de la perfusion rénale. Dans certains modèles animaux, la perfusion rénale augmente même et il se produit malgré tout une détérioration progressive de la fonction rénale avec oligurie. Il semble donc qu'une chute de la perfusion rénale ne soit pas nécessairement responsable de la baisse de la GFR, mais qu'il y ait un trouble de la régulation de la perfusion et/ou de sa distribution intrarénale (quotient des résistances entre art. afférente et efférente, redistribution entre corticale et médullaire,

shunting périglomérulaire, etc.). Et surtout, des mécanismes inflammatoires ou immunologiques pourraient aussi être responsables de la néphropathie aiguë dans la septicémie [24, 25].

Répercussions sur d'autres organes

Les données expérimentales nous font de plus en plus comprendre que les reins ne doivent pas être pris isolément dans la néphropathie aiguë mais que leur dysfonction a aussi des répercussions sur la fonction d'autres organes. Du fait que le traitement de la néphropathie aiguë se limite à des mesures de soutien, il est possible qu'une intervention sur les interactions avec les autres organes améliore le traitement et du même fait le pronostic.

Nous savons du syndrome hépato- et cardiorénal que ces organes ont une influence sur les reins et leur fonction. A l'inverse, le rein, en plus des effets directs de l'insuffisance tels qu'hypervolémie, troubles électrolytiques et acido-basiques, peut influencer la fonction des organes par des médiateurs. Pour le poumon notamment, il y a des arguments disant que peut-être des cytokines inflammatoires (IL-6, IL-8) déclenchent des effets locaux tels qu'augmentation de la perméabilité vasculaire, dysrégulation de protéines vectrices et modifications de l'expression génétique. Il est en outre probable qu'elles influencent la mobilisation extravasculaire de leucocytes et leur invasion tissulaire. En plus des effets de la néphropathie aiguë sur les poumons, il est fort probable que la dysfonction rénale a des autres effets sur le cœur et le système nerveux central qui ne peuvent pas être expliqués seulement par l'urémie [26].

Remerciements

Nous remercions 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
Städtspital Waid
Tièchestrass 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.