

Néphrologie pédiatrique
A l'usage du 2^o cycle médecine

Professeur Oreste Battisti

Faculté de Médecine, ULg

Table des matières

Biologie rénale et évaluation de la fonction rénale	4
Mesure et calcul de la filtration glomérulaire (FGR ou GFR)	11
Protéinurie asymptomatique de l'enfant	13
Test pour dépistage de l'albuminurie orthostatique	17
Diagnostic des protéinuries	18
L'hématurie	24
non expliquée par une cause évidente, par exemple une cystite, est un symptôme relativement fréquent.	
Une hématurie isolée n'est pas dangereuse en elle-même sauf lorsqu'un saignement extraglomérulaire est	
abondant et qu'il est responsable de la formation de caillots obstruant les uretères. Cependant la mise en	
évidence d'une hématurie a une grande valeur diagnostique car celle-ci peut être le symptôme révélateur	
d'une maladie rénale ou urologique grave.....	24
La physiopathologie des états oedémateux	34
Les diurétiques	41
Rappel de la physiologie rénale en schémas	45
Le Rein en période néonatale	50
Apports liquidiens en néonatalogie.....	57
Composition corporelle-Besoins en eau et électrolytes	58
Diagnostic sémiologique d'une maladie rénale	59
chez le nouveau né et le nourrisson	59
Répercussions d'une maladie rénale chronique sur la croissance	61
Le rachitisme par carence en vitamine D	63
Le rachitisme hypophosphatémique.....	70
La classification des maladies rénales repose sur des bases en partie arbitraires.	71
LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES	76
La glomérulonéphrite aiguë.....	81
1 Syndrome néphritique aigu	82
2 Modalités évolutives du syndrome néphritique apparemment isolé	82
3 Syndrome néphritique secondaire à une maladie générale.....	83
4 Traitement	83
Syndromes néphrotiques de l'enfant.....	84
Plus spécifiquement chez l'enfant.....	100
Physiopathologie.....	100
Etude symptomatique.....	100
Formes anatomo-cliniques et étiologiques	102
Syndrome hémolytique et urémique.....	105
LES INSUFFISANCES RENALES AIGUËS CHEZ L'ENFANT	106
Symptômes évocateurs d'une insuffisance rénale	106
Etiologies	106
Insuffisance rénale chronique de l'enfant	110
Hématuries de l'enfant	111
Protéinuries chroniques de l'enfant	119
Le rein et le métabolisme	122
Lecture complémentaire :	123
Hypocalcémies du nourrisson et de l'enfant	137
1 Les hypocalcémies néonatales.....	137
1.1 Etude clinique	137
1.2 Biologie.....	137
1.3 Signes électriques.....	138
1.4 Diagnostic	138
1.5 Etiologie	138
2 Les hypocalcémies du nourrisson	139
2.1 Diagnostic positif	139
2.2 Diagnostic étiologique	141
2.3 Evolution et pronostic.....	141

3 Les hypocalcémies du grand enfant.....	141
3.1 Etude clinique	141
3.2 Examen clinique.....	142
3.3 Diagnostic positif	142
3.4 Diagnostic différentiel	142
3.5 Diagnostic étiologique	142
3.6 Formes étiologiques des hypoparathyroïdies.....	143
4 Traitement des hypocalcémies	144
Indications et traitements	144
Les principales tubulopathies héréditaires ou pseudo endocrinopathies	146
Maladie héréditaire formant un tableau clinique et biologique	147
L'insuffisance rénale chez l'enfant	149
Clinical presentation, evaluation and diagnosis of acute renal failure in children	154
Le dépistage anténatal des malformations des reins et voies urinaires	164
Anomalies de nombre et de taille des reins	164
1 Agénésie rénale	164
2 Aplasie rénale	165
3 Hypoplasie rénale	165
Dysplasie rénale.....	166
Anomalies de position.....	168
1 Dystopie rénale.....	168
2 Ectopie rénale	168
3 Fusion entre les deux reins	169
Malformations des calices.....	170
1 Diverticule pré-caliciel (figure 2) : kyste pyélogénique.....	170
2 Hydrocalice	170
3 Méga-polycalicoose	171
Infections urinaires de l'enfant	172
1. CLINIQUE.....	172
1.1. Chez le nouveau-né.....	172
1.2. Chez le nourrisson.....	172
1.3. Chez l'enfant plus grand	172
2. BIOLOGIE	173
3. LE REFLUX VÉSICO-URÉTERAL.....	174
3.1. La néphropathie du reflux.....	174
3.2. L'anomalie de la jonction urétéro-vésicale	175
4. LES MÉTHODES DU BILAN	179
4.1. L'échographie	179
4.2. Cystographie	182
3. Explorations isotopiques rénales	184
4. Tomodensitométrie	184
5. Autres investigations.....	184
BILAN DES INFECTIONS URINAIRES.....	185
1. Infection urinaire haute (pyélonéphrite).....	185
Infection urinaire basse.....	186
AU TOTAL.....	186

Pyélonéphrites aiguës non compliquées chez l'adolescent(te) Par convention, l'infection urinaire est définie soit comme une infection du bas appareil urinaire (cystite aiguë) soit comme une infection du haut appareil urinaire (pyélonéphrite aiguë). Malgré l'atteinte du haut appareil urinaire, la plupart des épisodes de pyélonéphrite aiguë sont considérés comme non compliqués. Une infection de l'arbre urinaire compliquée, qu'elle soit localisée au bas ou au haut appareil, est associée à des conditions sous-jacentes qui augmentent le risque d'échec du traitement, comme une obstruction, une dysfonction urologique ou un germe uropathogène multirésistant. Au moment de la présentation, il est difficile de savoir si un patient avec une pyélonéphrite a une infection compliquée ou non compliquée. De façon pragmatique, une infection urinaire est considérée comme non compliquée lorsqu'elle survient chez une jeune femme non enceinte en bonne santé apparente (pas d'antécédents pathologiques notamment urologiques) et est considérée comme compliquée dans tous les autres cas. La pyélonéphrite aiguë doit être distinguée de la pyélonéphrite chronique, une forme de maladie tubulo-interstitielle chronique liée à une obstruction chronique ou à un reflux vésico-urétéral, avec ou sans infection récidivante. 193

Biologie rénale et évaluation de la fonction rénale

Bilan rénal

Sang :

Formule sanguine, plaquettes, fer, ferritine, réticulocytes, urée, créatinine, microglobulines, ph, urates, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, Mg plasmatique, Na, K, Cl, protéines sériques et électrophorèse, fibrinogène, VS, CRP, ASL, IgA, G, M.

Urines :

réactions urinaires, sédiment urinaire, culture urinaire, 2 microglobulines, Ca, créatinine

Bilan immunologique :

C3, C4, (C3PA, C3C), Ci IgA, CiC, anticorps anti-membranes-glomérulaires, anticorps anti MBT, IgA, ANCA cyto , périnucléaire (Wegener, P.N, GL rapidement progressive)
C3 néphritic factor

Etude du pouvoir de concentration rénale chez l'enfant

- La technique la plus aisée est le test au D.D.A.V.P (MINIRIN).

Les urines sont recueillies **toutes les heures pendant 5 heures**, après administration nasale de D.D.A.V.P., leur osmolarité est mesurée.

Le pouvoir de concentration normal est de :

700 mosm/kg avant 3 mois,

1000 mosm/kg après 12 Mois.

Indications : la mesure du pouvoir de concentration est un élément essentiel de surveillance des uropathies et des tubulopathies, le pouvoir de concentration est perturbé bien avant l'atteinte de la filtration glomérulaire.

→ 3 Evaluation des fonctions tubulaires

Tant proximales que distales : difficile et d'indication plus rare (mesure du taux de réabsorption des phosphates, mesure du pouvoir d'acidification des urines, etc...).

Test dilution concentration urinaire

- L'enfant est à jeun
- Vider la vessie en prélevant : RU-SU-CU
Na, K, Ca, créat., osmol., Ph
- Noter l'heure de début du test
- Faire boire 25 à 30 cc / kg avec un maximum de 800cc
- Récolter les urines pendant 10 heures (si possible 1x / heure)
- Sur les urines : demander osmolarité, densité
- Noter sur le tube : - heure du prélèvement
- volume
- qu'il s'agit d'un test de dilution concentration

- Pendant le test, l'enfant peut recevoir un repas sec, pas de boisson pendant 10 heures

Test de restriction hydrique

Ce test permet d'infirmer ou d'affirmer un trouble de concentration d'origine hypothalamo-hypophysaire et rénal car il explore tout l'axe, il est sous la dépendance de la sécrétion d'ADH par l'hypothalamus, stockage au niveau

hypophysaire et réception au niveau du tube collecteur.

Si ce test est normal : tout l'axe est normal.

En cas de réponse anormale, enchaîner avec un test au Minrin.

- La veille au soir, repas sec, c'est à dire sans liquides
Patient à jeun. Début du test au réveil.
 - Restriction hydrique absolue pendant les 5 heures qui suivent
 - T0 : prélever une biologie avec Ca, P, Ph, Na, K, Cl, osmolarité, urée, créatinine, PS.
Toutes les heures : - prendre la TA
 - peser
 - récolter les urines pour osmolarité, densité et noter le volume
 - le test peut être arrêté quand la densité est supérieure à 1025
 - Prélever une bio à H1, H2, H3, H5 avec : - osmolarité plasmatique
- ADH (8 à 10 cc héparinés) centrifugés puis congelés
- neurophysines et AVP neurophysines (5 cc coagulés)
 - Les modalités du test sont différentes chez le nourrisson :
 - on diminue les apports hydriques en donnant 2 biberons préparés avec la même quantité de lait sec mais avec la moitié d'eau .
 - on recueille les urines par urinocol pendant 5 heures.
 - le diabète insipide risque d'entraîner une déshydratation : suivre le poids de l'enfant de près et arrêter le test si la perte de poids est $> 3\%$.
 - Ce test peut être suivi d'un test de concentration rénale par le Minrin en intra-nasal avec les mêmes mesures biologiques à H6 et H7.
- Le Minrin en fin de test permet de faire le diagnostic différentiel entre le diabète central et le diabète néphrogénique.
- Si suspicion de diabète insipide important, pour éviter le risque de déshydratation, faire plutôt un test de charge saline.

Test de charge saline

Ce test a tendance à remplacer le test de restriction, notamment en cas de forte suspicion de diabète insipide pour éviter le risque de déshydratation.

- Perfusion de NaCl à 5% à 0,06 ml / kg / min pendant 2 heures.
- Prélever aux temps 0, H1, H2 : - osmolarité sanguine
- neurophysines totales et AVP neurophysines (5 cc coagulés)
- ADH (8 à 10 cc héparinés)

Valeurs de références néphrologiques

- Urée urinaire

Nouveau-né 0,15 à 1 g / 24h

Nourrisson 2 à 4 g / 24h

8 ans 4 à 12 g / 24h

15 ans 12 à 20 g / 24h

adulte 15 à 35 g / 24h

- Protéïnurie :

Rapport Protéine/créatinine

Age (année)	Prot/Créat (g/g)
0,1-0,5	0,70
0,5-1	0,55
1-2	0,40
2-3	0,30
3-5	0,20
5-7	0,15
7-17	0,15

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

32

- Filtration glomérulaire voir tableau
- Réponse au DDAVP

Age	Mosm / kg
4 à 6 semaines	480 - 200
< 3 mois	750 - 300
3 mois - 12 mois	1000 - 300
> 2 ans	1050 - 250

Valeurs normales du pouvoir de concentration

Age	Osmolalité maximale mOsmol / kg H ₂ O	Densité maximale
Prématuré		
1 - 3 semaines	203 - 395	1004 - 1009
4 - 6 semaines	425 - 610	1010 - 1014
nné - terme		
1 - 3 semaines	350 - 430	1008 - 1010
4 - 6 semaines	480 - 630	1011 - 1015
2 mois	700 - 1200	1023 - 1040
2 ans - 12 ans	870 - 1300	1025 - 1043
Adulte	800 - 1400	1026 - 1046

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

36

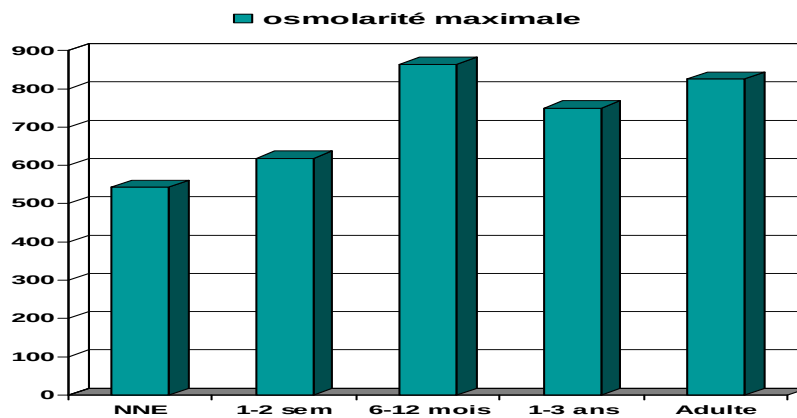
Valeurs normales d'excrétion urinaire

Substance	Excretion urinaire mg,mmol,μmol / kg x j	Concentration urinaire mmol / creatinine
Acides Aminés	1 - 5 mg	
Acidité titrable	1 - 2 mmol	
Acide urique	31 - 60 μmol	< 0,67
Ammonium	1 - 3 mmol	
Bicarbonates	0 si pH urinaire < 6,8	
Calcium	25 - 100 μmol	< 0,70
Chlore	variable selon régime	
Citrate	31 - 62 μmol	
Magnésium	< 0,18 mmol	< 1,9
Oxalate	< 6,6 μmol	< 0,085
Phosphore	50 - 65 μmol	
Potassium	variable selon régime	
Sodium	variable selon régime	
Rapport des conc. Na / K	souvent voisin de 2	

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

37

Fonctions tubulaires



- Augmentation du pouvoir de concentration avec l'âge
- Déshydratation
- Charge osmotique des « aliments »

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

18

Les calculs à partir de paramètres sanguins et d'un spot (évitant un débit) urinaire peuvent être effectués à partir de paramètres précis.

- Réabsorption du phosphore:

$$\text{TRP}\% = (1 - \text{FE}_{\text{phosphore}}) \times 100 \quad (\text{NI} > 85)$$

- Réabsorption du bicarbonate:

$$\text{FE}_{\text{bicarbonate}} < 3\%$$

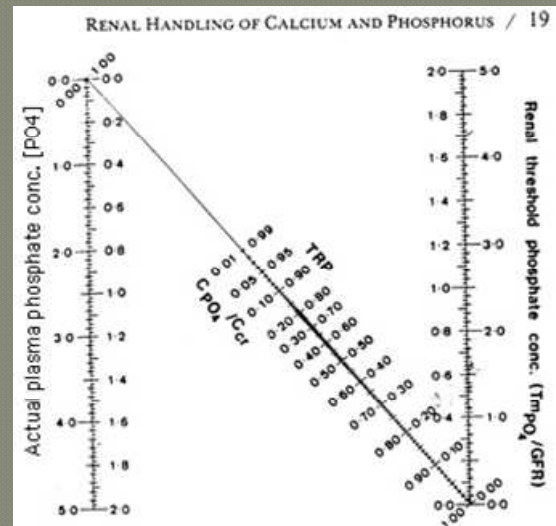
- Anion gap urinaire
- pH urinaire et tCO₂ sanguin: une valeur < 5.5 < 22.5 mmol/L

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

38

Taux de réabsorption du phosphore

- T(aux) de Réabsorption du P(hosphore)
- $U_{ph}/S_{ph} \times S_{cr}/U_{cr}$
 - Unités
 - Échantillons simultanés
- VN > 85 %



Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

90

Valeurs normatives d'excrétion urinaire

Substance	Excretion urinaire mg,mmol,µmol / kg x j	Concentration urinaire mmol / creatinine mmol
Acides Aminés	1 - 5 mg	
Acidité titrable	1 - 2 mmol	
Acide urique	31 - 60 µmol	< 0,67
Ammonium	1 - 3 mmol	
Bicarbonates	0 si pH urinaire < 6,8	
Calcium	25 - 100 µmol	< 0,70
Chlore	variable selon régime	
Citrate	31 - 62 µmol	
Magnésium	< 0,18 mmol	< 1,9
Oxalate	< 6,6 µmol	< 0,085
Phosphore	50 - 65 µmol	
Potassium	variable selon régime	
Sodium	variable selon régime	
Rapport des conc. Na / K	souvent voisin de 2	

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

64

Laboratory studies used to differentiate between prerenal acute renal failure (ARF) and acute tubular necrosis (ATN)

	Prerenal ARF	ATN
Urine sodium (meq/L)	<20	>30
Fractional excretion of sodium	<1 percent	>2 percent
Urine osmolality (mOsm/L)	<350	>500
Serum BUN/Cr ratio*	>20:1	<20:1

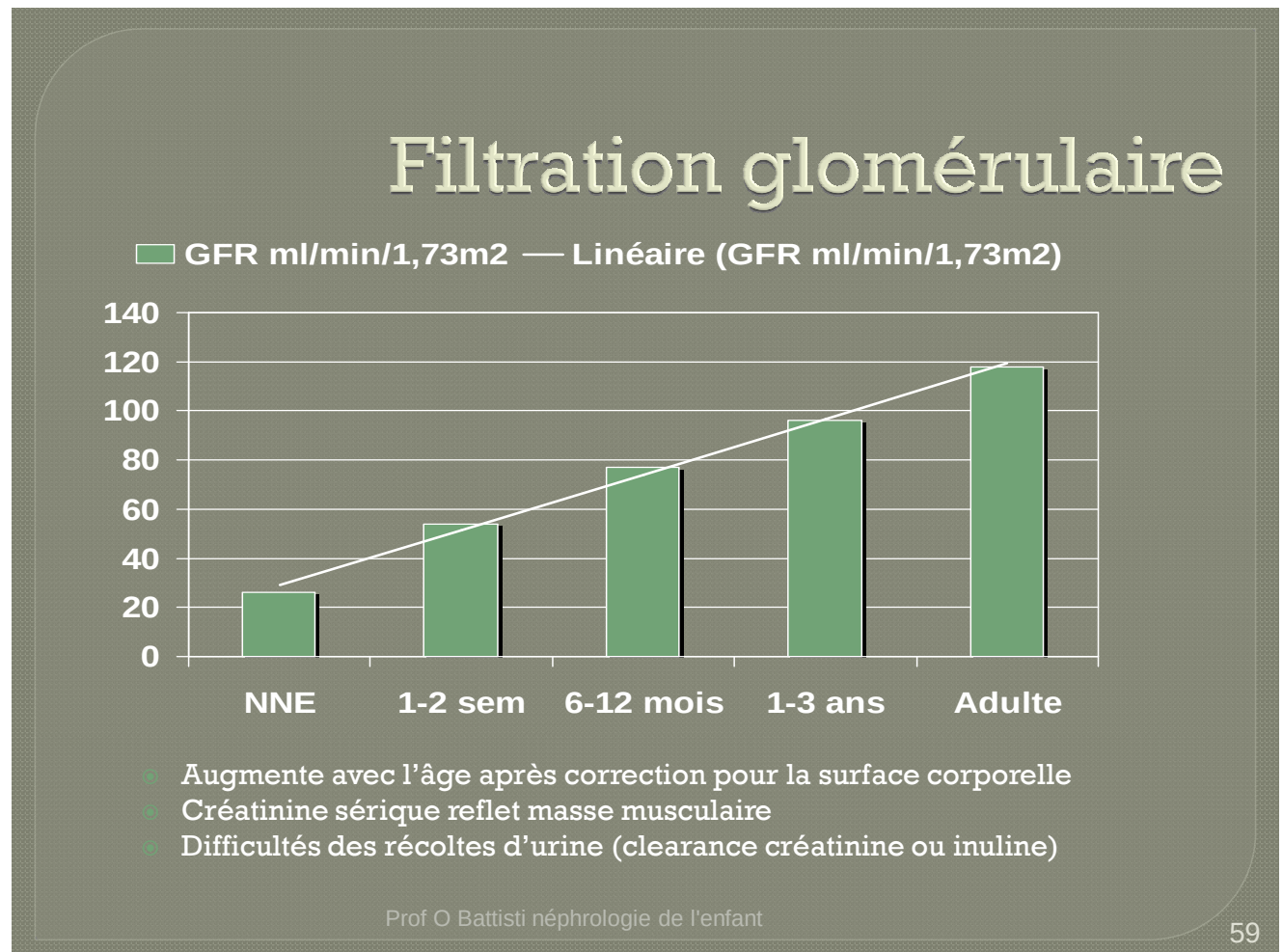
- Used only in adolescents and older children.

- **Surface corporelle:** $4 \times \text{poids(kg)} + 7$ / Poids +90 ou selon abaques.
- **TRP:** Taux de réabsorption du phosphore: $P_{ur} \times Cr_{pl} / Cr_{ur} \times P_{pl}$
- **Calciurie de 24 heures:** normalement < 4 mg/ kg
- **Rapport Ca/Cr urinaire:** < 0.3
- **Débit urinaire normal :** 1 à 2 ml/kg/heure (anormal si < 0.5 ou > 6 cc/kg/h)
- **Excrétion fractionnelle du Na ou FeNa:** $(Na_{ur} \times Cr_{pl} / Na_{pl} \times Cr_{ur}) \times 100$: nl < 1%
- **Rétention sodée:** Na urinaire < 10 meq/L: hyperaldostéronisme, hypovolémie, .
- **Fuite sodée urinaire** > 40 meq/L
- **protéinurie**

Mesure et calcul de la filtration glomérulaire (FGR ou GFR)

La clearance de la créatinine

Elle est la technique la plus employée. Elle doit être interprétée en valeur rapportée à la surface cutanée standard (ml/min/1,73 m²). Les valeurs normales en ml/mn/1,73 m² varient en fonction de l'âge :



Le **recueil d'urines** est souvent difficile chez l'enfant et la filtration glomérulaire peut être appréciée par la formule de Schwartz, qui demande la créatinine sanguine, la taille de l'enfant et un facteur (k) dont la valeur dépend de l'âge de l'enfant.

La filtration glomérulaire rénale ou FGR
Calcul ou
mesure: clearance ou MAG3, DTPA

→ **formule de Schwartz**

$$\text{FGR} = k \times \text{Taille cm} / (\text{créatinine sérique mg/dL})$$

k = 0.33 chez le préma --> 1 an

= 0.45 né à terme --> 1 an

= 0.55 --> adolescence

= 0.7 par après

Ou → FGR = taille en cm x 40 / créatinine plasmatique en micromol/L

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

60

Bilan IN-OUT chez un patient, intensif ou non

Bilan hydrique Bilan sanguin

IN OUT IN OUT

Per os ou SG

IV + ART + PVC

Dialyse

Médicaments

(ventilation = humidification)

Débit Urinaire

selles

pertes insensibles

RG

Iléostomie

Dialyse

Vômisements

Sang

Plaquettes

Plasma

Albumine

Drains

Prises de sang

• **Pertes insensibles**

1) Enfant ventilé 400ml / m²/j

Enfant normal 600ml / m²/j + 80ml / m² /24h par degré > 37°

Enfant réa non ventilé 800ml / m²/j

post-op

OU

20 à 40-50 ml / kg / 24h + 12% par degré > 37°

(voir tableau HUAULT p. 1092)

2) Na = ± 1 mEq / kg / j

• **Pertes de liquides**

- voir tableau HUAULT p. 1096 (salive, iléostomie, ...)

- Pertes de 100gr de poids = 100 ml H₂O

10-14 mEq Na

• **Besoins de base IV**

< 10 kg = 100 ml / kg / j

10-20 kg = (1000 ml + 50 ml/ kg) / jour

> 20kg= (1500 ml + 20 ml/ kg) / jour

Protéinurie asymptomatique de l'enfant

Introduction

• **Prévalence**

– Enfants d'âge scolaire: 10 à 15 %

• **Protéinurie de découverte fortuite:**

– Quelles explorations ?

– Quelle évolution ?

– Quel pronostic ?

Définition de la protéinurie asymptomatique

• Protéinurie significativement positive chez un enfant apparemment sain

Protéinurie physiologique

• **Urines normales:**

– présence physiologique de protéines

• **Origine:**

– Plasma

– Rein

– Tractus urinaire

• **Protéinurie variable en fonction:**

– Nyctémère: position, exercice, stress, hydratation, orthostatisme

• **Protéine du tractus rénal**

– Protéine de Tamm-Horsfall: 50%

• **Molécules plasmatiques de haut PM**

– albumine:20%

– IgG:10%

– IgA:1%

– IgM:0,5%

– Transferrine:2%

• *Molécules plasmatiques de bas PM*

– Peptides à chaînes courtes:7%

– Lysozyme, β 2 microglobuline

Composition physiologique de l'urine

• *Protéine de Tamm-Horsfall:*

– Synthétisée dans l'anse

– Perméabilité du tubule à l'eau

– Matrice des cylindres

– Mécanisme anti-infectieux

• *Albumine et molécules plasmatiques de bas PM:*

– Filtrées en petite quantité

– Normalement réabsorbées par le tubule proximal

Protéinurie pathologique

• 4 causes:

– 1. Lésions glomérulaires

– 2. Hyperfiltration glomérulaire

– 3. Augmentation des protéines plasmatiques

– 4. Lésions tubulaires avec déficit de réabsorption

1. Lésions glomérulaires

• Causes: toute lésion de la membrane de filtration

– Glomérulopathies

– Syndrome néphrotique

– Anomalie structurale de la membrane(alport, diabète)

– Atteinte vasculaire:S.H.U

• Conséquences:

– Fuites de protéines de taille différente selon la pathologie (schéma p.532)

2. Hyperfiltration glomérulaire

• Causes:

– Orthostatisme

– H.T.A.

– Maladie cardiaque

– Diabète

– Amputation néphronique

• Conséquences:

– mécanisme de résorption sont « dépassés »

3. Protéines plasmatiques en excès

• Protéines plasmatiques anormalement augmentées

– Dysprotéïnémies

• Perfusions itératives de plasma ou d'albumine

4. Lésions tubulaires avec déficit de réabsorption

• Causes:

• Maladies tubulaires: Barrter, cystinose, Wilson, galactosémie

• Drogues: aminosides, antimétabolites, métaux lourds

• Ischémie: néonatale...

• Atteinte interstitielle chronique: glomérulonéphrite, pyélonéphrite

• Uropathies obstructives

• Maladie kystique

• Rejet

• Conséquences:

– Anomalies de réabsorption des protéines filtrées

Autres causes de protéinurie

- Toutes maladies infectieuses aiguës avec température

- Convulsions

- Décompensation cardiaque

Exploration : détection et mesure de la protéinurie

- 1. Détection par tiges

– Significatif si 1 + ou plus

- Rappel:

– Traces: 150 mg/l

– +: 300 mg/l

– ++: 1 g/l

– +++: 3 g/l

– ++++: 10 g/l

- Faux positifs:

– Urine alcaline

– Détergent, antiseptiques

– Concentration élevée des urines, déshydratation

– Hématurie macroscopique, pyurie, bactériurie, sécrétion uro-génitale

– Tige trop longtemps dans l'urine

- Faux négatifs

– Urines diluées

– Urines trop acides ($\text{pH} < 5$)

– Protéines autres que l'albumine

- 2. Méthode quantitative par récolte des urines de 24 heures

– Protéinurie normale: $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{heure}$

– Protéinurie modérée: $5 - 10 \text{ mg/m}^2/\text{heure}$

– Protéinurie pathologique: $10 - 40 \text{ mg/m}^2/\text{heure}$

– Protéinurie néphrotique: $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{heure}$

- 3. Méthode quantitative par calcul du ratio prot/créat urinaire dans un échantillon d'urine prélevée sur les

premières urines du matin

– Intérêt :

- Conditions reproductibles

- Pas d'interférence avec les paramètres de posture, de stress, d'exercices

Exploration: détection et mesure de la protéinurie

– Valeurs normales:

- < 6 mois: $< 0,5$

- 6 mois à 2 ans: $< 0,2$

- > 2 ans: $< 0,1$

– Valeur néphrotique: > 2

Etapes diagnostiques

1. Première étape diagnostique

- Anamnèse soigneuse personnelle et familiale

- Examen clinique

– poids, taille, surface corporelle, T.A, oedèmes infracliniques

- Si tiges +:

– Reconfirmer par tige à 1 semaine

– Éliminer une infection urinaire

– Éliminer hématurie, H.T.A...

2. Deuxième étape diagnostique

- Si protéinurie 2 x positive:
 - Épreuve orthostatique
 - Soir: 30 min de repos puis urine
 - Récolte position couchée urines de nuit jusqu'au matin
 - Récolte des urines de la journée
- Par récolte des urines de 24 heures
 - nuit: $< 4 \text{ mg/m}^2/\text{heure}$
 - Jour: $> 20 \text{ mg/m}^2/\text{heure}$
- Par calcul du ratio prot/créat urinaire
- nuit: $< 0,1$
- Jour: $> 0,1$
- Si épreuve positive: contrôle à 1, 2 et 5 ans

3. Troisième étape diagnostique

- Épreuve orthostatique négative
- Bio:
 - urée, créat, ions, Ca^{++} , phosph, pH, P.S. + électrophorèse, Complément, ASL, ANA
- Recherche de protéinurie tubulaire
 - β_2 microglobuline
- Echographie reins vessie pleine puis vide
- Si normal: contrôle à 3, 6 et 12 mois
- Clairance de la créatinine
 - Protéinurie permanente, hématurie, H.T.A

4. Quatrième étape diagnostique

- Concertation avec néphrologue:
 - Si un des tests précédents est anormal
 - Si ratio prot/créat > 1
- Discussion: indication d'une P.B.R:
 - Anamnèse familiale +
 - I.R.C.
 - Hématurie ou HTA
 - Suspicion de glomérulopathie ou maladie de système
 - Syndrome néphrotique
 - Protéinurie > 1 an

Conclusions

- Prévalence
 - Fréquente sur un seul échantillon urinaire
 - Protéinurie permanente: rare
- Explorations
 - Toujours confirmer un test positif
 - Éliminer pathologies fréquentes (infections urinaires, uropathies)
- Évolution et pronostic
 - Protéinurie orthostatique et isolée
 - Protéinurie permanente: ! Pathologie sous-jacente

TEST POUR DEPISTAGE DE L'ALBUMINURIE ORTHOSTATIQUE

T 0 :

Prélever un échantillon d'urines au lever sans se mettre debout (même pour uriner)

T 1 :

Prélever un échantillon d'urines après déambulation (5 heures après le lever, tout le temps debout)

Toutes les heures : 20 sauts sur place

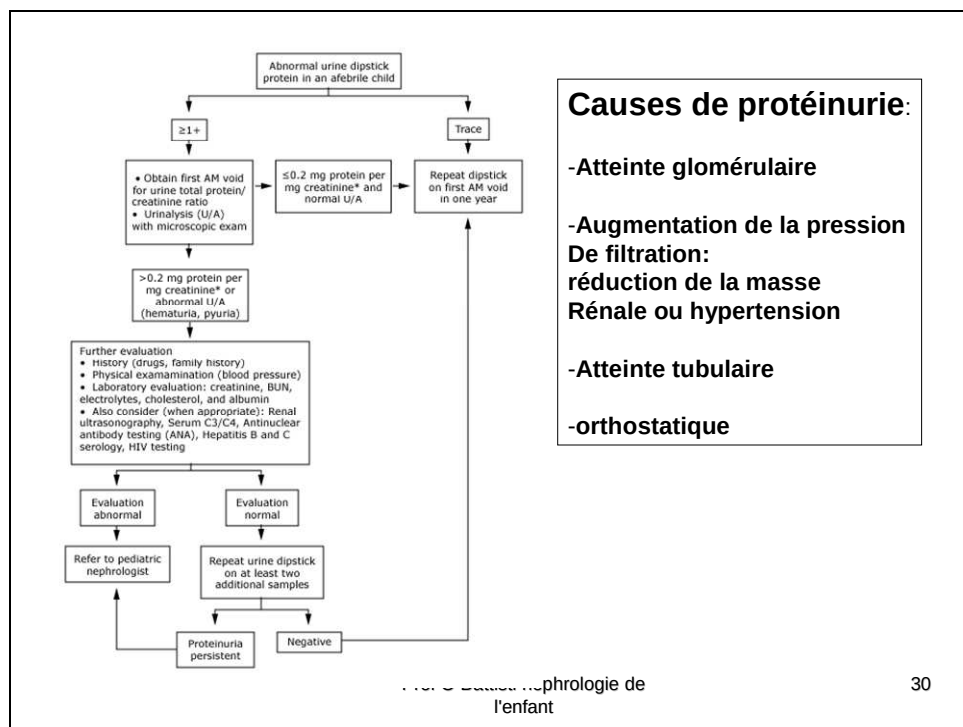
T 2 :

Prélever un échantillon d'urines après un repos de 4 heures sans se remettre debout pour uriner

T 3 :

Prélever un échantillon d'urines après une station debout ou marche pendant 4 heures

Labo : protéines, créatinine et faire le rapport.



Diagnostic des protéinuries

1. Généralités

Le rein joue un rôle central dans la conservation des protéines. Malgré une filtration glomérulaire importante de 180 l/j témoignant d'une perméabilité glomérulaire à l'eau très importante, la barrière capillaire glomérulaire empêche le passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 70 KD. Cette sélectivité de filtration des protéines dépend à la fois de facteurs hémodynamiques et des propriétés spécifiques de la membrane de filtration glomérulaire.

1) Physiopathologie de la barrière de filtration

Le glomérule est une microcirculation capillaire particulière, caractérisée par une pression capillaire moyenne assez élevée, environ 40 mm Hg contre guère plus de 10 mm Hg dans les autres capillaires de l'organisme. La pression d'ultrafiltration nette n'est que de quelques mm Hg mais en raison d'un coefficient hydraulique extrêmement élevé, ceci permet d'assurer la filtration d'environ 180 litres par jour (120 ml/min). Anatomiquement, le glomérule est constitué de plusieurs pelotons vasculaires, encore appelées floculus faisant suite à une division de l'artériole préglomérulaire afférente. Ces floculus enchassés dans la chambre urinaire se résolvent eux-même en une artériole postglomérulaire, dite efférente.

La barrière de filtration glomérulaire a comme fonction essentielle d'assurer la haute perméabilité à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire et en même temps d'assurer une restriction sélective au passage des molécules de poids moléculaire plus important, au-delà de 60 kilodaltons (KD), ainsi qu'aux éléments figurés. La restriction au passage des macromolécules est définie en physiologie par le terme « hindrance ».

Sur un plan fonctionnel et anatomique, la barrière de filtration entre la lumière capillaire tubulaire et l'urine primitive de la capsule de Bowman est définie par trois couches successives de dedans en-dehors :

1. L'endothélium capillaire glomérulaire largement fenestré qui n'assure aucune restriction de taille.
2. La membrane basale glomérulaire, assemblage complexe (maillage) de glycoprotéines. La subdivision classique en 3 couches : lamina rara, interna, externa, résulte d'artefacts de microscopie électronique. Cette matrice est perforée de pores d'environ 40 nanomètres de rayon. La membrane basale assure environ 30 % de la restriction de passage de taille. Sa composition chimique riche en glycoprotéines anioniques assure une partie importante de la restriction au passage de charge.
3. Les cellules épithéliales ou podocytes recouvrent le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Ces cellules fortement différenciées étendent des pieds ou pédicelles, eux-mêmes à l'origine d'interdigitations extrêmement fines, entrecroisées entre-elles et qui recouvrent complètement l'ensemble de la membrane basale glomérulaire. Chaque interdigitation est recouverte d'un diaphragme de fente, lui-même perforé par des pores rectangulaires d'environ 60 x 40 nanomètres. Cette couche épithéliale assure l'ensemble de la restriction au passage de taille empêchant notamment le passage de protéines de poids supérieur à 60 KD. Les pédicelles sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques qui assurent une restriction au passage de charge. Outre leur rôle dans l'hindrance aux macromolécules, les podocytes assurent une fonction très importante de maintien de l'architecture normale des floculus.

L'ensemble de ces éléments constituant la paroi capillaire est recouvert par une structure glycoprotéique complexe mais chargée négativement (revêtement polyanionique). Le passage des molécules de poids moléculaire (PM) et donc d'encombrement stérique progressivement croissant, est restreint en conséquence et la concentration de ces molécules dans l'ultrafiltrat décroît progressivement avec leur taille.

En plus du poids moléculaire, la charge électrique nette influence la filtration glomérulaire des macromolécules.

Pour un poids moléculaire identique, la filtration des molécules anioniques est ralentie et celle des cations facilitée par rapport à une macromolécule neutre. La perte des charges négatives constituant la barrière

capillaire glomérulaire peut entraîner une filtration accrue de polyanion telle que l'albumine. C'est le cas au cours d'une maladie glomérulaire dite "à lésions glomérulaires minimes".

Normalement la barrière de filtration glomérulaire est extrêmement efficace puisqu'elle empêche pratiquement tout le passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 60 KD. Ainsi pour l'albumine, une protéine chargée négativement d'environ 60 KD, la concentration d'albumine dans l'urine primitive est inférieure à 5 mg/l contre 40 g/l dans le plasma. Malgré cette concentration extrêmement faible dans l'urine primitive et compte tenu d'une ultrafiltration importante de 180 litres par jour, la quantité d'albumine passant le filtre glomérulaire est d'environ 1 g par jour. Cette albumine présente dans l'urine primitive n'apparaît cependant pas dans l'urine définitive en raison d'une réabsorption tubulaire très intense à plus de 99 % au niveau du tube contourné proximal. Cette réabsorption fait appel à différents processus d'absorption : endocytose, puis catabolisme intracellulaire. Tous ces processus sont saturables.

2) Protéinurie physiologique

Physiologiquement, il existe une protéinurie de très faible abondance. Chez les sujets normaux cette protéinurie physiologique est d'environ 40-80 mg/j avec une valeur supérieure haute inférieure à 150 mg/24 h. Cette protéinurie est composée pour moins de 10 mg/j d'albumine vraie, pour 30 à 50 mg/j de mucoprotéine de Tamm-Horsfall (protéine synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et ajoutée à l'urine après la filtration glomérulaire; cette protéine joue un rôle important puisqu'elle constitue la matrice de la plupart de cylindres urinaires) et enfin moins de 20 mg/j d'immunoglobulines et de fragments d'immunoglobuline et d'autres protéines de petit poids moléculaire.

Depuis quelques années, il est possible de doser directement et précisément les très faibles quantités d'albumine vraie éliminées dans l'urine par des techniques immunologiques (radio-immuno-essai RIA ou immunonéphélométrie). L'excrétion urinaire d'albumine vraie est inférieure à 20 mg/24 h pour plus de 95 % des individus normaux. Par définition consensuelle, une excrétion urinaire d'albumine vraie supérieure à 30 mg/24 h mais non détectable par les techniques conventionnelles de dosage de la protéinurie (c'est-à-dire inférieure à 300 mg/24 h) est appelée « microalbuminurie ». Cette méthode de recherche et de dosage de l'albumine ultrasensible est extrêmement importante pour le dépistage et le suivi évolutif de certaines maladies rénales, notamment la néphropathie liée au diabète.

3) Protéinuries pathologiques

Dans un certain nombre de situations pathologiques, la barrière de filtration glomérulaire est altérée et va laisser passer dans l'urine des quantités importantes de macromolécules dont notamment des protéines. Cette quantité anormale de protéines retrouvée dans l'urine définit la protéinurie (> 150 mg/j) qui peut avoir plusieurs mécanismes et significations :

1. Les protéinuries de surcharge. Ces protéinuries sont constituées de protéines de faible poids moléculaire entre 20 et 30 KD, libérées en quantité massive dans la circulation sanguine, librement filtrées par le glomérule mais insuffisamment réabsorbées car le processus est saturé au niveau du tube proximal. Les principaux exemples en sont les chaînes légères d'immunoglobulines kappa ou lambda au cours des myélomes à chaînes légères, le lysozyme au cours des leucémies myélonocytaires et enfin la myoglobine au cours des rhabdomyolyses. Dans ces protéinuries de surcharge, la barrière de filtration glomérulaire est initialement intacte et la protéinurie traduit essentiellement l'hyperproduction d'une protéine spécifique en amont du rein.
2. Les protéinuries tubulaires. Ces protéinuries sont constituées de protéines de faible poids moléculaires environ 20 KD, il s'agit d'une protéinurie habituellement de faible abondance, inférieure à 1 g/24 h et qui traduit des lésions du tube proximal, celui-ci étant incapable d'assurer normalement des processus de réabsorption-dégradation des protéines.

3. Les protéines d'hyperperméabilité.

Il peut s'agir d'une protéinurie liée à la perte du revêtement polyanionique. Dans ce cas peu fréquent, la protéinurie est constituée presque exclusivement d'albumine qui passe la barrière glomérulaire en raison de la disparition des répulsions électrostatiques. Ce type d'atteinte glomérulaire très particulier traduit des anomalies fonctionnelles des podocytes : lésions glomérulaires minimales en microscopie optique, fusion du pied des pédicelles en microscopie électronique. Ces anomalies sont habituellement cortico-sensibles.

Le plus souvent cependant, la protéinurie d'hyperperméabilité correspond à la destruction physique de la barrière glomérulaire. Ceci rend compte de pratiquement l'ensemble des protéinuries liées aux maladies glomérulaires. La protéinurie est plus ou moins abondante, plus ou moins sélective selon l'importance des lésions. Cette protéinurie non exclusivement composée d'albumine s'observe au cours des différentes glomérulonéphrites (à l'exclusion du syndrome dit de lésions glomérulaires minimales).

4. Les protéinuries hémodynamiques. Dans cette situation, la protéinurie est d'abondance variable, elle est souvent transitoire ou intermittente et peut disparaître complètement. Cette protéinurie s'observe au cours de certaines circonstances, s'accompagnant d'une hypersécrétion d'angiotensine II et/ou d'une augmentation de la pression veineuse rénale, tels que l'insuffisance cardiaque, la fièvre, les convulsions, l'exercice physique intense et la protéinurie orthostatique (étirement du pédicule rénal à l'orthostatisme).

2. Comment doit-on procéder à la recherche et à la quantification de la protéinurie ?

Le dépistage d'une protéinurie repose sur la bandelette réactive. Le principe de la bandelette est celui du virage d'un indicateur coloré (bleu de bromophénol) à pH constant. L'échelle des couleurs a un intérêt limité car elle ne permet qu'une estimation semi-quantitative de la concentration d'albumine dans un échantillon. Ces bandelettes réactives sont très sensibles à la présence d'albumine (elles détectent une concentration d'albumine de l'ordre de 50 mg/l). Par contre ces bandelettes ne détectent pas les autres protéines, notamment les immunoglobulines et les chaînes légères d'immunoglobuline. L'évaluation est semi-quantitative notée en croix selon l'intensité de la réponse. Certains faux positifs doivent être connus en cas de bandelettes trop anciennes, d'urines alcalines (présence de germes uréase+) ou la présence sur le récipient de recueil de détergents ou d'ammonium quaternaire. Les bandelettes doivent donc être conservées dans un flacon hermétique, à l'abri de la lumière et de la chaleur, à pH très acide (pH 3). Il faut aussi faire la recherche sur des urines fraîches en l'absence de détergents (ammonium quaternaire).

En cas de positivité de la bandelette réactive, la protéinurie doit être confirmée et quantifiée par un dosage pondéral sur un échantillon des urines de 24 heures. La technique de dosage est habituellement une technique de fixation d'un colorant par les protéines. Le plus sensible et le plus utilisé actuellement est le rouge de Pyrogallol. Les limites de détection de ces techniques sont de l'ordre de 70 mg/l avec une réactivité de l'ordre de 100 % pour l'albumine et l'hémoglobine et seulement de 75 % sur les globulines et les chaînes légères d'immunoglobuline.

Il existe une méthode plus pratique (mais aussi plus imprécise) pour apprécier l'abondance de la protéinurie. Celle-ci peut être estimée par le calcul du rapport protéine totale / créatinine (en mg/mg) sur un échantillon d'urine non minuté recueilli au hasard. Cette valeur est approximativement égale à la protéinurie en gramme par jour. Par exemple, si la concentration urinaire de protéine est 2100 mg/l et la concentration urinaire de créatinine de 420 mg/l, la protéinurie est approximativement égale à 5 g/jour ($2100/420 = 5$).

Dans un certain nombre de situations cliniques où la prévalence attendue d'une atteinte rénale est très importante, comme c'est le cas par exemple au cours du diabète où 30 % des sujets développent une atteinte rénale après 15 ans de diabète, la recherche d'une albuminurie doit être systématique. Cette recherche doit être effectuée une fois par an chez tous les sujets diabétiques de type 2 et tous les ans à partir de la 5ème année d'évolution chez tous les diabétiques de type 1. Dans ce cas, le dépistage de l'atteinte rénale est fait par la quantification de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure

à 30 mg/24 h sur 2 examens consécutifs (microalbuminurie permanente) définit la néphropathie diabétique et correspond déjà à ce stade à des lésions histologiques établies.

La recherche de la microalbuminurie peut être effectuée soit sur la totalité des urines de 24 heures (technique de référence), soit sur les urines de nuit (la recherche est un peu moins sensible dans ce cas, le débit de protéines n'est pas constant dans le nyctémère, il est plus bas au cours de la nuit en raison du clinostatisme), soit enfin, méthode recommandée pour le dépistage initial, en effectuant le rapport albumine /créatinine (A/C) urinaire de préférence sur un échantillon des urines du matin. Une valeur A/C de 2.5 mg/mmol (ou 30 mg/g) correspond à un risque très élevé de microalbuminurie et doit faire pratiquer une mesure d'excrétion urinaire d'albumine sur 24 heures pour confirmation.

3. Conduite-à-tenir devant une protéinurie.

La présence d'une protéinurie est toujours le témoin d'une anomalie fonctionnelle ou d'une lésion organique rénale. La protéinurie est généralement asymptomatique si bien que sa recherche doit être systématique. Toutes les néphropathies peuvent, au cours de leur évolution, s'accompagner de protéinurie. Si la relation étiologique est habituellement facile à faire lorsque la protéinurie est découverte au cours de situations pathologiques connues (maladies métaboliques ou immunologiques, uropathies malformatives, infections urinaires, hypertension artérielle...), il en va tout autrement en présence d'une protéinurie de découverte fortuite et cliniquement isolée.

L'évaluation quantitative de la protéinurie fournit d'emblée des renseignements importants. Quelques examens simples permettent ensuite d'obtenir le plus souvent une orientation étiologique satisfaisante et de programmer alors les investigations spécialisées éventuellement nécessaires.

- Numération des éléments figurés urinaires (hématies, leucocytes, cylindres) à la recherche d'un sédiment "actif".
- Examen bactériologique des urines.
- Dosage de la créatinine plasmatique (pour l'estimation de la filtration glomérulaire).
- Dosage des protides totaux et de l'albuminémie
- Chez le sujet âgé, l'électrophorèse des protides sanguins doit être systématique à la recherche d'un myélome.
- L'exploration morphologique de l'appareil urinaire.
Une échographie rénale est généralement suffisante pour apprécier la taille des reins, une asymétrie de taille éventuelle, ou d'autres anomalies morphologiques des voies excrétrices. Celle-ci est parfois complétée par un examen fonctionnel comme l'urographie intra-veineuse comporte des clichés de l'ensemble de l'appareil urinaire. Ces examens permettent parfois le diagnostic immédiat d'une uropathie dont la simple traduction biologique était la protéinurie.

Orientation étiologique

L'évaluation quantitative de la protéinurie et les examens complémentaires ci-dessus permettent d'orienter le diagnostic étiologique.

1) La protéinurie est intermittente

- Chez l'adolescent, il faut d'emblée éliminer une protéinurie orthostatique. La technique de recherche de ce caractère orthostatique doit être rigoureuse. Les critères d'exclusion classiques doivent être respectés : la protéinurie doit être strictement orthostatique et isolée, c'est-à-dire pression artérielle normale, sédiment urinaire normal, fonction rénale normale. Rappelons que l'existence d'une protéinurie orthostatique ne contre-indique pas d'éventuelles vaccinations. Ce diagnostic ne doit être évoqué que pour une tranche d'âge bien limitée – 10 à 20 ans en général. La protéinurie orthostatique apparaît au moment de la puberté, dure quelque années et doit disparaître.

- Sur le plan physiopathologique, on en rapproche les autres protéinuries intermittentes qui semblent davantage liées à des modifications de l'hémodynamique rénale qu'à une atteinte organique rénale. C'est le cas des protéinuries liées à l'effort ou survenant au cours des poussées d'insuffisance cardiaque. De même, les protéinuries intermittentes peuvent être constatées au cours d'affections fébriles ou d'accidents neurologiques.

2) La protéinurie est permanente

En dehors des protéinuries dites de surcharge, une protéinurie permanente, persistante au clinostatisme, témoigne de la présence d'une néphropathie.

- Le syndrome néphrotique est pathognomonique de néphropathie glomérulaire. La définition du syndrome néphrotique est biologique : protéinurie supérieure à 40 mg par kg et par 24 heures (3 grammes par 24 heures) avec protidémie inférieure à 60 g par litre et albuminémie à 30 g par litre. Les anomalies électrolytiques et lipidiques sont secondaires à l'intensité de la fuite protéique rénale. Une insuffisance rénale modérée, fonctionnelle n'est pas inhabituelle au cours des syndromes néphrotiques intenses.
- L'association d'une protéinurie modérée ou faible à une hématurie microscopique est aussi très évocatrice d'une néphropathie glomérulaire.
- L'association d'une protéinurie faible, inférieure à 1 gramme par 24 heures et d'une leucocyturie significative oriente vers une néphropathie interstitielle. L'imagerie rénale peut alors apporter des éléments diagnostiques essentiels et il faut rechercher d'emblée une uropathie malformative ou acquise.
- La protéinurie permanente modérée (inférieure à 1 g/24h) et isolée est d'interprétation difficile. L'absence d'autres anomalies rénales biologiques ou radiologiques ne permet pas dans ce cas d'orienter le diagnostic. Cependant, cette protéinurie peut révéler ou accompagner toute néphropathie héréditaire ou acquise, primitive ou secondaire. Elle peut être le témoin aussi bien de lésions glomérulaires que de lésions tubulaires et interstitielles ou de lésions vasculaires. Le faible débit de la protéinurie ne permet pas d'exclure l'existence de lésions parenchymateuses sévères. Une protéinurie de ce type ne doit pas être négligée et la ponction biopsie rénale sera le plus souvent indispensable pour préciser la nature des lésions rénales.

3) Chez le sujet âgé, il faut penser au myélome.

Le diagnostic de myélome doit être évoqué de principe en présence d'une protéinurie chez le sujet âgé. L'attention doit être d'emblée attirée par l'association d'une protéinurie abondante sans syndrome néphrotique et/ou par la négativité ou la faible positivité de la recherche de la protéinurie avec les bandelettes contrastant avec une protéinurie abondante au dosage. En effet, cette protéinurie est constituée de chaînes légères et ne peut donc entraîner une hypoalbuminémie. La chaîne légère monoclonale présente dans l'urine est reconnue, quantifiée et typée (isotype lambda ou kappa) par immunoélectrophorèse ou immunofixation des protéines urinaires.

L'électrophorèse des protéides sanguin doit être systématique à la recherche d'un pic monoclonal. Il faut savoir toutefois que ce pic n'est pas retrouvé au cours du myélome à chaînes légères et on accordera alors une grande valeur à la présence d'une hypogammaglobulinémie.

Conclusion

Les maladies rénales sont très fréquemment asymptomatiques. Elles se traduisent par des anomalies urinaires qu'il faut systématiquement rechercher : protéinurie, hématurie, leucocyturie, bactériurie. La présence d'une protéinurie ne doit jamais être négligée. La positivité de la bandelette urinaire n'est qu'un élément d'orientation. Le débit urinaire des protéines doit toujours être connu. L'importance de la protéinurie sur la totalité des urines de 24 h constitue déjà un élément d'orientation diagnostique. La découverte d'une protéinurie exige la recherche d'autres anomalies urinaires et sanguines (hématurie, leucocyturie, cylindres, syndrome néphrotique, insuffisance rénale). L'étude morphologique des reins, habituellement par échographie

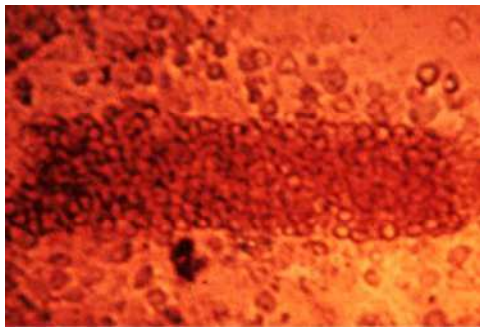
rénale, demeure un examen indispensable à pratiquer car elle fournit des renseignements très importants pour l'enquête étiologique et est nécessaire pour le repérage du point de ponction souhaité en vue de l'étude histologique rénale.

Des examens plus sophistiqués tels que la mesure de la filtration glomérulaire ou l'étude histologique rénale (après ponction biopsie du rein), souvent nécessaire pour établir le diagnostic de certitude, sont à discuter au cas par cas avec le spécialiste.

L'hématurie

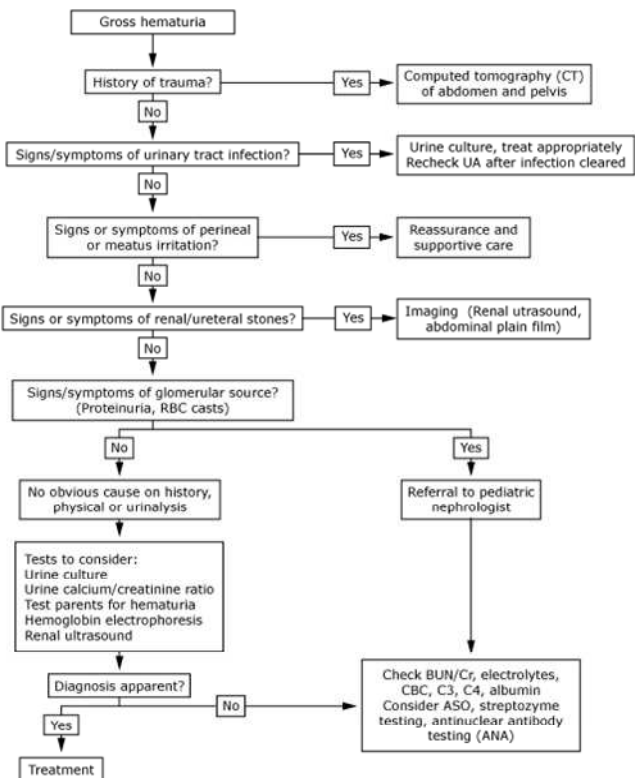
non expliquée par une cause évidente, par exemple une cystite, est un symptôme relativement fréquent.

Une hématurie isolée n'est pas dangereuse en elle-même sauf lorsqu'un saignement extraglomérulaire est abondant et qu'il est responsable de la formation de caillots obstruant les uretères. Cependant la mise en évidence d'une hématurie a une grande valeur diagnostique car celle-ci peut être le symptôme révélateur d'une maladie rénale ou urologique grave.



Hématurie macroscopique

- Formes des GR
- Glomérules ?
- Voies urinaires
- Tumeur
- calculs

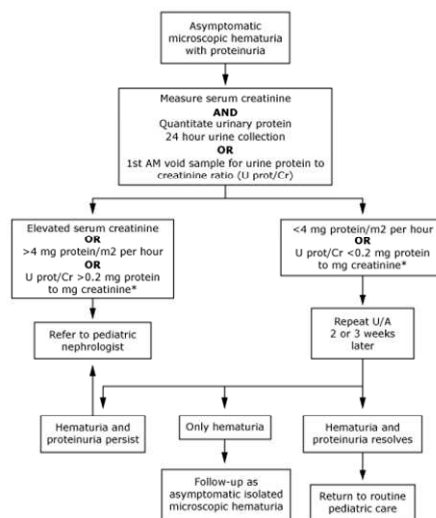


Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

27

Hématurie microscopique

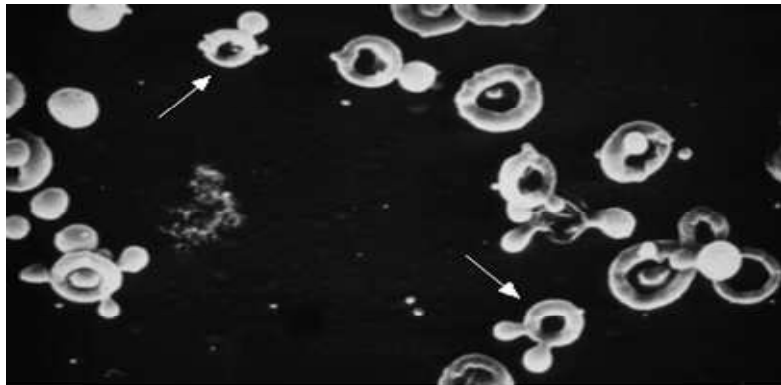
- Forme de GR
- Glomérules
- Protéines
- attention



Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

28

Phase contrast microscopy – dysmorphic erythrocytes



Dysmorphic red cells Scanning microscopy showing dysmorphic red cells in a patient with glomerular bleeding. Acanthocytes can be recognized as ring forms with vesicle-shaped protrusions (arrows). Courtesy of Hans Köhler, MD.

29

1. Définition de l'hématurie

L'hématurie peut être directement visible et on parle alors d'hématurie macroscopique ou au contraire invisible à l'oeil nu et détectée seulement par le comptage des hématies (hématurie microscopique).

1.1. Hématurie macroscopique

L'hématurie macroscopique survient généralement pour un débit des hématies supérieur à 300 000 éléments/min. L'hématurie macroscopique est suspectée devant la présence d'urines rouges ou brunes. La couleur par elle-même ne reflète pas directement la quantité de sang présente puisque 1 ml de sang par litre d'urine est suffisant pour induire une modification visible de la couleur de l'urine. Il est important de souligner que l'excrétion intermittente d'urines rouges à brunes peut être observée dans plusieurs contextes cliniques différents d'une véritable hématurie : hémoglobinurie et myoglobulinurie, diverses colorations alimentaires ou médicamenteuses.

La première étape de l'évaluation d'un patient avec des urines rouges est la centrifugation de l'échantillon urinaire pour vérifier si la coloration rouge se situe dans le sédiment urinaire ou dans le surnageant.

- L'hématurie est confirmée si la coloration rouge est observée uniquement dans le sédiment urinaire (culot de centrifugation) avec un surnageant clair.
- Si le surnageant est rouge orangé ou la coloration diffuse dans le tube, ce surnageant doit être testé à la recherche d'hème avec une bandelette urinaire. La présence d'hème témoigne soit d'une myoglobulinurie soit d'une hémoglobinurie.
- Un surnageant négatif pour la recherche d'hème est une situation rare qui peut s'observer dans quelques situations, comme la porphyrie, l'utilisation de phénazopyridine (un analgésique vésical) et l'ingestion de betteraves chez des patients susceptibles.

Les modifications de la coloration urinaire en cas d'hématurie macroscopique permettent parfois d'orienter l'origine du saignement vers le glomérule ou une autre partie de l'appareil urinaire. L'urine est typiquement rouge à rosée au cours d'une atteinte extraglomérulaire. Une telle coloration peut également être observée avec certaines lésions glomérulaires. Par contre une coloration brunâtre "coca-cola" des urines suggère la combinaison d'un temps de transit prolongé à travers le néphron et d'un pH urinaire acide aboutissant à la formation de méthémoglobine qui a cette couleur particulière. Cet aspect est donc plus évocateur d'une origine glomérulaire. Celle-ci est par exemple responsable de la coloration "bouillon sale" des urines au cours du syndrome néphritique aigu.

1.2. Hématurie microscopique

L'hématurie microscopique est définie par la présence d'une quantité anormale de globules rouges dans l'urine mais cependant indécélable à l'oeil nu. Cette hématurie ne peut donc être mise en évidence que lors de recherches systématiques (par exemple dépistage en médecine scolaire ou du travail).

Au compte d'Addis qui reste l'examen de référence, le débit des hématies est supérieur à 10 000 éléments/min. (normal < 5 000/mn). Ceci correspond à peu près à la présence de plus de 10 hématies/mm³ sur un comptage cytologique. Les bandelettes réactives urinaires sont souvent utilisées pour le dépistage des anomalies urinaires et leur sensibilité est extrême puisque ces bandelettes sont capables de détecter 1 à 2 globules rouges/mm³. Une bandelette urinaire positive pour la recherche d'érythrocytes peut avoir des faux positifs. Par contre les faux négatifs sont exceptionnels si bien qu'une bandelette urinaire négative pour l'hématurie permet d'exclure quasi-formellement toute hématurie anormale.

2. Etiologie des hématuries

L'hématurie peut être le symptôme d'une maladie sous-jacente dont certaines sont menaçantes en terme vital et/ou traitables. D'une façon générale les principales causes d'hématurie sont l'inflammation ou l'infection de la prostate et de la vessie. Les lithiases rénales, les cancers et les maladies glomérulaires représentent un grand nombre des cas restants. Par contre, l'hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate) n'est pas une cause significative d'hématurie et sa découverte ne doit pas dissuader de réaliser des investigations plus poussées.

Tableau : Principales causes d'hématuries

- Hématuries extraglomérulaires :
 - Cystites infectieuses (hématurie terminale fréquente)
 - Tumeurs de la voie excrétrice urinaire (dont les tumeurs de la vessie)
 - Lithiase urinaire
 - Cancer du rein
 - Affections prostatiques (cancer et prostatite aiguë)
 - Polykystose rénale
 - Infarctus rénal
 - Nécrose papillaire
 - Tuberculose urinaire
 - Schistosomiase urinaire
 - Traumatisme rénal
 - Angiomyolipome rénal
 - Malformations vasculaires rénales
- Hématuries glomérulaires :
 - Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (Maladie de Berger)
 - Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse
 - Glomérulonéphrite membranoproliférative
 - Glomérulonéphrite rapidement progressive extracapillaire
 - Syndrome d'Alport
 - Maladies des membranes basales minces
- Diathèses hémorragiques (surdosage en AVK et hémophilie) : voir texte

3. Evaluation de l'hématurie

L'évaluation initiale d'une hématurie est relativement simple et doit répondre aux trois questions suivantes :

- Y-a-t-il un élément de l'interrogatoire ou de l'examen physique suggérant un diagnostic particulier ?
- L'hématurie est-elle d'origine glomérulaire ou extraglomérulaire ?
- L'hématurie est-elle persistante ou transitoire ?

3.1. Histoire clinique

Certains éléments de l'interrogatoire peuvent orienter vers un diagnostic spécifique :

1. L'association d'une pyurie et d'une dysurie est habituellement indicative d'une infection de l'arbre urinaire.
2. Une histoire infectieuse récente ORL ou respiratoire suggère soit une glomérulonéphrite postinfectieuse, soit une néphropathie à IgA.
3. Une histoire familiale positive d'insuffisance rénale oriente vers un syndrome d'Alport ou une polykystose rénale.
4. Une douleur lombaire unilatérale suggère une obstruction urétérale liée à un calcul ou à un caillot.

5. Une dysurie et une anomalie de la miction chez un homme âgé orientent vers une obstruction prostatique.
6. La notion d'un exercice physique important ou d'un traumatisme.
7. La notion d'un trouble hémorragique ou d'un traitement anticoagulant mal contrôlé. Il est important de souligner qu'une hématurie ne peut pas être expliquée par un simple traitement anticoagulant au long cours. Dans ce cas, le traitement anticoagulant est un facteur favorisant le saignement mais n'en est pas la cause. Une cause précise au saignement est retrouvée dans plus de 80 % des cas de sujets traités au long cours par AVK.
8. Une hématurie cyclique chez la femme avec une recrudescence pendant ou peu de temps après les menstruations suggère une endométriose de l'arbre urinaire. Une contamination par du sang menstruel est également possible et doit être éliminée en répétant les examens à distance.
9. Recherche de médicaments pouvant être responsables de néphropathie interstitielle aiguë ou chronique.
10. Chez les sujets noirs ou d'origine méditerranéenne, recherche d'une drépanocytose hétéro- ou homozygote pouvant entraîner une nécrose papillaire et une hématurie.

3.2. Hématurie glomérulaire versus hématurie extraglomérulaire

L'identification de l'origine glomérulaire d'une hématurie est importante à la fois en terme pronostique mais également pour optimiser la démarche diagnostique ultérieure. Par exemple, les individus avec des signes évidents d'hématurie glomérulaire n'ont pas besoin d'être systématiquement évalués pour une maladie urologique.

1. La présence de symptômes urologiques : colique néphrétique, douleurs, dysurie, fièvre, oriente a priori vers une hématurie extraglomérulaire. La présence de caillots est presque toujours suggestive d'hématurie extraglomérulaire. En effet, les caillots ne sont pas observés au cours des saignements glomérulaires en raison de la présence d'urokinase et d'activateur tissulaire du plasminogène dans les glomérules et les tubes rénaux.
2. La chronologie de l'hématurie apporte également des informations précieuses. Cette chronologie est étudiée par les preuves dites des 3 tubes (ou des 3 verres) en début, milieu et fin de miction. Une hématurie initiale témoigne d'une lésion urétrale alors que l'hématurie terminale témoigne d'une lésion au niveau du trigone vésical. Une hématurie totale présente dans les 3 échantillons n'a cependant pas de valeur localisatrice car ces hématuries totales peuvent traduire des lésions rénales, urétériques ou diffuses de la vessie. De plus, toute hématurie abondante est totale quelle qu'en soit l'origine.
3. Les signes urinaires associés ont également une grande valeur localisatrice. La présence de cylindres hématiques qui sont quasiment pathognomoniques de maladies glomérulaires, une protéinurie supérieure à 500 mg/jour en l'absence d'hématurie macroscopique, l'existence d'érythrocytes dysmorphiques dans les urines et une coloration brunâtre "coca-cola" des urines sont des arguments suggérant l'origine glomérulaire de l'hématurie. Bien que ces signes aient une grande valeur lorsqu'ils sont présents, leur absence ne permet pas d'exclure une maladie glomérulaire.

Il est important de considérer que l'hématurie isolée n'entraîne pas d'augmentation significative de l'excrétion urinaire d'albumine ou d'autres protéines. Par exemple, 1 ml de sang dans 1 litre d'urines est suffisant pour provoquer une coloration rouge de l'urine. Cette quantité de sang contient approximativement 150 000 hématies et 0,6 ml de plasma qui contient seulement 35 mg de protéines (si la concentration protéique est de 60 g/l). L'existence d'une concentration urinaire d'albumine supérieure à 100 mg/l est très suggestive d'atteinte glomérulaire associée, même lorsqu'il existe une hématurie macroscopique. Le filtrage des urines avant le dosage de protéinurie ou la recherche directe d'albumine par technique radioimmunologique permet généralement de rattacher la protéinurie à une anomalie glomérulaire (par opposition aux diverses protéines

provenant de débris cellulaires).

L'évaluation de la morphologie des érythrocytes urinaires en microscopie à contraste de phase peut s'avérer utile pour le diagnostic de localisation d'une hématurie.

Les érythrocytes réguliers, biconcaves, arrondis, uniformes en taille (comme dans un frottis sanguin normal périphérique) sont plus probablement d'origine extrarénale, provenant du pelvis, de l'uretère, de la vessie, de la prostate ou de l'urètre. L'hématurie est dite normo- ou isomorphe.

Inversement, l'hématurie glomérulaire est typiquement caractérisée par des érythrocytes dysmorphiques, fragmentés, avec des excroissances et des pertes segmentaires de membrane et qui ont perdu presque complètement leur contenu en hémoglobine. Ces altérations morphologiques des globules rouges résultent à la fois du traumatisme mécanique lors du passage dans le capillaire glomérulaire et du traumatisme osmotique lorsque les érythrocytes passent à travers les différents segments du néphron. Ces hématies dysmorphiques traduisent des lésions parenchymateuses rénales y compris mais pas uniquement glomérulaires. La présence d'acanthocytes, c'est-à-dire d'érythrocytes en anneaux avec des protrusions vésiculaires, observés en microscopie à contraste phase, est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire d'une hématurie que les érythrocytes dysmorphiques. L'expérience des examinateurs est généralement limitée dans ce domaine, si bien que la rentabilité de ces examens est extrêmement opérateur-dépendante.

Bien que toute maladie glomérulaire puisse être responsable d'hématurie, l'hématurie glomérulaire est rarement isolée si bien que la plupart des patients ont d'autres signes évocateurs, comme une protéinurie, des cylindres hématiques ou une insuffisance rénale. Lorsqu'une hématurie persistante est la seule manifestation d'une maladie glomérulaire, 3 affections seulement sont vraisemblables :

1. La néphropathie à IgA au cours de laquelle il y a souvent une hématurie macroscopique mais une histoire familiale négative ;
2. Le syndrome d'Alport au cours duquel l'hématurie macroscopique peut survenir mais généralement en association avec une histoire familiale d'insuffisance rénale ;
3. Une maladie des membranes basales minces également appelée "hématurie familiale bénigne" au cours de laquelle l'hématurie macroscopique est inhabituelle et où l'histoire familiale peut être positive pour une hématurie microscopique et/ou une protéinurie de faible abondance mais sans notion d'insuffisance rénale.

Une de ces 3 affections est retrouvée chez plus de la moitié des patients adultes avec une hématurie isolée, un examen radiologique normal et une cystoscopie négative. Une glomérulonéphrite post-infectieuse à distance et l'exercice physique intense peuvent également induire une hématurie glomérulaire isolée, cependant dans ce cas, l'hématurie est typiquement transitoire et non pas persistante.

Les patients avec une hématurie glomérulaire doivent être adressés au néphrologue pour discuter l'indication d'une ponction biopsie rénale. En cas d'hématurie glomérulaire strictement isolée et de faible abondance, a fortiori si elle est intermittente, la biopsie rénale n'est pas systématiquement effectuée car les informations qu'elle apporte affectent généralement peu le pronostic et le traitement de ces patients. La biopsie doit cependant être réalisée soit d'emblée, soit secondairement si l'hématurie s'associe à d'autres signes d'évolutivité de la maladie par exemple une protéinurie progressivement croissante, une augmentation de la créatinine plasmatique ou une hypertension artérielle.

3.3. Hématurie persistante ou intermittente

Il n'existe aucune cause d'hématurie de faible abondance et strictement isolée qui nécessite un diagnostic immédiat. Il est dans ces conditions souvent préférable de répéter l'examen urinaire après quelques jours ou quelques semaines pour vérifier si l'hématurie est persistante ou intermittente.

Une hématurie microscopique transitoire est une situation fréquente chez l'adulte. Dans une étude chez des hommes jeunes âgés de 18 à 33 ans, l'hématurie était retrouvée chez 39 % à au moins une occasion et chez 16 % à 2 occasions ou plus. L'hématurie est également retrouvée chez 13 % des femmes ménopausées. Aucune étiologie évidente ne peut être identifiée dans la plupart des cas. La fièvre, l'infection, les traumatismes et

l'exercice sont des causes possibles d'hématuries transitoires.

Chez les sujets âgés cependant, l'hématurie même transitoire comporte un risque appréciable de cancer (après avoir éliminé une hématurie glomérulaire). 2,5 à 9 % de ces patients peuvent avoir un cancer des voies urinaires (vessie, rein ou prostate) après évaluation étiologique exhaustive. Le risque de tumeur est plus important chez l'homme et après l'âge de 50 ans. Ni la cytologie, ni l'urographie intra-veineuse ne détectent de façon fiable l'ensemble des tumeurs. L'échographie est très sensible pour la détection de tumeurs rénales alors que la cystoscopie est plus fiable pour le diagnostic des cancers de la vessie ou de la prostate. Le risque de cancer sous-jacent est encore plus important en cas d'hématurie persistante, d'origine extraglomérulaire et sans cause évidente lors de l'interrogatoire. Dans ce cas, l'incidence de cancer va de 5 % pour une hématurie microscopique jusqu'à 20 % en cas d'hématurie macroscopique. Dans tous les cas, la proportion de cancers est clairement âge-dépendante et augmente de façon substantielle chez les patients de plus de 50 ans.

4. Imagerie

Une fois qu'un saignement glomérulaire a été exclu, l'étape diagnostique suivante est la recherche d'une tumeur du rein, du système collecteur, des uretères et de la vessie. La rentabilité diagnostique chez l'adulte augmente avec l'âge et elle est plus importante avec l'hématurie macroscopique (5 à 23 %) qu'avec l'hématurie microscopique (jusqu'à 14 %). La démarche optimale d'imagerie reste mal établie parce que la majorité des patients ont des signes très minimes. Une urographie intra-veineuse ou une échographie rénale à la recherche de calculs, d'une tumeur du rein ou d'une polykystose est généralement effectuée. L'urographie intra-veineuse est préférable chez les jeunes patients car cet examen détecte des lésions comme l'ectasie canaliculaire précaliculaire qui ne sont pas détectées par l'échographie. Chez les patients qui ont une contre-indication à l'urographie intra-veineuse (par exemple allergie au produit de contraste) l'échographie peut être utilisée à la place. Cet examen est moins coûteux mais la rentabilité diagnostique est plus faible. Les patients jeunes avec une urographie intra-veineuse normale ne nécessitent pas d'échographie dans la mesure où cet examen a une très faible valeur diagnostique dans ce contexte. Les sujets plus âgés peuvent être explorés d'abord par l'échographie qui est supérieure pour la visualisation de petites tumeurs du rein. La réalisation d'un scanner ou d'une RMN n'est habituellement pas nécessaire dans le cadre de cette évaluation initiale.

5. Indications de la cystoscopie

Les indications de la cystoscopie lorsque l'urographie intra-veineuse et l'échographie sont négatives restent mal définies. La valeur diagnostique de cet examen est très faible chez les hommes en-dessous de 40 ans et chez les femmes à faible risque. D'une façon générale, la cystoscopie est recommandée chez les patients à risque de cancer de la vessie : hommes de plus de 50 ans et ceux qui ont des facteurs de risque spécifiques, comme l'utilisation prolongée et importante de phénacétine, les gros fumeurs, l'exposition à certains colorants ou l'administration prolongée de cyclophosphamide.

Tableau : Facteurs de risque de cancers urothéliaux

- Carcinogènes chimiques
 - exposition professionnelle au colorants et au caoutchouc
 - tabac
 - cyclophosphamide
 - phénacétine
 - "herbes chinoises"
- Inflammation chronique
 - schistosomiase
 - leucoplakie
 - diverticule vésical
 - extrophie vésicale

La combinaison d'une échographie négative et d'une cystoscopie négative est habituellement suffisante pour exclure un cancer de l'appareil urinaire. Cependant un cancer peut se révéler secondairement dans quelques cas. Ce risque de cancer d'apparition ultérieure est estimé à environ 1 % à 3 ou 4 ans chez les sujets âgés. Chez les sujets tout particulièrement à risque, une cytologie urinaire peut être réalisée initialement puis à intervalle régulier, par exemple tous les 6 mois. Un scanner permet aussi de trouver des petites tumeurs qui n'ont pas été détectées par les autres examens. Une autre attitude est de répéter l'échographie et la cystoscopie à 1 an chez les patients à haut risque chez lesquels l'hématurie persiste. Inversement chez les patients à faible risque avec une hématurie microscopique persistante, un simple suivi est suffisant avec des examens urinaires périodiques.

La cystoscopie est également indiquée dans les rares situations où une hématurie macroscopique intermittente ou persistante est inexpliquée. Il est alors possible lors de cet examen de déterminer si le saignement provient de la vessie ou de l'un ou des deux uretères. Un saignement unilatéral oriente vers une malformation artério-veineuse, une fistule ou des varices veineuses.

6. Hématurie inexpliquée

Si aucun diagnostic n'est apparent à partir des antécédents, de l'analyse urinaire, des examens radiologiques et de la cystoscopie, les causes les plus vraisemblables d'hématurie isolée persistante sont une forme mineure de glomérulopathie ou une prédisposition à la lithiase, tout particulièrement chez les sujets jeunes et d'âge moyen.

6.1. Maladies glomérulaires

Environ 50 % de ces patients ont une maladie glomérulaire qui est responsable d'une hématurie persistante.

6.2. Hypercalciurie et microlithiase

Environ 30 % des sujets jeunes avec une hématurie isolée ont une hypercalciurie et environ 10 % une hyperuraturie. Ceci semble être un facteur favorisant à la survenue d'hématurie microscopique, peut-être par l'intermédiaire de microlithiases. Ainsi la baisse de l'excrétion urinaire de calcium par un diurétique thiazidique peut dans certains cas, supprimer l'hématurie chez les sujets hypercalciuriques.

6.3. Malformations et fistules artérioveineuses

Une malformation artérioveineuse ou une fistule soit congénitale, soit acquise sont des causes inhabituelles d'hématurie. Le signe d'appel principal est l'hématurie maroscopique mais une insuffisance cardiaque à haut débit ou une hypertension artérielle peuvent être également associées. L'urographie intraveineuse peut montrer des défauts irréguliers de remplissage, liés à la compression du pelvis ou des calices. Le diagnostic est établi par l'échographie doppler et confirmé par l'artériographie ou le scanner. La correction de ces malformations peut être assurée par embolisation ou par chirurgie.

6.4. Syndrome lombalgies-hématuries

Le syndrome lombalgies-hématuries est une entité mal définie qui a peut-être un substratum anatomique comme par exemple une maladie des membranes basales minces. Les manifestations surviennent cependant souvent dans un contexte riche de plaintes fonctionnelles. Le contexte psychologique est d'autant plus vraisemblable que les douleurs lombaires servent de justification à la prise prolongée d'antalgiques

La physiopathologie des états oedémateux

1. Généralités

L'oedème est défini comme un gonflement palpable produit par l'expansion du volume interstitiel liquidien. L'oedème généralisé est une manifestation observée dans un grand nombre de circonstances cliniques, les principales étant représentées par l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique décompensée et le syndrome néphrotique.

Certains patients ont des oedèmes localisés, ceci peut se voir dans un grand nombre de conditions, notamment d'obstruction veineuse, comme cela est le cas au cours de la thrombose des veines centrales, de la stase veineuse, de l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë qui représente une forme d'obstruction veineuse et les réactions allergiques comme l'oedème laryngé.

2. Physiopathologie de la formation des oedèmes

Deux étapes principales sont nécessaires pour la formation de l'oedème :

1. une altération de l'hémodynamique capillaire qui favorise le mouvement de fluides depuis l'espace vasculaire dans l'interstitium,
2. la rétention rénale de sodium et d'eau à l'origine de l'expansion du volume liquidien extracellulaire.

Le rôle central du rein dans le développement de l'oedème peut être apprécié à partir des observations suivantes. Les oedèmes ne deviennent pas apparents cliniquement avant que le volume interstitiel n'ait augmenté d'au moins 2,5 à 3 litres. Dans la mesure où le volume plasmatique normal est seulement de 3 litres, les patients développeraient une hémococoncentration menaçante et un état de choc si le fluide des oedèmes provenait seulement du plasma. En réalité le rein maintient le volume plasmatique en augmentant une rétention compensatoire de sodium et d'eau.

Chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive et une cirrhose hépatique, la rétention de sodium et d'eau et une compensation appropriée dans la mesure où celle-ci restaure la perfusion tissulaire même si cela augmente également le degré de l'oedème. Inversement l'élimination des oedèmes par un diurétique améliore les symptômes mais peut compromettre la perfusion tissulaire, ce qui aboutit éventuellement à des manifestations cliniques.

Les effets hémodynamiques sont cependant différents lorsque l'anomalie primitive est une rétention rénale inappropriée de fluide et de sodium. Cette circonstance survient plus généralement chez des patients avec une maladie rénale primitive. Dans ce cas à la fois le volume plasmatique et interstitiel sont augmentés et il n'y a pas d'effet hémodynamique délétère provenant de la soustraction du fluide en excès. Ceci est un exemple de surremplissage ("overfilling") de l'arbre vasculaire par opposition au sous-remplissage ("underfilling") qui survient lorsqu'il existe une anomalie primitive du mouvement de fluide depuis le compartiment vasculaire.

2.1. Hémodynamique capillaire

L'échange de fluides entre le plasma et l'interstitium est déterminé par les pressions hydrauliques et oncotiques dans chacun des compartiments. La relation entre ces paramètres

peut être exprimée par la loi de Starling :

filtration nette = $K S (\Delta P_{\text{hydraulique}} - \Delta P_{\text{oncotique}})$

= $K S (P_{\text{cap}} - P_{\text{i}}) - (P_{\text{OCcap}} - P_{\text{OCi}})$

ou K est l'unité de perméabilité ou de porosité du mur capillaire, S est la surface de filtration, P_{cap} et P_{i} sont les pressions hydrauliques capillaires et interstitielles, P_{OCcap} et P_{OCi} sont les pressions oncotiques capillaires et interstitielles essentiellement générées par l'albumine et S représente le coefficient de réflexion de protéines à travers le mur capillaire dont les valeurs vont de 0 lorsque cette barrière est complètement perméable à 1 lorsqu'elle est totalement imperméable. Outre ces forces, le degré d'accumulation de fluides dans l'interstitium est déterminé par la vitesse de soustraction de fluide par les vaisseaux lymphatiques.

Bien qu'elle soit générée par le débit cardiaque, la pression capillaire hydraulique est relativement insensible aux variations de la pression artérielle. La stabilité de la pression capillaire est liée aux variations de résistance des sphincters précapillaires qui déterminent la fraction de pression artérielle transmise dans le capillaire. Si la pression artérielle est augmentée par exemple, le sphincter précapillaire se contracte prévenant toute modification significative de l'hémodynamique capillaire. Cette réponse qui est appelée autorégulation est sous le contrôle local et elle est médiée à la fois par des récepteurs sensibles à l'étirement (stretch receptors) dans le mur vasculaire et par des facteurs métaboliques locaux. L'efficacité de l'autorégulation explique pourquoi les patients avec une hypertension systémique ne développent pas d'œdème. Inversement la résistance à la fin veineuse du capillaire n'est pas bien régulée. Il en résulte qu'une augmentation de la pression veineuse produite par des modifications similaires de la pression hydraulique capillaire, ce qui dans cette circonstance favorise les œdèmes.

La pression oncotique interstitielle est déterminée par les principaux solutes interstitiels qui sont les mucopolysaccharides et surtout les protéines filtrées, notamment l'albumine. Le degré d'accumulation des protéines filtrées est déterminé par deux facteurs : la perméabilité du mur capillaire et la vitesse d'élimination par les vaisseaux lymphatiques. La pression oncotique interstitielle est en partie dépendante de la concentration plasmatique des protéines. Cette relation a des implications importantes pour le rôle éventuel de l'hypoalbuminémie dans la formation des œdèmes. Une réduction de la concentration plasmatique d'albumine et donc de la pression oncotique plasmatique a tendance à favoriser le mouvement de fluide depuis les vaisseaux jusque dans l'interstitium. Avec le temps cependant moins d'albumine est filtrée et la pression oncotique interstitielle chute. A ce stade, le gradient de pression oncotique transcapillaire ($P_{\text{OCcap}} - P_{\text{OCi}}$) est peu modifié et la formation d'œdème s'arrête.

Les valeurs normales des forces de Starling chez l'homme ne sont pas bien connues car ses principaux ne sont pas facilement mesurables. Il existe cependant d'importantes différences des valeurs de force de Starling selon les organes, tels que le muscle squelettique, le tissu sous-cutané qui sont les sites des œdèmes périphériques et le foie, site de la formation d'ascite au cours des maladies hépatiques. Dans les capillaires du muscle squelettique, la force la plus importante est la pression hydraulique capillaire moyenne 17 mmHg qui pousse les fluides en-dehors des capillaires et la pression oncotique plasmatique 26 mmHg qui repousse les liquides dans l'espace vasculaire. L'effet de la pression oncotique plasmatique est partiellement contrebalancée par la pression oncotique interstitielle qui est estimée à 10 - 15 mmHg. L'effet net est un faible gradient moyen d'environ 0,3 - 0,5 mmHg favorisant la filtration depuis l'espace vasculaire. Ces liquides sont retournés à la circulation systémique par les vaisseaux lymphatiques.

Les sinusoides hépatiques ont des caractéristiques très différentes. Les sinusoides sont hautement perméables aux protéines et il en résulte que les pressions oncotique capillaire et intersituelle sont à peu près équivalentes et qu'il n'y a pratiquement pas de gradient de pression oncotique transcapillaire. Ainsi le gradient de pression hydraulique favorisant la filtration est virtuellement non contrarié. Pour une certaine façon, la filtration est réduite par une pression hydraulique capillaire plus basse que dans le muscle squelettique car environ 2/3 du débit sanguin hépatique provient de la veine porte, un système à basse pression. Cependant il y a globalement un gradient de filtration plus important mais les oedèmes ne surviennent pas normalement car la plupart du fluide filtré est soustrait par les lymphatiques.

Au niveau du poumon, les capillaires alvéolaires ont une pression capillaire hydraulique relativement basse due à la perfusion à partir d'un système à basse pression du ventricule droit et sont plus perméables que les muscles squelettiques aux protéines, ce qui aboutit à un gradient de pression oncotique transcapillaire moindre.

3. Formation de l'oedème

Le développement de l'oedème nécessite l'altération de l'une ou plus des forces de Starling dans une direction qui favorise une augmentation de la filtration nette.

Ceci est le plus souvent lié à une élévation de la pression hydraulique capillaire mais moins fréquemment l'oedème peut résulter d'une augmentation de la perméabilité capillaire ou de la pression oncotique interstitielle ou encore par une réduction de la pression oncotique plasmatique. L'oedème peut également être induit par l'obstruction lymphatique dans la mesure où les fluides normalement filtrés ne sont plus retournés à la circulation systémique.

3.1. Augmentation de la pression hydraulique capillaire

Une augmentation de la pression capillaire hydraulique est habituellement induite par une augmentation de la pression veineuse. Une élévation persistante de la pression veineuse aboutissant à l'oedème peut survenir par l'un ou l'autre de ces deux mécanismes élémentaires : lorsque le volume sanguin est augmenté, ce qui augmente le volume dans le système veineux et lorsqu'il y a une obstruction veineuse. Les deux principaux exemples d'oedèmes liés à une expansion volémique sont l'insuffisance cardiaque congestive et les maladies rénales. Les exemples d'oedèmes liés au moins en partie à une obstruction veineuse comportent la formation d'ascite au cours de la cirrhose hépatique et l'oedème aigu pulmonaire survenant après une altération brutale de la fonction cardiaque (par exemple un infarctus du myocarde).

3.2. Hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie liée à la fuite d'albumine urinaire au cours du syndrome néphrotique ou liée à la diminution de la synthèse hépatique d'albumine est une autre cause potentielle d'oedèmes. Cependant une hypoalbuminémie chronique seule est insuffisante pour induire des oedèmes.

3.3. Augmentation de la perméabilité capillaire :

Une augmentation de la perméabilité capillaire par lésions vasculaires promouvoit le développement des oedèmes à la fois directement et en permettant le transfert d'albumine vers l'interstitium, ce qui diminue le gradient de pression oncotique. Les oedèmes par augmentation de perméabilité capillaire s'observent dans les circonstances cliniques suivantes :

- les **brûlures étendues** au cours desquelles l'histamine et les radicaux libres oxygénés peuvent induire des lésions microvasculaires.
- les **traitements par Interleukine 2** qui augmente directement la perméabilité capillaire.
- le **syndrome de fuite capillaire idiopathique**. Les épisodes intermittents d'oedèmes semblent médiés par l'augmentation de l'expression des récepteurs de l'Interleukine 2 sur les cellules mononucléaires circulantes ou par l'augmentation de la génération de quinine. Les patients atteints ont souvent une gammopathie monoclonale associée et à l'occasion des épisodes développent une fuite massive de protéines et de fluides depuis le compartiment vasculaire avec une augmentation aiguë de l'hématocrite jusqu'à 60 - 80 %. Le taux de mortalité est très élevé dans cette affection rare, en raison de la brutalité des chocs hypovolémiques et des complications associées, comme l'insuffisance rénale aiguë à cette occasion. Un traitement à base d'aminophylline et de terbutaline, un agoniste bêta-2 adrénergique relativement sélectif est proposé mais il n'y a pas grande preuve de leur efficacité.
- Toutes conditions associées avec un **syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte**. Dans cette affection, le relargage de cytokines induit par l'ischémie ou le sepsis (interleukine 1, facteur de nécrose tumorale) semble jouer un rôle important dans l'augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire.
- La perméabilité capillaire est également légèrement augmentée chez les patients avec un **diabète**. Cette anomalie est liée en partie par l'accumulation d'AGE (glycation non enzymatique du glucose avec les protéines circulantes). L'effet global est d'augmenter la sévérité des oedèmes qui chez ces patients sont généralement liés à l'insuffisance cardiaque ou au syndrome néphrotique.
- Le syndrome de **malnutrition de type Kwashiorkor** est responsable d'oedèmes liés au moins en partie à une augmentation de la perméabilité capillaire et éventuellement à l'hypoalbuminémie.

3.4. Obstruction lymphatique et/ou augmentation de la pression interstitielle oncotique

L'obstruction lymphatique est une cause inhabituelle d'oedèmes qui est le plus souvent secondaire à des adénopathies malignes. Au cours de l'hypothyroïdie (myxoedème), il y a une augmentation importante de l'accumulation interstitielle d'albumine et d'autres protéines. La compensation lymphatique est dans ce cas anormalement normale ou basse, peut-être parce que les protéines filtrées en excès se fixent aux mucopolysaccharides interstitiels empêchant le drainage lymphatique.

4. Facteurs de défense contre l'oedème

Dans la mesure où il existe un faible gradient favorisant la filtration, on pourrait s'attendre que des petites modifications des forces hémodynamiques au niveau capillaire aboutissent à la formation d'oedèmes. Cependant, les données expérimentales et cliniques montrent qu'il faut au moins une augmentation du gradient de 15 mm Hg pour favoriser la filtration avant que l'oedème ne soit détectable. Trois facteurs contribuent à la réponse de protection contre la formation des oedèmes :

1. augmentation du flux lymphatique qui initialement enlève le filtrat excessif. Au cours de l'oedème pulmonaire par insuffisance cardiaque congestive par exemple, l'accumulation de liquide dans le poumon, pour toute valeur de pression capillaire pulmonaire, est liée à la capacité fonctionnelle des lymphatiques qui est influencée à la fois par des facteurs individuels et la vitesse d'installation des modifications hémodynamiques. Lors d'une augmentation brutale des pressions capillaires pulmonaires, le système lymphatique pulmonaire n'a pas une capacité augmentée pour soustraire le fluide si bien que l'oedème pulmonaire survient pour des pressions capillaires pulmonaires aussi faibles que 18 mmHg. A l'inverse chez des patients avec une insuffisance cardiaque congestive dont la capacité lymphatique est augmentée ne développent pas d'oedème pulmonaire jusqu'à des pressions capillaires pulmonaires beaucoup plus élevées supérieures à 25 mmHg.

2. L'entrée de fluides dans l'interstitium va augmenter progressivement la pression interstitielle hydraulique.
3. L'entrée de fluides dans l'interstitium diminue également la pression oncotique interstitielle à la fois par dilution et par soustraction lymphatique des protéines interstitielles. La réduction de la pression interstitielle oncotique a des implications importantes pour comprendre le rôle de l'hypoalbuminémie dans la formation des oedèmes et pour le site de formation des oedèmes. Ainsi la pression oncotique interstitielle normale dans le tissu sous cutané chez l'homme est de 12 à 15 mmHg. Ainsi au cours du syndrome néphrotique, la diminution progressive de la pression oncotique plasmatique est suivie par une diminution parallèle de la pression oncotique interstitielle si bien que le gradient de pression oncotique transcapillaire est initialement maintenu avec peu de tendance à la formation des oedèmes.
4. Ainsi en l'absence d'une hypoalbuminémie très sévère, l'oedème au cours du syndrome néphrotique est essentiellement dû à une rétention rénale de sodium primitive. Une considération analogue intervient pour la protection de la circulation pulmonaire vis-à-vis de l'oedème induit par l'hypoalbuminémie. Le capillaire alvéolaire a une perméabilité basale plus importante à l'albumine si bien que la pression interstitielle oncotique à cet endroit est d'environ 18 mmHg. Ceci représente un facteur de défense important contre l'oedème alvéolaire en cas d'hypoalbuminémie dans la mesure où la pression interstitielle oncotique diminue en parallèle avec la pression oncotique plasmatique. Ainsi en l'absence d'une augmentation associée de la pression auriculaire et de la pression capillaire pulmonaire, l'oedème pulmonaire n'est habituellement pas observé en cas d'hypoalbuminémie, même lorsque la concentration plasmatique d'albumine diminue suffisamment pour produire des oedèmes périphériques. Il en est différemment lors de l'administration rapide de grandes quantités de solutés salés à des patients avec une hypovolémie marquée, une situation au cours de laquelle la concentration plasmatique d'albumine basse peut régulièrement induire des oedèmes. Dans ce contexte, c'est l'hypoalbuminémie aiguë par dilution qui est responsable alors que la concentration interstitielle d'albumine n'a pas le temps de diminuer. Dans ce cas, le gradient de pression oncotique transcapillaire est diminué et l'oedème périphérique survient avant la restauration de pression de remplissage normale intracardiaque.

5. Rétention rénale de sodium

La deuxième étape dans la formation de l'oedème est l'expansion des volumes extracellulaires par une rétention rénale de sodium. Ce processus résulte de l'un des deux mécanismes principaux essentiels :

1. une rétention primitive rénale de sodium ou
2. une réponse appropriée à une diminution du volume circulant effectif.

5.1. Rétention primitive rénale de sodium

Un défaut primitif de l'excrétion rénale de sodium peut survenir au cours de l'insuffisance rénale avancée ou au cours de maladies glomérulaires, comme une glomérulonéphrite aiguë ou du syndrome néphrotique. Dans un modèle animal de syndrome néphrotique unilatéral induit par l'injection de puromicine toxique des podocytes glomérulaires dans une artère rénale, seul le rein atteint retient le sodium suggérant que des mécanismes intrarénaux plutôt que neuro-endocriniens systémiques sont essentiels. Les études en micropuncture étudiant la composition du fluide tubulaire à différents niveaux du néphron montrent que le sodium filtré délivré à la fin du tube distal est identique dans les deux reins. Ainsi la diminution de l'excrétion du sodium résulte probablement d'une augmentation de la réabsorption de sodium dans le tube collecteur, phénomène dont le mécanisme n'est pas connu.

5.2. Réponse compensatoire à une déplétion du volume circulant effectif

La rétention de sodium et d'eau aboutissant à la formation d'oedèmes représente plus habituellement une réponse compensatoire appropriée à une diminution du volume circulant effectif avec une concentration urinaire de sodium souvent inférieure à 15 mmol/l. Le volume circulant effectif est une entité non mesurable qui se réfère au volume artériel, normalement environ 700 ml chez un homme de 70 kg (soit environ 15 % du volume circulant total) qui perfuse efficacement les tissus.

L'insuffisance cardiaque congestive est un exemple clinique habituel de réduction du volume circulant effectif aboutissant à la formation d'oedèmes. La dysfonction myocardique diminue initialement le débit cardiaque entraînant la libération des 3 hormones de l'hypovolémie (la rénine qui aboutit à la production d'angiotensine II et d'aldostérone, la noradrénaline et l'hormone antidiurétique). Ces hormones exercent différents effets limitant l'excrétion de sodium et d'eau et favorisant la formation d'oedèmes.

1. Une réduction du débit de filtration glomérulaire liée à une vasoconstriction rénale.
2. Une augmentation de la réabsorption proximale de sodium médiée par l'angiotensine II et la noradrénaline.
3. Une augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium au niveau du tube collecteur liée à l'aldostérone et à l'ADH respectivement.

Si la maladie cardiaque n'est pas trop sévère, la rétention de fluide peut restaurer une hémodynamique systémique relativement normale du moins au repos. L'augmentation du volume plasmatique augmente le retour veineux jusque dans le coeur, augmente les pressions de remplissage intra-cardiaque (relation de Frank-Starling) et augmente le débit cardiaque vers la normale. En ce nouvel état compensé, la pression artérielle systémique, l'activité rénine plasmatique et la concentration d'aldostérone ainsi que l'excrétion urinaire de sodium peuvent retourner à des valeurs initiales au prix d'une augmentation persistante du volume plasmatique et la formation d'oedèmes.

Dans la plupart des cas, le volume circulant effectif est directement proportionnel au débit cardiaque. Cependant la perfusion tissulaire effective et le débit cardiaque ne sont pas toujours liés dans la mesure où la perfusion tissulaire peut être réduite par une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Par exemple, la création d'une **fistule artério-veineuse** n'entraîne pas initialement des modifications du débit cardiaque alors que la perfusion tissulaire est diminuée dans la mesure où une partie du sang circulant à travers la fistule court-circuite la circulation capillaire. En réponse à cette hypoperfusion périphérique, le rein retient du sodium et de l'eau ce qui contribue à augmenter le volume circulant et le débit cardiaque. Un nouvel état d'équilibre est atteint caractérisé par un débit cardiaque augmenté, dépassant le niveau de débit cardiaque initial d'une quantité équivalente au débit de la fistule.

Une situation analogue est représentée par la **cirrhose hépatique avec ascite**. Ces patients ont souvent un débit cardiaque élevé mais ils se comportent comme s'ils étaient en hypovolémie efficace avec une rétention rénale de sodium et une augmentation progressive des 3 hormones de l'hypovolémie. Cette discordance entre le haut débit cardiaque et la réponse rénale et neuro-endocrinienne est liée à la vasodilatation splanchnique et à la présence de multiples fistules artério-veineuses dans l'organisme tels que les angiomes stellaires au niveau de la peau. Le résultat net est une diminution marquée de la résistance vasculaire systémique et une

réduction de la pression artérielle. La plus grande partie du débit cardiaque circule de façon inefficace pour la perfusion tissulaire.

La rétention de sodium et d'eau rénale observée au cours de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose résulte à la fois d'une diminution de la filtration glomérulaire liée à l'hypovolémie et surtout d'une augmentation de la réabsorption tubulaire. Cette dernière est médiée par l'augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, du système nerveux sympathique et de l'ADH.

Les diurétiques

1. Définitions

Un diurétique est une substance qui négative le bilan hydro-sodé des liquides extracellulaires de l'organisme. On distingue schématiquement les aquaretiques qui augmentent l'élimination de l'eau, les natriurétiques (ou salidiurétiques) qui augmentent l'élimination du sel, et les diurétiques dits d'épargne du potassium qui sont faiblement natriurétiques et surtout antikaliurétiques. Seules ces 2 dernières catégories seront envisagées ici.

2. Mécanisme d'action des diurétiques

Chaque jour le rein filtre environ 25 000 mmol de sodium dont environ 99% sont réabsorbées afin de maintenir le bilan sodé de l'organisme. Les mouvements tubulaires du sodium sont donc essentiellement dirigés dans le sens d'une réabsorption tubulaire, active dans sa plus grande partie. La régulation du bilan sodé dépend de l'ajustement d'une infime fraction (quelques %) de la réabsorption du sodium dans les différents segments tubulaires.

Les salidiurétiques agissent principalement en inhibant l'un des mécanismes de réabsorption tubulaire active du sodium. Les diurétiques peuvent être classés selon leur site tubulaire d'action ou mieux selon le type du transport actif qu'ils inhibent, celui-ci étant spécifique d'un segment de néphron.

Les diurétiques sont des anions (acétazolamide, furosémide, thiazides) ou des cations (amiloride, triamtérène) organiques, tous fortement liés aux protéines et donc peu filtrés. Ils atteignent leur site d'action dans la lumière tubulaire essentiellement par sécrétion tubulaire proximale, transport pour lequel ils sont en compétition avec d'autres acides organiques (créatinine par exemple).

- Dans le tube proximal, environ 60% du sodium filtré est réabsorbé isoosmotiquement (en parallèle avec de l'eau), pour une grande partie par des processus actifs faisant intervenir une pompe NaK-ATPase basolatérale et, sur le versant luminal, plusieurs cotransports (sodium-glucose, sodium-acides aminés, sodium-phosphate). Le système de transport actif apical le plus important est le contre-transport Na-H (appelé encore échangeur sodium-proton) qui assure la réabsorption d'un sodium contre l'excrétion d'un ion H⁺. Ce proton se combine dans la lumière tubulaire à un ion bicarbonate sous l'influence d'une enzyme luminale, l'anhydrase carbonique, pour donner du CO₂. Le CO₂ très soluble diffuse dans la cellule tubulaire pour générer à son tour (sous l'influence d'une anhydrase carbonique cellulaire) un ion bicarbonate qui sera réabsorbé en même temps qu'un ion sodium.
 - Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, benzolamide) inhibent la sécrétion de proton et donc la réabsorption de bicarbonate de sodium. Ces produits induisent une fuite urinaire de bicarbonate mais aussi de chlorure de sodium. L'effet diurétique net est cependant assez modeste en raison de l'importante réabsorption qui intervient dans les segments d'aval du néphron et d'autre part en raison de l'acidose métabolique induite par la perte urinaire de bicarbonate.
-
- Dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé 25% environ du sodium filtré est réabsorbé activement par un cotransport apical Na-K-2Cl. L'activité de cette protéine de transport est inhibée spécifiquement par les "diurétiques de l'anse" (furosémide, bumétanide) qui exercent un effet salidiurétique très puissant. La réabsorption de calcium dans l'anse de Henlé étant essentiellement passive, les diurétiques de l'anse inhibent également la réabsorption du calcium (voir le schéma "localisation tubulaire et mode d'action cellulaire des diurétiques").
- Dans le tube contourné distal, environ 5% du sodium filtré est réabsorbé activement par un cotransport apical Na-Cl. Celui-ci est inhibé spécifiquement par les diurétiques "thiazidiques" (chef de

file : hydrochlorothiazide). En raison de leur pharmacocinétique ces médicaments ont une longue durée d'action ce qui favorise un gradient sécrétoire de potassium, source fréquente d'hypokaliémie. Les thiazides sont également capables d'augmenter la réabsorption du calcium dans ce segment du néphron, par un effet indépendant du transport de sodium.

- Dans le tube collecteur cortical, l'amiloride et les spironolactones exercent un effet natriurétique faible car seulement 3% de la charge filtrée de Na atteint ce segment tubulaire.

L'amiloride (et probablement le triamtèrene, un produit apparenté) bloque(nt) une conductance (un canal) sodée apicale. En raison de la diminution de l'électronégativité luminale, ces 2 produits diminuent aussi la sécrétion de proton et de potassium ("diurétiques épargneurs du potassium")

Les spironolactones ("antialdostérone") sont des antagonistes compétitifs des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Ces produits ont des effets plus complexes aboutissant à l'inhibition de la réabsorption du sodium (diminution de la conductance sodée apicale, diminution de l'activité de la NaK-ATPase, diminution des substrats énergétiques disponibles). La principale différence d'action de ces produits est liée au fait que l'effet des spironolactones est d'autant plus marqué que la concentration d'aldostérone circulante est élevée ("hyperaldostérone") alors que l'amiloride exerce un effet constant indépendant de la concentration circulante d'aldostérone.

Ces diurétiques ont globalement une activité diurétique faible si bien qu'ils sont habituellement utilisés en combinaison avec un diurétique de l'anse ou un thiazide, soit pour diminuer la perte de potassium soit pour augmenter l'effet diurétique net en cas d'œdème réfractaire.

- Dans le tube collecteur médullaire interne, intervient 1 à 2% de la réabsorption sodée. L'intérêt de ce segment réside dans sa situation, juste en aval de l'urine définitive, permettant les derniers ajustements du bilan sodé de l'organisme. Physiologiquement le peptide atrial natriurétique (ANP) agit sur ce segment en inhibant la réabsorption sodée. L'effet global de l'ANP est plus complexe car il comporte de plus une augmentation de la filtration glomérulaire (et de la charge filtrée de sodium) et du débit sanguin médullaire.

Les inhibiteurs de l'atriopeptidase qui augmentent la concentration aux sites d'action du peptide atrial natriurétique (ANP) constituent une nouvelle classe de diurétiques actifs per os actuellement en développement.

3. Indications

Les principales indications des diurétiques sont le traitement de l'hypertension artérielle essentielle permanente et le traitement des rétentions hydrosodées avec ou sans œdème clinique.

- Les diurétiques **réduisent la pression artérielle** chez l'hypertendu par un mécanisme encore mal défini mais qui nécessite une réduction de la volémie. Le but habituel est d'obtenir une réduction progressive de la pression artérielle, sans provoquer de variations brutales de la volémie. Ceci est généralement obtenu avec les diurétiques "thiazidiques". L'utilisation de faibles doses de diurétique (équivalentes à 25 ou 12.5 mg par jour d'hydrochlorothiazide) permet de diminuer la plupart des effets indésirables sans réduire l'efficacité antihypertensive. Les diurétiques constituent une bonne approche du traitement de l'hypertension artérielle associée à une rétention sodée comme c'est souvent le cas au cours de l'obésité et de l'insuffisance rénale.
- Les **syndromes œdémateux et les rétentions sodées** même sans œdèmes cliniquement perceptibles constituent une autre indication des traitements diurétiques. L'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique ascitique et le syndrome néphrotique en sont les causes les plus fréquentes. Les

spironolactones sont souvent remarquablement efficaces pour corriger les syndromes oedémato-ascitiques au cours de la cirrhose hépatique. Pour le syndrome néphrotique et l'insuffisance cardiaque, il est souvent nécessaire de recourir aux diurétiques les plus puissants type diurétiques de l'anse. Dans certaines situations urgentes comme l'oedème aigu pulmonaire, il est nécessaire de recourir à des doses importantes d'un diurétique de l'anse administré par voie intraveineuse.

- **D'autres indications** des traitements diurétiques sont plus rares : glaucome (acétazolamide); hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase récidivante (thiazide); diabète insipide néphrogénique (thiazide); hypercalcémie "critique" (furosémide en complément de la réplétion volémique); syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (furosémide, restriction hydrique et apport de sel)

4. Déterminants de la réponse diurétique

L'efficacité d'un diurétique dépend de plusieurs facteurs, en particulier de son site d'action, de la durée d'action et de l'apport sodé alimentaire.

- L'effet natriurétique et la négativation du bilan sodé se manifestent pendant les premiers jours suivant le début du traitement. Dès le troisième jour, la réponse natriurétique diminue de 40% par rapport à celle obtenue avec la première dose. Un nouvel état d'équilibre est ensuite atteint où l'excrétion sodée s'ajuste à l'apport sodé alimentaire. Le maintien d'une balance sodée négative est assuré par la poursuite du traitement diurétique. Ce phénomène dit "d'échappement" à l'action des diurétiques est lié à l'intervention de facteurs physiologiques d'adaptation, intrarénaux, mais aussi systémiques tels que l'activation du système rénine-angiotensine. Il en résulte qu'il est très difficile d'obtenir une négativation de la balance sodée par les diurétiques sans assurer conjointement une limitation de l'apport sodé alimentaire, en particulier en cas de syndromes oedémateux.
- La dose optimale d'un traitement diurétique dépend de l'indication. Pour les syndromes oedémateux, la dose utile est souvent importante, déterminée en augmentant progressivement la dose unitaire jusqu'à l'obtention de l'effet diurétique souhaité (titration). La multiplication de la dose unitaire efficace (en deux voire trois prises par jour) est plus efficace que d'augmenter la dose unitaire déjà efficace. Certains syndromes oedémateux peuvent être résistants à des doses conventionnelles de diurétiques de l'anse. La réponse diurétique est alors souvent limitée par la diminution de l'excrétion urinaire du diurétique et donc une concentration insuffisante dans la lumière tubulaire au site d'action. Ces anomalies d'excrétion du diurétique sont généralement liées à la réduction de la perfusion rénale et à la diminution de la sécrétion tubulaire, elle-même conséquence d'une hypoalbuminémie sévère ou de l'accumulation dans le plasma d'anions organiques. Ces anions organiques (créatinine au cours de l'insuffisance rénale, acides biliaires au cours de la cirrhose hépatique) entrent en compétition avec le diurétique pour la sécrétion tubulaire proximale. Au cours de l'insuffisance rénale, seuls les diurétiques de l'anse conservent une efficacité. Il est presque toujours nécessaire d'augmenter les doses des diurétiques de l'anse, parfois considérablement : des doses équipotentes à 250 ou 500 mg de furosémide oral peuvent être nécessaires au stade d'insuffisance rénale avancée.

5. Complications des traitements diurétiques

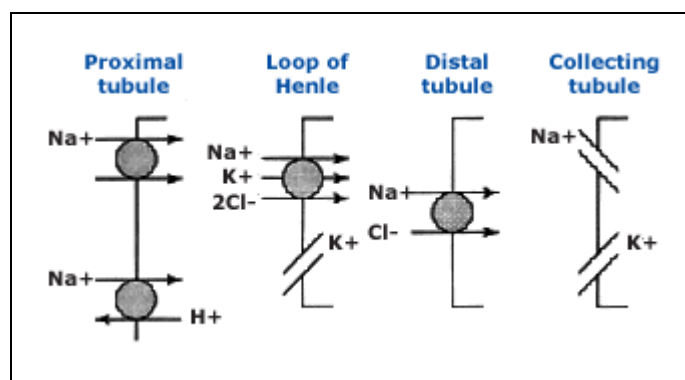
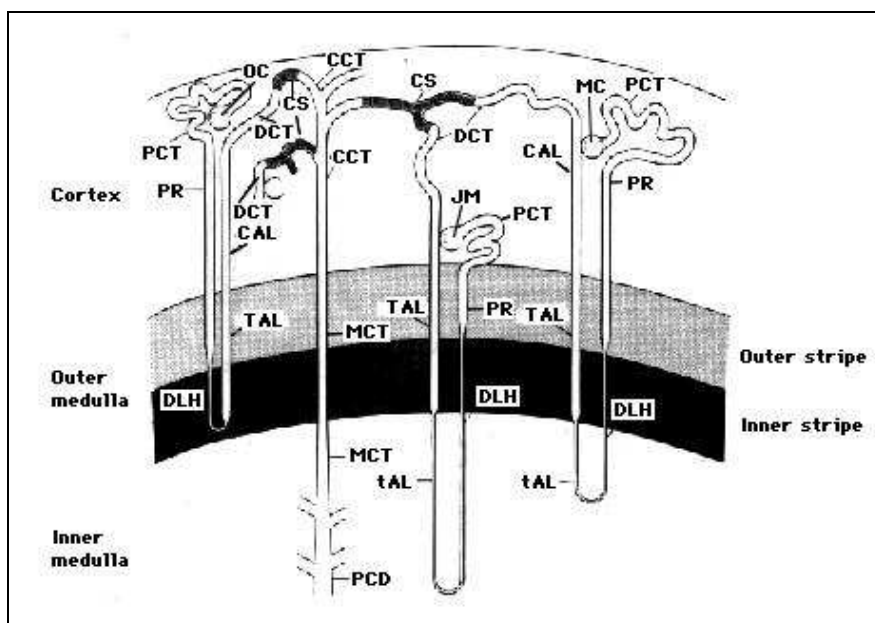
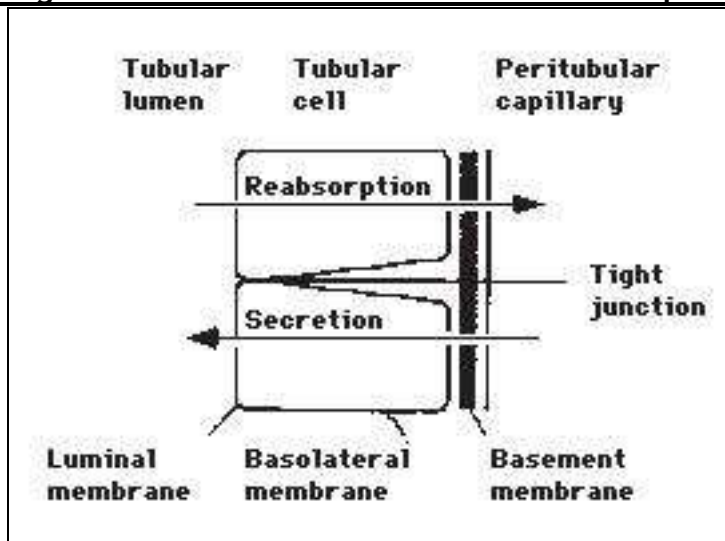
Ces complications peuvent être divisées schématiquement en deux types : (1) complications liées à la structure chimique de la molécule, ou (2) complications liées au mode d'action pharmacologique, c'est à dire à l'effet diurétique.

- Les complications liées à la structure chimique sont essentiellement des accidents d'hypersensibilité avec les thiazides et apparentés. Les troubles endocriniens : dysménorrhées, gynécomastie surviennent avec les spironolactones.

- Les complications les plus fréquentes et potentiellement les plus graves sont des anomalies de l'hydratation et des électrolytes en rapport avec l'effet diurétique. Toutes ces complications surviennent dès les premières semaines de traitement. Inversement, lorsque l'apport sodé et la dose de diurétique ne sont pas modifiés, des valeurs de créatinine, de sodium et de potassium plasmatiques normales après 15 j de traitement restent inchangées par la suite.
- La déplétion volémique peut s'observer lorsque la réponse diurétique initiale est trop importante. La déplétion volémique peut se compliquer d'insuffisance rénale fonctionnelle. Ces anomalies peuvent survenir même lorsque les oedèmes périphériques persistent parce la perte urinaire de sodium est plus rapide que la mobilisation du sodium accumulé dans l'interstitium.
- L'incidence et la sévérité de l'hypokaliémie dépend largement de la dose et de la durée d'action du natriurétique. L'hypokaliémie est plus fréquente et plus sévère avec les fortes doses de diurétiques thiazidiques en particulier ceux d'élimination prolongée. Une alimentation riche en sel ou au contraire l'alcalose métabolique liée à la contraction volémique sont également des facteurs favorisants. Le risque de l'hypokaliémie est essentiellement arythmogène en particulier s'il existe des circonstances prédisposantes (cardiopathie préexistante, hypertrophie ventriculaire gauche, hypomagnésémie qui est souvent associée, traitement digitalique ou antiarythmique). Par contre, le risque métabolique au long cours (anomalie de la tolérance au glucose notamment, hypercholestérolémie) est encore mal apprécié mais son incidence est faible lorsque l'hypokaliémie est systématiquement prévenue ou corrigée.
- L'hyponatrémie survient essentiellement au début du traitement et quasi-exclusivement avec les diurétiques de type thiazidique. Il s'y associe presque toujours des circonstances favorisantes (régime sans sel trop strict, syndrome oedémateux avec contraction volémique)
- L'hyperuricémie est relativement fréquente au cours des traitements diurétiques, elle traduit la réabsorption tubulaire d'urate liée à la déplétion volémique. Cette hyperuricémie est sans conséquence et lorsqu'elle est asymptomatique ne nécessite pas de traitement hypouricémiant spécifique.
- L'hyperkaliémie, souvent associée à une acidose métabolique, se voit uniquement avec les diurétiques "distaux" (amiloride - Modamide®; triamtérène - Tériam®, spironolactone - Aldactone®). Il existe souvent un facteur favorisant associé : insuffisance rénale, diabète, hypoaldostéronisme, supplémentation en chlorure de potassium. Le risque d'hyperkaliémie est particulièrement important en cas de traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antiinflammatoire non-stéroïdien, l'héparine, la cyclosporine ou le triméthoprim à forte dose. Les diurétiques distaux "épargneurs du potassium" sont donc formellement contre-indiqués en cas insuffisance rénale ou surrénale.

Rappel de la physiologie rénale en schémas

(voir texte plus complet dans « Carnets cliniques de pédiatrie : la physiologie rénale chez l'enfant »)

Images illustratives des structures de réabsorption :

Distal tubule

- Reabsorbs about 5 percent of filtered NaCl but almost no water
- Major site, with connecting segment, of active regulation of calcium excretion
- Connecting segment and cortical collecting tubule
- Principal cells reabsorb Na⁺ and Cl⁻ and secrete K⁺ under the influence of aldosterone
- Intercalated cells secrete H⁺, reabsorb K⁺, and, in metabolic alkalosis, secrete HCO₃⁻
- Reabsorb water in the presence of antidiuretic hormone

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

8

Medullary collecting tubule

- Site of final modification of the urine
- Reabsorb NaCl, the concentration of which can be reduced to less than 1 meq/L
- Reabsorb water and urea relative to the amount of antidiuretic hormone present, allowing a concentrated or dilute urine to be excreted
- Secrete H⁺ and NH₃; urine pH can be reduced to as low as 4.5 to 5.0
- Can contribute to potassium balance by reabsorption or secretion of K⁺

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

9

**Les fonctions des différentes parties du néphron:
Les fonctions rénales arrivent à maturité vers 18 mois**

Nephron segment Major functions

Proximal tubule

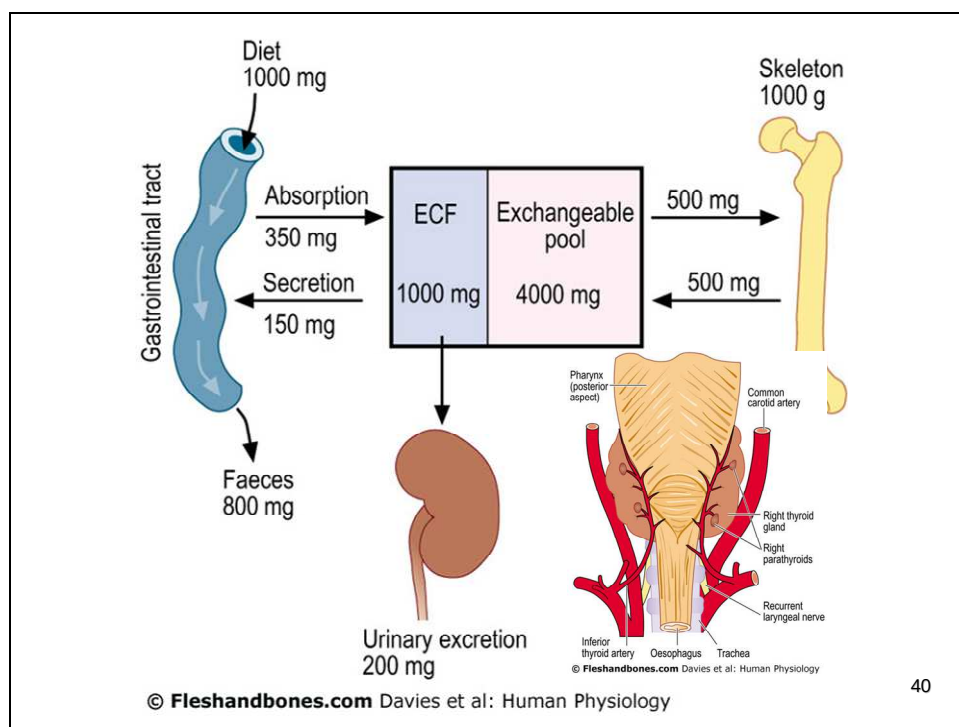
- Glomerulus Forms an ultrafiltrate of plasma Proximal tubule
- Reabsorbs isosmotically 60 to 65 percent of the filtered NaCl and H₂O
- Reabsorbs 90 percent of the filtered HCO₃⁻
- Major site of ammonia production in the nephron
- Reabsorbs almost all of filtered glucose and amino acids
- Reabsorbs K⁺, phosphate, calcium, magnesium, urea, and uric acid
- Secretes organic anions (such as urate) and cations (such as creatine); this pathway is also used for excretion of protein-bound drugs and toxins

C'est principalement la disposition de néphrons, certains superficiels
Certains profonds, qui explique l'évolution vers cette maturité.
La FG s'adapte à la capacité tubulaire, par un mécanisme intrarénal.

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

10

Substance	Filtered	Excreted	Percent net reabsorption
Water	180 liters	0.5-3.0 liters	98-99
Na ⁺	26,000 meq	100-250 meq	>99
Cl ⁻	21,000 meq	100-250	99
HCO ₃ ⁻	4,800 meq	0	~100
K ⁺	800 meq	40-120 meq	80-95
Urea	54 grams	27-32 grams	40-50



40

Le Rein en période néonatale

La fonction rénale in utero

- Intervention dans le développement histologique du poumon fœtal
- Importance des malformations du tissu rénal
- Nécessité d'une fluidité entre les fonction rénales et l'écoulement des urines: importance des uropathies malformatives
- Reflexes diagnostiques à la naissance: devant un « gros » placenta et une ascite

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

22

Le retard de croissance intra-utérine (RCIU) et donc des facteurs nutritionnels prénatals, la nutrition postnatale précoce, et même la prématurité se révèlent porteurs d'un risque supplémentaire de conséquences à long terme. A côté du risque de troubles du développement neuro-psychique, qui constitue actuellement une préoccupation majeure, peut ainsi être pressenti un risque cardiovasculaire et métabolique susceptible de ne se révéler qu'à l'âge adulte.

1. Données épidémiologiques

Le faible poids de naissance est en effet désormais reconnu comme un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires de l'adulte, à côté de l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'obésité, le tabagisme et la sédentarité. L'étude de cohortes d'adultes nés au cours des années 1920-30, et dont les caractéristiques anthropométriques néonatales étaient connues, a montré en effet que le taux de mortalité par maladie coronaire augmentait lorsque le poids de naissance était plus faible ; de même, l'apparition d'une hypertension artérielle et d'un diabète non insulino-dépendant a pu être reliée au poids de naissance (Barker et al., 1989 ; Barker 1996 ; 1998 ; 2000). Ces études concernent en fait des adultes dont le poids de naissance se situait à la limite inférieure de la normale, nés à terme ou à proximité du terme.

Plus récemment, chez des adultes nés prématurément, dont le poids de naissance était nettement inférieur à la norme en raison du terme de leur naissance et d'une éventuelle RCIU associée, une corrélation inverse a été mise en évidence entre la pression artérielle à l'âge adulte et l'âge gestationnel (Siewert-Delle et al, 1998 ; Irving 2000), ce qui indique que le faible poids de naissance, lié à un retard de croissance intra-utérin mais également lorsqu'il est lié à un faible âge gestationnel, peut être responsable de conséquences cardiovasculaires à long terme. Ce nouveau concept s'est vu attribuer la dénomination de « programmation foetale des maladies chroniques de l'adulte ». L'impact potentiel de cette constatation en santé publique, alors que les progrès de la périnatalogie permettent la survie d'un nombre croissant d'enfants de faible poids de naissance, génère une préoccupation croissante.

Les travaux réalisés par notre propre équipe comme par d'autres suggèrent cependant que la nutrition postnatale joue un rôle majeur dans cette programmation délétère.

2. Mécanismes de l'impact de la nutrition périnatale sur le risque de maladie cardio-vasculaire à l'âge adulte

2.1. Mécanismes généraux

Les mécanismes physiologiques et moléculaires de la programmation, dès les premières phases du développement, de certaines maladies vasculaires de l'adulte ne sont qu'incomplètement connus. La compréhension globale de ce phénomène fait prendre en compte la plasticité du développement et une réponse adaptative prédictive inappropriée à long terme (Gluckman and Hanson, 2004). Ainsi la réponse du fœtus au stress le conduirait à mettre en place des caractéristiques adaptatives visant à préserver son intégrité à court terme, mais inadaptées à long terme. La cohorte suivie à Helsinki montre que ce sont les sujets qui ont, au cours de l'enfance, présenté un rattrapage de l'indice de masse corporelle, après une naissance caractérisée par un poids plus faible, qui présentent le

risque le plus élevé de mortalité par maladie coronarienne (Eriksson et al, 2001). Des travaux récents suggèrent également qu'une hypernutrition postnatale précoce des enfants ayant présenté un faible poids de naissance accentue les effets vasculaires à long terme d'une altération précoce du développement (Shingal et al, 2004).

Les données de l'expérimentation animale ont confirmé que l'altération des conditions dans lesquelles se déroule la grossesse avait des conséquences sur l'état de santé de l'animal adulte, mettant en jeu des mécanismes rénaux, endocriniens et vasculaires (Holemans et al, 2003 ; Woods et al, 2001).

Le siège des altérations aboutissant à la programmation précoce de l'hypertension artérielle semblent prendre leur origine d'une part dans le rein, du fait d'une réduction néphronique (Merlet-Bénichou et al, 1994 ; Langley-Evans et al, 1999), d'autre part dans le système vasculaire artériel. Les systèmes régulateurs sont impliqués dans différents modèles animaux. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, est caractérisé notamment par une hyperexpression du récepteur des glucocorticoïdes (Boullu-Ciocca et al., 2005). Il existe une hyperactivité du système rénine angiotensine, comme le montre la réversibilité de certaines formes d'HTA observée chez sous l'effet d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Sherman and Langley-Evans, 2000).

Sur le plan moléculaire, différents gènes ont pu être identifiés dans la genèse de la réduction néphronique, tels que le gène de la midkine, c-ret, dont l'expression est conditionnée par le rétinol (Vilar et al., 2002). C'est dans le rein également que des modifications épigénétiques ont pu être mise en évidence. Les phénomènes épigénétiques affectent l'expression des gènes par des mécanismes de méthylation/déméthylation du DNA ou de restructuration des histones. La déméthylation du gène p53 a été démontrée au niveau du rein au cours d'une restriction de croissance intrautérine par ligature de l'artère utérine chez le rat (Pham et al, 2003). La disponibilité de groupements méthyl est en effet liée à l'état nutritionnel et les processus de méthylation- déméthylation sont aussi influencés par la libération de radicaux libres générés par les états d'hypoxie et d'ischémie (Waterland et al, 1999). Il est cependant probable que des mécanismes épigénétiques interviennent dans d'autres systèmes physiologiques concernés par la programmation précoce de l'hypertension artérielle.

2.2. Apport des études expérimentales animales concernant le rôle délétère de l'hypernutrition postnatale

Sur un modèle animal de RCIU il a pu être mis en évidence le rôle délétère d'une surcharge nutritionnelle et d'un excès pondéral précoces dans la genèse d'une élévation de la pression artérielle, d'une altération de la fonction rénale, et d'une intolérance glucidique qui ne se révèlent qu'à l'âge adulte.

Dans ce modèle expérimental, la RCIU est produite soit par restriction protidique de la diète maternelle durant la grossesse, soit par l'administration maternelle antenatale, au cours d'une fenêtre critique du développement foetal, de doses élevées de beta-methasone. Les rats naissent avec un poids de naissance inférieur à la normale. Ces animaux développent dès l'âge de 2 mois une élévation de la pression artérielle, et à l'âge adulte une intolérance glucidique.

Le nombre total de néphrons des animaux présentant une RCIU est définitivement réduit. Les études par RT PCR montrent que cette réduction correspond à la répression de l'expression de différents gènes liés à la néphrogénèse, tels que C-ret et WT1 (C Buffat données non publiées). Le fait marquant est que lorsqu'ils sont soumis à une hypernutrition postnatale durant trois semaines, c'est-à-dire durant la période d'allaitement, ces troubles,

toujours différés, sont accentuées et surviennent plus tôt. Les animaux développement de plus une protéinurie. Celle-ci est vraisemblablement liée à l'hyperfiltration glomérulaire affectant chaque néphron, compte tenu de la nécessité de conserver un débit de filtration glomérulaire total dans un contexte de réduction néphronique.

Ces constatations sont d'autant plus remarquables que le simple fait d'imposer une hypernutrition postnatale à des rats normaux, non affectés par une RCIU, est susceptible à lui seul d'induire à distance, à l'âge adulte, une élévation de la pression artérielle, une intolérance glucidique, et une altération fonctionnelle rénale, de façon similaire voire accentuée par rapport aux conséquences d'un faible poids de naissance.

Il semble donc que l'hypernutrition postnatale, même transitoire au cours des premières semaines de vie, associée ou non à un faible poids de naissance, affecte significativement l'avenir rénal et vasculaire à long terme.

2.3. Mécanismes vasculaires

a) Compliance et remodelage vasculaires

Des altérations du flux vasculaire en période périnatale peuvent induire des modifications de la structure de la média et de l'élasticité artérielle à long terme. Ceci a été observé chez des enfants nés avec une artère ombilicale unique et chez le jumeau transfuseur dans le syndrome transfuseur-transfusé (Cheung et al, 2000 ; Meyer et al, 1974). Dans une étude récente réalisée dans notre unité, la compliance artérielle des nouveau-nés prématurés s'est révélée diminuée par rapport aux nouveau-nés à terme, cette altération persistant durant la maturation postnatale [Tauzin L, données non publiées]. Ces altérations fonctionnelles pourraient être liées à un remodelage de la paroi artérielle et pourraient évoluer vers une hypertension artérielle. Au cours du développement, les constituants élastiques s'accumulent dans la paroi vasculaire. Ce mécanisme pourrait être gêné par une naissance prématurée ou une restriction de croissance (Martyn et al, 1997).

Différents éléments plaident cependant en faveur d'un rôle clé de l'endothélium vasculaire.

b) Nutrition périnatale et endothélium vasculaire

L'endothélium participe de façon active à la régulation de nombreuses réponses biologiques telles que l'hémostase, la réponse immunitaire et inflammatoire, la vasomotricité ou l'angiogénèse.

De par sa localisation stratégique à l'interface entre le sang et les tissus, il est également la cible de nombreux stimuli physiopathologiques comme les cytokines pro-inflammatoires, les facteurs de croissance, les infections virales ou bactériennes, les contraintes mécaniques ou le stress oxydatif. Les modifications structurales et fonctionnelles qui en résultent conduisent à un dysfonctionnement vasculaire qui est une étape précoce, préclinique dans des maladies thrombotiques et inflammatoires ; notamment dans la pathologie cardiovasculaire.

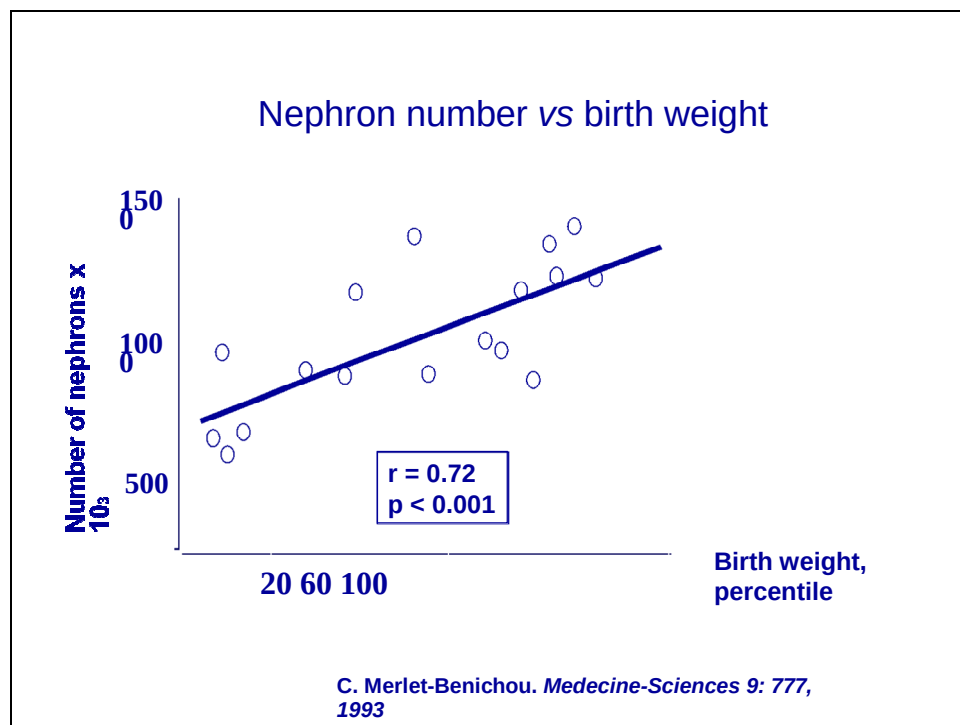
Certaines fonctions endothéliales sont durablement modifiées en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance (Leeson et al, 2001 ; Lurbe et al, 2003). Norman et al ont montré que la restriction de croissance intrautérine altère la vasodilatation cutanée endothélium-dépendante à 3 mois de vie, en recourant à une méthode laser-Doppler après administration d'acétylcholine, un vasodilatateur endothélium-dépendant impliquant la voie du monoxyde d'azote (NO) par iontophorèse (Norman et al, 2003).

Les études en échographie à haute résolution, mesurant les variations de diamètre de

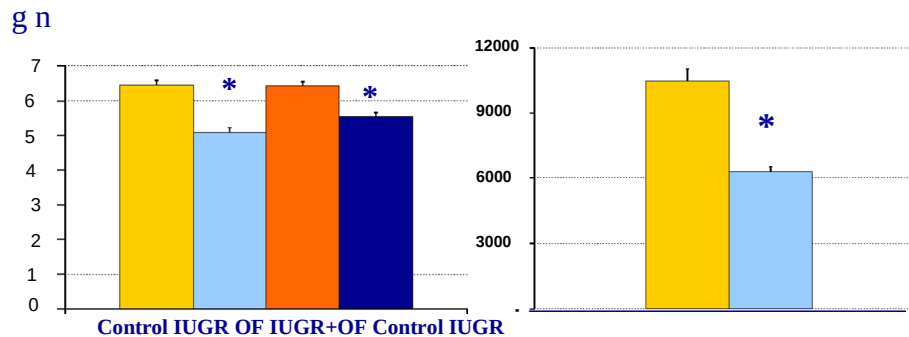
grosses artères (notamment l'artère brachiale) en réponse à une hyperhémie réactionnelle et à l'effet de cisaillement (flow-mediated relaxation), indiquent également que les caractéristiques de la vasodilatation endothélium-dépendante (provoquée par le shearstress) à l'âge de l'adolescence sont spécifiques des caractéristiques périnatales et sont liées à la croissance observée durant les premières semaines de vie (Shingal et al, 2004). L'altération de la vasorelaxation liée à l'endothélium dans différentes circulations régionales pourrait être en partie expliquée par une altération de la voie du NO (Lamireau et al, 2002 ; Brawley et al, 2003).

L'endothélium pourrait ainsi jouer un rôle significatif dans la genèse des complications à long terme des déséquilibres nutritionnels périnataux.

En conclusion, un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux suggère actuellement que l'avenir cardio-vasculaire et métabolique de chaque individu peut être conditionné par des déséquilibres nutritionnels très précoces, durant l'enfance, mais aussi durant la vie foetale et périnatale.

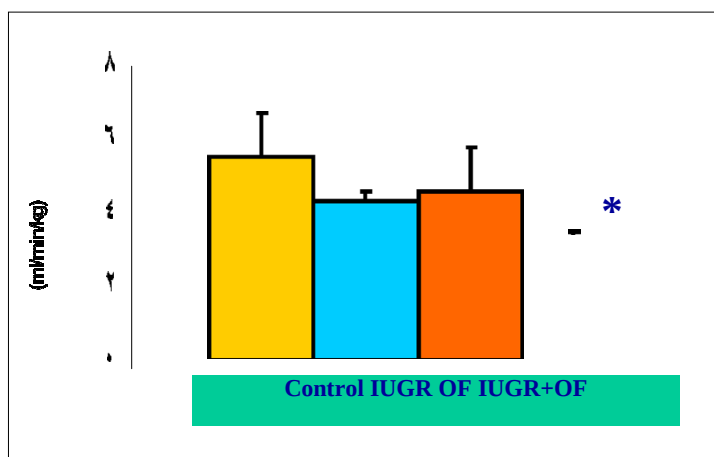


Poids de naissance et nombre de néphrons

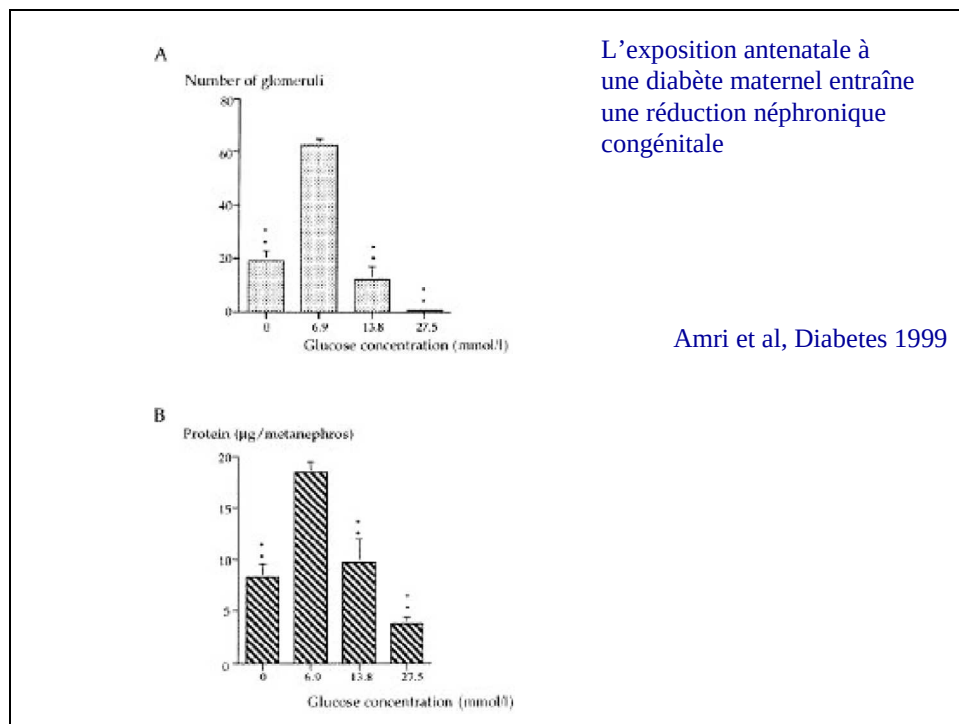
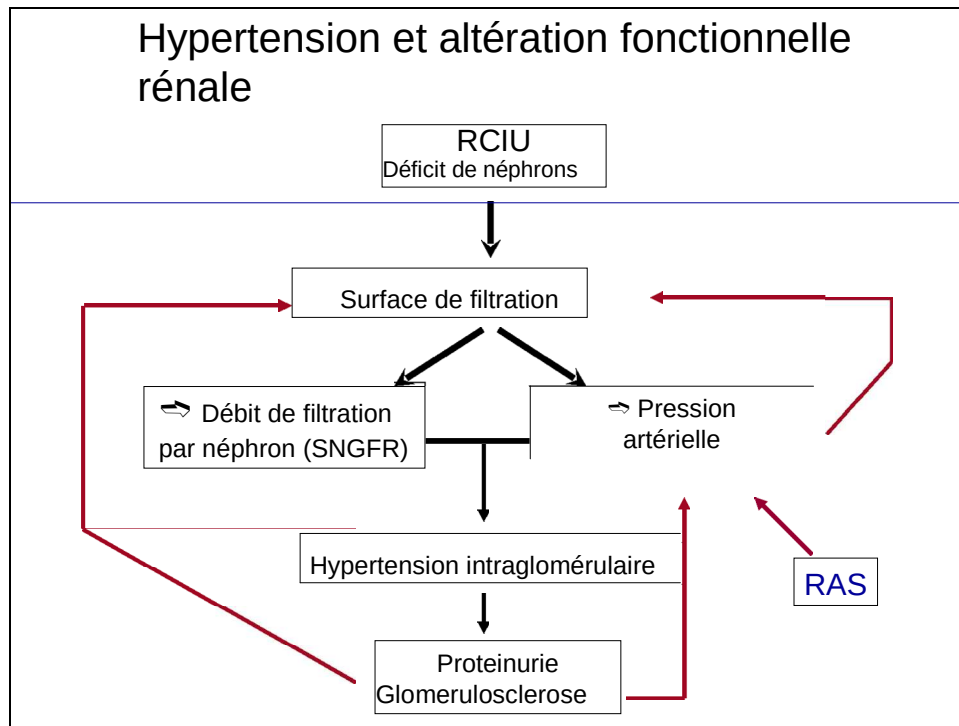


Poids de naissance Nombre de néphrons
(moy +/- SEM) (moy +/- SEM)

Réduction néphronique + hypernutrition postnatale Fonction rénale à 12 mois (mâles)



CréatCl (mean +/- SD) OF: overfeeding



La *filtration glomérulaire* est basse chez le nouveau né, et encore moindre en cas de prématurité. A la naissance, elle est de $\pm 20 \text{ ml/min/m}^2$ 73 et va rapidement doubler dans les premières semaines, suite aux modifications hémodynamiques.

==> Il faut adapter les dosages médicamenteux en conséquence (aminosides,...)

De même, le *pouvoir de concentration* maximale des urines ($\pm 650 \text{ mOsm/L}$) est moindre que chez l'adulte, et n'atteint sa maturité que vers l'âge de un an. Pour rappel, la pression osmotique du milieu intérieur est de $\pm 293 \text{ mOsm/L}$

==> Le nourrisson est sensible à une charge osmotique trop grande → risque en cas de déshydratation ou d'un régime trop riche en protéines.

La *fraction excrétée du sodium* atteint rapidement la valeur normale de l'adulte. Chez le nourrisson, surtout prématuré, cette fonction immature peut nécessiter un apport sodé plus important. La maintenance de sodium chez un nouveau né est de l'ordre de 3 meq/kg/jour

La fonction rénale atteint sa maturité "adulte" vers 2 ans.

La clearance des xénobiotiques, et donc de nombreux médicaments est différente chez l'enfant. Lorsqu'il s'agit d'une élimination rénale, la clearance de type adulte est atteinte avec la maturation rénale vers l'âge de 2 ans. La clearance peut toutefois aussi être liée au métabolisme hépatique (CYP) avec une clearance plus importante chez le jeune enfant. Il est donc insuffisant d'adapter la dose selon le poids, et tout médicament doit faire l'objet d'une étude pharmacocinétique pédiatrique spécifique.

APPORTS LIQUIDIENS EN NEONATALOGIE

Poids en g	j1-2	j3	> j3
< 1000	90-120	140	150
1001-1250	80-100	120	150
1251-1500	80	100	150
1501-2000	65-80	100	150
> 2000	65-80	100	150

1. L'apport en électrolytes est recommandé dès que la perte de poids par rapport au poids de naissance atteint les 6%.

2. Les valeurs pour le Na, K, Cl sont de l'ordre 2- 4 mEq/kg/j

3. La diurèse doit être évaluée (anormale si < 1 ou > 6 cc/kg/h)

4. Attention à l'apport en Ca et P;

5. dans la mise-au-point, penser à doser sur le sang et sur un spot urinaire:

Urée, créatinine, Na, K, Cl, Ca, P --> calcul de Fe ou fraction excrétrice

$$Fe(x) = \frac{U(x) P(cr)}{U(cr)P(x)}$$

X étant le paramètre étudié dans le plasma (P) ou l'urine (U), et cr étant la créatinine sanguine (P) ou urinaire (U).

Composition corporelle-Besoins en eau et électrolytes

Le nourrisson est constitué de 75% d'eau, et ce pourcentage diminue vers la proportion adulte (60%) vers l'âge de 1 an.

Son apport quotidien d'eau doit être de 10 à 15% (=100 à 150 cc/kg) de son poids (=100 à 150 cc/kg) , versus 2-4% chez l'adulte

Les pertes rénales sont de 50 %, le reste étant éliminé par les selles, la peau, les poumons. Les besoins augmentent donc en cas de diarrhée, T°, hyperventilation.

Calcul de la perfusion de maintenance chez un nourrisson mis à jeun

Maintenance hydrique: 100 ml/kg/jour jusqu'à 10 kg, ensuite 50cc/kg.

Maintenance Na⁺: 2-3 meq/kg/jour (NaCl)

Maintenance K⁺: 1-2 meq/kg/jour (KCl)

Maintenance Ca⁺⁺: 50-100 mg/kg/jour (Gluconate de Ca)

Autres ions (Mg⁺⁺, PO₄⁻⁻, oligoéléments à ajouter en cas de prolongation

Dans une perfusion de maintenance, la concentration en K⁺ ne pourra en aucun cas (sauf en phase de réhydratation du diabète inaugural) dépasser 10 meq/100 ml .

Pertes accrues de sodium par voie rénale : Addison, Hyperplasie congénitale des surrénales, pseudo-hypoaldostéronisme

ou extra-rénales: : Sueur (mucoviscidose), iléostomies, drainage d'ascite, diarrhée...

Pertes accrues de K⁺: vomissements, anorexie, diurétiques, hyperaldostéronisme, syndrome de Bartter, déficience en Magnésium.

Le calcium est présent dans les os. Il est aussi lié à l'albumine: en cas d'hypoalbuminémie, il faut se baser sur le Calcium ionisé. Hypocalcémies liées à un déficit d'absorption (déficit en vitamine D) ou des pertes accrues:

hyperparathyroïdie, immobilisation, thiazides, hypercalciurie idiopathique, hypersensibilité à la vitamine D.

Le volume circulant est maintenu grâce à la pression osmotique, et plus particulièrement par la pression oncotique (= pression osmotique liée aux colloïdes) : Ces colloïdes, principalement l'albumine, ne passent normalement pas les membranes capillaires ni glomérulaires. La pression colloïde diminue en cas de pertes protéiques (rénale, digestive), en cas de vasoplégie dans le choc (fuite dans le milieu interstitiel) ou en cas de déficit de synthèse (insuffisance hépatique, malnutrition). Le turnover aqueux est élevé chez le nouveau né et le nourrisson, qui sont très sensibles à la déshydratation: rapide oligoanurie, et rapide insuffisance rénale en cas de maladie grave.

Diagnostic sémiologique d'une maladie rénale

CHEZ LE NOUVEAU NE ET LE NOURRISSON

Correlation between urinary patterns and renal disease

Urinary pattern	Renal disease
Hematuria with red cell casts, dysmorphic red cells, heavy proteinuria, or lipiduria	Virtually diagnostic of glomerular disease or vasculitis
Multiple granular and epithelial cell casts with free epithelial cells	Strongly suggestive of acute tubular necrosis in a patient with acute renal failure
Pyuria with white cell and granular or waxy casts and no or mild proteinuria	Suggestive of tubular or interstitial disease or urinary tract obstruction
Hematuria and pyuria with no or variable casts (excluding red cell casts)	May be observed in acute interstitial nephritis, glomerular disease, vasculitis, obstruction, and renal infarction
Hematuria alone	Varies with the clinical setting
Pyuria alone	Usually infection; sterile pyuria suggests urinary tract tuberculosis or tubulointerstitial disease
Few cells with little or no casts or proteinuria (normal or near-normal)	In acute renal failure, prerenal disease, urinary tract obstruction, hypercalcemia, myeloma kidney, some cases of acute tubular necrosis, or a vascular disease with glomerular ischemia but not infarction (scleroderma, atheroemboli); in chronic renal failure, nephrosclerosis, urinary tract obstruction, and tubulointerstitial disease

Antécédents familiaux dans les néphropathies héréditaires: syndrome néphrotique congénital, polykystose infantile....

Antécédents obstétricaux: Oligamnios en cas de réduction du débit urinaire in utéro, hydramnios en cas de diabète insipide.. , placenta volumineux dans le syndrome néphrotique congénital, thromboses des veines rénales en cas de souffrance foetale aigüe....

Masse unilatérale et héli-hypertrophie dans la tumeur de Wilms

Uropathies malformatives: examen systématique néonatal , échographies anténatales (hydronéphroses, reins uniques, petits reins....)

Examen clinique : miction, force du jet, recherche d'un globe vésical, d'une masse rénale, oedèmes, TA

Exagération de la perte de poids "physiologique": trouble du pouvoir de concentration ?

T°, sepsis: infection urinaire sur uropathie malformative ?

Cholestase: parfois liée à une infection urinaire

Etude du débit urinaire au moindre doute . Oligurie si $< 1\text{ml/kg/h}$. Polyurie si $> 2\text{ml/kg/h}$.

Tout enfant hospitalisé doit être pesé chaque jour, et son débit urinaire évalué.

La présence d'une « masse rénale » »

Unilatérale	bilatérale
-Rein multikystique -Hypertrophie compensatrice -Hydronéphrose par obstruction -Tumeur de Wilms -Thrombose de la veine	-Polykystose AR (forme infantile) -Polykystose AD (forme adulte) -Sclérose de Bourneville -Thrombose des veines rénales

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

25

Répercussions d'une maladie rénale chronique sur la croissance

L'insuffisance rénale aura des Conséquences extrarénales

- Vitamine D, calcium phosphore
- les os
- l'hormone de croissance
- l'érythropoïétine
- le système rénine angiotensine et la tension artérielle
- la gestion des eaux et des électrolytes
- le pH sanguin

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

19

De nombreuses pathologies extrarénales ont des conséquences rénales

- Maladies métaboliques
- hypertension
- obésité
- toxicités médicamenteuses
- maladies immunitaires

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

20

La retard de croissance est bien entendu une caractéristique propre aux affections rénales pédiatriques. Il faut toujours tracer la courbe de croissance d'un nourrisson / enfant, tant lorsqu'il va bien qu'en cas de maladie. L'absence de données anthropométriques antérieures rend l'interprétation des points actuels difficile. Une maladie rénale chronique, surtout au stade d'insuffisance rénale (cfr chapitre insuffisance rénale chronique) ou encore en cas de tubulopathie, interfère avec la croissance. Qui plus est, une malnutrition protéino-calorique accompagne la plupart des maladies chroniques. La recherche des causes néphrologiques suivantes de retard de croissance font partie du bilan d'un retard de croissance chez l'enfant.

L'acidose tubulaire distale

Le rachitisme hypophosphorémique vitaminorésistant

Le syndrome de Bartter

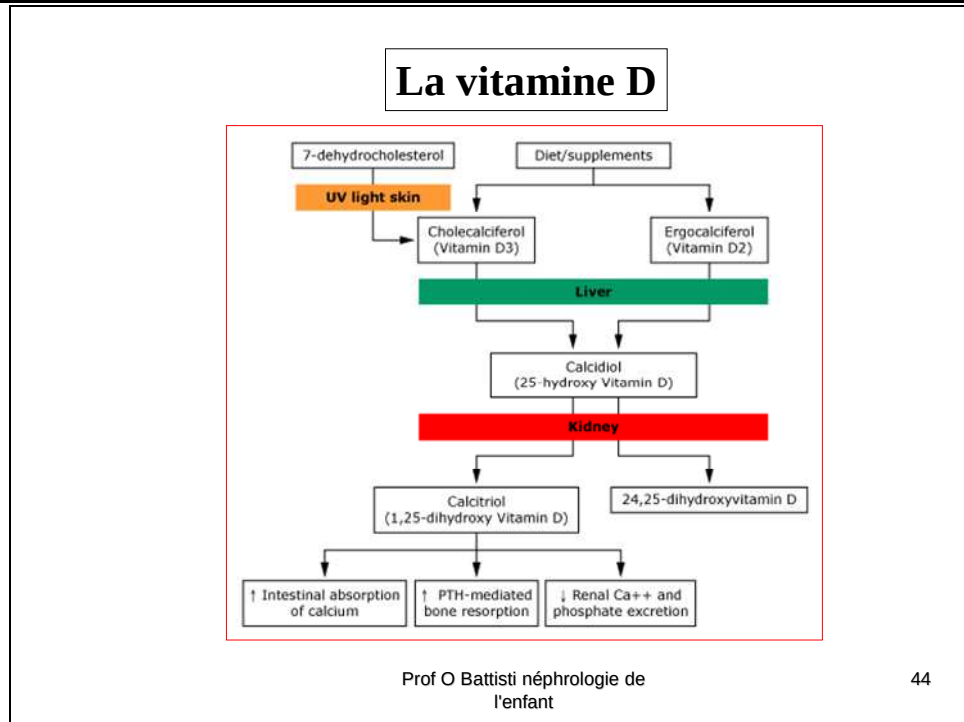
Le syndrome de Toni Debré Fanconi: tubulopathie complexe: Phosphore, K⁺, acides aminés, Bicarbonate...,

Cystinose

Syndrome néphrotique

Toute néphropathie au stade d'insuffisance rénale

Le rachitisme par carence en vitamine D



44

Les principales actions de la vitamine D (en ses dérivés actifs) sont :

- **action intestinale** :

augmentation du transfert du calcium et
augmentation de l'absorption du phosphore,

- **action osseuse** :

fixation du Ca et du P, sur la trame protéique,

- **action rénale** :

diminution de la calciurie (augmente la réabsorption tubulaire)
et de la phosphaturie,

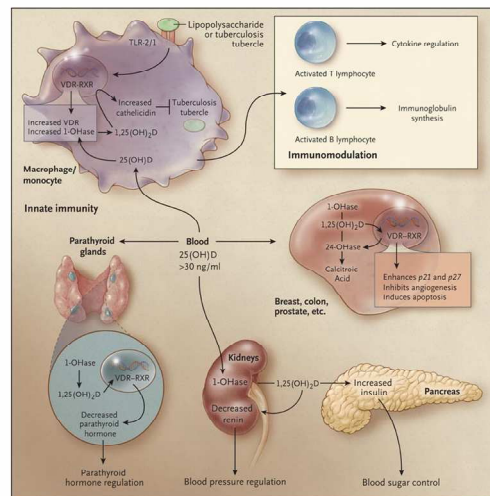
- **action musculaire** :

augmentation de la concentration musculaire en A. T. P. et en phosphore.

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

45

Metabolism of 25-Hydroxyvitamin D to 1,25-Dihydroxyvitamin D for Nonskeletal Functions



Holick M. N Engl J Med 2007;357:266-281

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant



1. Le rachitisme carentiel

- Réduction du taux de vitamine D
- Diminution de la synthèse de protéine transporteuse de calcium au niveau intestinal
- Hypocalcémie frustrée
- Hyperparathyroïdie
 - Déminéralisation du squelette
- Carence vitamine D =
 - prolifération ostéoïde tissu non minéralisé

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

48

Définition

- Maladie du squelette
 - au niveau des zones en croissance rapide
 - le rachitisme n'est donc pas de l'ostéoporose
 - lésion osseuse par défaut d'accrétion en Ca
 - cause principale = carence vitamine D

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

50

Conséquences du rachitisme

- Epaissement des métaphyses
- Mollesse du squelette
 - incurvation des diaphyses des os longs
 - altération de la mécanique pulmonaire
 - infections respiratoires récidivantes

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

49

Traitement du Rachitisme Carentiel

- 100.000 UI ou 2,5 mg de vitamine D suffisent
- L'hypocalcémie doit être corrigée avant le début du traitement par vitamine D
- La prophylaxie repose uniquement sur la vitamine D "mère"

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

56

Traitement du Rachitisme Carentiel Avec hypocalcémie

- Calcémie inférieure à 1,75 mmol/l
 - perfusion 1 g/m²/j gluconate Ca + glucosé 5% (1 ampoule/40 ml G5)
 - 1 mg de Rocaltrol (1,25 OH D₃) 2x/j
- Calcémie > 2 mmol/l =
 - Ca po 1g/m²/j
 - dose unique de vitamine D 100.000 UI

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

57

Traitement du Rachitisme Carentiel Sans hypocalcémie

- Supplément calcique po 1g/m²/j 48 heures
- Dose curative de vitamine D
- Maintien supplément calcique 2 mois
- Amélioration biologique : 1 mois
 - vitamino résistance
- Guérison radiologique : plusieurs mois
- Déformation MI : plusieurs années

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

58



Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

51

Rachitisme à l'âge de la marche



Battisti, Oreste
l'enfant

52

Prophylaxie

- simple et peu coûteuse
- laits infantiles “maternisés” sont enrichis en vitamine D (500 UI/l)
- en pratique cet apport peut être insuffisant
 - >>> 400 à 800 UI/j en gttes

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

59

Prophylaxie

- Prophylaxie anténatale
 - dernier trimestre au moins 1000 UI/j
- Nourrisson : de la naissance à deux ans (5ans)
 - dose quotidienne plutôt que "charge"
 - pas dans le repas
 - ne pas oublier les enfants nourris au sein
 - Entre 400 et 800 UI/j
 - prématuré : 1000 à 1500 UI/j

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

60

LE RACHITISME HYPOPHSPHATEMIQUE

3. Rachitisme Hypophosphatémique

- génétique
 - liée à l'X (gène PHEX)
 - autosomale récessive (CICN5 ?)
- défaut de réabsorption du phosphore
 - $P_{sg} < 2 \text{ mg\%}$
- pas de manifestation d'hyperparathyroïdie
- retard de croissance
- anomalie dentaire

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

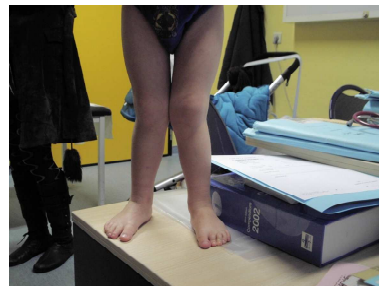
66

Rachitisme Hypophosphatémique

- Atteinte tubulaire complexe
 - Acidose métabolique
 - Hypophosphorémie
 - Hyponatrémie Hypokaliémie
 - Glycosurie

– Toxique

- Postchimiothérapie (tumeur solide)
- Maladies de surcharge
 - Lysosome (cystinose)
 - glycogénose



Suppléments ioniques
Vitamine D active
Étiologique

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

68

La classification des maladies rénales repose sur des bases en partie arbitraires.

Cette classification peut se faire par exemple selon le caractère primitif ou secondaire de l'atteinte rénale.

En pratique cependant cette classification repose sur deux éléments principaux :

- d'une part la vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale lorsque celle-ci existe
- d'autre part l'association des différents éléments sémiologiques en tableaux anatomo-cliniques relativement spécifiques.

La vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale permet de différencier :

1. l'insuffisance rénale aiguë, lorsque l'insuffisance rénale évolue en quelques heures à quelques jours,
2. l'insuffisance rénale rapidement progressive lorsque l'insuffisance rénale évolue en quelques jours à quelques semaines et
3. l'insuffisance rénale chronique lorsque l'évolution se fait sur un mode plus lent en quelques mois à quelques années.

Les principaux éléments sémiologiques sont la présence ou non d'une hypertension artérielle, d'oedèmes ou d'un syndrome urinaire : protéinurie ou anomalie du sédiment urinaire, hématurie, cylindres hématiques, leucocyturie.

Schématiquement les principaux syndromes néphrologiques sont au nombre de 4 :

1. le syndrome de néphropathie vasculaire est caractérisé par une hypertension artérielle au premier plan, un syndrome urinaire pauvre ou absent et une insuffisance rénale souvent sévère et rapidement progressive. Le diagnostic de ces néphropathies vasculaires repose essentiellement sur l'imagerie artérielle et/ou la biopsie rénale.
2. Le syndrome de néphropathie glomérulaire est plus variable dans sa présentation. La protéinurie est généralement au premier plan, des oedèmes sont possibles en fonction de l'importance de la protéinurie (syndrome néphrotique). L'hypertension artérielle est fréquente. L'insuffisance rénale est également fréquente mais sa progression est variable selon le type de l'atteinte glomérulaire. Le diagnostic repose quasi-exclusivement sur l'analyse histologique du tissu rénal obtenu par biopsie rénale percutanée.
3. Le syndrome de néphropathie tubulaire se résume en pratique à la nécrose tubulaire aiguë, première cause d'insuffisance rénale aiguë organique. L'insuffisance rénale aiguë est au premier plan, le syndrome urinaire est généralement absent et l'hypotension fréquente. Le diagnostic repose sur le contexte évocateur complété dans certains cas par une biopsie rénale. Exceptionnellement, une tubulopathie peut

se manifester sous la forme d'une dysfonction tubulaire proximale (syndrome de Fanconi) ou distale soit héréditaire soit acquise.

4. Le syndrome de néphropathie interstitielle est caractérisé par une présentation insidieuse avec un syndrome urinaire modéré parfois limité à une leucocyturie. L'hypertension artérielle y est moins fréquente que dans les syndromes glomérulaires ou vasculaires. L'hypertension est le plus souvent tardive concomitante de l'insuffisance rénale avancée. L'insuffisance rénale évolue lentement sur plusieurs années ou dizaines d'années. Le diagnostic repose souvent sur l'imagerie rénale (urographie intra-veineuse, scanner) et dans certains cas sur la biopsie rénale. Les atteintes kystiques du rein évoluant vers l'insuffisance rénale sont souvent rattachées à des néphropathies interstitielles en raison des lésions interstitielles péri-kystiques.

Les maladies glomérulaires peuvent se présenter par différents symptômes qui peuvent être regroupés en syndromes glomérulaires. L'intérêt d'identifier ces syndromes glomérulaires est qu'ils permettent souvent une orientation étiologique, pronostique et thérapeutique commune.

1. Sémiologie "élémentaire" des néphropathies glomérulaires

La **protéinurie** constituée majoritairement d'albumine est la caractéristique des néphropathies glomérulaires.

La proportion d'albumine et de globuline dépend de la nature de l'atteinte glomérulaire et notamment des propriétés de perméabilité. La protéinurie est dite "sélective" lorsque la protéinurie est constituée quasi-exclusivement d'albumine et ne comporte pas ou peu de protéines de gros poids moléculaire (immunoglobuline par exemple). En pratique, cette notion de sélectivité est quantifiée par le rapport IgG/albumine urinaire. Un rapport IgG/albumine inférieur à 0,20 témoigne d'une protéinurie sélective comme on peut la voir dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Le plus souvent la protéinurie n'est pas sélective, ce qui signifie qu'elle comprend de nombreuses protéines plasmatiques de gros poids moléculaire, en particulier des immunoglobulines.

La quantité de protéines est de peu de valeur diagnostique sauf lorsque la protéinurie est très abondante, supérieure à 3 g/24 h, ce qui témoigne pratiquement toujours de lésions glomérulaires. Inversement une protéinurie de faible abondance inférieure à 1 - 1,50 g/24 h peut s'observer au cours d'un grand nombre de maladies rénales même non glomérulaires.

L'**hématurie** est également un signe fréquent mais non constant de néphropathie glomérulaire. Cette hématurie peut être micro- ou macroscopique. L'existence de cylindres hématiques a une grande valeur sémiologique car elle oriente vers la cause glomérulaire de l'hématurie. La présence d'une hématurie macroscopique traduit souvent des lésions glomérulaires prolifératives. Les arguments en faveur de l'origine glomérulaire d'une hématurie sont discutés dans le chapitre "Hématurie".

Les **oedèmes** de la glomérulonéphrite sont liés à une rétention hydrosodée. Ils s'accompagnent toujours d'une prise de poids qui précède l'apparition des oedèmes.

L'**hypertension artérielle** est une complication fréquente des glomérulonéphrites. Elle est quasiment constante au stade d'insuffisance rénale avancée mais très fréquemment rencontrée à un stade plus précoce lorsqu'il existe une néphropathie glomérulaire ou vasculaire à fonction rénale normale.

L'**insuffisance rénale chronique** est la complication redoutée de toutes les maladies rénales. L'incidence de survenue d'une insuffisance rénale terminale est variable selon le type histologique de la glomérulonéphrite, le degré de protéinurie et d'hypertension artérielle.

2. Syndromes de néphropathie glomérulaire

Ces syndromes de néphropathie glomérulaire correspondent à l'association variée de ces différents signes élémentaires.

2.1 Le syndrome d'hématurie macroscopique récidivante.

Il s'agit d'hématurie macroscopique faisant souvent suite à un épisode infectieux de la sphère ORL. Il s'associe à une protéinurie variable souvent absente. Ce syndrome d'hématurie macroscopique récidivante fait évoquer 2 diagnostics principaux :

1. La néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA encore appelée maladie de Berger.
2. La néphropathie glomérulaire héréditaire par anomalie constitutive des membranes basales (syndrome d'Alport).

2.2 Le syndrome néphritique aigu.

Il s'agit de l'installation brutale en quelques heures ou jours d'une protéinurie parfois abondante jusqu'au syndrome néphrotique, d'une hématurie macroscopique avec des cylindres hématiques (la coloration des urines est souvent caractéristique, dite "bouillon sale" ou "coca-cola"), d'une rétention hydrosodée avec hypervolémie. Il s'agit essentiellement d'oedèmes viscéraux avec leurs risques propres (oedème aigu du poumon, oedème cérébral, oedème papillaire d'une rétinopathie exsudative) survenant dans un contexte d'hypertension sévère. Enfin, l'insuffisance rénale est fréquente, elle peut être oligoanurique.

A côté de cette forme typique qui représente une urgence thérapeutique et diagnostique, il existe un grand nombre de formes atypiques car dissociées et l'hématurie macroscopique peut même manquer. Ces formes se révèlent en apparence sous la forme d'une poussée d'hypertension artérielle ou d'une décompensation cardiaque isolée en apparence, en particulier chez des sujets âgés. Dans ces circonstances, il faut évoquer de principe : un syndrome néphritique aigu et rechercher les anomalies urinaires (protéinurie, hématurie) par la bandelette.

La signification du syndrome néphritique aigu est celle d'une hypercellularité intra-glomérulaire aiguë. Ceci correspond sur le plan histologique soit à une glomérulonéphrite endocapillaire pure (type glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse), soit à une glomérulonéphrite membrano-proliférative à début aigu.

2.3 Glomérulonéphrite rapidement progressive.

Ce tableau correspond à la constitution en quelques jours ou semaines d'un tableau semblable au syndrome néphritique aigu mais

- l'hématurie macroscopique est souvent inaugurale,
- l'hypertension artérielle est moins marquée et peut totalement manquer.
- l'insuffisance rénale s'aggrave très rapidement mais sans aucune tendance spontanée à régresser.

La règle d'or à retenir est que tout syndrome néphritique aigu qui ne commence pas à régresser après 48 heures doit être considéré jusqu'à preuve du contraire, comme une glomérulonéphrite rapidement progressive. Ce syndrome glomérulaire représente une indication urgente et impérative à la biopsie rénale.

La glomérulonéphrite rapidement progressive correspond sur le plan histologique à des lésions inflammatoires très sévères : présence de croissants cellulaires et souvent de nécrose fibrinoïde. Sans traitement spécifique, ces atteintes rénales évoluent constamment vers une destruction rapide et définitive des reins.

2.4 Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique a une définition purement biologique. Classiquement, le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante supérieure à 3 g/24 h (supérieure à 50 mg/kg/jour chez l'enfant), d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l et d'une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l.

Les oedèmes et l'hyperlipidémie sont fréquemment associés au syndrome néphrotique mais ne font pas partie de la définition classique. La définition du syndrome néphrotique est en fait quelque peu arbitraire et il faut savoir que le pronostic d'une atteinte glomérulaire avec une protéinurie abondante persistante de plus de 3 - 4 g/24 h (on parle alors de protéinurie néphrotique), même sans hypoalbuminémie, n'est pas fondamentalement différent de celui d'un syndrome néphrotique.

2.5 Syndrome de glomérulonéphrite chronique

Le syndrome de glomérulonéphrite chronique est caractérisé par des anomalies persistantes du sédiment urinaire et une protéinurie accompagnée par une diminution lente mais inexorable du débit de filtration glomérulaire. Il s'agit d'une présentation fréquente de nombreuses néphropathies glomérulaires. Aucune lésion histologique n'est caractéristique de cette présentation mais une glomérulosclérose extensive globale ou segmentaire avec une fibrose tubulo-interstitielle chronique et une atrophie du parenchyme rénal sont souvent observées. L'hypertension est presque constante dans cette situation.

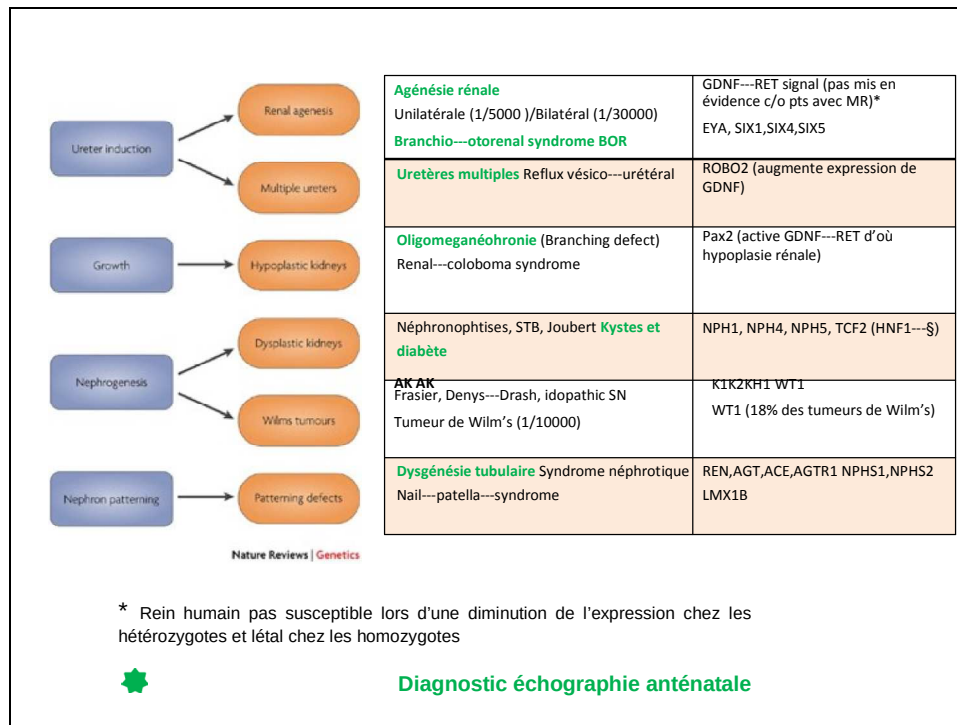
2.6 Protéinurie et/ou hématurie asymptomatique

Ces anomalies sont caractérisées par une hématurie persistante ou récidivante et/ou une protéinurie. La filtration glomérulaire est normale et les symptômes orientant vers l'appareil urinaire, classiquement absents. La protéinurie lorsqu'elle est présente, est inférieure à 3,5 g/jour. L'hypertension artérielle est inconstante.

Histologiquement des lésions de type proliférations segmentaires sont fréquemment

observées mais de nombreuses anomalies glomérulaires peuvent également être responsables de ce syndrome.

LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES



Kystes génétiques

- **Polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD)**
 - 1/ 400---1000
 - 2(3) loci identifiés
 - PKD₁ (χ_{16}) code pour la polycystine---1 (PC1)
 - PKD₂ (χ_4) code pour la polycystine---2 (PC2)
 - « PKD3 » ? pas de mutation sur χ_{16} ou χ_4
 - Habituellement > 30 ans mais grande variabilité dans l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale (**PKD1> PKD2**)
 - Manifestations extra---rénale
 - Kystes dans la rate, pancreas, foie
 - Cave | Anevrismes

ADPKD chez l'enfant

- **ADPKD chez l'enfant**
 - Importance de l'anamnèse familiale!
 - **US prénatal; reins hyperéchogènes**
 - DD ARPKD
 - DD Sclérose tubéreuse de Bourneville
 - Famille « PKD₁ »
- 64% enfants < 10 ans peuvent présenter des kystes
- 90% présentent des kystes à l'âge de 19 ans

CAKUT non-génétiques

- **Liées a des anomalies du développement**
 - Rein multikystiques dysplasiques (MCKD)
 - Dysplasie kystique
 - Uropathies: Anomalies de l'arbre urinaire
 - Reflux, sténose, mégauretère
- **Autres**
 - Kyste isolé
 - Kyste multiloculaire
 - Kyste acquis (insuffisance rénale chronique)

Devant tout enfant malade, il y a lieu d'évoquer une possible affection héréditaire, un déficit métabolique. Une affection métabolique ne se manifeste pas toujours dès les premiers jours et peut s'exprimer plus tard dans la vie.

La consanguinité sera toujours recherchée à l'anamnèse. Elle est un argument en faveur d'une maladie métabolique héréditaire. L'histoire familiale doit être soigneusement relevée.

Syndrome d'Alport

Hyperoxalurie Primaire

Acidose Tubulaire de de Toni Debré Fanconi.- Néphronophtise, cystinose
Cystinurie
Polykystose de type infantile

Syndrome d'Alport

La plus commune des néphrites héréditaires

- Mutation portant sur la synthèse de la chaîne alpha du collagène de type IV, composant de la membrane basale glomérulaire, mais également au niveau de l'oreille;interne et de l'oeil (cristallin).
- Lié à l'X ==> hommes malades, femmes peu atteintes.
- Si pas d'antécédents familiaux, sans doute néo-mutation spontanée.
- Sclérose glomérulaire progressive
- Hématurie asymptomatique ou épisodes d'hématurie macroscopique dès les premières années de vie
- Protéinurie plus tardive.
- Surdité progressive (10-25 ans)
- Déformation du cristallin
- Insuffisance rénale à l'âge adulte chez l'homme (20-40 ans)

Hyperoxalurie Primaire

- Déficit enzymatique hépatique (glyoxylate alanine transférase) responsable de la formation excessive d'oxalate (voie métabolique alterne), excrété par les urines. Les cristaux d'oxalate s'accumulent dans le parenchyme rénal et provoquent une néphrite tubulo interstitielle chronique. Au stade d'insuffisance rénale, les cristaux se déposent dans tout de l'organisme.
- Autosomal récessif (<==> consanguinité parentale)
- Symptômes apparaissent dans les premières années
- Polyurie, polydipsie, retard de croissance
- Lithiases urinaires ou néphrocalcinose diffuse
- Crises de coliques néphrétiques.
- Insuffisance rénale terminale avant 15 ans
- Accumulation ensuite généralisée d'oxalate: coeur, rétine, os, artères...
- Diagnostic par dosage de l'enzyme sur le foie et recherche mutations
- Diagnostic anténatal possible si 2 allèles mutants identifiés

Traitement :

- Hyperhydratation, alcalinisation des urines (citrate de Na, 150 mg/kg).
Réduction calciurie
- Certaines formes (~ 50%) répondent au moins partiellement à la pyridoxine, co-facteur de la GAT (activité résiduelle)
- Transplantation hépatique préemptive ou hépatique et rénale si IR terminale

. Cristaux d'oxalate dans le parenchyme rénal

Ultrasons et AAB: précipitations oxalates dans le rein

Acidose Tubulaire de de Toni Debré Fanconi.

- Dès les premiers mois de vie
- Tubulopathie complexe. Néphrite interstitielle.
- Fuite urinaire de glucose, acides aminés, phosphore, potassium, calcium, ac urique...
- Polyurie, Polydipsie
- Retard de croissance
- Déshydratation hyponatrémiques
- Acidose chronique tubulaire
- Rachitisme vitamino résistant
- Insuffisance rénale progressive dans l'enfance avant la puberté

Le syndrome de Toni Debré Fanconi a plusieurs étiologies dont::

- Néphronophtise

- Autosomique récessif
- Acidose tubulaire
- Dysplasie multikystique
- Début insidieux
- Polyurie, polydipsie, retard de croissance
- Insuffisance rénale progressive

- Cystinose

- Autosomique récessif
- Cheveux blonds très clairs et pâleur des téguments (cfr photo)
- Polyurie, Polydipsie, Retard de croissance
- Acidose tubulaire majeure, polyurie, polydipsie, rachitisme vitamino résistant, protéinurie tubulaire, insuffisance rénale
- Hépatomégalie liée à l'accumulation de cystine dans les cellules de Küpfer (maladie de surcharge). Déficit en cystinosine, responsable du transport de cystine en dehors du lysosome
- *Traitement* par Cystéamine, qui favorise la sortie de cystine du lysosome
- Cheveux blonds très clairs et pâleur des téguments Cristaux cornée

- Cystinurie:

Déficit différent de la cystinose: La cystinurie est liée à un déficit héréditaire (autosomique récessif) du transport des acides aminés dibasiques : cystine, ornithine, lysine et arginine. Ce déficit entraîne une élimination urinaire majorée et un trouble de l'absorption intestinale de cystine. La lithiase cystinique est la seule manifestation clinique de la cystinurie, cause principale de lithiase urinaire chez l'enfant. La formation de calculs est liée à la faible solubilité de la cystine dans l'urine. Le défaut d'absorption digestive des acides aminés n'a pas de conséquence clinique, car ces acides aminés sont absorbés dans les oligopeptides qui les contiennent et qui sont normalement absorbés par le tube digestif.

Traitement: Régime pauvre en méthionine (précurseur de la cystine). Augmenter diurèse par hyperhydratation, alcalinisation des urines (citrate de K/Na, 150 mg/kg/jr)

Lithiase rénale- Cystinurie

Polykystose infantile (ARPKD= autosomal recessive polycystic kidney disease)

- Affection autosomiale récessive
- Bilatéral
- Formes néonatales, néphromégalie
- Apparition dans l'enfance ou l'adolescence
- Déficit pouvoir de concentration, polyurie. HTA
- Insuffisance rénale terminale parfois durant l'adolescence, parfois tardive.
- Dilatation kystiques des tubes collecteurs
- Dédifférenciation cortico-médullaire
- Associée à la fibrose hépatique congénitale: élargissement fibreux des espaces portes, parfois hépatomégalie majeure, hypertension portale pré-sinusoidale

Mode de présentation possible par rupture de varices oesophagiennes.

Traitement

- Symptomatique de l'insuffisance rénale, HTA
- Ligature de varices, TIPS, shunt en général bien tolérés au vu de la fonction hépatique normale
- Transplantation hépatique et rénale combinée parfois nécessaire dès l'enfance

La glomérulonéphrite aiguë

Présentation clinique

Le syndrome néphritique aigu ou glomérulonéphrite aiguë est un syndrome caractérisé par la survenue brutale d'une hématurie macroscopique avec des cylindres hématiques (la coloration des urines est souvent caractéristique, dite "bouillon sale" ou "coca-cola"), d'une oligurie et d'une insuffisance rénale aiguë, d'un syndrome de rétention hydrosodée se manifestant par des oedèmes et une hypertension artérielle. L'excrétion urinaire de protéines varie largement dans ce syndrome mais le débit est généralement moins de 3 g/24 h.

Les oedèmes résultent d'une rétention rénale de sodium, elle-même secondaire à la réduction brutale de la filtration glomérulaire. Ces oedèmes sont viscéraux et périphériques avec souvent un oedème facial ou périorbitaire. Ces oedèmes mettent en jeu le pronostic vital en raison de leur installation brutale et de leur localisation pulmonaire, et/ou cérébrale. L'HTA parfois sévère traduit l'hypermolémie et la rétention hydro-sodée.

A côté de cette forme typique qui représente une urgence thérapeutique et diagnostique, il existe un grand nombre de formes atypiques car dissociées et l'hématurie macroscopique peut même manquer. Ces formes se révèlent en apparence sous la forme d'une poussée d'hypertension artérielle ou d'une décompensation cardiaque isolée en apparence, en particulier chez des sujets âgés. Dans ces circonstances, il faut évoquer de principe : un syndrome néphritique aigu et rechercher les anomalies urinaires (protéinurie, hématurie) par la bandelette.

2. Etiologie des syndromes néphritiques aigus

Les principales causes de SNA sont la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique survenant essentiellement chez l'enfant ou d'autres formes de glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses.

En fait, la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse est observée de moins en moins souvent, en particulier en métropole. Chez l'adulte, il s'agit d'une affection rare et un tableau de syndrome néphritique aigu doit faire évoquer dans ce contexte plutôt une glomérulonéphrite membranoproliférative à début aigu.

De façon plus rare, un syndrome néphritique aigu peut révéler d'autres affections rénales comme une poussée de néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger) ou surtout une glomérulonéphrite rapidement progressive avec prolifération extracapillaire sur la biopsie rénale.

Quelle que soit l'évolution, le type histologique, le pronostic, les néphropathies glomérulaires ont un tableau clinique assez stéréotypé appelé syndrome néphritique aigu.

1 Syndrome néphritique aigu

Il associe :

- **une protéinurie non sélective**, inférieure à 50 mg/kg/j, parfois plus abondante, entraînant alors l'apparition d'un syndrome néphrotique ;
- **une hématurie** souvent macroscopique donnant aux urines une couleur "bouillon sale", ou microscopique objectivée à la bandelette ou l'examen du sédiment urinaire. Il existe des cylindres hématiques traduisant l'origine glomérulaire de l'hématurie ;
- **une oligurie avec oedèmes**, les oedèmes sont en général modérés, il s'agit parfois d'une simple prise de poids ;
- **une hypertension artérielle**. Elle peut révéler la maladie par des manifestations bruyantes à type de convulsions. La sévérité de l'hypertension n'est pas corrélée avec la sévérité de l'atteinte rénale ;
- **une insuffisance rénale inconstante**, de degré variable, elle est objectivée par la baisse de la filtration glomérulaire.

Devant ce syndrome néphritique, il faut rechercher une infection, O.R.L., cutanée, profonde (cathéter, valve), chercher des signes de maladie générale (purpura rhumatoïde, lupus, P.A.N.) faire un dosage de la fraction C3 du complément. Au terme de ce bilan, le syndrome néphritique peut être soit apparemment isolé, soit secondaire à une maladie générale.

2 Modalités évolutives du syndrome néphritique apparemment isolé

Trois possibilités évolutives :

2.1 Formes à début aigu curable

La plus fréquente.

Le tableau correspond à celui de la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ; d'autres germes peuvent cependant être en cause.

L'hypertension artérielle, l'oligo-anurie, l'insuffisance rénale, sont transitoires.

S'il existait un syndrome néphrotique, celui-ci disparaît en moins de 15 jours. La fraction C3 du complément abaissée au début de la maladie se normalise en 8 semaines. C'est un critère biologique de surveillance.

Le pronostic est excellent, la biopsie est inutile, elle objectiverait une prolifération endocapillaire pure.

2.2 Formes à début aigu d'évolution chronique

Il existe trois possibilités évolutives distinctes :

- L'hypertension artérielle, le syndrome néphrotique, l'insuffisance modérée, persistent plus de quatre semaines.
- Le complément C3 reste bas après 8 semaines.
- L'hématurie et/ou la protéinurie sont toujours persistantes un an après le début.

Ces trois possibilités doivent faire envisager une ponction biopsie rénale. Le pronostic en effet est plus réservé et fonction de l'histologie, soit glomérulonéphrite endo et extracapillaire de type I et II, soit glomérulonéphrite membranoproliférative, soit néphropathie glomérulaire à dépôt mésengiaux d'IgA (maladie de BERGER).

2.3 Formes à début aigu avec insuffisance rénale rapidement progressive

- L'insuffisance rénale et l'oligo-anurie sont sévères, elles persistent plus de 5 jours.

- Le syndrome néphrotique est intense ou alors apparaît secondairement.

Dans ces deux cas le pronostic est mauvais et impose rapidement une ponction biopsie rénale qui objectivera une glomérulonéphrite endo et extracapillaire type III (glomérulonéphrite maligne). L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est le fait de la majorité des cas.

3 Syndrome néphritique secondaire à une maladie générale

Chez l'enfant, il s'agit essentiellement d'un purpura rhumatoïde, rarement d'un lupus, d'une périartérite noueuse.

4 Traitement

4.1 Syndrome néphritique à début aigu curable

Le traitement est essentiellement symptomatique : lutte contre la rétention hydrosodée par régime sans sel et éventuellement diurétique. Lutte contre l'hypertension.

4.2 Traitement anti-infectieux

Lorsqu'une infection causale a été diagnostiquée, celle-ci doit être traitée (évacuation du foyer dentaire par exemple). Un traitement antibiotique de 10 jours est suffisant dans la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (Pénicilline orale).

4.3 Le traitement des autres formes étiologiques du syndrome néphritique reste encore hypothétique : il fait appel aux immunosuppresseurs, avec corticoïdes et aux échanges plasmatiques.

Syndromes néphrotiques de l'enfant

Introduction générale

Le syndrome néphrotique traduit une anomalie fonctionnelle ou organique du filtre glomérulaire qui reconnaît un certain nombre d'aspects histologiques et d'étiologies différents. La néphrose lipoïdique ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ne représente que 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte mais est souvent pris comme modèle de description de ces affections glomérulaires.

Nous détaillerons dans un premier chapitre les définitions, la physiopathologie de la protéinurie ainsi que les complications communes aux syndromes néphrotiques quelle qu'en soit la cause.

Les problèmes de diagnostic (positif, différentiel, étiologique) sont ensuite évoqués. La néphrose lipoïdique est traitée dans le diagnostic étiologique des formes primitives. Les autres causes de syndrome néphrotique de l'adulte ont également été traitées. Elles peuvent recouper d'autres questions du programme (diabète, lupus, myélome ...) et la question syndrome néphritique (glomérulonéphrite membranoproliférative).

Définitions et pathophysiologie de la protéinurie

Le syndrome néphrotique est caractérisé par une protéinurie importante liée à un trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire. Cette protéinurie contient essentiellement de l'albumine ou des protéines de poids moléculaire supérieur à l'albumine. Elle est responsable d'une perte d'albumine supérieure aux capacités de synthèse hépatique, provoquant ainsi une hypoalbuminémie. Le syndrome néphrotique répond à une définition strictement biologique et associe :

1. Une protéinurie supérieure à 3 g/24 h,
2. Une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l,
3. Une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.

Il faut noter que dans la littérature anglo-saxonne, le syndrome néphrotique est plus simplement défini par une protéinurie supérieure à 3,5 g/24 h/1m73.

La symptomatologie clinique est dominée par le syndrome oedémateux.

L'aspect qualitatif de la protéinurie permet de distinguer deux types d'altérations de la membrane basale glomérulaire :

- Soit la protéinurie est constituée essentiellement d'albumine à l'électrophorèse des protéines urinaires et est qualifiée dans ce cas, de sélective. Il existe alors une altération biochimique du filtre glomérulaire avec notamment une perte des charges anioniques de la membrane basale glomérulaire sans anomalie morphologique observée en microscopie optique.
- Soit la protéinurie est dite non sélective. Il existe alors, en plus de l'albumine, des protéines de haut poids moléculaire. Des lésions du filtre glomérulaire sont le plus souvent observées en microscopie optique.

Pathophysiologie de la protéinurie

Le passage de protéines plasmatiques de poids moléculaire supérieur à 70 kD à travers la paroi capillaire glomérulaire est normalement restreint par une barrière sélective de charge ainsi qu'une barrière sélective de taille. La barrière sélective de charge est liée à la présence d'un revêtement polyanionique de la membrane basale glomérulaire et des cellules avoisinantes qui restreint le passage de protéines plasmatiques polyanioniques de taille moyenne (environ 70 kD), principalement l'albumine. La barrière sélective de taille qui résulte de la présence de pores dans la membrane basale glomérulaire et dans les diaphragmes de fente épithéliale assure la restriction au passage des protéines plasmatiques de plus gros poids moléculaire au-dessus de 80 kD. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes est dû principalement à une perte de la sélectivité de charge alors que les autres glomérulonéphrites par exemple extra-membraneuses résultent essentiellement d'une perte de la sélectivité de taille. Le mécanisme de l'altération glomérulaire aboutissant à l'anomalie de perméabilité capillaire glomérulaire est variable. Chez les patients ayant une hyalinose segmentaire et focale récidivante après transplantation rénale, des interventions thérapeutiques qui permettent d'adsorber les immunoglobulines, comme le passage sur des colonnes d'immunoabsorption ou de protéines A entraînent une réduction considérable de la protéinurie. Un facteur plasmatique présumé produit par des lymphocytes, augmente l'excrétion urinaire d'albumine chez des rats de rein perfusé. Ce facteur augmente la perméabilité à l'albumine de glomérules isolés et sa présence est associée à un taux important de récurrence de la maladie après transplantation rénale.

A retenir :

La protéinurie est qualifiée de sélective :

- Si elle contient plus de 85 % d'albumine
- Ou si le rapport : clairance des IgG/clairance de la transferrine est $< 0,1$

3. Complications du syndrome néphrotique

Quelle que soit son étiologie, le syndrome néphrotique expose à un certain nombre de complications:

3.1. Les œdèmes

Ils sont mous, blancs, « prennent le godet ». Ils prédominent dans les territoires déclives (chevilles, jambes en position debout, lombes chez un sujet en décubitus dorsal) ou les régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'oeil).

Un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) peut être observé réalisant un tableau d'anasarque. L'œdème pulmonaire est exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.

Ils sont liés à une diminution de la pression oncotique des protéines intravasculaires qui permet la fuite de sel et d'eau vers le liquide interstitiel.

Cette fuite d'eau et de sel plasmatiques est responsable d'une hypovolémie efficace qui stimule les systèmes participant à la rétention hydro-sodée comme le système rénine-angiotensine aldostérone et le système sympathique

En fait cette vue classique attribuant la rétention sodée du syndrome néphrotique à la seule hypovolémie secondaire à l'hypoalbuminémie a été remise en question par le résultat d'études montrant un état d'euvolémie ou d'hypervolémie chez des patients atteints de syndrome néphrotique. Toutefois le facteur « primitif » responsable de l'avidité rénale pour le sodium reste encore inconnu.

Traitement du syndrome oedémateux

Le traitement du syndrome oedémateux est basé sur la restriction sodée (<3g de NaCl/j soit 50 mEq de sodium), un repos relatif au lit (pour éviter la stimulation du système rénine-angiotensine aldostérone), et la prescription éventuelle de diurétiques de l'anse comme le furosémide (Lasilix®) ou le bumétamide (Burinex®). Dans tous les cas l'obtention d'une réponse natriurétique devra être progressive pour éviter l'aggravation de l'hypovolémie et les risques de thromboses veineuses (dus à l'hémoconcentration).

Les diurétiques devront être prescrits à posologie progressivement croissante 2 à 3 fois par jour compte-tenu de leur courte durée d'action (6 à 8h). En cas de résistance au traitement, la voie intraveineuse sous forme de bolus ou en continu sera utilisée. L'adjonction de diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) et de diurétiques distaux (modamide, antialdostérone) peut s'avérer utile pour potentialiser l'effet des diurétiques de l'anse. La perfusion d'albumine à but d'expansion volémique ne doit être utilisée que dans les cas exceptionnels d'hypotension symptomatique.

3.2. L'hyperlipidémie

Elle est de type mixte le plus souvent, l'hypercholestérolémie peut être très importante (>10mmol/l). Elle est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme. Elle est directement corrélée à l'importance de la protéinurie et plus précisément à l'augmentation de la clairance de l'albumine.

Le traitement de l'hyperlipidémie du syndrome néphrotique n'est envisagé que dans le cas de syndromes néphrotiques résistants à toute thérapeutique (par exemple : hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extra-membraneuse). L'hyperlipidémie sévère du syndrome néphrotique aggrave le risque cardiovasculaire et peut participer à la progression des lésions rénales. Son traitement reste mal codifié et fait appel au régime et à l'utilisation des statines sous contrôle strict des CPK (risque de rhabdomyolyse).

3.3. Anomalies de la coagulation

Les pertes urinaires de certains facteurs de coagulation sont largement compensées par une augmentation de la synthèse hépatique des protéines de la coagulation. La fuite urinaire d'un anticoagulant naturel, l'antithrombine III est constante.

Il existe donc une situation d'hypercoagulabilité responsable d'une augmentation de la fréquence des thromboses vasculaires veineuses périphériques chez les patients néphrotiques avec un risque d'embolie pulmonaire.

Une thrombose des veines rénales peut être observée chez les patients ayant un syndrome néphrotique intense (albuminémie < 20 g/l), avec un risque élevé d'embolie pulmonaire. Cette thrombose est parfois révélée par une hématurie macroscopique et une douleur de la fosse lombaire. Elle est le plus souvent asymptomatique et son diagnostic est évoqué devant une détérioration de la fonction rénale et une aggravation du syndrome néphrotique.

Un traitement par héparine de bas poids moléculaire est recommandé chez les patients ayant un syndrome néphrotique sévère (en pratique lorsque l'albuminémie est inférieure à 20g/l voire 25g/l en cas d'antécédents de thrombose ou de facteurs de risque associés).

Un relais de l'héparine par les antivitamines K est entrepris dès que possible en tenant compte de l'hypoalbuminémie qui modifie leur pharmacocinétique (médicaments liés à l'albumine).

3.4. Réponse immunitaire et risque infectieux

Elle est diminuée au cours du syndrome néphrotique. Les taux d'immunoglobulines G et A sont diminués et l'immunité cellulaire est modifiée. Conséquence directe de la diminution du taux d'IgG chez les patients néphrotiques, le risque d'infection par les bactéries encapsulées (pneumocoque, hémophilus, klebsielle) est particulièrement augmenté.

3.5. Augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments liés à l'albumine

La baisse de l'albumine sérique est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre des médicaments (notamment des antivitamines K, des antiinflammatoires non stéroïdiens...). Le risque de surdosage et d'effet toxique est augmenté.

Un certain nombre d'anomalies métaboliques sont observées chez les patients néphrotiques au long cours et sont liées à la baisse de métaux éléments (fer, cuivre, zinc), de protéines porteuses (céruloplasmine, transferrine). La malnutrition protidique est fréquemment observée au cours des syndromes néphrotiques chroniques.

4. Le diagnostic positif

Il est en général aisé chez l'adulte et sera évoqué dans deux circonstances principales :

- L'installation explosive ou progressive d'un syndrome œdémateux ;
- La découverte d'une protéinurie abondante lors d'un examen systématique (Service Militaire, Médecine du Travail, Médecine Scolaire).

4.1 Tableau clinique

Les œdèmes sont dits superficiels " rénaux", blancs, mous, indolores, prenant le godet, déclives, siégeant le matin dans les paupières, sur le dos des mains et aux lombes et le soir aux membres inférieurs.

Peuvent s'associer des épanchements des séreuses de type transsudatif.

La prise de poids est constante et permet de chiffrer l'importance de la rétention hydrosodée.

En cas d'installation aiguë, le syndrome œdémateux peut être associé à une oligurie.

La pression artérielle est variable et dépend en général du type de néphropathie glomérulaire responsable du syndrome néphrotique et de l'association éventuelle à une insuffisance rénale organique.

Enfin l'absence de syndrome œdémateux ne permet pas de récuser le diagnostic de syndrome néphrotique, surtout chez les patients suivant un régime sans sel, traités par diurétiques au préalable.

4.2 Examens biologiques

- Dans les urines

La protéinurie, éventuellement détectée par l'usage de bandelettes (albastix, multistix) au lit du malade et confirmée au laboratoire : la protéinurie est permanente, abondante (>3 g/24 h).

- L'électrophorèse des protéines urinaires permet d'apprécier la sélectivité. Une protéinurie est dite sélective si elle est constituée à plus de 85 % d'albumine.

- L'analyse du sédiment urinaire permet de rechercher l'association à une hématurie et/ou une leucocyturie microscopique (> 10H et/ou L/mm³).

- L'examen du culot urinaire recherche des cylindres hématiques, évocateurs de l'origine glomérulaire de l'hématurie et une infection urinaire confirmée par une uroculture.

- Le ionogramme urinaire montre une diminution de la natriurèse (< 20 mEq/24h), associée à une kaliurèse adaptée aux apports, témoignant d'un hyperaldostéronisme secondaire.

- Dans le sang

Il existe une hypoprotidémie à 60 g/l, associée à une hypoalbuminémie < 30 g/l.

L'analyse de l'électrophorèse des protéines montre une modification de la répartition des globulines avec une élévation des alpha₂ bêtaglobulines et du fibrinogène, une diminution des gammaglobulines.

L'hyperlipidémie est fréquente avec une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides.

L'hypoprotidémie est associée à une augmentation de la vitesse de sédimentation, une hypocalcémie (par diminution de la fraction liée du calcium aux protéines).

La concentration d'urée et de créatinine plasmatiques varie en fonction de l'étiologie du syndrome néphrotique et de l'association à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle.

4.3. Diagnostic différentiel

Une fausse protéinurie à la bandelette réactive (bandelettes trop anciennes, urines alcalines).

Une protéinurie intermittente ou orthostatique.

Surtout, seront discutées les autres étiologies :

D'œdèmes généralisés (cirrhose, insuffisance cardiaque, péricardite constrictive) qui peuvent également s'accompagner d'une protéinurie.
Ou d'hypoprotidémie (malabsorption, dénutrition...).

4.4. Conduite à tenir

- Étudier les modalités d'installation et l'ancienneté des œdèmes (quelques jours ou plusieurs semaines).
- Rechercher un ou des facteurs déclenchant, ou la prise de certains médicaments (vaccination, piqûres d'insecte, syndrome infectieux récent, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- L'examen clinique sera minutieux à la recherche de signes "extrarénaux" : angine, purpura, arthralgies, lésions cutanées, polysérite,...

Le caractère pur ou impur du syndrome néphrotique devra être établi.

Le syndrome néphrotique est qualifié de pur s'il n'est accompagné :

- Ni d'hématurie microscopique,
- Ni d'hypertension artérielle,
- Ni d'insuffisance rénale organique
- Et si la protéinurie est sélective.

Le syndrome néphrotique est qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs des signes précédents.

Première approche

Un syndrome néphrotique pur traduit un syndrome d'hyperperméabilité capillaire glomérulaire purement fonctionnel sans anomalie visible en microscopie optique (cf. physiopathologie).

Le syndrome néphrotique impur traduit une lésion morphologique analysable en microscopie optique.

La présence d'un sédiment urinaire dit "actif" (hématurie et/ou leucocyturie) peut traduire un processus prolifératif, inflammatoire au sein du glomérule.

5. Diagnostic étiologique

De façon schématique, on distingue les syndromes néphrotiques primitifs et secondaires.

5.1 Un syndrome néphrotique est dit primitif ou idiopathique,

Si l'enquête étiologique s'avère négative : en pratique en l'absence de signes extra-rénaux. Les néphropathies glomérulaires primitives sont alors définies selon leur type histologique.

5.2 Un syndrome néphrotique est secondaire,

Si la néphropathie glomérulaire s'intègre dans le cadre d'une maladie générale ou si une étiologie précise (infectieuse, toxique, tumorale) est mise en évidence.

Les causes de syndromes néphrotiques secondaires sont nombreuses :

- Maladie générale : diabète
- Maladie de système : lupus, vascularite nécrosante, purpura rhumatoïde, amylose AL au cours d'un myélome ou AA secondaire à des maladies inflammatoires chroniques,
- Infection : glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse (streptocoque, pneumocoque), glomérulopathie secondaire à une infection d'un shunt atrio-ventriculaire, à une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, paludisme, syphilis.
- Cancer : tumeur solide, hémopathie, gammapathie monoclonale, cryoglobulinémie
- Médicaments : sel d'or, D-pénicillamine, antiinflammatoires non stéroïdiens.
- Autres causes : transplantation rénale, prééclampsie.

Ainsi l'enquête étiologique doit être dictée par l'orientation donnée par les antécédents, l'anamnèse et l'examen clinique. Un certain nombre d'examens biologiques de débrouillage peuvent être demandés en fonction de l'orientation :

- Étude du complément et de ses composants,
- Anticorps antinucléaires,
- Recherche d'une protéine monoclonale dans le sang et dans les urines,
- Sérologies des hépatites B et C ainsi que du VIH.

L'examen de référence reste la biopsie rénale qui est de pratique systématique chez l'adulte après ou au cours d'un repérage échographique. Les contre-indications de cet examen sont liées à une hypertension artérielle sévère non contrôlée, des troubles de la coagulation, la présence d'un rein unique fonctionnel, des conditions anatomiques particulières (splénomégalie, hépatomégalie, rein en fer à cheval).

Toutefois la distinction entre le caractère primitif ou secondaire du syndrome néphrotique a ses limites car :

- La négativité de l'enquête étiologique dépend de son exhaustivité,
- Le caractère idiopathique ou primitif d'une glomérulopathie est directement lié à la limite des connaissances médicales et scientifiques,
- Une néphropathie glomérulaire, considérée comme primitive sur son aspect, peut en fait précéder le diagnostic d'une maladie générale, d'un cancer ou d'une infection.

- Au cours des 2 chapitres suivants, nous détaillerons les néphropathies glomérulaires dites primitives définies par leur aspect histologique et les néphropathies glomérulaires secondaires évoluant au cours de maladies générales.

6. Les néphropathies glomérulaires dites primitives

Le syndrome néphrotique est révélateur de la plupart des glomérulopathies primitives. Devant un syndrome néphrotique intense chez l'adulte, d'apparition brutale, ne comportant initialement ni hypertension, ni insuffisance rénale, ni hématurie, quatre diagnostics peuvent être évoqués : un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (15 à 20 % des cas), une hyalinose segmentaire et focale (15 à 20 %), une glomérulonéphrite extramembraneuse (40 % des cas) .

6.1 Glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales (= néphrose lipoïdique)

- Clinique et histologie

Elles représentent 75 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et seulement 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Le début est volontiers brutal.

Le syndrome œdémateux est en général franc et le syndrome néphrotique est pur.

À l'examen histologique, il n'existe aucune lésion en microscopie optique et aucun dépôt en immunofluorescence. L'étude en microscopie électronique, si elle a été réalisée, révélerait une fusion des pieds des podocytes (pédicelles).

Cette affection glomérulaire est dénommée chez l'adulte « syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales » et correspond à l'ancienne dénomination de « néphrose lipoïdique ».

- Évolution

La rémission spontanée peut être observée dans 20 à 40 % des cas. Toutefois le traitement est indiqué au moment du diagnostic afin d'assurer les meilleures chances de mise en rémission rapide et d'éviter les complications liées au syndrome néphrotique. Il fait appel à la corticothérapie (1 mg/kg/jour chez l'adulte, 2 mg/kg/jour chez l'enfant). Cette posologie élevée sera poursuivie pendant 4 à 16 semaines en fonction de la réponse et diminuée de façon très progressive sur une période de 6 mois. Un traitement anticoagulant (voir ci-dessus) sera institué dans certains cas à risque de thrombose (hypoalbuminémie sévère, antécédents de thrombose).

Les éléments de surveillance comportent :

- La mesure de la pression artérielle et la recherche des effets secondaires liés à la corticothérapie (prise de poids, faciès cushingoïde, acné, hypertension, hypokaliémie ...) est indispensable.
- Les dosages de la créatininémie, de la protéinurie des 24h et de l'albuminémie, de la kaliémie doivent être pratiqués régulièrement tous les 15 J au début du traitement). Après mise en rémission la simple utilisation de bandelettes urinaires peut être suffisante pour détecter une rechute.

La rémission est définie par la disparition de la protéinurie. La correction de l'hypoalbuminémie est observée parallèlement.

La corticorésistance est définie par l'absence de réponse sur la protéinurie ($> 3\text{g/j}$) après 3 à 4 mois de traitement corticoïdes à fortes doses.

La corticodépendance correspond chez un malade corticosensible à la nécessité de maintenir une corticothérapie à posologie plus ou moins élevée pour éviter les rechutes.

La rémission survient dans 90 % des cas chez l'enfant dans les 4 premières semaines et chez 80 % des adultes en 4 à 8 semaines.

La guérison n'est obtenue que dans 30 % des cas chez l'adulte car des rechutes sont possibles avec possibilité de guérison après 2 à 3 poussées. Les rechutes peuvent être fréquentes, voire cortico-dépendantes dans 40 % des cas.

Dans 10 % des cas, il existe une corticorésistance.

- Les autres traitements de la néphrose lipoïdique.

Ils sont proposés en cas de corticorésistance ou de corticodépendance .

Le cyclophosphamide (Endoxan®) peut être utilisé pendant une période de 2 à 6 mois à une posologie de 1,5 à 2 mg/kg. Outre ses effets immunosuppresseurs, il présente l'inconvénient d'une gonadotoxicité, notamment chez la femme.

La ciclosporine A (Néoral®, Sandimun®) est utilisée en cas de corticodépendance afin d'obtenir un effet d'épargne en stéroïdes. Les patients deviennent souvent dépendants de la ciclosporine. Le principal effet secondaire de la ciclosporine est lié à sa néphrotoxicité (surveillance de la créatininémie indispensable).

- Il existe des formes histologiques proches du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes :

- La forme associée à une prolifération mésangiale
- La forme avec dépôts mésangiaux d'IgM et de complément,
- La forme avec dépôts mésangiaux de la fraction C1q du complément.

- Diagnostic étiologique

Chez l'adulte, un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, avant d'être qualifié de primitif, doit faire évoquer soit la prise d'un toxique (AINS, lithium), soit une hémopathie (en particulier une maladie de Hodgkin)

6.2 Hyalinose segmentaire et focale

La hyalinose segmentaire et focale représente 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte notamment chez l'homme.

- Clinique

La protéinurie est massive, non sélective, le syndrome néphrotique peut être absent. Il peut dans certains cas être associé à une hématurie microscopique, une hypertension artérielle, voire une insuffisance rénale.

- Histologie

En microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et de sclérose focale (sur certains glomérules) et segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) prédominant au début sur les glomérules du cortex profond.

En immunofluorescence, on note la présence de dépôts d'IgM et de C3 mésangiaux. La microscopie électronique montre des lésions comparables au syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales.

- Évolution

L'évolution est péjorative avec survenue d'une insuffisance rénale chronique progressive chez 25 % des enfants et 70 % des adultes ; l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale se faisant en 5 à 20 ans. La présence d'un syndrome néphrotique constitue un élément de mauvais pronostic.

Le risque de récurrence de la maladie sur le transplant rénal est élevé (environ 40 %).

- Diagnostic étiologique

Cette néphropathie peut être secondaire à un sida, une hémopathie, un traitement chronique par le lithium.

6.3 Glomérulonéphrite extramembraneuse

La glomérulonéphrite extramembraneuse est la forme la plus fréquente de glomérulopathie responsable de syndrome néphrotique chez l'adulte. Elle est observée dans moins de 5 % des cas chez l'enfant et dans 25 à 40 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge.

- Clinique

Il s'agit le plus souvent d'un syndrome néphrotique avec protéinurie non sélective. Il peut s'associer à une hématurie microscopique. Au début, la pression artérielle et la fonction rénale sont le plus souvent encore normales.

- Histologie :

En microscopie optique (Figure 2), on note des parois des capillaires glomérulaires épaissies sans prolifération cellulaire. Les colorations à l'argent permettent de souligner la membrane basale glomérulaire et mettent évidence des dépôts extramembraneux situés sur le versant épithélial de la membrane basale glomérulaire. En immunofluorescence, ces dépôts contiennent de l'IgG, éventuellement du C3.

- Évolution

Les formes idiopathiques sont les plus fréquentes. Leur évolution est imprévisible. Schématiquement 1/3 des malades évoluent vers la guérison, 1/3 des malades conservent une protéinurie sans évolution vers l'insuffisance rénale et 1/3 des malades évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale en 10 à 20 ans.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'existence d'un syndrome néphrotique, d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale débutante au moment du diagnostic.

- Étiologie

Les glomérulonéphrites extramembraneuses reconnaissent souvent une étiologie et sont alors qualifiées de secondaires à :

- Des médicaments : sels d'or (Allochrysine®), D-pénicillamine (Trolovol®, Acadione®), Phénindione (Pindione®), fluindione (Préviscan®), antiinflammatoires non stéroïdiens.
- Des néoplasies, les plus fréquentes étant le cancer du colon et les cancers digestifs. Un bilan de ces appareils s'impose chez tout sujet adulte ayant notamment des antécédents de tabagisme et chez lequel un diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse est porté.
- Des infections : hépatite B, hépatite C, syphilis, paludisme, lèpre, filariose, schistosomiase, leishmaniose.
- Des maladies de système : en premier lieu le lupus, mais aussi la sarcoïdose, le syndrome de Sjögren, la thyroïdite autoimmune, la polyarthrite rhumatoïde.
- D'autres causes diverses : les transplantations rénales (GEM de novo), drépanocytose, diabète.

6.4 La glomérulonéphrite membrano-proliférative(GNMP)

Elle est devenue rare en France (5% des syndromes néphrotiques)

- Clinique

Elle se révèle par un syndrome néphrotique impur voire un syndrome néphritique aigu associé à des signes de consommation du complément (voie alterne, présence d'un facteur néphritique C3 nef dans le type II).

- Histologie

- Type I : dépôts sous endothéliaux et mésangiaux d'IgG et de complément, aspects de double contour de la membrane basale glomérulaire.

- Type II : dépôts denses au sein de la membrane basale glomérulaire

- Evolution

Trente à cinquante pour cent des malades évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale en 5 à 10 ans, avec un risque élevé de récurrence après transplantation.

- Etiologie

Les formes idiopathiques sont fréquentes. Les causes identifiées de GNMP sont :

- Les maladies systémiques (cryoglobulinémies, déficit en complément)
- Les infections bactériennes (suppuration profonde, néphrite de shunt, endocardites) ou virales (VHB, VHC, VIH)
- Les hémopathies malignes : lymphomes, leucémie lymphoïde chronique
- Le type II peut être associé à une lipodystrophie

6.5. Plus rarement le syndrome néphrotique peut révéler ou compliquer l'évolution :

- D'une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA,
- D'une glomérulonéphrite extracapillaire.

7. Néphropathies glomérulaires secondaires

7.1 Le diabète

La glomérulosclérose diabétique peut survenir quel que soit le type de diabète. La néphropathie du diabète de type I survient après 5 à 15 ans d'évolution d'un diabète en général mal équilibré. Le syndrome néphrotique est précédé par une phase plus ou moins longue de « microalbuminurie » puis par une période où la protéinurie est qualifiée de macroprotéinurie (300 mg/j). L'atteinte rénale est en général associée à d'autres lésions dégénératives du diabète notamment oculaires (rétinopathie) rendant la biopsie rénale souvent inutile.

Les lésions rénales sont caractéristiques avec une glomérulosclérose nodulaire de type Kimmelstiel-Wilson.

L'évolution se fait en quelques mois à quelques années vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement fait appel au contrôle rigoureux de l'hypertension artérielle associée par l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion dont l'effet antiprotéinurique et bénéfique sur la progression des lésions rénales a été démontré dans la néphropathie diabétique.

Le diabète de type II est actuellement le plus grand pourvoyeur de néphropathies glomérulaires et d'insuffisance rénale chronique terminale. Le syndrome néphrotique est inconstant et survient tardivement alors que d'autres lésions secondaires à la macroangiopathie diabétique sont présentes (artérite, coronaropathie, AVC). Les lésions rénales peuvent être similaires à celle du diabète de type I. Les lésions vasculaires rénales associées sont particulièrement fréquentes.

7.2 Lupus

Le lupus érythémateux disséminé est une affection de la femme jeune. L'atteinte rénale est fréquente parfois inaugurale. En cas de syndrome néphrotique, le diagnostic sera évoqué devant l'association à de signes « extra-rénaux » :

- Clinique

Erythème cutané « en loup » du visage, arthralgies, pleuro-péricardite, altération de l'état général...

- Biologiques :

Leucopénie, anémie hémolytique, thrombopénie et surtout anticorps antinucléaires et anti DNA natif.

- La biopsie rénale

Elle est fondamentale, permet de préciser le diagnostic et d'orienter les indications thérapeutiques.

Cinq types de lésions sont décrits selon la classification OMS :

- I : Lésions glomérulaires minimales
- II : Prolifération mésangiale discrète
- III : Glomérulonéphrite proliférative focale
- IV : Glomérulonéphrite proliférative diffuse
- V : Glomérulonéphrite extramembraneuse

Selon la sévérité des lésions définies par un index d'activité, un traitement par stéroïdes et éventuellement immunosuppresseurs sera entrepris. Des lésions de sclérose cicatricielle peuvent persister après le traitement et être responsable de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

7.3 Amyloses

Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par le dépôt localisé au rein ou le plus souvent diffus, d'une substance amorphe constituée de protéines insolubles ayant une conformation fibrillaire.

Elles sont fréquemment révélées par :

- un syndrome néphrotique intense,
- sans hématurie ni HTA,
- persistant malgré l'insuffisance rénale,
- avec présence de deux gros reins,
- avec présence d'une acidose tubulaire,
- associé à d'autres localisations de la maladie (hépatomégalie, macroglossie, multinévrite, diarrhée).

On distingue :

- Les amyloses AA (dérivées de la protéine A), compliquant des phénomènes inflammatoires chroniques : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, cancer (rein), infections prolongées (ostéomyélite).
- Les amyloses AL (dérivées de chaînes légères d'immunoglobulines, principalement lambda).
- Les amyloses héréditaires, en particulier :
 - La maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale
 - Les neuropathies amyloïdes

Le diagnostic est confirmé par l'étude histologique qui met en évidence des dépôts amyloïdes extra-cellulaires par la coloration au rouge Congo (Biopsie digestive ou rénale). L'étude en immunohistochimie permet de préciser la nature de l'amylose (AA ou AI).

7.4 Dyscrasies lympho-plasmocytaires et Maladie de Hodgkin

Un syndrome néphrotique peut être observé au cours des proliférations monoclonales des lymphocytes B (lymphomes B, leucémies lymphoïdes chroniques B) ou des plasmocytes (myélome, gammopathie monoclonale « bénigne ») et révéler des atteintes rénales diverses :

- Maladie de dépôts de fragments d'immunoglobulines
- Rein de cryoglobuline
- Glomérulopathie à dépôts organisés monotypiques, fibrillaires.

Le diagnostic est suspecté sur la microscopie optique et confirmé par l'étude immunohistochimique et l'étude ultrastructurale (microscopie électronique). La maladie de Hodgkin peut être révélée par un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

7.5 Affections malignes

Les cancers épithéliaux (bronchiques et digestifs) peuvent être responsables de véritables syndromes paranéoplasiques avec un syndrome néphrotique (glomérulopathie extramembraneuse) évoluant parallèlement au cancer. Un bilan à la recherche d'un cancer (notamment du poumon) doit être effectué devant tout syndrome néphrotique de l'adulte révélant une glomérulonéphrite extramembraneuse.

7.6 Infections

Les infections peuvent être à l'origine d'atteintes glomérulaires :

- Infections bactériennes à pyogènes: endocardites (abaissement du complément sérique), suppurations profondes chroniques
- Virales : VHB, VHC, VIH
- Parasitaires :schistosomiase, paludisme, filariose

7.7 Médicaments

Le syndrome néphrotique est en général isolé, sans insuffisance rénale. Les formes histologiques correspondent le plus souvent à une glomérulopathie extramembraneuse ou à un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

De nombreux médicaments ont été incriminés :

Sels d'or, D-pénicillamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, lithium...

7.8 Autres syndromes néphrotiques

Au cours de la grossesse, les formes graves de prééclampsie peuvent se compliquer de syndrome néphrotique. Le pronostic fœtal est en général péjoratif.

Chez le transplanté rénal, un syndrome néphrotique évoque la récurrence de la maladie initiale, une glomérulopathie de novo ou un rejet chronique.

8. Traitement de la protéinurie du syndrome néphrotique

8.1 . Réduction symptomatique de la protéinurie.

Une protéinurie abondante et persistante constitue le principal prédicteur d'une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Le passage des protéines de haut poids moléculaire à travers le filtre glomérulaire et leur réabsorption tubulaire aggravent les lésions rénales. La réduction de la protéinurie constitue donc en soi un objectif thérapeutique.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion permettent de réduire la protéinurie et sont indiqués même chez des patients normotendus. Il existe une dissociation chronologique entre les effets hémodynamiques et antiprotéinuriques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'effet antiprotéinurique peut mettre plusieurs semaines à se manifester et il est donc plus tardif que l'effet hypotenseur. Surtout l'effet antiprotéinurique dépend de la balance sodée et peut être augmenté par un régime sans sel ou un traitement diurétique et semble-t-il par un régime modérément restreint en protéines.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens permettent de réduire la protéinurie de façon proportionnellement plus importante qu'ils n'abaissent la filtration glomérulaire. En raison des effets indésirables considérables sur l'aggravation de la fonction rénale et la tolérance gastro-intestinale, cette approche n'est pas recommandée.

Les régimes restreints en protéines ne permettent pas d'obtenir une réduction importante et constante de la protéinurie par opposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La dénutrition est le risque principal de ces régimes restreints en protéines. Elle représente l'un des prédicteurs de risque les plus importants de mortalité au cours de l'insuffisance rénale terminale. Ces régimes restrictifs sont peu utilisés et ne peuvent se faire qu'en milieu spécialisé sous surveillance nutritionnelle rigoureuse.

1.2 Interventions immunologiques

Des interventions immunologiques spécifiques ne sont disponibles que pour certaines causes de syndrome néphrotique où le traitement efficace de la maladie causale peut être suivi d'une rémission de la protéinurie :

- Traitement d'une infection bactérienne (endocardite, suppuration profonde, néphrite de shunt)
- Traitement d'une infection virale : interféron alpha pour le syndrome néphrotique associé à l'hépatite B, la glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à l'hépatite C et la cryoglobulinémie associée à l'hépatite C.
- Arrêt du médicament (AINS, lithium...) responsable de syndrome néphrotique

- Chimiothérapie ou exérèse de tumeur au cours de syndrome néphrotique associé aux cancers ou aux lymphomes.
- Traitement par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs au cours du lupus.
- La progression de l'atteinte rénale amyloïde des patients ayant une fièvre familiale méditerranéenne peut être prévenue par la colchicine.

Dans tous les autres cas un traitement immunosuppresseur non spécifique reste la seule option disponible sauf si la fonction rénale est sévèrement altérée (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) auquel cas le traitement immunosuppresseur comporte un risque de toxicité trop important. Chez l'adulte, la biopsie rénale est une étape indispensable avant d'envisager tout traitement immunosuppresseur. La biopsie rénale avec guidage échographique est un geste relativement sûr dans des mains entraînées. Cet examen confirme le diagnostic et apporte des informations pronostiques importantes par la présence ou non d'une fibrose tubulo-interstitielle.

Il n'y a pas de consensus concernant le traitement des différentes variétés de syndrome néphrotique de glomérulopathies primitives.

Chez l'adulte avec un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, un traitement par corticoïdes sur la base de prednisolone 1 mg/kg/jour est généralement entrepris pendant au moins 8 semaines et parfois plus longtemps chez certains patients particuliers. En l'absence de réponse ou en cas de récurrence fréquente ou en cas de dépendance vis-à-vis des corticoïdes, le cyclophosphamide 1 à 2 mg/kg/jour pendant une période de 3 à 6 mois peut être tenté notamment si le patient est symptomatique ou présente des facteurs de risque de progression rénale (homme, hypertension, tabac, insuffisance rénale, protéinurie massive ou fibrose interstitielle). Une surveillance rigoureuse, notamment du compte leucocytaire et des plaquettes doit être effectuée et une contraception efficace doit être assurée chez la femme.

Pour les patients avec une hyalinose segmentaire et focale, une approche thérapeutique analogue peut être envisagée mais avec un taux de réponse nettement inférieur. Pour les patients qui ne répondent pas à ces premiers traitements, la cyclosporine peut être envisagée à condition de ne pas dépasser des doses de 5 mg/kg et de surveiller les concentrations plasmatiques résiduelles. La cyclosporine doit être évitée lorsqu'il existe une insuffisance rénale et/ou une fibrose interstitielle importante sur la biopsie rénale en raison du risque d'aggravation lié à la toxicité rénale propre de ce médicament. En l'absence de réponse thérapeutique au cours des 3 premiers mois de traitement, le traitement est inefficace et doit être interrompu.

Chez les patients avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse pour laquelle une cause secondaire a été exclue, qui est symptomatique et à haut risque de progression, un traitement immunosuppresseur peut être tenté. Une combinaison de corticoïdes et d'un cytotoxique, cyclophosphamide ou chlorambucil peut être tentée pendant une période ne dépassant pas 6 mois.

Plus spécifiquement chez l'enfant

Les syndromes néphrotiques constituent un groupement de signes et de symptômes qui expriment toujours une maladie des glomérules rénaux mais dont la nature et la cause sont variables.

La définition est essentiellement biologique :

- protéinurie importante $> 50 \text{ mg/kg/j}$ ou $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$
- hypoprotéinémie $< 60 \text{ g/l}$
- hypoalbuminémie $< 30 \text{ g/l}$

Physiopathologie

La fuite massive des protéines dans les urines entraîne une hypoprotéinémie qui aura pour conséquences :

- une diminution de la pression oncotique du plasma responsable d'une hypovolémie, des oedèmes et d'un hyperaldostéronisme secondaire,
- une augmentation de la synthèse hépatique des protéines et des lipoprotéines,
- et dans les formes prolongées, des complications de la fuite protéique et des substances liées à ces protéines (dénutrition, sensibilité aux infections, anémie,...)

Etude symptomatique

1 Les éléments du syndrome néphrotique

1.1 Les éléments cliniques

Le début est le plus souvent brusque avec :

- *Symptômes oedémateux*

- des oedèmes périphériques
- possibilités d'épanchement pleural, ascite, hydrocèle rentrant dans le cadre d'un anasarque.
- parfois le syndrome oedémateux est absent et la découverte se fait lors d'un examen systématique.

- *Tension artérielle*

- Le plus souvent normale, voire abaissée, en rapport avec une hypovolémie importante. Parfois HTA.

1.2 Les éléments biologiques

1.2.1 Protéinurie

Est quantitativement importante, obligatoirement supérieure à 50 mg/kg/24h . Elle peut atteindre des taux très élevés de l'ordre de 10 ou même 20 g/24h . ou $40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$.

L'immuno-électrophorèse montre que cette protéinurie est faite surtout d'albumine et de sidérophiline.

- si ces deux éléments sont seuls présents, la protéinurie est dite "sélective".
- si ces deux éléments sont associés à des globulines de poids moléculaire plus élevé, la protéinurie est dite "non sélective" et fait craindre des lésions d'hyalinose segmentaire et focale.

1.2.2 Hématurie

Il existe une hématurie microscopique dans 15 à 20% des cas.

L'hématurie macroscopique est très rare, elle fait craindre une thrombose des veines rénales.

1.2.3 Syndrome humoral

La protéinurie massive entraîne :

- une hypoprotidémie <50g/l
- une hypoalbuminémie <30g/l
- à l'électrophorèse des protéides :
 - hypogammaglobulinémie
 - hypo ou alpha globulinémie
- augmentation du taux de cholestérol (VLDL, LDL et HDL) et des triglycérides, parfois de façon considérable.

1.2.4 Troubles ioniques

- natrémie normale ou diminuée :
 - du fait de l'hyperlipidémie.
 - du fait de l'inflation hydrique avec hémodilution
- calcium ionisé normal mais calcium total abaissé.

1.2.5 Fonction rénale

Le plus souvent normale, sauf en cas d'hypovolémie majeure où il y a **possibilité d'insuffisance rénale fonctionnelle**.

1.2.6 Facteurs de coagulation

- diminution des facteurs IX, XII et d'antithrombine III
- augmentation des facteurs, V, VII, VIII, von Willebrand, X et du fibrinogène
- baisse des protéines C et S.

1.3 Classification du syndrome néphrotique

- **La néphrose lipoïdique ou syndrome néphrotique pur et primitif** se définit par : absence d'hématurie, absence d'hypertension artérielle et absence d'insuffisance rénale (sauf insuffisance rénale fonctionnelle transitoire). La protéinurie est sélective.

- **Le syndrome néphrotique est impur** si l'un ou plusieurs des éléments ci-dessus sont présents (hématurie, hypertension et insuffisance rénale). La protéinurie est alors non sélective.

2 Les complications

2.1 Les thromboses vasculaires

- Thromboses veineuses :
 - veines périphériques
 - veines rénales.
- Parfois thromboses artérielles favorisées par la diminution de l'antithrombine III, l'hyperfibrinémie et le déficit fonctionnel en protéines C et S.

2.2 Collapsus cardio-vasculaire

Au début des poussées, surtout lorsque la débacle urinaire obtenue par les diurétiques est trop brutale. Ce collapsus est dû à une hypovolémie très marquée.

2.3 Infections

- cutanées, pulmonaires, péritonéales, ,
- le plus souvent à pneumocoque et à streptocoque mais aussi virales :
 - favorisées par l'hypo-gamma-globulinémie.
 - aggravées par les traitements immunosuppresseurs.

2.4 Syndromes carentiels

- dénutrition par fuite protidique,
- ostéoporose,
- anémie hypochrome (fuite de la transferrine),
- hypothyroïdie par fuite des protéines porteuses,

Ces complications apparaissent lors de syndromes néphrotiques importants ou prolongés et entraînent une cassure de la croissance staturopondérale

Formes anatomo-cliniques et étiologiques

1 La néphrose lipoïdique

Environ 80 % des cas de néphrose.

1.1 Histopathologie

3 aspects possibles :

- "**lésions glomérulaires minimales**" le plus souvent (plus de 3/4 des cas) :
 - en microscope optique, glomérules pratiquement normaux,
 - en microscope électronique, fusion des pieds de podocytes,
 - en immunofluorescence, pas de dépôts ou petits dépôts d'IgM.
- lésions de "**hyalinose segmentaire et focale**"
 - dépôts d'aspect hyalin sous l'endothélium des parois capillaires, dans certaines anses seulement et dans certains glomérules seulement.
 - l'immunofluorescence montre surtout des dépôts d'IgM et de complément.
- Plus rarement, **prolifération mésangiale modérée isolée**.

1.2 Circonstances étiologiques

- Tous les âges sont concernés, mais le pic de fréquence se situe entre 3 et 8 ans.
- Le garçon est atteint plus fréquemment que la fille.
- Il y a souvent un petit syndrome infectieux dans les jours qui précèdent l'éclosion de la maladie.
- Il existe parfois un contexte allergique, personnel ou familial.

1.3 Symptomatologie

- La symptomatologie clinique est souvent évidente, avec un syndrome oedémateux rapidement constitué.
- La symptomatologie biologique est complète et pure.

Evolution et traitement

L'évolution dépend de la réponse à la corticothérapie. Dans la majorité des cas, la néphrose est **corticosensible**. Les rechutes sont fréquentes soit après arrêt du traitement soit lors de la baisse de la corticothérapie, définissant l'état de **corticodépendance**.

L'évolution à long terme est favorable, même si la maladie évolue sur de nombreuses années, de 5 à 15 ans.

Tant que la néphrose est corticosensible, le risque d'insuffisance rénale est presque nul. (10% des enfants sont corticorésistants)

Traitement symptomatique

- Régime alimentaire riche en protéines, bien que ceci n'ait pas d'effet sur le niveau d'albuminémie.
- Restriction sodée pour limiter l'importance des oedèmes
- Diurétiques si oedèmes importants : avec prudence !, et associés à une perfusion d'albumine pour une meilleure efficacité (mettre directement le Furosémide dans le flacon d'albumine).
- Pas d'immobilisation et anticoagulant si hypoalbuminémie inférieure à 16g/l.
- Supplémentation en vitamine D et en calcium.
- Antibiothérapie si infection.

Traitement étiologique

- **Corticothérapie** : C'est le traitement de fond. Il doit être institué d'emblée.
 - PREDNISON 60 mg/m²/j sans dépasser 80 mg/j pendant 4 semaines ; en une à deux prises.
Si le syndrome néphrotique est inchangé ou qu'il persiste une protéinurie :
 - METHYLPREDNISOLONE 1g/1.73m² : 3 injections à 48h d'intervalle.
Le patient est dit corticosensible si la protéinurie disparaît. Puis :
 - PREDNISON 60mg/m² un jour sur deux pendant 8 semaines puis diminution de 15mg/m² tous les quinze jours. (Traitement de 4 mois et demi).
 - Si rechutes espacées (75% des cas), reprise du même schéma.
 - Si corticodépendance, le traitement de base est la corticothérapie discontinuée prolongée.
 - LEVAMISOLE : L'adjonction de LEVAMISOLE peut espacer la fréquence des rechutes.
Effet secondaire: neutropénie.
- **Immunosuppresseurs**
 - Si la maladie n'est pas maîtrisée par la corticothérapie.
 - S'il existe plus de deux rechutes par an, on peut utiliser :
 - **Les agents alkylants par exemple l'ENDOXAN (cyclophosphamide)**. On observe des effets secondaires, principalement une insuffisance gonadique.
 - **Ciclosporine A**.
Elle diminue la production de lymphokine par les lymphocytes T activés.
Elle permet le maintien en rémission de 75 à 90% des cas.
 - Mais en général les enfants corticodépendants sont également ciclosporine-dépendants.

Ponction biopsie rénale

- Si syndrome néphrotique avant l'âge d'un an.
- Si syndrome néphrotique corticorésistant.
- Si mise sous immuno suppresseurs.

Autres syndromes néphrotiques

Ces syndromes néphrotiques justifient la biopsie rénale.

1 Les syndromes néphrotiques secondaires

Il s'agit de syndromes néphrotiques impurs avec hématurie, HTA et insuffisance rénale. On les rencontre au cours de maladies générales (LEAD), glomérulonéphrites chroniques, purpura rhumatoïde,...

2 Les syndromes néphrotiques infantiles

Un syndrome néphrotique est dit infantile s'il apparaît dans la première année de vie, et il est qualifié de congénital s'il est présent dès la naissance. Dans ces deux cas, il y a fréquemment une notion familiale et le pronostic est nettement péjoratif car la corticorésistance est fréquente.

La plupart des formes histologiques peuvent être rencontrées, mais il y a deux maladies précises et particulières à cet âge de la vie.

2.1 Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais

C'est une maladie familiale récessive autosomique, surtout fréquente en Finlande mais non exceptionnelle ailleurs.

Elle comporte des lésions presque spécifiques de dilatation microkystique des tubules rénaux.

Elle existe dès la vie foetale et s'exprime, dès ce moment, par une hypotrophie foetale, une hypertrophie du placenta et une augmentation de l'alpha- foeto-protéine du liquide amniotique.

L'évolution est très grave et insensible à tous les traitements. Elle évolue vers l'insuffisance rénale avant 3 ans, ayant préalablement déterminé des troubles digestifs importants, des complications nutritionnelles et infectieuses.

C'est une indication de transplantation rénale.

2.2 La sclérose mésangiale diffuse

- Caractère familial possible mais non constant.
- Lésions de rétraction fibreuse du floculus sans prolifération cellulaire.
- Débute soit dès la naissance, soit au cours des premiers mois.
- Note hématurique fréquente.
- Evolution grave vers l'insuffisance rénale terminale avant 3 ans.

Syndrome hémolytique et urémique

Voir aussi tableaux plus bas

Le syndrome hémolytique et urémique est la cause la plus fréquente des insuffisances rénales aiguës du nourrisson.

Après des prodromes, le plus souvent à type de diarrhée et vomissements, s'installe brutalement le tableau clinique caractéristique associant : une anémie hémolytique avec hématies fragmentées (schizocytes), une insuffisance rénale aiguë d'intensité variable, une thrombopénie.

Des convulsions et une hypertension artérielle se rencontrent dans 20 % des cas et aggravent le pronostic.

L'évolution se fait dans 3/4 des cas vers la guérison. Des séquelles sont possibles, surtout chez le grand enfant, à type d'hypertension artérielle résiduelle et d'insuffisance rénale chronique.

Le traitement reste essentiellement symptomatique : lutte précoce contre l'insuffisance rénale aiguë (dialyse péritonéale aiguë) ; correction de l'hypertension artérielle ; correction prudente de l'anémie.

LES INSUFFISANCES RENALES AIGUËS CHEZ L'ENFANT

SYMPTOMES EVOCATEURS D'UNE INSUFFISANCE RENALE

Pâleur liée à l'anémie, oedèmes, oligoanurie, HTA, vomissements, léthargie. L'hypervolémie peut entraîner des convulsions, coma, troubles du comportement, décompensation cardiaque...

ETIOLOGIES

L'insuffisance rénale aiguë peut être liée à une cause prérénale, rénale ou post rénale

Causes Pré Rénales

Causes rénales:

Glomérulonéphrites aiguës

Troubles vasculaires locaux:

Le syndrome hémolytique et urémique: SHU

La thrombose des veines rénales

Nécroses tubulaires

Néphrites interstitielles

Causes post rénales: obstructions, reflux, calculs...

Causes pré-rénales

Toute baisse de perfusion rénale, suite à une sepsis, une hypovolémie, une hypotension, ou une hypoxie peuvent se compliquer rapidement chez le nourrisson d'insuffisance rénale, qui compliquera la prise en charge du patient. Une restauration de la volémie permet en général de restaurer la fonction rénale. On recherchera naturellement les causes d'hypovolémie: déshydratation, hémorragie, diarrhée, ileus avec troisième secteur.....

Dans les maladies hépatiques chroniques, au stade de cirrhose, le flux sanguin est redistribué et la correction de l'insuffisance rénale pré-rénale est difficile. c'est le syndrome hépatorénal.

Causes rénales

Par exemples :

La Glomérulonéphrite aiguë.

Evocuer l'insuffisance rénale devant l'apparition soudaine de prise de poids, avec oedème, hématurie(μ ou M), HTA chez une enfant à partir de 3 ans jusqu'à l'âge adulte. Les oedèmes sont liés à la rétention hydrosodée, mais parfois aussi à un syndrome néphrotique; Pâleur, asthénie, convulsions. Si rétention sévère, risque de décompensation cardiaque, oedème pulmonaire.

Rechercher un antécédent de pharyngite / angine dans les 1 à 3 semaines qui précèdent, ou encore d'une cellulite ou autre infection à streptocoque.

Objectiver la chute du débit urinaire

Analyse d'urines: hématurie, cylindres hématiques, protéinurie

Prise de sang: hypocomplémentémie initiale, urée élevée, créatinine variable, hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie..

Bactério: rechercher le streptocoque: culture, ASLO. Sensibilité et spécificité insuffisante.

Mettre le patient en restriction sodée, au repos, diurétiques (Furosémide), anti-hypertenseurs, kayexalate. Parfois dialyse péritonéale.

Antibiothérapie, Pénicilline. De principe, pas d'évidence absolue.

Rapide correction de la complémentémie (mois), de la protéinurie (3 mois) , de l'hématurie (dans l'année)

Guérison dans 95% des cas

Critères de mauvais pronostic:

Persistance d'une hypocomplémentémie > 4 semaines

Persistance d'une protéinurie (> 1g/24 h) , au delà de 3 mois

Persistance d'une hématurie au delà de 1 an.

NB: La GNA chez l'enfant ne suit pas toujours une infection streptococcique, mais aussi des infections virales (MNI, Varicelle, ...). On la rencontre également en cas d'endocardite ou de shunt ventriculo-cardiaque infectés (strepto viridans, staphylocoque coagulase -)

La GNA survient en général chez un enfant entre 4 et 10 ans

Le Syndrome Hémolytique & Urémique.

La plus fréquente des causes d'IRA chez le nourrisson . Cause également d'insuffisance rénale chronique secondaire. Avant 4- 5 ans; plus rare chez le grand enfant . Survient souvent en été, suite à gastroentérite. Rôle de consommation de viande peu cuite - contaminée ("Hamburger disease")

La maladie est liée à une microangiopathie thrombotique rénale. Lésions endothéliales artériolaires et capillaires, épaissement des parois, dépôts de fibrine, thromboses, nécrose corticale. Rôle des toxines bactériennes.

Prodromes: T°, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée sanglante récente.(Salmonella, Shigella, Coli entéropathogène, souche 0157:H7, ...) mais aussi Bartonella, virus...). On estime qu'un enfant sur dix qui présente une gastroentérite à Coli 0157:H7 présentera un SHU. Le SHU survient environ 8 à 10 jours plus tard.

Symptômes cliniques: Pâleur intense, oligoanurie, prise de poids, convulsions, léthargie, irritabilité, ictère ou sub-ictère.

Triade :

- Anémie hémolytique: anémie, réticulocytose, schizocytes. Elévation de la bilirubine non conjuguée et des LDH. Les schizocytes sont des globules rouges déchiquetés et déformés par leur passage au niveau des vaisseaux obstrués. A rechercher au *frottis sanguin*. Transfusions nécessaires chez 80% des patients.
- Thrombopénie avec éventuelles pétéchies, franche diathèse hémorragique rare
- Insuffisance Rénale Aiguë: pâleur, prise de poids, oligoanurie.

Examen d'urines (si disponible) : hématurie, protéinurie.

Bilan sanguin: Augmentation de l'urée, créatinine, hyperkaliémie, + les signes d'anémie hémolytique (cfr supra) , autres signes d'IR.

La phase d'oligoanurie avec insuffisance rénale dure $\pm$ 8 jours.

Un dialyse péritonéale est instaurée pour correction de l'hypervolémie, hyperkaliémie, IRA, jusqu' à reprise de la diurèse . Elle est nécessaire chez 50% des patients.

Pronostic lié à l'importance et à la longueur de la phase oligoanurique: En cas de durée plus prolongée, risque d' insuffisance rénale terminale, ou du moins de complications d'HTA permanente, protéinurie, diminution GFR . Mortalité de 3 à 5%.

Recommandations: ne pas manger de viande crue ou mal cuite, surtout en été.

Laver ses mains après avoir manipulé de la viande crue. Consommer la viande fraîche dans les 48 heures. Décongeler la viande au frigo ou au microonde, pas à T° ambiante.

La thrombose des veines rénales

Survient en période néonatale suite à shock, asphyxie, sepsis

Plus tard associée au syndrome néphrotique, cardiopathies, produits de contraste
Hématurie brutale, néphromégalie et douleurs dans les flancs, unilatérale, parfois bilatérale.

Confirmation par US doppler

Atrophie rénale consécutive chez le nourrisson, possible récupération chez le plus grand enfant

Néphrites interstitielles aiguës

Mêmes causes que chez l'adulte. T°, rash, hyperéosinophilie . IRA et tubulopathie.

Toxiques, Médicaments

Infections aiguës, virales

métaboliques: hypercalciurie, ac urique, ac oxalique ,cystinose, néphronophtise idiopathiques

Nécrose Tubulaire Aiguë

Métaux lourds

Médicaments

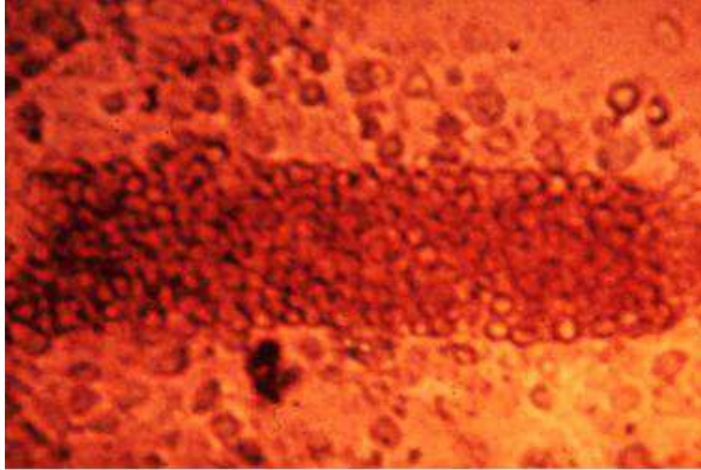
Hémolyse massive

Shock

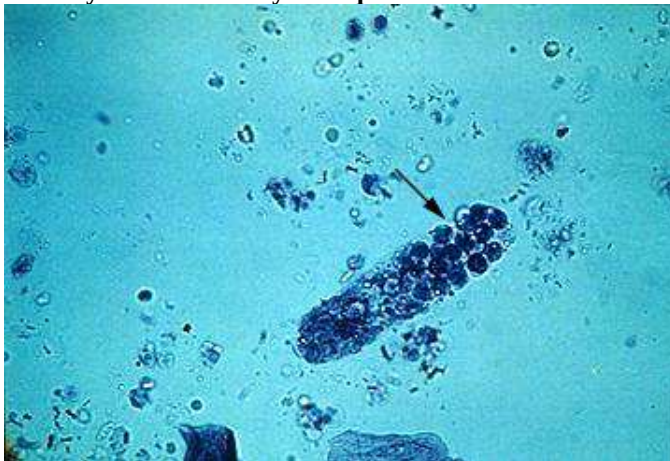
Ischémie, réanimation

Quelques images illustratives de sédiments urinaires pathologiques

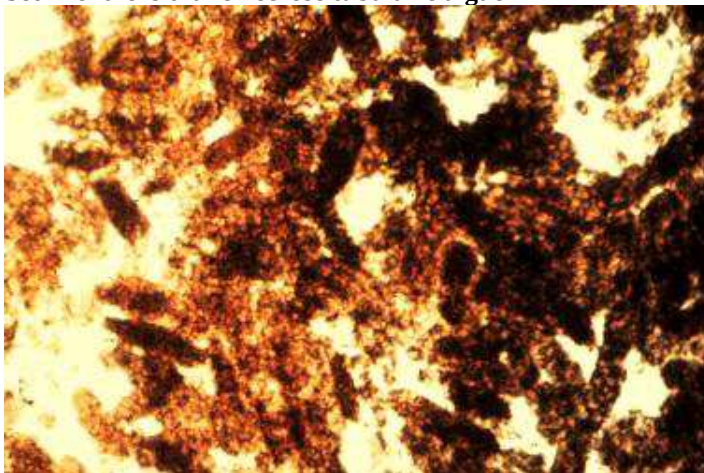
Hématurie en amas cylindrique



Leucocyturie en amas cylindrique



Sédiment lors d'une nécrose tubulaire aiguë



Insuffisance rénale chronique de l'enfant

L'insuffisance rénale terminale (I.R.T.) peut être atteinte en quelques mois voire quelques semaines en cas de néphropathies glomérulaires ou vasculaires ; à l'inverse c'est souvent après des années d'évolution que certaines uropathies malformatives graves et les hypoplasies rénales aboutissent à l'I.R.T.

Il est important de reconnaître avant ce stade terminal les enfants en insuffisance rénale chronique (I.R.C.).

Les manifestations chroniques peuvent être latentes, mais le plus souvent elles entraînent des symptômes imposant systématiquement la mesure de la filtration glomérulaire.

L'anorexie, des vomissements, un syndrome polyuro-polydypsique sont fréquemment rencontrés.

Très évocateurs sont les troubles de la croissance avec ralentissement progressif de la vitesse de croissance staturale, il en est de même des pseudo retards pubertaires en rapport avec le retard de maturation osseuse.

Le traitement de l'I.R.C. est graduel, car fonction du degré d'atteinte de la filtration glomérulaire :

- **Clearance < à 40 ml/mn/1,73 m²**
Prévention de l'ostéodystrophie rénale par la lutte contre l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie.
- **Clearance < 20 ml/mn/1,73 m²**, s'y ajoute :
 - 1 - Régime de restriction protidique et potassique,
 - 2 - Restriction sodée en cas d'HTA
- **Clearance < 8 ml/mn/1,73 m²**, s'y ajoute :
Mise sur un programme d'hémodialyse transplantation.

TRES IMPORTANT : l'existence d'une I.R.C. nécessite une particulière prudence dans l'emploi des médicaments à élimination rénale et impose une posologie adaptée au degré de filtration glomérulaire.

Hématuries de l'enfant

1 Introduction

Symptôme très fréquent chez l'enfant pouvant être présent dans de nombreuses maladies et même en être le mode de révélation. Le diagnostic étiologique oblige donc à passer en revue une grande partie de la pathologie uronéphrologique. Cependant l'anamnèse, le tableau clinique et quelques examens simples permettent le plus souvent d'orienter l'enquête étiologique.

2 Diagnostic positif

L'hématurie peut être :

microscopique ; dépistée par une bandelette réactive et confirmée par le compte de GR/mm³ (> 10 GR/mm³) ou par le compte d'addis plus précis, exprimant un débit (> 20 GR/s).

macroscopique lorsqu'elle est assez importante (environ 10 000 GR/s).

3 Diagnostic différentiel

3.1 Pigmentation non hématurique

L'urine rouge peut être due à des pigments (bilirubine, porphyrie), ou à l'ingestion d'aliments (betteraves rouges, mûres) ou de médicaments (Rifampicine,...).

3.2 Contamination des urines par le sang d'origine génitale

Règles chez la femme, décalottage chez le petit garçon.

4 Diagnostic étiologique : les éléments du diagnostic

4.1 Interrogatoire

- antécédents personnels et familiaux : origine ethnique et géographique, lithiase, surdité, maladie rénale, traitement en cours, maladie hématologique,...

- caractère de l'hématurie :

aspect des urines : caillots (cause urologique) ou "bouillon sale" (cause glomérulaire),

caractère de l'hématurie : initiale (urétrale), terminale (vésicale), ou totale (parenchyme rénal)

facteur déclenchant (traumatisme, effort, infection, fièvre, médicament).

4.2 Examen clinique

Il comprend en particulier : la prise de la tension artérielle, oedèmes, palpation des reins, aspect des organes génitaux, souffle cardiaque, lésions cutanées, oedèmes.

4.3 Examens paracliniques orientés par les données cliniques

- *Bilan urinaire* :

bandelette réactive urinaire,

compte d'Addis. En l'absence de globules rouges visibles pour une urine positive pour l'hème à la bandelette, il peut s'agir d'une hémoglobinurie ou d'une myoglobinurie. Une leucocyturie évoque un processus inflammatoire ou infectieux. étude morphologique des hématies au microscope en contraste de phase sur un échantillon d'urines fraîches pouvant orienter vers une cause glomérulaire (hématies crénelées, irrégulières) ou urologique (hématies régulières), protéinurie de 24 h, calciurie de 24 h ou rapport Ca/créatinine urinaire sur une miction.

- *Bilan sanguin* :

urée et créatinine, ionogramme sanguin, NFS avec plaquettes. complément sérique (CH50, C3, C4).

- *Imagerie* :

échographie rénale + scanner.

ASP et UIV.

biopsie rénale.

Ces examens permettent le plus souvent d'orienter le diagnostic vers l'une des causes suivantes.

5 Diagnostic étiologique : les causes

5.1 Causes infectieuses

Infection urinaire, cause fréquente à évoquer à tout âge, reconnue par l'uroculture.

5.2 Causes urologiques

5.2.1 Hypercalciurie

Les signes d'appel peuvent être ceux d'une lithiase (coliques néphrétiques), d'une infection urinaire ou des signes moins évocateurs telles que des douleurs abdominales ou une hématurie macroscopique ou microscopique. Les radiographies et en particulier l'échographie peut retrouver d'emblée une lithiase ou une néphrocalcinose. Le diagnostic repose sur la mesure de la calciurie ($N < 0,125$ mmol ou 5 mg/kg/24h) ou du rapport Ca/créatinine sur une miction ($N < 0,7$ si Ca et créatinine sont exprimés en mmol/l). Les étiologies sont classées selon la calciurie, soit normale, soit augmentée.

5.2.2 Uropathies

Elles peuvent être de découverte anténatale lors des échographies systématiques ou se révéler par une infection urinaire ou une hématurie. On citera : reflux vésico-urétéral, sténose de la jonction pyélo-urétérale ou urétéro-vésicale, méga-uretère, valves de l'urètre postérieur

5.2.3 Polykystoses rénales

5.2.4 Tumeur rénale ou vésicale

L'hématurie est retrouvée dans 20 % des néphroblastomes. L'échographie permet le diagnostic.

5.2.5 Une thrombose des veines rénales

Un tableau de "gros rein-hématurique" chez un nouveau-né ou un nourrisson dans un contexte d'accouchement difficile, de déshydratation grave ou compliquant un syndrome néphrotique.

5.2.6 Autre causes

Traumatisme, corps étranger, polype. Intérêt de la cystoscopie.

5.3 Causes glomérulaires

Toutes les glomérulopathies peuvent donner des hématuries micro ou macroscopiques parfois inaugurales (se reporter aux questions spécifiques pour le détail de chacune). Une protéinurie est souvent associée.

5.3.1 Les infections

GN streptococcique, endocardite, néphrite de shunt, hépatite.

5.3.2 Syndromes néphrotiques impurs

5.3.3 Néphropathies à IgA

Purpura rhumatoïde, maladie de Berger ++.

5.3.4 Syndrome hémolytique et urémique chez le nourrisson

Caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique aiguë, d'une insuffisance rénale aiguë et d'une thrombopénie.

5.3.5 Néphropathies hématuriques familiales

Ce sont des maladies héréditaires plus souvent dominantes que récessives. L'hématurie est souvent au premier plan de la scène clinique. Il en existe plusieurs types : syndrome d'Alport :

néphropathie hématurique associée à une surdité de perception bilatérale d'évolution progressive, débutant entre 6 et 10 ans. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale entre 15 et 35 ans.

une néphropathie hématurique familiale identique au syndrome d'Alport mais sans surdité.

la néphropathie hématurique familiale bénigne de bon pronostic (pas d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique).

5.4 Autres causes

5.4.1 Causes médicamenteuses

Les médicaments peuvent être à l'origine d'hématurie par 2 mécanismes :

néphrite tubulo-interstitielle aiguë immunoallergique, ex : méthilcilline et autres pénicillines, céphalosporines, rifampicine, sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

cystite hémorragique : irradiation, chimiothérapie (Endoxan®, Holoxan®).

5.4.2 Maladies hémorragiques

Les traitements anticoagulants et les maladies hémorragiques constitutionnelles peuvent être responsables d'hématuries.

5.4.3 Drépanocytose homozygote

Est une cause classique d'hématurie de mécanisme variable : microinfarctus de la corticale, nécrose papillaire ou atteinte glomérulaire de pathogénie mal connue.

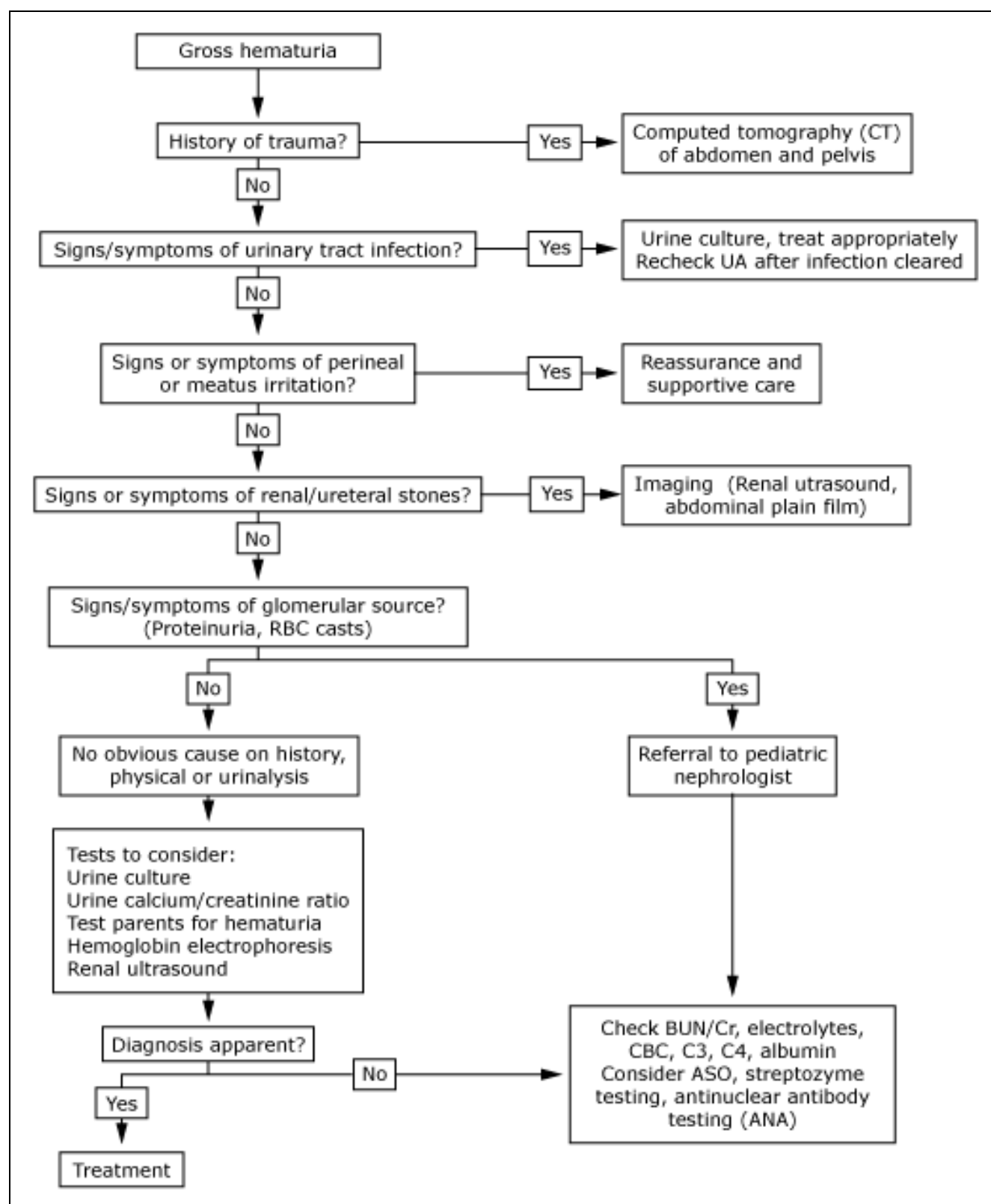
5.4.4 Bilharziose urinaire

Enfant venant d'un pays d'endémie.

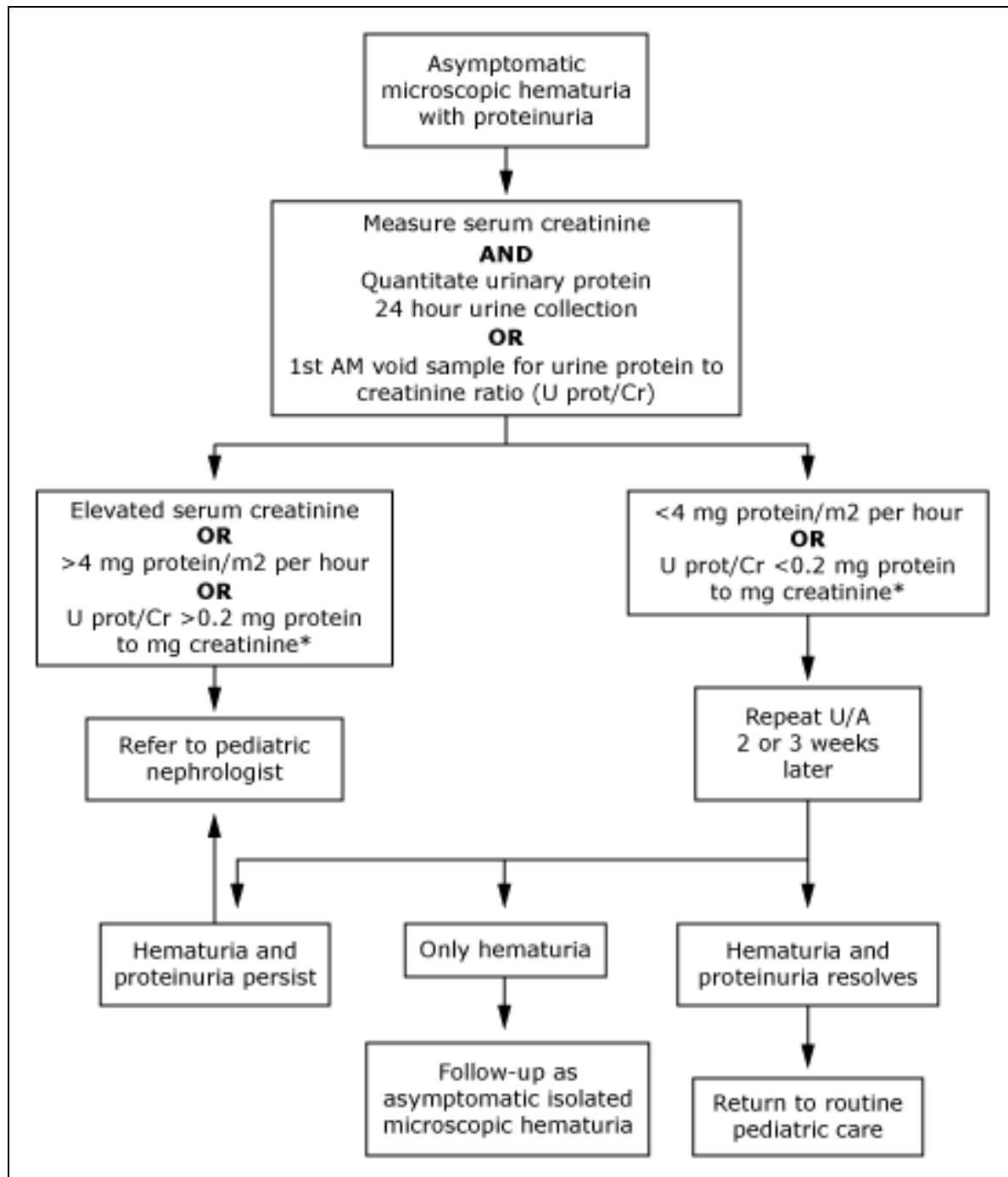
5.4.5 hématurie déclenchée par un effort physique intense.

5.4.6 Idiopathique

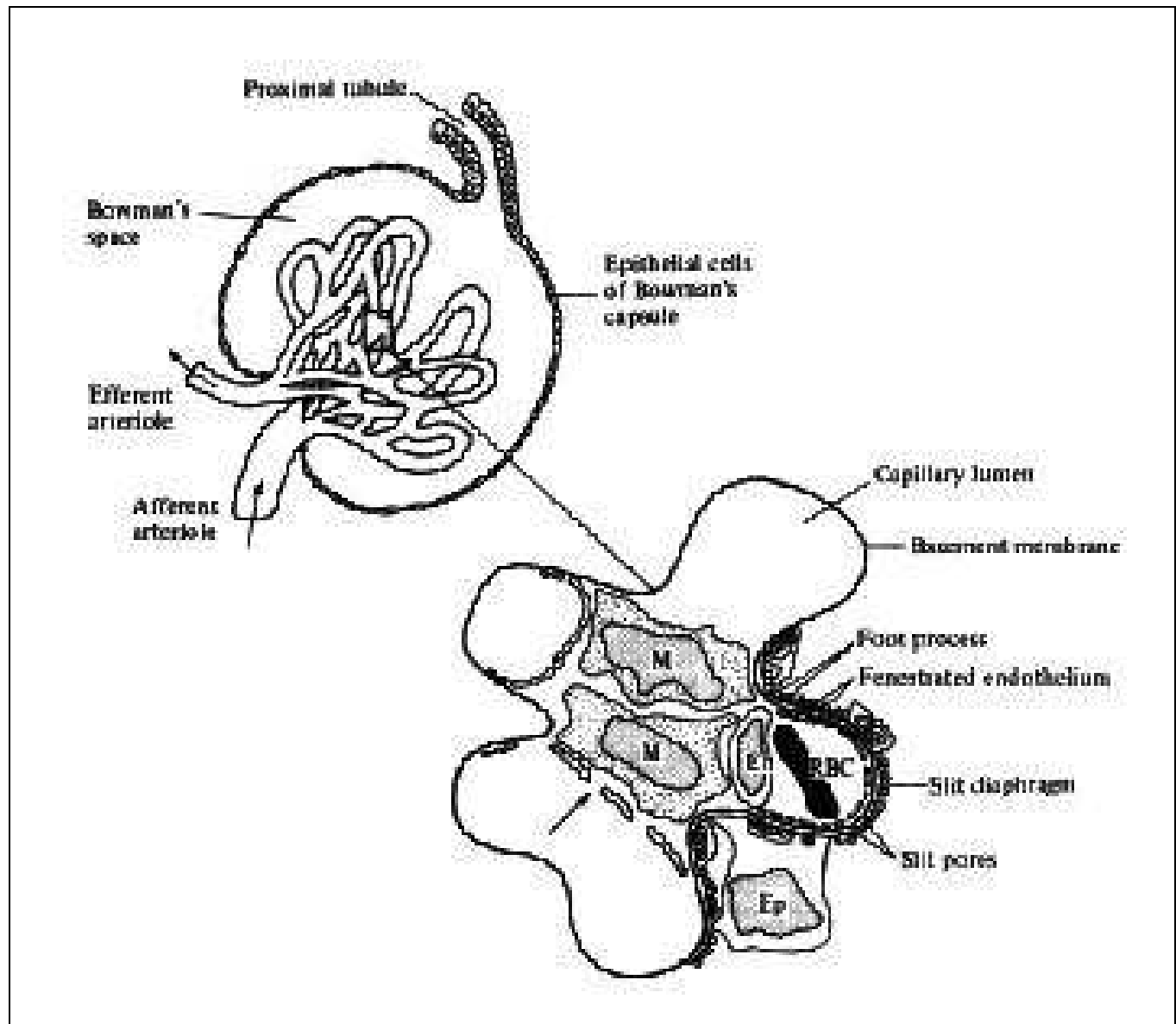
10 à 15 % d'hématuries restent encore inexpliquées après une enquête étiologique approfondie.



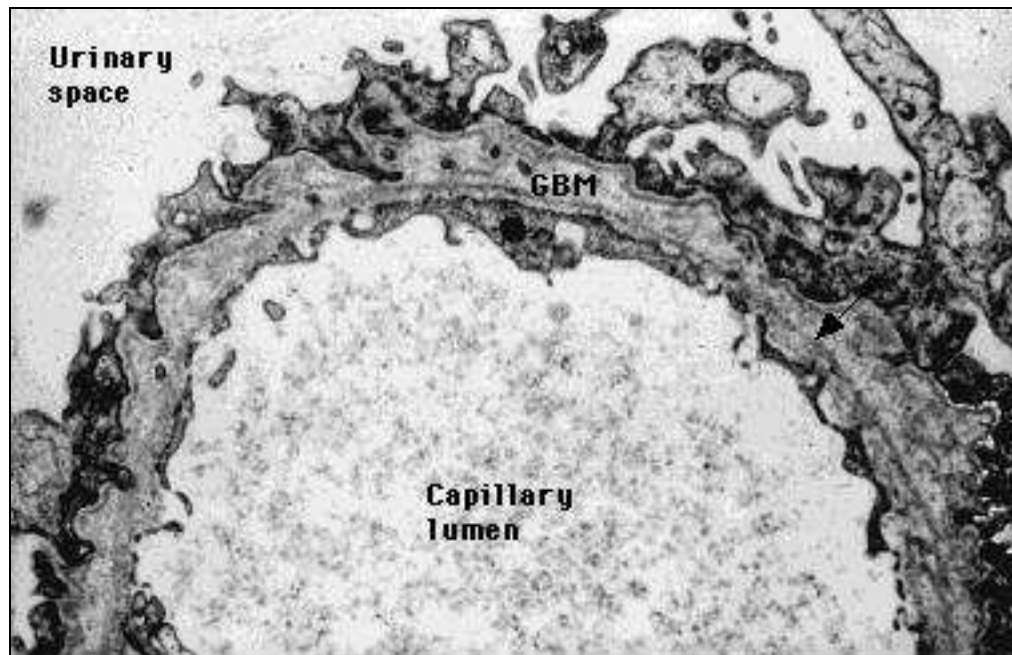
Exemple d'algorithme en cas d'hématurie macroscopique



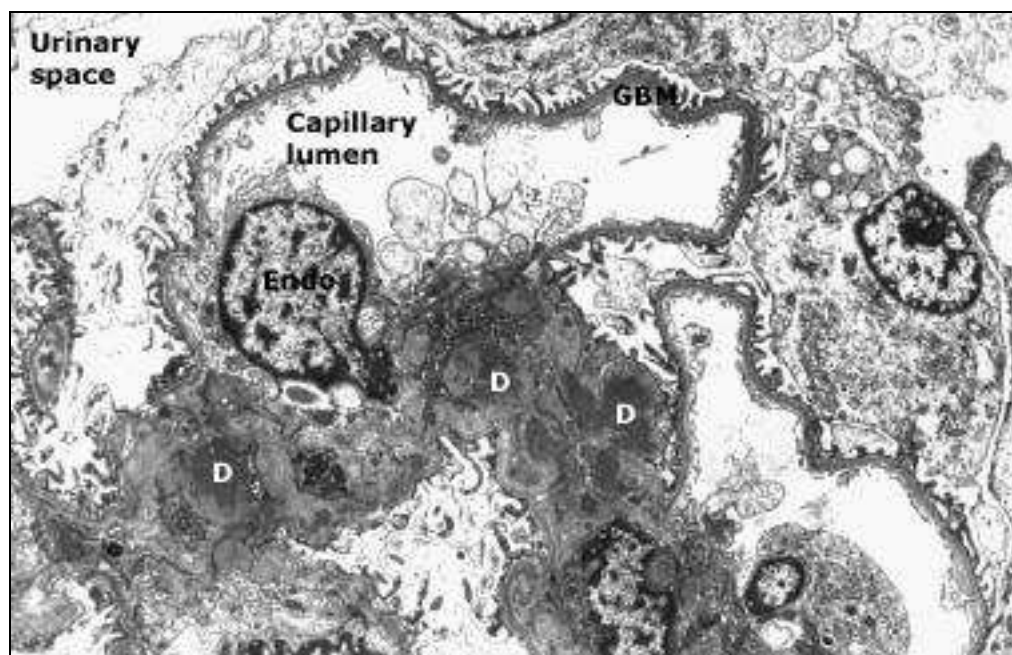
Exemple d'algorithme en cas d'hématurie asymptomatique



Microanatomie glomérulaire



Néphrite héréditaire en microscopie électronique



Néphrite à IgA en microscopi électronique

Protéinuries chroniques de l'enfant

La protéinurie est un signe de grande valeur en pratique pédiatrique parce que très facile à objectiver et pouvant conduire au diagnostic et au traitement précoce d'affections rénales ou urologiques. Mais, une protéinurie n'est pas toujours pathologique. Il faut donc, avant d'entreprendre des explorations complexes, coûteuses et pénibles, résoudre par un protocole simple, mais précis, ce premier problème : la protéinurie est-elle pathologique ?

1 Introduction

Une protéinurie accompagne la plupart des situations pathologiques rénales, elle peut résulter de trois mécanismes :
augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines plasmatiques normales. La protéinurie peut être alors soit sélective (protéines de faible poids moléculaire) soit non sélective (indépendante de leur poids moléculaire).
diminution de la réabsorption tubulaire des protéines légères (qui normalement filtrent à travers le glomérule et sont totalement réabsorbées par le tubule) ;
passage transglomérulaire de protéines plasmatiques anormales, exceptionnel chez l'enfant (ex : protéinurie de Bence Jones dans le myélome chez l'adulte).

Il existe une protéinurie physiologique ($< 100 \text{ mg/m}^2/24 \text{ h}$). Par définition, la protéinurie devient pathologique au-delà.

2 Diagnostic positif

- Parfois à l'occasion d'un symptôme attirant l'attention sur le rein (oedèmes, HTA, hématurie, infection urinaire).
- Ou plus souvent à l'occasion d'un examen systématique : dépistage par une bandelette réactive trempée dans les urines type Albustix : examen qualitatif permettant de détecter une protéinurie supérieure à $0,20 \text{ g/l}$.
La protéinurie doit être confirmée par un dosage quantitatif sur les urines de 24h.
protéinurie normale : $< 100 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$
protéinurie importante : $> 50 \text{ mg/kg/24h}$

3 Diagnostic différentiel

- Eliminer les faux positifs des examens à la bandelette (confirmation indispensable par un dosage sur les urines de 24 h) : urines trop alcalines avec $\text{pH} > 7,5$, trop concentrées ou contenant des désinfectants (ammonium quaternaire, chlorhexidine)
- Eliminer les contaminations par du sang ou du pus : règles, vulvite, balanite, hématurie importante,

- Eliminer les protéinuries transitoires aiguës au cours d'un effort, d'une fièvre importante, d'une déshydratation.

4 Diagnostic étiologique : les éléments du diagnostic

4.1 Interrogatoire

Rechercher les antécédents familiaux (néphropathie, protéinurie, surdité) ou personnels (rénaux, infections urinaires, infection O.R.L ou cutanée récente).

4.2 Examen clinique

Préciser en particulier : la tension artérielle, les oedèmes, le volume de reins, la croissance staturopondérale, le jet urinaire et l'aspect des urines.

4.3 Examens biologiques (surtout)

- **Sang** : ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéines totales, albuminémie

- **Urines** :

bandelette multi réactive : sang, glucose, leucocytes, nitrite,...

protéinurie de 24h (éventuellement en position couchée et debout)

compte d'addis,

uroculture (si bandelette réactive +)

et, selon l'orientation :

- immunoélectrophorèse des protéines urinaires. L'immunoélectrophorèse des protéines urinaires permet de préciser le caractère de la protéinurie : glomérulaire, tubulaire ou mixte.

- dosage de complément sérique (CH50, C3, C4),

- échographie rénale et éventuellement U.I.V.

5 Diagnostic étiologique : les causes

5.1 Les protéinuries permanentes accompagnées

5.1.1 Protéinurie + hématurie

L'association d'une protéinurie et d'une hématurie oriente vers une atteinte glomérulaire. Il peut s'agir :

d'un syndrome néphritique : ex GN aiguë,

d'un syndrome néphrotique, impur.

5.1.2 Protéinurie + anomalies des fonctions tubulaires

La protéinurie est de caractère tubulaire. Ces anomalies tubulaires peuvent être suspectées sur la notion d'une : glycosurie (diabète glucosé rénal), hypokaliémie (diabète potassique), hypophosphorémie (diabète phosphoré) ou une acidose.

Elle suppose une étude plus complète des fonctions tubulaires et une recherche étiologique particulière.

5.1.3 Protéinurie + infection urinaire

L'association d'une protéinurie et d'une infection urinaire traduit une souffrance rénale et donc une pyélonéphrite véritable.

La protéinurie serait plutôt de type tubulaire.

5.2 Les protéinuries permanentes isolées

Le diagnostic sera alors guidé par l'immunoélectrophorèse des urines, par l'échographie rénale et l'U.I.V.

Ces examens permettent de distinguer trois situations :

anomalie rénale ou urinaire à l'écho ou l'U.I.V. : polykystose rénale, hypoplasie rénale, malformations des voies urinaires, lithiase,...

protéinurie tubulaire isolée : il existe une forme protéinurique pure de tubulopathie qui persiste toute la vie mais reste de bon pronostic.

tous les examens sont normaux : la protéinurie glomérulaire ou mixte est isolée. L'évolution est difficile à prévoir : en pratique surveillance régulière et P.B.R en cas d'aggravation ou de persistance au delà d'un an.

5.3 Protéinurie intermittente orthostatique

5.3.1 Etiologie

Elle est fréquente : environ 1/5^e des enfants, dans les deux sexes, surtout entre 6 et 15 ans (ne se voit pas chez le nourrisson). Souvent le morphotype particulier : sujets maigres, longilignes.

5.3.2 Caractères de la protéinurie orthostatique :

- isolée (++) car certaines néphropathies peuvent donner des protéinuries à composante orthostatique.

- strictement orthostatique : pour le mettre en évidence recueillir les urines selon un protocole précis : 2H après le coucher, faire uriner l'enfant en position couchée et jeter les urines. Recueillir les urines de la nuit le lendemain matin avant le lever. Recueillir également un échantillon d'urine de la journée (position debout). La protéinurie est en général peu importante < 1g/m²/24h mais peut atteindre une forte concentration dans les urines du jour.

L'immunoélectrophorèse montre un tracé de protéinurie physiologique sur les urines de nuit et non sélective sur les urines de jour. Cette protéinurie peut être toujours présente en orthostatisme ou parfois occasionnelle.

- le pronostic est excellent, la protéinurie disparaît dans un délai variant de quelques mois à plusieurs années (en règle avant l'âge de 25 ans). L'enfant doit mener une vie normale sans restriction diététique ou d'activité physique. Toutes les vaccinations sont possibles.

Le rein et le métabolisme

A l'instar d'autres organes « généreux » sur les plans métabolique, biochimique et endocrinien (on peut notamment citer le foie et les poumons), le tissu rénal a un rôle capital dans les étapes intermédiaires et primaires concernant la régulation :

- de la tension artérielle ;
- du pH sanguin ;
- l'excrétion de produits de dégradation du métabolisme ;
- de la production de l'hémoglobine ;
- du capital hydrique et électrolytique ;
- de capital phospho-calcique ;
- des hormones suivantes : erythropoïétine, hormone de croissance, insuline, parathormone ;
- de l'homéostasie des acide aminés sanguins et du glucose ;
- de l'homéostasie de la vitamine D ;
- de l'homéostasie de l'albumine ;
- de l'homéostasie de l'urée, du NH_4 ;

De plus, sur le plan pharmacologique, il est le siège de l'excrétion de nombreuses molécules.

Ainsi, cet organe qui représente 1% du poids corporel (le poumon aussi, le cœur lui faisant 0.4 %, le poumon 4 %), lorsqu'il est atteint de manière aiguë ou chronique, ne pourra assurer ces fonctions.

LECTURE COMPLEMENTAIRE :

Endocrine dysfunction in the nephrotic syndrome**INTRODUCTION —**

The nephrotic syndrome is characterized by a marked increase in the glomerular permeability to macromolecules. The associated urinary losses of albumin and hormone binding-proteins are responsible for many of the metabolic derangements and endocrine abnormalities in these patients.

This topic review will emphasize the alterations in thyroid, vitamin D, and calcium metabolism. The effects on lipid metabolism are discussed elsewhere.

THYROID FUNCTION TESTS —

Thyroid function tests reveal variable results in the nephrotic syndrome, primarily depending upon the level of glomerular filtration. In addition, other factors frequently present in the nephrotic syndrome, such as hypoalbuminemia, increased serum free fatty acid concentrations, and the administration of furosemide, can also affect thyroid function tests.

Relatively normal glomerular filtration rate —

Urinary losses of thyroxine (T4)-binding globulin (TBG) and other thyroid hormone binding proteins (transthyretin and albumin) and the T4 bound to them result in a low total T4 concentrations in approximately 50 percent of nephrotic patients with a relatively normal glomerular filtration rate (GFR). Serum triiodothyronine (T3) concentrations may also be low, due also to decreased binding. There is often a good correlation between the serum T4 and T3 and the serum albumin concentration. Serum reverse T3 (rT3) concentrations are also low.

Despite these changes, nephrotic patients are usually clinically euthyroid:

- The physiologically important serum free T4 and T3 concentrations, as are serum thyrotropin (TSH) concentrations.
- The serum T3/T4 ratio is typically normal, suggesting no impairment in the conversion of T4 to T3 and therefore a normal rate of production of T3.

As a result, thyroid hormone replacement is not typically required in these patients. However, occasional patients with nephrotic syndrome who have limited thyroid reserve or are taking fixed doses of T4 may become hypothyroid due to loss of T4 in the urine.

Renal failure —

When renal failure complicates the nephrotic syndrome, the thyroid function test abnormalities are often more severe than when either renal failure or the nephrotic syndrome is present alone. If hypothyroidism is suspected clinically in such a patient, serum TSH should be measured.

Effect of glucocorticoids —

Glucocorticoids, given to treat the nephrotic syndrome, can cause a small reduction in TSH secretion and inhibit the peripheral conversion of T4 to T3. The net effect may be persistently low serum T3 and basal serum TSH concentrations, and a rise in serum rT3 concentrations [10]. Thus, the serum free T4 concentrations may be the best marker of thyroid status. Patients with low serum free T4 concentrations probably should be treated as if they were hypothyroid.

VITAMIN D AND CALCIUM METABOLISM —

The nephrotic syndrome is associated with urinary loss of vitamin D-binding protein (VDBP), a 59-kDa protein that is filtered more easily by nephrotic glomeruli. In serum, calcidiol (25-hydroxyvitamin D), the precursor of

the most active metabolite calcitriol, is primarily bound to VDBP and is therefore also excreted in the urine. The net effect is a reduction in serum calcidiol concentrations, while those of calcitriol are normal or reduced. However, the physiologically important serum free calcitriol concentration is usually normal, suggesting that reduced total concentrations are due to loss of hormone bound to VDBP.

The physiologic consequences of these changes in vitamin D metabolism on calcium homeostasis are uncertain. Hypocalcemia is a common finding in the nephrotic syndrome, due primarily to hypoalbuminemia-induced reduction in calcium binding to albumin. In general, the serum total calcium concentration will fall approximately 0.8 mg/dL (0.2 mmol/L) for every 1 g/dL (10 g/L) reduction in serum albumin concentration. A low serum total calcium concentration induced by hypoalbuminemia does not affect the physiologically important free (or ionized) calcium concentration. The measured serum calcium concentration can be corrected for the presence of hypoalbuminemia from the following equation:

$\text{Corrected [Ca]} = \text{Measured total [Ca]} + 0.8 \times (4.5 - [\text{alb}])$
--

where the serum calcium and albumin concentrations are measured in units of mg/dL and g/dL, respectively. Thus, if the measured values are 7.6 mg/dL and 2.5 g/dL:

$$\text{Corrected [Ca]} = 7.6 + 0.8 \times 2 = 9.2 \text{ mg/dL}$$

A subset of patients has been reported with hypocalcemia out of proportion to hypoalbuminemia, due to low serum calcitriol concentrations and perhaps increased fecal calcium losses. These patients have a decline in ionized calcium concentrations and a secondary elevation in serum parathyroid hormone (PTH) concentrations. The hyperparathyroidism can then lead to bone disease characterized by mixed osteomalacia and osteitis fibrosa.

The frequency with which true hypocalcemia and bone disease occurs in the nephrotic syndrome is unclear, as many investigators have found relatively normal calcium and bone metabolism. One report, for example, evaluated six adults with the nephrotic syndrome and normal renal function. Although serum calcidiol concentrations were reduced, the serum ionized calcium, calcitriol, and PTH concentrations were normal and there was no histologic evidence of bone disease. Other investigators have also noted normal intestinal calcium absorption and bone histology.

In summary, only a subset of patients with the nephrotic syndrome develop clinically important abnormalities in vitamin D, calcium, and bone metabolism. Suggested predisposing factors include increasing age, prolonged duration of disease, renal insufficiency, marked proteinuria, and glucocorticoid therapy [10]. Another possibility which has been demonstrated in experimental animals is impaired production of calcitriol due to tubular damage induced by heavy proteinuria.

Treatment —

Vitamin D replacement therapy is not routinely recommended in patients with the nephrotic syndrome. It may, however, be beneficial in patients with unremitting or relapsing nephrotic syndrome who have persistent reductions in serum ionized calcium concentrations and/or of abnormal bone histology.

The optimal evaluation of calcium and vitamin D metabolism in patients with the nephrotic syndrome is uncertain. We measure serum ionized calcium if the patient has symptoms of hypocalcemia or a low corrected serum calcium concentration from the above formula; measurements of serum PTH also may be useful.

If vitamin D is given, oral therapy is probably sufficient. Studies in experimental animals with the nephrotic syndrome have found that calcidiol absorption is normal. Similar findings have been noted in humans. In one study, for example, oral administration of calcidiol to nephrotic patients resulted in sustained normalization of the serum calcidiol concentrations and, if renal function was normal, calcitriol; these changes were accompanied by correction of the low serum ionized calcium concentrations and of secondary hyperparathyroidism [25].

Patients with the nephrotic syndrome who develop chronic renal failure will often be at an increased risk for vitamin D-related bone disease due to the associated reduction in calcitriol synthesis. This is discussed separately.

The effects of the chronic administration of glucocorticoids on bone mineral density in children with the nephrotic syndrome are discussed in detail separately.

GLUCOCORTICOID METABOLISM —

Cortisol-binding globulin also is lost in the urine of nephrotic patients, and serum cortisol concentrations may be reduced. As with T4, however, the percentage of unbound cortisol is increased, serum free cortisol concentrations are normal, and symptomatic hypocortisolism does not occur.

ANEMIA —

Despite normal renal function, anemia may develop in patients with nephrotic syndrome due to both decreased erythropoietin synthesis and loss of the protein in the urine. Such patients appear to respond to the administration of erythropoietin.

Drugs affecting thyroid function or function tests

Drugs causing hypothyroidism

Inhibition of thyroid hormone synthesis and/or release - thionamides, lithium, perchlorate, aminoglutethimide, thalidomide, and iodine and iodine-containing drugs including amiodarone, radiographic agents, expectorants (Organidin, Combid), kelp tablets, potassium iodine solutions (SSKI), Betadine douches, topical antiseptics

Decreased absorption of T4 - cholestyramine, colestipol, aluminum hydroxide, calcium carbonate, sucralfate, iron sulfate, raloxifene, omeprazole, lansoprazole, and possibly other medications that impair acid secretion, sevelamer, and chromium; malabsorption syndromes can also diminish T4 absorption

Immunes dysregulation - interferon-alfa, interleukin-2

Suppression of TSH - dopamine

Possible destructive thyroiditis - sunitinib

Increased T4 clearance and suppression of TSH - bexarotene

Drugs causing hyperthyroidism

Stimulation of thyroid hormone synthesis and/or release - iodine, amiodarone

Immunes dysregulation - interferon-alfa, interleukin-2, denileukin diftitox

Drugs causing abnormal thyroid function tests without thyroid dysfunction

Low serum TBG - androgens, danazol, glucocorticoids, slow-release niacin (nicotinic acid), l-asparaginase

High serum TBG - estrogens, tamoxifen, raloxifene, methadone, 5-fluorouracil, clofibrate, heroin, mitotane

Decreased T4 binding to TBG - salicylates, salsalate, furosemide, heparin (via free fatty acids), certain NSAIDs

Increased T4 clearance - phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital

Suppression of TSH secretion - dobutamine, glucocorticoids, octreotide

Impaired conversion of T4 to T3 - amiodarone, glucocorticoids, contrast agents for oral cholecystography (eg, iopanoic acid), propylthiouracil, propranolol, nadol

Lecture complémentaire :

Growth hormone metabolism in chronic kidney disease

INTRODUCTION —

Progression to end-stage renal disease is associated with a variety of abnormalities in growth hormone regulation, including changes in its plasma concentration, in the regulation of its release, and in end-organ responsiveness. As an example, the plasma growth hormone concentration is commonly elevated in chronic kidney disease due to the interplay of several factors:

Decreased renal clearance appears to play a major role in the genesis of this problem, since filtered growth hormone is normally reabsorbed in and metabolized by the proximal tubule.

Enhanced growth hormone secretion also may contribute to the rise in plasma levels, although it is likely to be of lesser importance. Children with end-stage renal disease have an increase in the number of secretory bursts of growth hormone when compared to children with normal renal function. Why this occurs is not clear, but protein-calorie malnutrition and stress may play a role.

Plasma growth hormone levels fall to low-normal values after the institution of maintenance dialysis, an effect that may be mediated in part by acetate (which has now been largely replaced by bicarbonate) in the dialysis bath [5]. For reasons that are not well understood, the administration of recombinant human erythropoietin also leads to a reduction in the basal concentration of growth hormone.

REGULATION OF GROWTH HORMONE RELEASE —

A number of observations suggest that the hypothalamic-pituitary regulation of growth hormone is perturbed in chronic kidney disease. As an example, normal individuals suppress growth hormone release in response to induced hyperglycemia; in contrast, glucose induces a paradoxical rise in growth hormone levels in advanced renal failure. In addition, insulin-induced hypoglycemia, which is a potent stimulus to growth hormone release in normal subjects, elicits a blunted response in chronic kidney disease patients.

The response to factors other than glucose also may be altered. Thyrotropin-releasing hormone stimulates growth hormone release in uremic patients, but has little or no effect in normals. This abnormal response can be abolished with either acute or chronic administration of erythropoietin.

The factors responsible for the abnormal growth hormone regulation in chronic kidney disease are incompletely understood. Impaired hypothalamic control appears to be of primary importance. Uremic rats, in comparison to controls, have a normal growth hormone secretory response to growth hormone-releasing hormone (GHRH). However, hypothalamic GHRH mRNA levels are reduced.

CLINICAL IMPORTANCE —

The physiologic significance of elevated growth hormone levels in chronic kidney disease is not clear. Although early studies suggested an etiologic link to the glucose intolerance that is commonly present in this setting, abnormal carbohydrate metabolism appears to be independent of growth hormone secretion. As an example, hemodialysis improves carbohydrate handling without correcting the increased plasma growth hormone concentration.

The relationship between altered growth hormone metabolism and growth retardation in children with chronic kidney disease has also received a great deal of interest. Since circulating growth hormone levels are elevated, it has been suggested that uremic individuals may have end-organ resistance. This hypothesis is supported by the observations in uremic rats that the number of growth hormone receptors, hepatic growth hormone receptor mRNA, and chondrocyte responsiveness to growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) are reduced. Both decreased nutritional intake (which is common in advancing renal failure) and a circulating factor appear to contribute to the decrease in growth hormone receptor density.

The plasma concentration of growth hormone binding protein is also increased in renal failure. Growth hormone binding protein may contribute to growth hormone resistance by effectively competing with the receptor for ligand binding since it contains identical amino acid sequences to those in the receptor's extracellular binding domain. Growth hormone binding protein may in fact arise by proteolytic cleavage of the growth hormone receptor.

In order to document that there is direct end-organ resistance to both growth hormone and IGF-1 that is independent of circulating inhibitors, one study compared the growth response of epiphyseal chondrocytes isolated from chronic kidney disease and control rats. In this study, chondrocytes from rats with chronic kidney disease that were grown in normal rat serum, fetal calf serum, or serum free conditions all demonstrated a reduced growth response. The resistance was specific for the growth hormone/IGF system since other cytokines such as fibroblast growth factor and transforming growth factor beta elicited growth responses comparable to that seen in control cells.

In animal models of renal failure, growth hormone resistance can be partially overcome by the administration of large doses of recombinant growth hormone. In this setting, there is an elevation in the plasma level of IGF-1, improved growth, and an increase in the width of the tibial epiphyseal growth plate. The last effect is preferentially localized to the more mature chondrocytes in the hypertrophic zone instead of the immature chondrocytes in the proliferating zone. An increase in the abundance of IGF-I mRNA is seen in both zones.

These results are consistent with the observation that administration of recombinant IGF-1 also stimulates growth in an animal model of renal failure. The growth promoting effects of recombinant growth hormone and recombinant IGF-1 are additive when they are given together.

An increasing number of studies in children with renal insufficiency suggest a similar response occurs in humans as supraphysiologic doses of recombinant human growth hormone can lead to increased growth that may allow attainment of normal adult height. In addition, treatment of children with recombinant growth hormone appears to be safe. Studies to date have shown no evidence of increased risk of malignancy, accelerated loss of residual renal function, or worsening of metabolic bone disease.

Somatomedins —

Somatomedins are thought to mediate the actions of growth hormone on skeletal tissue; as a result, a number of studies have examined their role in explaining the growth failure of chronic kidney disease. The somatomedins are a family of growth hormone-dependent, insulin-like growth factors that circulate in plasma in association with specific binding proteins. The steady state levels of IGF-1 mRNA are diminished in the uremic state and fail to rise significantly after the administration of exogenous growth hormone due to a defect at the transcriptional level.

Decreased caloric intake and the metabolic acidosis associated with chronic kidney disease also may contribute to the peripheral growth hormone resistance. As an example, experimental studies have demonstrated that metabolic acidosis (without renal failure) reduces both hepatic IGF-1 gene expression and hepatic mRNA for the growth hormone receptor.

Despite the reduction in synthesis, plasma somatomedin levels (measured by radioimmunoassay) are usually normal or elevated in uremic patients. In particular, IGF-2 levels may be increased by as much as fourfold due primarily to decreased renal clearance. When measured by bioassay, however, circulating somatomedin activity has typically been low. The apparent discrepancy between this observation and the normal plasma levels by radioimmunoassay appears to reflect the accumulation of a circulating peptide inhibitor that is normally cleared by the kidney. As mentioned previously, there is also direct end-organ resistance to the effects of IGF-1 independent of circulating inhibitors.

In addition, quantitative and qualitative abnormalities in the IGF binding proteins (IGFBPs) may contribute to the decreased bioactivity of IGF-1. Plasma levels of IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-4, and IGFBP-6 are increased two to three fold in advanced renal failure while the concentration of IGFBP-3, the most abundant circulating IGFBP, is typically normal. However, some of the IGFBP-3 may be qualitatively abnormal due to accumulation of unsaturated low-molecular weight forms of this protein which may in turn lead to a decrease in bioactive IGF-1.

The extent to which abnormal somatomedin metabolism contributes to disturbed growth in uremia remains to be established.

Metabolism of vitamin D

INTRODUCTION –

Very few foods contain vitamin D (fatty fish livers are the exception) and dermal synthesis is the major source of the vitamin. Vitamin D3 (cholecalciferol) is synthesized nonenzymatically in skin from 7-dehydrocholesterol during exposure to the ultraviolet rays in sunlight. This system is exceedingly efficient and it is estimated that brief casual exposure of the arms and face is equivalent to ingestion of 200 international units per day.

Infants, disabled persons and the elderly may have inadequate sun exposure, while the skin of those older than 70 years of age also does not convert vitamin D effectively. In addition, at northern latitudes, there is not enough radiation to convert vitamin D, particularly during the winter. For these reasons (in the United States), milk, infant formula, breakfast cereals, and some other foods have been fortified with synthetic vitamin D2 (ergocalciferol) or vitamin D3. However, strict vegetarians who do not eat fish are at risk of vitamin D deficiency in the winter unless vitamin D supplements are included in the diet.

METABOLISM OF VITAMIN D –

Dietary vitamin D is absorbed in the small intestine as a fat soluble vitamin incorporated into chylomicrons. It travels to the liver, bound to vitamin D-binding protein and in continued association with chylomicrons and lipoproteins, where it and endogenously synthesized vitamin D3 are metabolized. The hepatic enzyme 25-hydroxylase places a hydroxyl group in the 25 position of the vitamin D molecule, resulting in the formation of 25-hydroxyvitamin D or calcidiol.

The association of oral vitamin D with chylomicra and lipoproteins permits more rapid hepatic delivery when compared to endogenously synthesized or parenterally administered hormone, which circulates exclusively on vitamin D-binding protein. This difference results in a rapid but less sustained increase in plasma calcidiol levels obtained with oral as opposed to parenteral administration .

Calcidiol has activity at bone and intestine, but is only about 1 percent as potent as the final hormone, calcitriol or 1,25-dihydroxyvitamin D. There is some feedback regulation of the hepatic 25-hydroxylase, but it is insufficient to prevent vitamin D intoxication following the ingestion of large amounts of vitamin D. The liver is the usual storage system for vitamin D with a half-life of approximately 14 days. When large amounts of vitamin D are ingested, much of the excess vitamin D is stored in adipose tissue. As these sites become saturated, the vitamin D remains in serum and is converted to toxic levels of calcidiol. The liver also has the capacity to metabolize 25-hydroxyvitamin D to inactive metabolites. This is accomplished by the P-450 system and is enhanced by alcohol, barbiturates, and phenytoin.

Calcidiol produced by the liver enters the circulation and travels to the kidney, again bound to vitamin D binding protein. This protein has a single binding site which binds vitamin D and all of its metabolites. Only 3 to 5 percent of the total circulating binding sites are normally occupied; as a result, this protein is not rate-limiting in vitamin D metabolism unless large amounts are lost in the urine as in the nephrotic syndrome.

In the tubule, entry of the filtered calcidiol-vitamin D binding protein complex into the cells is facilitated by receptor-mediated endocytosis [9] . At least two proteins working in tandem are involved in this process: cubilin, which, in the intestine, is the receptor for the intrinsic factor-vitamin B12 complex, and megalin. Deficiency of either of these proteins results in increased calcidiol excretion in the urine and, at least in experimental models, calcitriol deficiency and bone disease.

Within the tubular cell, calcidiol is released from the binding protein. The renal tubular cells contain two enzymes (1-alpha-hydroxylase and 24-alpha-hydroxylase) that can further hydroxylate

calcidiol, producing 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol), the most active form of vitamin D, or 24,25-dihydroxyvitamin D, an inactive metabolite. Both enzymes are members of the P-450 system. Studies in vitamin D-deficient animals suggest that the proximal tubule is the important site of synthesis. In contrast, studies in the normal human kidney indicate that the distal nephron is the predominant site of 1-alpha-hydroxylase expression under conditions of vitamin D sufficiency.

The plasma calcitriol concentration is a function both of the availability of calcidiol and of the activities of the renal enzymes 1-alpha-hydroxylase and 24-alpha-hydroxylase. The 1-alpha-hydroxylase enzyme is primarily regulated by three factors:

- Parathyroid hormone (PTH)
- Plasma phosphate concentration
- Plasma calcitriol concentration [14]

Increased PTH secretion (most often due to a fall in the plasma calcium concentration) and hypophosphatemia stimulate the enzyme and enhance calcitriol production. The importance of low phosphate concentrations is suggested by the finding of markedly increased levels of 1-alpha-hydroxylase messenger RNA in mice with renal phosphate wasting and hypophosphatemia due to the targeted inactivation of the sodium-phosphate cotransporter gene.

Calcitriol synthesis may also be modulated by vitamin D receptors on the cell surface; downregulation of these receptors may play an important role in regulating vitamin D activation.

Calcitriol production by the kidney is also regulated by fibroblast growth factor 23 (FGF23), a phosphaturic hormone. Impaired degradation of this hormone results in the abnormalities associated with autosomal dominant hypophosphatemic rickets. Experimental data suggest that FGF 23 may have a function opposite to calcitriol to help maintain phosphate homeostasis.

Both calcitriol and calcidiol are degraded in part by being hydroxylated at the 24-position by a 24-hydroxylase. The activity of the 24-hydroxylase gene is increased by calcitriol (which therefore promotes its own inactivation) and reduced by PTH (thereby allowing more active hormone to be formed).

FUNCTIONS OF CALCITRIOL –

Calcitriol binds to intracellular receptors in target tissues and regulates gene transcription. It appears to function through a single vitamin D receptor (VDR). The receptor is a member of the class II steroid hormone receptor, and is closely related to the retinoic acid receptor and the thyroid hormone receptor. Its most important biological action is to promote enterocyte differentiation and the intestinal absorption of calcium. Other effects include a lesser stimulation of intestinal phosphate absorption, direct suppression of PTH release from the parathyroid gland, regulation of osteoblast function, and permissively allowing PTH-induced osteoclast activation and bone resorption. Through these actions, calcitriol contributes to the maintenance of normal plasma concentrations of calcium and phosphate, thereby allowing mineralization of newly formed bone to take place and preventing symptomatic hypocalcemia or hypophosphatemia.

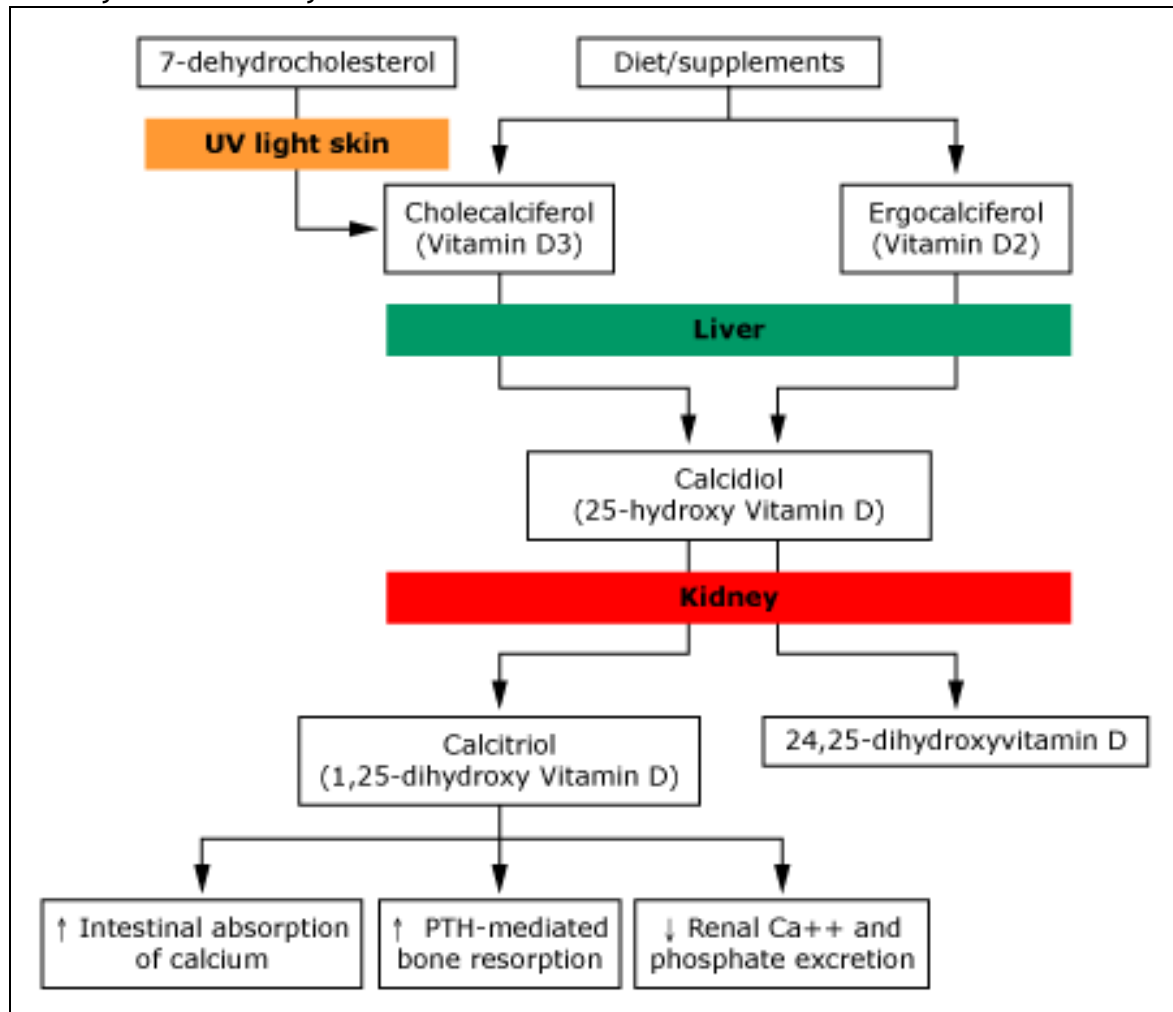
The importance of calcitriol in mineral metabolism is illustrated by the findings that can occur in hypervitaminosis D (hypercalcemia) and vitamin D deficiency (hypocalcemia, hypophosphatemia, and rickets or osteomalacia).

Other actions –

Calcitriol has other important actions, including regulation of hematopoietic cell and probably muscle cell function. Its immunomodulatory activity may explain why calcitriol can also be synthesized by macrophages and why increased calcitriol levels and hypercalcemia can be seen in patients with granulomatous diseases such as sarcoidosis and tuberculosis.

GRAPHICS

Pathways of vitamin D synthesis



Metabolic activation of vitamin D to calcitriol and its effects on calcium and phosphate homeostasis. The result is an increase in the serum calcium and phosphate concentrations.

Parathyroid and mineral metabolism after renal transplantation

INTRODUCTION —

Chronic kidney disease is associated with a cascade of events that adversely affect mineral metabolism and lead to renal osteodystrophy. Included in this group are initial phosphate retention, secondary hyperparathyroidism, decreased synthesis of calcitriol, and the accumulation of β 2-microglobulin and/or aluminum.

Successful renal transplantation, by normalizing urinary phosphate and β 2-microglobulin excretion and renal calcitriol production, reverses many of these abnormalities in mineral and bone metabolism, including:

- A fall in the plasma phosphate concentration to normal
- A reduction in plasma PTH levels
- A decrease in plasma alkaline phosphatase levels, indicative of less bone resorption
- Mobilization of soft tissue calcifications, as correction of hyperphosphatemia markedly lowers the calcium-phosphate product
- Improvement in aluminum bone disease
- Prevention of progression of amyloid osteodystrophy

However, the degree of improvement is frequently incomplete. The primary abnormalities that can persist after transplantation are hyperparathyroidism, aluminum and beta2-microglobulin accumulation, and diabetic bone disease. In addition, osteopenia and osteonecrosis are an important cause of long-term morbidity in transplant recipients.

Parathyroid and mineral metabolism after renal transplantation will be reviewed here. The related issue of osteoporosis after solid organ transplantation in general is discussed separately.

PERSISTENT HYPERPARATHYROIDISM AND HYPERCALCEMIA —

Persistent hyperparathyroidism can be observed after renal transplantation. Some have reported that the incidence is approximately 30 to 50 percent. The development of hypercalcemia correlates with the duration of dialysis and parathyroid gland size, and appears to be secondary to hyperplasia of the parathyroid glands [8] . The degree of parathyroid hyperplasia can be so great in this setting that, although the parathyroid glands involute after transplantation, this process takes a few months (if mild) to several years to reach completion.

An additional factor that can contribute to persistent hyperparathyroidism is nodular transformation to monoclonal growth, which is more likely to occur in areas of reduced vitamin D receptor density. In this setting, the polyclonal glands would gradually regress, resulting in a discrete parathyroid adenoma.

In addition to hyperparathyroidism, other factors can also contribute to an elevation in the plasma calcium concentration:

- Resorption of soft tissue calcium phosphate deposits, which is often associated with persistent hyperphosphatemia (see below).
- Normalization of calcitriol production, which both increases the PTH effect on bone and directly enhances intestinal calcium absorption).

- Enhanced tubular calcium resorption.
- To a lesser degree, a rise in the plasma albumin concentration (due to better nutrition). This will raise the total plasma calcium concentration via increased binding, but will have no effect on the physiologically important free or ionized calcium concentration.

In those patients who develop hypercalcemia, the plasma calcium concentration frequently begins to rise in the first 10 days after transplantation; however, this response can be delayed for six months or more. In some cases, acute severe hypercalcemia (plasma calcium concentration above 12.5 mg/dL [3.1 mmol/L]) occurs soon after transplantation, and can cause acute allograft dysfunction and rarely calciphylaxis in which vascular calcification can lead to local ischemic necrosis.

These patients typically have preexisting severe secondary hyperparathyroidism. Fortunately, this form of marked hypercalcemia is less frequent at the present time, due to improved management of phosphate and vitamin D balance in patients with chronic renal failure and those on dialysis.

Treatment —

Patients with persistent hyperparathyroidism are generally asymptomatic and the hypercalcemia usually resolves spontaneously over a period of six months to as long as two to three years. As a result, conservative therapy with oral phosphate supplementation (as necessary) is usually sufficient until plasma PTH levels are low enough to normalize phosphate and calcium balance.

There are two major indications for parathyroidectomy in these patients: severe symptomatic hypercalcemia, usually occurring in the early posttransplant period; and persistent, marked hypercalcemia. There are, however, complications that can result from parathyroid surgery, including hypocalcemia (that may be refractory to usual therapy) and low-turnover or adynamic bone disease.

In dialysis patients, an alternative approach to reducing PTH secretion while minimizing hypercalcemia is the administration of the calcimimetic cinacalcet.

By comparison, the safety and efficacy of cinacalcet in stable renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism is unclear. In the few studies that have evaluated this issue, cinacalcet significantly lowered PTH levels in some reports, while all studies found that serum calcium concentration normalized. The agent was reportedly well-tolerated, although gastrointestinal intolerance has been observed.

However, these preliminary reports have several limitations, including the lack of controls, small number of patients, and short period of study. Prospective controlled studies in a large number of patients are therefore required to better understand the efficacy and adverse effects of cinacalcet in renal transplant recipients.

ALUMINUM TOXICITY —

Renal transplantation quickly reverses factors leading to aluminum accumulation. Osteomalacia is the type of renal osteodystrophy most often caused by aluminum excess; however, with the reduced use of aluminum, its prevalence has markedly decreased. (See "Aluminum toxicity in end-stage renal disease").

HYPOPHOSPHATEMIA —

Persistent hypophosphatemia is primarily induced by phosphate wasting in the urine due both to hyperparathyroidism and to PTH-independent pathways. One such pathway appears to be increased FGF-23 (eg, fibroblast growth factor-23) levels, which can accumulate in chronic renal failure. Markedly elevated FGF-23 levels may result in phosphaturia post-transplant.

Plasma phosphate levels below 1.0 to 1.5 mg/dL (0.32 to 0.48 mmol/L) can cause muscle weakness and possibly osteomalacia (although the latter has not been a consistent finding).

Treatment —

Treatment generally consists of phosphate supplementation. One important exception is the patient with significant persistent hyperparathyroidism as detected by elevated plasma intact PTH levels. In this setting, the

administration of phosphate can exacerbate the hyperparathyroidism (particularly in patients who are not hypercalcemic), in part by complexing with calcium and lowering intestinal calcium absorption.

Dipyridamole enhances renal tubular phosphate reabsorption in animals and humans. In a preliminary study, the administration of dipyridamole successfully elevated serum phosphate levels in hypophosphatemic renal transplant recipients after three weeks of therapy (1.94 to 2.73 mg/dL).

DIALYSIS-RELATED AMYLOIDOSIS —

Dialysis-related amyloidosis is primarily induced by β_2 -microglobulin deposition as amyloid fibrils. The articular symptoms associated with disorder rapidly improve after renal transplantation. New cystic lesions are unusual, but resolution of existing cysts is rare.

POSTTRANSPLANT BONE DISEASE —

Osteopenia and osteonecrosis (avascular necrosis), the two major osseous complications of renal transplantation, cause important long-term morbidity in renal transplant recipients. Multiple factors appear to contribute to these disorders, including persistent uremia-induced abnormalities in calcium homeostasis and acquired defects in mineral metabolism induced by immunosuppressive medications. This has also been associated with both high and low serum PTH levels.

Osteopenia — Prospective studies have demonstrated that bone loss occurs early and rapidly following transplantation of the kidney and other organs. The loss is principally due to a reduction in trabecular bone disease, although cortical bone may also be affected.

One report, for example, evaluated bone mineral density and bone histology in 20 living related donor renal transplant recipients treated with azathioprine, cyclosporine and low dose prednisone. These patients lost 6.8 percent of their initial bone mass during the first six months and developed a low-turnover bone disorder resembling that induced by glucocorticoids. By 18 months, bone loss had decreased 9.0 percent from baseline and 60 percent of the patients had bone marrow density below the fracture threshold. Similar findings were noted in a prospective evaluation of predominantly deceased donor renal transplant recipients: bone loss occurred at the rate of 1.6 percent per month during the first five months following transplantation.

After this early period, bone loss continues in most patients although at a slower rate. One longitudinal study, for example, performed repeat bone density measurements in 70 renal transplant recipients with a mean time of 8.1 years after transplantation. The mean rate of bone loss was 1.7 percent per year.

The development of osteopenia places the patient at increased risk for pathologic fractures. Data suggests that the location of the fractures may be either peripheral or central, with some evidence suggesting a higher incidence at peripheral locations (such as hands, ankles, and feet).

Pathogenesis — Posttransplant bone loss involves both preexisting risk factors (such as hyperparathyroidism) and the adverse effects of immunosuppressive therapy. Glucocorticoid-induced suppression of bone formation is the most important factor in the genesis of early and long-term bone loss.

Steroids are directly toxic to osteoblasts and lead to increased osteoclast activity. They also have other effects that promote calcium loss and the development of osteopenia. These include decreased calcium absorption in the gut, reduced gonadal hormone production, diminished insulin-like growth factor-1 production, decreased sensitivity to PTH, increased in receptor activator of NFkappa beta ligand (RANKL), increased osteoclastogenesis.

The effects of preexisting hyperparathyroidism on the rate of bone loss has not been clarified, but could contribute to the excessive loss of cancellous bone. On the other hand, the resolution of hyperparathyroidism following transplantation, may result in increased cortical bone density.

Cyclosporine also may contribute to bone loss, especially in long-term survivors and in subjects treated only with cyclosporine. Clinically, although cyclosporine has been associated with bone loss, cyclosporine utilized in a corticosteroid-free regimen was not associated with significant bone loss.

Tacrolimus, another calcineurin inhibitor, also causes osteopenia in rats. Limited data is available concerning the clinical effect of tacrolimus on bone, with one study showing no difference in bone loss with cyclosporine versus tacrolimus. Some limited evidence suggests that the ability to possibly use decreased amounts of corticosteroids

with tacrolimus, versus that administered with cyclosporine, may result in increased bone mineral density among treated patients.

Prevention — Different therapies have been evaluated to prevent bone loss in the renal transplant recipient. The major agents that have been assessed are vitamin D metabolites, antiresorptive agents, and calcitonin. Corticosteroid withdrawal is another strategy. This is discussed in detail separately.

There is a relative paucity of data concerning the effectiveness of prophylactic therapy using vitamin D metabolites. In one study, 111 renal transplant recipients were randomly assigned to either no treatment or active therapy with vitamin D (0.25 µg/day) plus calcium (1000 mg/day). Patients were evaluated at zero, one, three, and six months after transplant using laboratory parameters and densitometry. During the first three months, a significant decrease in bone mineral density was observed in both groups. However, between the third and sixth months, the active therapy group had a slight recovery of bone loss, while the no treatment group exhibited continued decreases in bone density (total bone loss at six months of 2.6 and 5.0 percent for active and no treatment, respectively). Another study, however, found that the addition of vitamin D to calcium provided no significant additional benefit than calcium alone.

By comparison, there is consistent evidence that antiresorptive agents effectively prevent and/or treat bone loss in this setting. This was best shown in a 2006 meta-analysis that evaluated five studies that involved 180 patients. Bisphosphonates reduced bone mineral density declines at the lumbar spine (0.06 g/cm², 95% CI 0.05 to 0.08 g/cm²) and at the femoral neck (0.05 g/cm², 95% CI 0.00 to 0.11 g/cm²) within 6 to 12 months post-transplantation.

Despite these benefits, it is unclear whether antiresorptive therapy reduces the number of fractures since the pathogenesis of bone disease in solid organ recipients differs from that in patients with typical osteoporosis. As previously mentioned, most fractures in transplant patients occur in the appendicular skeleton (particularly the feet and ankles), while the axial skeleton and trabecular bone sites are most commonly involved in individuals with typical osteoporosis.

Furthermore, since renal transplant recipients also suffer from an adynamic or low turnover bone lesion, the addition of agents that suppress bone remodeling may not improve the mechanical integrity of bone. This was shown in a study of 72 new renal transplant recipients who were randomly assigned to either pamidronate with vitamin D plus calcium or only vitamin D plus calcium. At six months, adynamic bone disease was observed in all patients receiving pamidronate compared to 50 percent in the control group. Thus, in addition to decreasing bone resorption, stimulation of bone formation is also desirable. However, medications to achieve this goal are not currently available.

A 2005 systematic review of randomized control trials was performed to better understand the efficacy of different interventions to help prevent bone disease in kidney transplant recipients. Twenty three eligible trials with 1209 patients were studied. Agents commonly studied were bisphosphonates, vitamin D analogues, with or without calcium, and calcitonin. The following results were reported:

- No reduction in risk for fracture was reported in any study.
- Compared with no treatment, improvements in bone mineral density at the lumbar spine were observed with bisphosphonates, vitamin D analogues, and calcitonin.
- Improvements in bone mineral density at the femoral neck were observed with bisphosphonates and vitamin D analogues versus no treatment. By comparison, one study found no relative benefit with calcitonin.

Somewhat similar findings as the 2005 systematic review were reported in a prospective study of 60 renal transplant recipients who were randomly assigned to alfacalcidol, calcitonin, alendronate, or a control group, with all patients also receiving oral calcium carbonate. At 12 months post-transplant, bone mineral density at the lumbar spine, femoral neck, and forearm had increased to a similar degree with all three agents, while it had decreased in the control group. These agents were well tolerated, although transient hypocalcemia was noted with alendronate and calcitonin.

Monitoring and assessment of risk — It is important to monitor bone mineral density in the renal transplant recipient. We suggest an initial assessment of the hip and spine prior to transplantation and at three months following transplantation using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).

Those subjects displaying rapid bone loss and/or a low initial bone density should be considered for treatment. In addition, other risk factors for future bone loss may influence therapeutic decisions, including:

- Low testosterone levels in males (which may be induced by glucocorticoids)
- Genetic predisposition — white race, small body habitus, positive family history
- Lifestyle factors, such as smoking and lack of exercise
- Impaired nutrition due, for example, to low dietary calcium intake or excess alcohol ingestion
- The degree of hyperparathyroidism and presence of diabetes mellitus
- Receiving a kidney/pancreas transplant

The K/DOQI guidelines has published guidelines concerning the evaluation and management of bone disease in renal transplant recipients. These include the following:

- DEXA scans should be obtained at time of transplant and one year and two years post-transplant
- If BMD t-score is equal to or less than -2 at the time of the transplant, or at subsequent evaluations, consideration should be given to therapy with bisphosphonates

The K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in CKD, as well as other K/DOQI guidelines, can be accessed through the National Kidney Foundation's web site at www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm.

Recommendations concerning prevention and treatment —

Despite the lack of clear evidence as to the optimal approach to the management of posttransplant bone disease, we recommend that the following regimen be considered in all patients.

- An effort should be made to find the lowest prednisone dose compatible with graft survival. However, significant osteopenia has been observed with prednisone doses as low as 7.5 to 10 mg/day.
- Calcium supplementation (1000 mg per day) should be considered in nonhypercalcemic patients, since glucocorticoid therapy reduces intestinal calcium absorption.
- The administration of vitamin D analogs (such as calcitriol) can further improve calcium absorption but at a significant risk of hypercalcemia and hypercalciuria, both of which may have adverse effects on renal function.
- If bone loss is severe and/or rapid, and/or the patient has diabetes mellitus or has received a kidney/pancreas transplant, consideration should be given to the administration of antiresorptive agents, such as the bisphosphonates (eg, pamidronate) or calcitonin, especially during the first six

months after transplantation. Additional studies are needed before routine use of these agents can be recommended.

- Because of possible safety and tolerance issues, we treat only high-risk patients with calcitonin, 100 U subcutaneously daily for the first month then every other day for the first six months. Nasal calcitonin may provide a more acceptable alternative.
- **Osteonecrosis** — Osteonecrosis (avascular or ischemic necrosis) is probably the most debilitating of the musculoskeletal complications following transplantation. It is characterized by the noninfectious death of marrow cells and associated trabeculae and osteocytes. The weight bearing long bones are most often affected, particularly the femoral head. Osteonecrosis is usually multifocal with 50 to 70 percent of patients having more than one joint involved.

Previous studies suggested an incidence of approximately 15 percent within three years; however, the risk has decreased over the last several decades. In a historic cohort study of over 40,000 renal transplant recipients, the incidence of hospitalization due to osteonecrosis was 7 episodes/1000 person-years.

The pathogenesis of osteonecrosis is incompletely understood, but glucocorticoids are thought to play a central role. Increased intramarrow pressure, adipocyte hyperplasia, fat embolism, and microfractures leading to compromised vascular supply all may be involved in this disorder. It is unclear whether osteopenia and preexisting hyperparathyroidism are independent risk factors. In addition, the role of cyclosporine is also unclear, with some but not all studies showing an increased incidence with this agent.

The diagnosis of osteonecrosis is made on clinical grounds with radiographic confirmation. The most sensitive radiologic technique is magnetic resonance imaging (MRI) which shows a dark segment in the femoral head with a peripheral high intensity rim on T1 weighted images. MRI scanning should therefore be performed in any patient renal transplant recipient with persistent knee, shoulder, or hip pain. The plain radiograph is the least sensitive screening method, whereas bone scanning has an intermediate sensitivity.

The treatment of osteonecrosis is surgical as there is no proven medical therapy. Although steroids are pathogenetically important, reduction of the steroid dose has little therapeutic effect once osteonecrosis has developed. Many affected patients will eventually require joint replacement, although, vascularized bone grafts and core decompression show some promise when used in the early stages of the disease process.

Bone pain and cyclosporine — In addition to osteopenia and osteonecrosis, a different bone pain syndrome has been described that occurs in patients receiving cyclosporine (and perhaps tacrolimus) and that is often temporally related to increased plasma cyclosporine levels. The mechanism by which this occurs and its possible relation to the development of osteonecrosis are not clear, but intraosseous vasoconstriction and hypertension may play a role. There are characteristic magnetic resonance imaging findings, which are consistent with edema/subclinical trauma. Calcium channel blockers (such as sustained release nifedipine, 30 to 60 mg before bedtime) appear to completely relieve the symptoms in most patients.

Hypocalcémies du nourrisson et de l'enfant

L'hypocalcémie se définit biologiquement par une baisse du calcium total plasmatique au-dessous de 85 mg/litre chez le nourrisson et de 80 mg/litre chez le nouveau-né (calcémie ≤ 2 mmol pour mille).

Nous étudierons successivement :

- Les hypocalcémies néonatales
- Les hypocalcémies du nourrisson
- Les hypocalcémies du grand enfant
- Le mode de traitement

1 LES HYPOCALCEMIES NEONATALES

La symptomatologie clinique des hypocalcémies du nouveau-né est trompeuse et très variée. Ce polymorphisme explique les difficultés de diagnostic. Les différents signes doivent donc être bien connus et recherchés, leur association est fréquente.

1.1 Etude clinique

1.1.1 Les signes neurologiques sont au premier plan :

1 - L'hyperexcitabilité généralisée est caractérisée par un tremblement plus ou moins important, des trémulations fines, spontanées ou provoquées, intéressant les membres, la face, le menton, durant quelques secondes ; elles s'accompagnent de cris et d'une agitation importante. Le signe de Moro est particulièrement net.

2 - Les troubles du tonus sont représentés par l'hypertonie du tronc, de la nuque, avec rejet de la tête en arrière, et des membres. Elle peut être observée à l'inspection ou à l'examen ; dans d'autres cas, c'est une hypotonie qui est notée.

3 - Les convulsions sont fréquentes et peuvent revêtir tous les types (tonico-cloniques, généralisées, héli-convulsions ou état de mal).

4 - Tension de la fontanelle

1.1.2 Les signes respiratoires sont fréquents :

- gêne respiratoire avec cyanose,
- polypnée superficielle avec ou sans cyanose,
- accès de tachypnée avec respiration superficielle, véritable "flutter thoracique" entrecoupés par des pauses responsables parfois d'apnée avec cyanose,
- tableau de troubles respiratoires graves.

1.1.3 Les signes cardio-vasculaires :

- soit simple tachycardie pouvant atteindre 200 pulsations/minute, accompagnée de cyanose et s'accompagnant d'une cardiomégalie,
- soit des cas de mort subite souvent décrits.

1.1.4 Les signes digestifs :

- les vomissements sont fréquents et précoces, parfois précédés d'un refus de boire.

1.1.5 Autres signes :

- des oedèmes transitoires.

1.1.6 Les signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire

seront recherchés mais se révéleront souvent négatifs (pas de signes de Chvostek, ni de Lust, etc...).

1.2 Biologie

- La calcémie est abaissée à des taux inférieurs à 80 mg/litre soit < 2 mmol (taux physiologique des deux premiers jours de la vie). Des taux très bas (autour de 55 mg/litre, 48,5 mg/litre) peuvent être rencontrés.
- La phosphorémie est soit normale, soit augmentée et, dans ce cas, doit évoquer l'hypoparathyroïdie chronique si les valeurs sont constamment élevées.

1.3 Signes électriques

- les données de l'électroencéphalogramme sont variables et non spécifiques,
- l'électromyogramme peu réalisable à cet âge est presque toujours négatif,
- l'électrocardiogramme apporte des renseignements utiles au diagnostic : on note une tachycardie sinusale avec **allongement des QT** et une **onde T pointue et symétrique**. Le calcul de l'espace QT devra tenir compte de la fréquence cardiaque (pour un pouls à 120 par minute, l'espace QT normal est égal à 0,40 s). Il est bon de mesurer le rapport (aR aT/RR) qui se révèle supérieur à 0,42.

1.4 Diagnostic

Le diagnostic d'hypocalcémie suspecté par l'ensemble des signes cliniques doit être confirmé par le dosage de la calcémie.

Ces symptômes anormaux peuvent faire discuter une hypoglycémie néonatale, une méningite ou une hémorragie méningée.

1.5 Etiologie

Le nouveau-né qui ne reçoit aucun apport alimentaire présente une hypocalcémie physiologique. La calcémie s'abaisse les premiers jours pour se normaliser en une semaine environ.

1.5.1 Facteurs aggravant et favorisant des hypocalcémies néonatales

On retrouve dans 80% des cas, les facteurs suivants :

- prématurité, hypotrophie, gémellarité,
- grossesses pathologiques (toxémie gravidique, placenta praevia),
- nouveau-né de mère diabétique (la prescription de calcium est systématique),
- difficultés d'accouchement :
 - travail anormalement prolongé,
 - traumatisme obstétrical,
 - césarienne.

- la transfusion d'échange : en apportant de grandes quantités de citrate, réduit le taux de calcium ionisé, d'où l'obligation d'injecter du gluconate de calcium pendant l'opération.

1.5.2 Causes des hypocalcémies néonatales

1.5.2.1 L'hypoparathyroïdie transitoire du nouveau-né (Balsan)

Il existerait un excès de phosphore endogène ou exogène qui, associé à une diminution de la capacité d'épuration rénale entraînerait une hyperphosphatémie. Cette hyperphosphatémie en l'absence de réponse parathyroïdienne adéquate provoque l'hypocalcémie. Ces phénomènes prendraient toute leur importance chez les nouveau-nés nourris au lait de vache après accouchements dystociques. La conséquence pratique est d'apporter un apport calorique très précoce et pauvre en phosphore.

1.5.2.2 La tétanie hypomagnésémique

Une hypomagnésémie transitoire ou durable entraîne le même cortège de signes que les hypocalcémies néonatales. L'hypomagnésémie peut être associée à l'hypocalcémie. Le diagnostic en est difficile et repose sur le dosage du magnésium

sérique et globulaire. Les chiffres normaux du nouveau-né sain sont de 19 mg/l (en moyenne) pour le magnésium sérique et de 56 mg/l pour le magnésium globulaire.

1.5.2.3 L'agénésie des parathyroïdes, les hémorragies des parathyroïdes, l'hypoparathyroïdie chronique peuvent être exceptionnellement envisagées.

L'évolution sous traitement est, en général, favorable.

Traitement préventif : La carence maternelle en Vit. D est un facteur favorisant de l'hypocalcémie néonatale. L'administration de Vit. D à la mère (100.000 U durant le troisième trimestre), est recommandable en particulier si la grossesse se déroule durant les mois d'hiver.

Le traitement consiste en injection I.V. immédiate de soluté de gluconate de Calcium et un contrôle régulier de la calcémie.

2 LES HYPOCALCEMIES DU NOURRISSON

Dominée à cet âge par l'origine rachitique, l'hypocalcémie va se traduire surtout par des manifestations paroxystiques très fréquentes et banales : les crises convulsives.

- Les crises convulsives

Elles constituent le meilleur signe d'alerte. Présentes dans la moitié des cas d'hypocalcémies, les convulsions par hypocalcémie représentent environ 1/3 des convulsions du nourrisson neurologiquement normal. Les crises généralisées ou localisées associent les phases toniques puis cloniques. L'examen neurologique peut initialement montrer un déficit moteur post-crise, mais il se normalise ultérieurement. L'intervalle de temps entre les crises peut être variable.

- Les crises de tétanie

Elles sont rares, en particulier l'aspect "en main d'accoucheur" (le pouce se loge dans la gouttière formée par les autres doigts). Le laryngospasme est plus fréquent, caractérisé par une apnée brutale, pâleur livide ; il est parfois provoqué par des pleurs et des cris. La mort subite par ictus laryngée est toujours à craindre (2% des cas de Paupe).

- Les manifestations respiratoires

Il s'agit d'accès paroxystiques de tachypnée superficielle avec cyanose, tachycardie, stridor et reprise respiratoire bruyante.

- Les signes atypiques

On devra rechercher :

- un bombement de la fontanelle,
- des manifestations hémorragiques variées (purpura, ecchymose),
- une macroglossie.

- Formes latentes

Représentant près d'un quart des cas selon Paupe, l'hypocalcémie est totalement latente, sans aucune traduction clinique.

2.1 Diagnostic positif

Orienté par la symptomatologie fonctionnelle ci-dessus, il reposera sur les arguments cliniques, biologiques et électriques.

2.1.1 L'examen clinique recherchera les manifestations d'hyperexcitabilité neuromusculaire.

Le signe de Chvostek : recherché en percutant un point situé à mi-distance du lobule de l'oreille et de la commissure labiale, consiste en une contraction en éclair

du releveur de la lèvre supérieure. La contraction peut diffuser au releveur de l'aile du nez et à l'orbiculaire des paupières ou même de l'hémiface.

Trois signes analogues doivent être recherchés :

1. le signe de Weiss par percussion de l'angle externe de l'orbite permet d'obtenir une contraction très nette de l'orbiculaire,
2. le signe d'Escherich par percussion de la commissure labiale, on obtient une contraction très nette de l'orbiculaire,
3. le signe de Lust : flexion dorsale et relèvement du pied en abduction par percussion du col du péroné. C'est un signe de grande valeur.

Le signe de Trousseau a peu de valeur chez le nourrisson ; il consiste à provoquer un spasme tétanique à l'extrémité d'un membre en réalisant une ischémie transitoire par la pose d'un garrot pendant 5 à 10 minutes à l'avant bras. La main se met en gouttière recevant le pouce (main d'accoucheur) ou ce qui est plus fréquent chez le nourrisson, on obtient une fermeture du poing. Inconstant chez le nourrisson, il est de plus positif chez 6 % des sujets normaux.

Le reste de l'examen clinique devra rechercher les signes de rachitisme à leur tout début ou à un stade avancé (hypotonie, chapelet costal, bourrelets épiphysaires, déformation du thorax et des membres).

2.1.2 Signes biologiques

La certitude du diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hypocalcémie avec des valeurs inférieures à 2 mmoles (ou 80 mg pou mille). La phosphorémie est soit normale, soit diminuée. Les phosphatases alcalines sont augmentées s'il existe un rachitisme. La calciurie est soit normale, soit diminuée. La phosphaturie est diminuée.

2.1.3 Signes électriques

2.1.3.1 L'électromyogramme

Peut révéler l'existence d'une hyperactivité myoélectrique sous la forme de doublets, de triplets ou de multiplets dont l'apparition est facilitée par la pose d'un garrot et par l'hyperventilation. Il s'agit donc d'un examen paraclinique fidèle et sûr.

2.1.3.2 L'électrocardiogramme

Examen simple et fidèle, il apporte des modifications très évocatrices qui portent sur la repolarisation ventriculaire.

- l'onde T prend un aspect, pointu, symétrique,
- l'allongement du QT se fait aux dépens du segment ST. QRS et T conservent une largeur normale. On admet que QT est allongé lorsque l'espace qui va du sommet de R au sommet de T est supérieur à 50 % de R.R. Le calcul se fait dans la dérivation où QT est le plus long en D2. L'ECG quotidien est donc un examen de surveillance et un excellent test évolutif.

2.1.3.3 L'électroencéphalogramme

Montre dans un quart à un tiers des cas des anomalies non spécifiques à type de dysrythmie lente ou d'altérations épileptiques (pointes ou pointes-ondes). La découverte d'altérations épileptiques pose évidemment un difficile problème de diagnostic différentiel qui ne pourra être tranché qu'après la correction de l'hypocalcémie et la disparition de ces signes électriques de comitialité sous

traitement vitamino-calcique. Le problème du pronostic à long terme est encore plus difficile à porter.

2.2 Diagnostic étiologique

Parmi les facteurs étiologiques, il faut noter une notion de terrain, le facteur racial (noirs, nord africains), la prédominance du sexe masculin, le rôle évident de l'absence d'ensoleillement.

L'hypocalcémie peut être due :

- à un défaut d'absorption lié à une avitaminose D,
- à un défaut d'apport (prématuré, faible poids de naissance),
- très rarement, à un excès d'élimination.

2.2.1 Avitaminose D avec rachitisme (cf. cours rachitisme)

L'hypocalcémie du nourrisson est dans un peu plus d'un cas sur deux d'origine rachitique. L'hypocalcémie peut survenir à tous les stades de l'évolution du rachitisme, quelle que soit l'intensité de celui-ci.

L'hypocalcémie est due à l'avitaminose D qui diminue l'absorption intestinale du calcium. La carence en calcium entraîne une hyperactivité parathyroïdienne, mais en l'absence de vitamine D, la parathormone ne peut plus libérer le calcium de l'os. Elle a donc perdu son pouvoir hypercalcémiant.

L'hypocalcémie peut d'ailleurs survenir en début de traitement par la vitamine D.

2.2.2 Avitaminose D sans rachitisme

Représentant l'autre moitié des cas d'hypocalcémies, cette étiologie est curable dans tous les cas par la vitamine D. Il s'agit d'une avitaminose D à son tout début, sans signe osseux radiologique, survenant durant le premier trimestre de vie.

2.2.3 Autres étiologies

- Hypocalcémie survenant au cours de diarrhées chroniques d'étiologies variées (maladies coeliaque, mucoviscidose), d'insuffisance rénale, de rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel.
- L'hypoparathyroïdie familiale à transmission récessive liée au sexe, touchant les garçons, associant aux signes de tétanie un retard mental et une cataracte profonde.
- L'hypoparathyroïdie transitoire idiopathique du nourrisson (Balsan) réalise un tableau d'hypocalcémie où prédominent les signes neurologiques. L'évolution est toujours favorable.

2.3 Evolution et pronostic

Le pronostic immédiat dominé par le risque de mort subite (par accident respiratoire ou cardiaque) impose un traitement rapide de l'hypocalcémie et de sa cause majeure : l'avitaminose D ; injection I.V. de gluconate de calcium vitamine D.

Le pronostic ultérieur est en général favorable. En cas de phénomènes convulsifs prolongés, des séquelles neurologiques ont été décrites (hémiplégies, retard psychomoteur, épilepsie). Il est d'ailleurs toujours très délicat de rattacher avec certitude une épilepsie à l'hypocalcémie des premiers mois.

Néanmoins, la survenue d'une spasmophilie ultérieure chez le grand enfant et l'adulte peut être en rapport avec une hypocalcémie du premier âge.

3 LES HYPOCALCEMIES DU GRAND ENFANT

3.1 Etude clinique

La symptomatologie est dominée à cet âge par la tétanie, les convulsions et les troubles psychiques.

3.1.1 La tétanie

La tétanie est un groupement de symptômes sensitifs et moteurs à prédominance distale, à expression progressive centripète, survenant au cours d'accès répétés et transitoires (Royer).

Elle débute par des troubles sensitifs : picotements, fourmillements, puis sensation de tension profonde avec engourdissement et déficit variable des sensibilités superficielles et profondes.

Les troubles moteurs succèdent : fasciculations, raideurs gênant le mouvement des doigts et des membres, contractions douloureuses analogues à des crampes aboutissant à de véritables spasmes (main d'accoucheur, spasme carpopédal). Ces spasmes peuvent atteindre tous les muscles, le larynx ; ils peuvent entraîner la chute du sujet sans perte de connaissance.

Enfin, élément important de sémiologie, ces signes peuvent être isolés, groupés ou encore atténués.

3.1.2 Les convulsions

Elles peuvent prendre tous les types, localisées ou généralisées, survenir dans n'importe quelle circonstance, si bien qu'il est difficile de les distinguer des crises comitiales.

Elles sont d'autant plus fréquentes que le sujet est jeune.

3.1.3 Les troubles psychiques

Ils constituent la toile de fond tellement ils sont constants et fréquents, surtout dans le sexe féminin : accès dépressifs, anxiété, obsessions, terreurs nocturnes, tendance hystérique, voire même état psychotique. Tout le problème consiste à y penser et à pouvoir les rattacher à l'hypocalcémie.

3.2 Examen clinique

Il recherchera les signes de tétanie latente :

- le **signe de Chvostek** (avec épreuve hyperpnée de 3 minutes : ce signe est positif chez 8 à 10% des sujets normaux).

- le **signe de Lust**, la manoeuvre de Trousseau.

Chez le grand enfant, le test d'hyperpnée est réalisable : 60 respirations par minute pendant 75 secondes.

3.3 Diagnostic positif

Il reposera sur les signes biologiques et électriques (E.C.G., E.E.G et E.M.G) que nous ne détaillerons pas de nouveau.

3.4 Diagnostic différentiel

Il faut éliminer :

- L'épilepsie de l'enfant devant les crises de tétanie et les crises convulsives.
- Les troubles neuro-psychiques qui feront discuter une hystérie, un pithiatisme.

3.5 Diagnostic étiologique

Les Hypoparathyroïdies

3.5.1 Cliniquement les signes cardinaux sont :

- la tétanie,
- le spasme laryngé,
- l'épilepsie localisée ou généralisée,
- les troubles psychiques,
- les signes cutanés :
 - peau sèche, rugueuse, squameuse,
 - eczéma rebelle, alopecie,

- ongles atrophiques, cassants,
 - mauvais état dentaire,
 - moniliase cutanée et digestive
- les signes osseux :
- ostéocondensation avec corticales épaisses et bandes métaphysaires, rarement une ostéopénie.
- les signes oculaires :
- cataracte en général postérieure avec calcification de la cornée,
- les signes neurologiques :
- épisodes d'hypertension intra crânienne avec céphalée et oedème au fond d'oeil,
 - mouvements anormaux.

3.5.2 Biologiquement il existe :

- une hypocalcémie notable (60 à 70 mg/l)
- une hyperphosphatémie (60 à 70 mg/l).

Actuellement :

- valeur du dosage de la PTH,
- épreuve d'injection de PTH avec dosage de l'AMP cyclique urinaire.

3.6 Formes étiologiques des hypoparathyroïdies

- L'hypoparathyroïdie après thyroïdectomie (de 0,3 à 3%)
- L'hypoparathyroïdie idiopathique isolée : se manifestant durant la seconde enfance, due à des hémorragies ou à une agénésie des parathyroïdies. Il existe des formes familiales, soit autosomiques récessives, soit récessives liées au sexe, l'hypothèse d'une maladie auto-immune a également été soulevée.
- Le syndrome hypoparathyroïdie chroniques associé dans 10 % des cas à une maladie d'Addison et une moniliase.

3.6.1 La pseudo-hypoparathyroïdie (ostéodystrophie d'Albright).

Ce syndrome associe une insuffisance parathyroïdienne chronique, un nanisme avec obésité, des dysmorphies (face ronde, brachymétabasie), des calcifications des tissus mous. Cette forme familiale, à transmission dominante s'accompagne d'une hypocalcémie (ostéodystrophie de type I), mais ne comporte parfois aucune perturbation biologique (ostéodystrophie de type II).

L'étiologie serait une insensibilité du tubule rénal à l'hormone parathyroïdienne, ce qui est prouvé par l'épreuve à la PTH.

3.6.2 Les carences en vitamine D

Elles peuvent survenir au cours des troubles d'absorption de la vitamine D : diarrhées d'origines diverses, insuffisance hépatique, cirrhose, carence en magnésium.

3.6.3 Le rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel (R.V.R. de type III de Royer).

Maladie familiale, autosomique récessive, caractérisée par des signes de tétanie, elle donne une hypocalcémie basse avec un taux de phosphore élevé.

Le traitement (fortes doses de vitamine D) normalise la calcémie, la phosphatémie,

les lésions squelettiques et permet une croissance normale si le traitement n'est pas arrêté.

3.6.4 L'insuffisance rénale chronique

3.6.5 Le cancer de la thyroïde avec hypersécrétion de la thyrocalcitonine. En 1970, Machlu en retrouve deux observations dans la littérature mais les radiographies répétées des nouveau-nés et des nourrissons risquent d'en augmenter l'incidence.

3.6.6 Autres étiologies

- intoxication par fluorure de sodium, oxyde de carbone, phénotiazines,
- au cours de transfusions, massives (par apport de grandes quantités de citrate),
- au cours de pancréatite aiguë, des états d'alcalose.

Les hypocalcémies de l'enfant représentent un chapitre important de la pathologie journalière pédiatrique. Il est donc indispensable d'en bien connaître les signes typiques et atypiques. Le traitement prophylactique de l'avitaminose D devrait diminuer son incidence et, par là, toutes les complications des hypocalcémies.

4 TRAITEMENT DES HYPOCALCEMIES

- Les ingestions alimentaires apportent, en général, 600 mg de calcium par 24 heures.
- Les aliments riches en calcium sont essentiellement les produits laitiers (laits et fromages) et certains légumes secs.
- Les médicaments à base de calcium doivent être estimés en calcium-élément :

Exemple :

- le gluconate de Ca comprend 90 mg de Ca pour 1 g,
 - le chlorure de Ca comprend 360 mg de Ca pour 1 g,
 - le carbonate de Ca comprend 400 mg de Ca pour 1 g,
 - le gluconalactate de Ca comprend 500 mg de Ca pour 1 g.
- Par voie veineuse, le seul sel de Ca bien toléré est le gluconate de calcium. Les autres sels de Ca peuvent s'administrer per os.
- Une contre-indication à souligner est la digitalisation. Il est dangereux d'injecter du Ca chez un sujet dont le cœur est imprégné de digitaline.

Vitamine D

Besoins physiologiques 1000 U/24H. Dans certains états pathologiques, les besoins peuvent être augmentés.

Hormone parathyroïdienne

Parathormone à injecter par voie intra-musculaire. Elle provoque une hypercalcémie, une hyperphosphatémie et une hyperphosphaturie. Son usage prolongé entraîne la formation d'anticorps.

Indications et traitements

- **Traitement préventif** par Vit. D administré au dernier trimestre de la grossesse.
- **Hypocalcémie néonatale**
 - traitement d'urgence : calcium par voie veineuse : 50 à 60 mg/kg de Ca, (gluconate de Ca 1g = 93 mg de Ca élément),
 - traitement d'entretien : Ca : 500 mg/24H per os

- vitamine D doses habituelles : 1000 U/24H,
- puis, traitement conventionnel vitamine D.

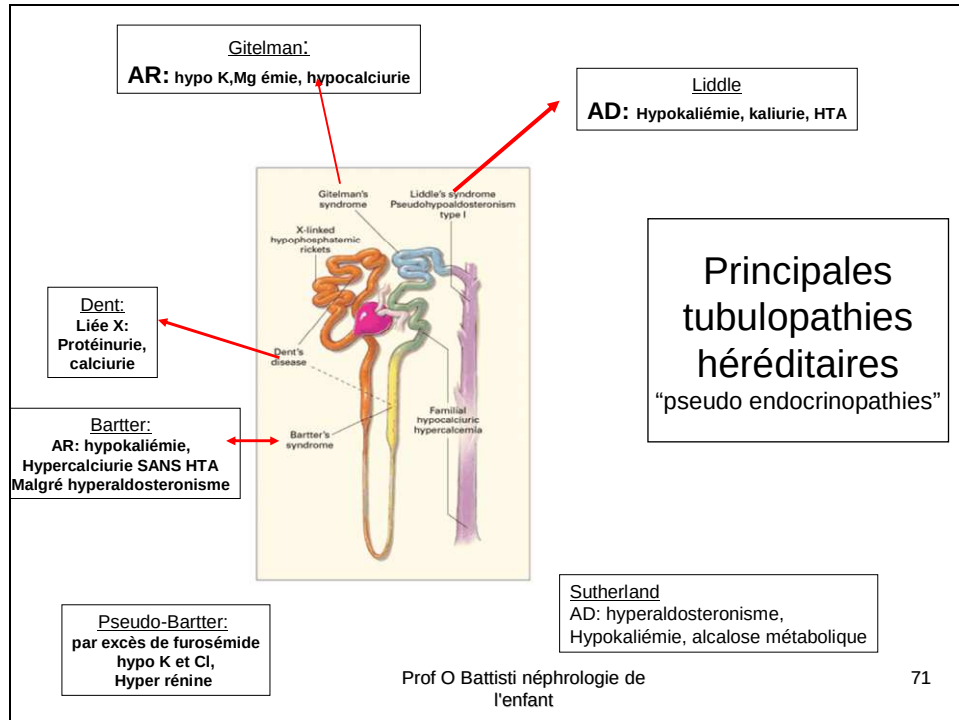
- **Hypocalcémie du rachitisme**

- Traitement d'urgence : perfusion I.V de Ca élément : à 1500 mg/m²/24H => Gluconate de Ca
- Traitement d'entretien : Vitamine D 2000 U/jour, Ca 500 mg/jour per os.

- **Hypoparathyroïdie chronique :**

- Supplémentation calcique 1g/24H,
- Réduction du P alimentaire,
- Vitamine D 20 à 100 000 U/jour.

Les principales tubulopathies héréditaires ou pseudo endocrinopathies



Maladie héréditaire formant un tableau clinique et biologique

Syndrome d'Alport :

- La plus commune des néphrites héréditaires
- Mutation portant sur la synthèse de la chaîne alpha du collagène de type IV, composant de la membrane basale glomérulaire, mais également au niveau de l'oreille interne et de l'oeil (cristallin).
- Lié à l'X ==> hommes malades, femmes peu atteintes.
Si pas d'antécédents familiaux, sans doute néo-mutation spontanée.
- Sclérose glomérulaire progressive
Hématurie asymptomatique ou épisodes d'hématurie macroscopique dès les premières années de vie
- Protéinurie plus tardive.
- Surdité progressive (10-25 ans)
- Déformation du cristallin
- Insuffisance rénale à l'âge adulte chez l'homme (20-40 ans)

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

73

Acidose Tubulaire de de Toni Debré Fanconi.

Dès les premiers mois de vie
Tubulopathie complexe. Néphrite interstitielle.
Fuite urinaire de glucose, acides aminés, phosphore, potassium, calcium, ac urique...
Polyurie, Polydipsie
Retard de croissance
Déshydratation hyponatr miques
Acidose chronique tubulaire
Rachitisme vitamino résistant
Insuffisance rénale progressive dans l'enfance avant la puberté

Prof O Battisti néphrologie de l'enfant

74

Polykystose infantile

(**ARPKD**= autosomal recessive polykystic kidney disease)

Affection autosomiale récessive

Bilatérale

Formes néonatales, néphromégalie

Apparition dans l'enfance ou l'adolescence

Déficit pouvoir de concentration, polyurie. HTA

Insuffisance rénale terminale parfois durant l'adolescence, parfois tardive.

Dilatation kystiques des tubes collecteurs

Dédifférenciation cortico-médullaire

Associée à la fibrose hépatique congénitale:

élargissement fibreux des espaces portes, parfois hépatomégalie majeure, hypertension portale pré-sinusoïdale

Mode de présentation possible par rupture de varices oesophagiennes.

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

75

L'insuffisance rénale chez l'enfant

L'insuffisance rénale aiguë

--> élévation de la créatinine sanguine et
--> réduction de la diurèse (< 0.5 cc/kg/h)

- **Origine pré-rénale**: perfusion insuffisante par insuffisance cardiaque, hypovolhémie.
- **Origine intrarénale**:
 - **vasculaire**: syndrome urémique hémolytique, vascularite sur PAN, LED, embolie, thrombose des veines rénales.
 - **glomérulaire**: glomérulonéphrite aiguë sur Henoch-Scholein, post streptococcique, à IgA, Goodpasture
 - **tubulaire**: ischémique, toxique, obstructive
 - **interstitielle**: pyélonéphrite
- **post-rénale**: obstruction à la diurèse (uropathie, calcul).

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

87

The following were the most common causes of ARF

- Acute tubular necrosis (ATN), (23 percent)
- Hemolytic uremic syndrome (HUS), (21 percent)
- Glomerulonephritis (13 percent)
- Intrinsic renal disease (9 percent), causes not specified
- Postoperative (7 percent)
- Sepsis (6 percent)
- Ischemia/prerenal (4.5 percent)
- Urinary tract obstruction (3 percent)
- Miscellaneous causes (13.8 percent) including metabolic disorders, renal venous thrombosis, hepatorenal syndrome, complication of organ transplantation

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

88

Causes of acute renal failure in newborns

Prerenal 85%

Hypovolemia
 HypotensionHypoxemia
 Heart failure
 Dehydration
 Septicemia
 Hypoalbuminemia
 Perinatal asphyxia/respiratory distress syndrome
 Congenital heart disease/cardiac surgery
 Polycythemia
 Pharmacologic agents

FENa < 1

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

89

Post-renal 11%

Posterior urethral valvesBilateral obstructive uropathyNeurogenicbladder

Intrinsic renal 3%

Acute tubular necrosis
 Corticomedullary necrosis
 Renal venous/arterial thrombosisAcute
 Pyelonephritis
 Hemoglobin/myoglobin
 Disseminated intravascular coagulation
 Isoimmune hemolytic disease with massive hemoglobinuria
 Congenital renal anomalies (renal agenesis, cystic disease/dysplasia,
 polycystic kidney disease, congenital nephrotic syndrome)
 Infections (eg, pyelonephritis)Intrauterine infections (eg, candidiasis,
 toxoplasmosis)
 Toxic nephropathy due to pharmacologic agents

Syndrome hémolytique et urémique

Cause fréquente des insuffisances rénales aiguës du nourrisson.
Après des prodromes, le plus souvent à type de diarrhée et vomissements, s'installe brutalement le tableau clinique caractéristique associant :
-une anémie hémolytique avec hématies fragmentées (schizocytes),
-une insuffisance rénale aiguë d'intensité variable, une thrombopénie.

Des convulsions et une hypertension artérielle se rencontrent dans 20 % des cas et aggravent le pronostic.

L'évolution se fait dans 3/4 des cas vers la guérison.

Des séquelles sont possibles, surtout chez le grand enfant, à type d'hypertension artérielle résiduelle et d'insuffisance rénale chronique.

Le traitement reste essentiellement symptomatique :
lutte précoce contre l'insuffisance rénale aiguë (dialyse péritonéale aiguë) ;
correction de l'hypertension artérielle ; correction prudente de l'anémie.

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

91

Le syndrome hémolytique-urémique

- Traitement actuellement recommandé:
 - Expansion volhémique en IV
 - Correction de l'anémie, de la thrombopénie
 - Correction des troubles électrolytiques
 - Correction de l'hypertension (ICE et iCa++)
 - Administration de plasma frais et échange du plasma
 - Dialyse si: oligurie, rétention des liquides, troubles électrolytiques graves, BUN > 80 mg/dl

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

93

Le syndrome hémolytique-urémique chez l'enfant

- Forme typique: 90% des cas (<- E Coli producteur de la toxine SHIGA, dans un contexte de diarrhée sanglante)
- Forme atypique: 10% des cas (<- causes hétérogènes)
- Pronostic défavorable (10-20% des cas) si:
 - Leucocytose > 20000
 - Anurie > 8j ou oligurie > 15 j
 - Histologie (biopsie): atteinte > 50% des glomérules, microangiopathie artérielle, nécrose corticale
- Follow-up annuel:
 - Protéinurie
 - TA
 - créatininémie

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

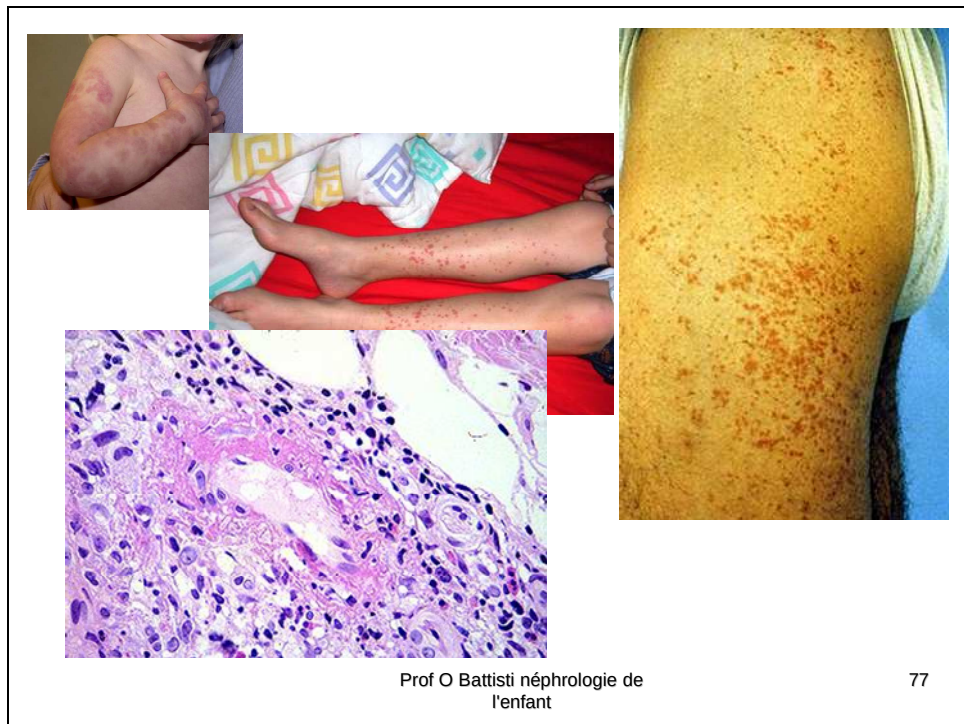
92

La vascularite de Henoch Schonlein

- **Prédisposition et trigger infectieux**
- **Plus fréquent chez le garçon, surtout entre 3 et 10 ans**
- **Formation de complexes IgG-IgA et activation du complément**
- **Éruption purpurique typique dans sa répartition**
- **Atteintes articulaires, avec oedèmes périarticulaires**
- **Douleurs abdominales: hématome, réaction inflammatoire**
- **Possibilité d'atteinte d'autres organes que le rein:**
- **Altération de la fonction rénale de type néphritique**

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

76



77

Lecture complémentaire**CLINICAL PRESENTATION, EVALUATION AND DIAGNOSIS OF ACUTE RENAL FAILURE IN CHILDREN****INTRODUCTION —**

Acute renal failure (ARF) is defined by a rapid decline in glomerular filtration rate, resulting in the disturbance of renal physiological functions including:

Impairment of nitrogenous waste product excretion

Loss of water and electrolyte regulation

Loss of acid-base regulation

ARF is an important contributing factor to the morbidity and mortality of critically ill infants and children.

An overview of ARF in children is presented in this topic review. The prevention and management of ARF in children and the approach to ARF in newborns are presented separately.

PATHOGENESIS AND ETIOLOGY —

The causes of acute renal disease can be related to the renal anatomy most affected by the disorder as follows:

Vascular — Blood from the renal arteries is delivered to the glomeruli.

Glomeruli — Ultrafiltration occurs at the glomeruli forming an ultrafiltrate, which subsequently flows into the renal tubules.

Renal tubule — Reabsorption and secretion of solute and/or water from the ultrafiltrate occurs within the tubules.

Urinary tract — The final tubular fluid, the urine, leaves the kidney, draining sequentially into the renal pelvis, ureter, and bladder, from which it is excreted through the urethra.

Any process that interferes with any of these structures and/or functions can cause renal disease. The causes of ARF can therefore be categorized as prerenal, renal, or postrenal [6].

Prerenal — Prerenal azotemia results from either:

Volume depletion due to bleeding (surgery, trauma, gastrointestinal bleeding), gastrointestinal (vomiting, diarrhea), urinary (diuretics, diabetes insipidus), or cutaneous losses (burns).

Decreased effective arterial pressure and/or effective circulating volume seen in heart failure, shock, or cirrhosis.

Intrinsic renal disorders — Intrinsic renal disease includes disorders that involve the renal vascular, glomerular, and/or tubular/interstitial pathology.

Vascular — Vascular causes of ARF include thrombosis (arterial and venous), hemolytic-uremic syndrome, malignant hypertension, and vasculitis.

Glomerular — The principal glomerular cause of ARF is acute glomerulonephritis, which is commonly postinfectious. ARF can be observed with most of the glomerulonephritides that can occur in childhood.

Tubular and interstitial disease — Acute tubular necrosis (ATN) results from ischemia due to decreased renal perfusion or injury from tubular nephrotoxins. All causes of prerenal azotemia can progress to ATN if renal perfusion is not restored and/or nephrotoxic insults are not withdrawn.

The administration of nephrotoxic agents, including aminoglycosides, amphotericin B, and contrast agents, is a common cause of tubular disease. ARF can also be induced by the release of heme pigments, as with myoglobinuria due to rhabdomyolysis and hemoglobinuria due to intravascular hemolysis.

In children, acute interstitial nephritis most commonly results from a reaction to a drug that is thought to be hypersensitive in nature.

Postrenal — Postrenal ARF is due to bilateral urinary tract obstruction unless there is a solitary kidney. In neonates, urinary tract obstruction, due to posterior urethral valves is the most common cause of postrenal failure. Children with chronic obstructive uropathies are also at significant increased risk of ARF from ischemic and toxic insults.

EPIDEMIOLOGY OF ARF —

Although the overall precise incidence and prevalence of ARF has been difficult to ascertain, a retrospective review from England estimated a yearly incidence for ARF in children as 0.8 per 100,000 population [6] . This incidence is about one-fifth of that found in adults. There are indications that the overall incidence of renal failure in children is rising with increased availability of advanced pediatric medical technology including bone marrow, hepatic, and cardiac transplantation, congenital heart disease surgery, and in the care of the very low birth weight infants .

Causes of ARF — As the prevalence of ARF has changed with the advances in medicine, so has the prevalence of different causes of ARF changed. This is especially true in tertiary care centers where many children with pre-existing chronic diseases are at increased risk for ARF due to ischemia, drug toxicity, or infection.

This is illustrated in the following retrospective study of 248 patients cared for at a single tertiary referral center from 1998 to 2001 in the United States.

Approximately two-thirds had an underlying comorbid condition.

The most common causes of ARF included ischemia (21 percent), nephrotoxic drugs (16 percent), sepsis (11 percent), and unknown (11 percent).

Primary renal diseases accounted for only 7 percent of cases (17 cases) and included glomerulonephritis (9 cases), pyelonephritis (5 cases), and hemolytic uremic syndrome (3 cases).

A quarter of the patients were neonates (0 to 30 days of age). In 27 percent of this group, ARF was caused by ischemia due to congenital cardiac disease.

In contrast, a review of seven reports primarily from Asia (India [3 reports], New Zealand [1 trial], Singapore [1 trial]), found a higher incidence of primary renal disease (43 percent) causing ARF in children [9] . The following were the most common causes of ARF ranked in order of incidence:

Acute tubular necrosis (ATN), (23 percent)

Hemolytic uremic syndrome (HUS), (21 percent)

Glomerulonephritis (13 percent)

Intrinsic renal disease (9 percent), causes not specified

Postoperative (7 percent)

Sepsis (6 percent)

Ischemia/prerenal (4.5 percent)

Urinary tract obstruction (3 percent)

Miscellaneous causes (13.8 percent) including metabolic disorders, renal venous thrombosis, hepatorenal syndrome, complication of organ transplantation

A case series of 311 children cared for at a single tertiary center in Thailand from 1982 to 2004 also demonstrated primary renal disease was more likely to cause ARF. In this report, the etiology of ARF included sepsis (21 percent), hypovolemia (12 percent), poststreptococcal glomerulonephritis (12 percent), systemic lupus erythematosus (10 percent), and other infectious diseases (9 percent).

In these studies, the most common cause of ARF in children was ATN due to either decreased renal perfusion (due to ischemia and sepsis) or nephrotoxic agents. In children, hypovolemia from excessive fluid losses from vomiting, diarrhea, burns, trauma is the usual cause of decreased renal perfusion.

CLINICAL PRESENTATION —

A careful history and physical examination can frequently identify events and/or disease processes that underlie ARF and suggest an underlying diagnosis:

A history of vomiting, diarrhea, hemorrhage, sepsis and/or decreased oral intake resulting in hypovolemia, associated with decreased urine output suggests ARF due to prerenal disease or ATN.

Physical examination findings that include tachycardia, dry mucous membranes, sunken eyes, orthostatic blood pressure changes, and decreased skin turgor suggest hypovolemia, resulting in ARF due to prerenal disease or ATN.

Bloody diarrhea with oliguria (defined as less than 500 mL/1.73 m² per day in children and less than 0.5 mL/kg per hour in infants) or anuria (absent urine) is consistent with the hemolytic-uremic syndrome.

A history of pharyngitis or impetigo, a few weeks prior to the onset of gross hematuria suggests post-infectious glomerulonephritis.

Nephrotic syndrome, heart failure, and liver failure may result in edema and other signs of specific organ dysfunction.

Hemoptysis in the presence of renal impairment suggests a diagnosis of pulmonary-renal syndrome, which includes Goodpasture's syndrome or Wegener's granulomatosis.

Skin findings, such as purpura, malar rash, or petechiae, and/or joint pain favor a diagnosis of systemic vasculitis, such as systemic lupus erythematosus or Henoch Schönlein purpura .

Anuria or oliguria in a newborn suggests a major congenital malformation or genetic disease, such as posterior urethral valves, bilateral renal vein thrombosis, or autosomal recessive kidney disease.

In the hospital, ATN resulting from hypotension (due to sepsis or intraoperative events) or from the administration of nephrotoxic medications (such as aminoglycosides or amphotericin-B) is the common cause of ARF.

Among patients who develop ARF in the hospital, the day of onset can be determined in the patient in whom the serum creatinine concentration is measured daily. Suppose, for example, that a child has had a stable serum creatinine concentration, which then begins to rise progressively on day five. In such a patient, there must have been some insult on day four or a cumulative insult that has become clinically apparent (most often aminoglycoside therapy). Careful perusal of the patient's chart may identify the precipitating event on day four (eg, hypotension, radiocontrast exposure).

EVALUATION AND DIAGNOSIS —

In addition to a careful history and physical examination, the initial evaluation includes an estimation of the glomerular filtration rate, examination of the urine, and the use of other modalities.

Serum creatinine concentration — Estimation of the glomerular filtration rate (GFR), usually by the serum creatinine concentration and less often by the creatinine clearance, is used clinically to assess the degree of renal impairment and to follow the course of the disease. It is important to realize that estimation of the GFR has no diagnostic utility.

Measurement of the serum creatinine concentration alone is sufficient in most patients with a relatively constant body mass and diet.

On account of maternal contributions in the newborn and increased muscle mass with age, the normal range of serum creatinine concentrations varies by age in children:

Newborn - 0.3 to 1.0 mg/dL (27 to 88 micromol/L)
 Infant - 0.2 to 0.5 mg/dL (18 to 35 micromol/L)
 Child - 0.3 to 0.7 mg/dL (27 to 62 micromol/L)
 Adolescent - 0.5 to 1.0 mg/dL (44 to 88 micromol/L)

Even if absolute values remain in the normal range, a sequential increase in the serum creatinine concentration strongly suggests a decrease in the glomerular filtration rate.

There are several exceptions to this rule, including the presence of certain drugs (such as cimetidine) that increase the serum creatinine concentration or substances that interfere with the serum assay. When adjusting medication doses for children with progressive ARF, the creatinine clearance should be estimated to be less than 10 mL/min per 1.73 m² .

Several formulas that utilize easily obtained values have been developed that help estimate the GFR in patients with chronic renal failure. In children, the most commonly used formula to estimate creatinine clearance is the Schwartz formula. However, this formula can only be used in patients with stable renal function.

Serum BUN/creatinine ratio — In adults and older children, the serum BUN/creatinine ratio is normal at 10 to 15:1 in ATN, and may be greater than 20:1 in prerenal disease due to the increase in the passive reabsorption of urea that follows the enhanced proximal transport of sodium and water. Thus, a high ratio is highly suggestive of prerenal disease. This ratio is not useful in infants and smaller children as their serum creatinine levels are much lower.

Urinalysis — The urinalysis is the most important noninvasive test in the diagnostic evaluation, since characteristic findings on microscopic examination of the urine sediment strongly suggest certain diagnoses (As examples:

A normal or near-normal urinalysis, characterized by few cells with little or no casts or proteinuria, suggests prerenal disease, urinary tract obstruction, and some cases of acute tubular necrosis (ATN).

Muddy brown granular casts and epithelial cell casts are highly suggestive of ATN. However, the absence of these urinary findings does not exclude the diagnosis.

The finding of a red cell cast is diagnostic of glomerulonephritis, while the presence of proteinuria is generally indicative of some form of glomerular disease . The concurrent presence of hematuria with red cell casts, dysmorphic red cells, heavy proteinuria, or lipiduria can also help subclassify patients into those with an active "nephritic" sediment. This is commonly associated with ARF due to glomerulonephritis.

Pyuria with white cell and granular or waxy casts and varying levels of proteinuria is suggestive of tubular or interstitial disease or urinary tract infection. White cells and white cell casts can also be seen in acute glomerulonephritis, particularly postinfectious glomerulonephritis. In this setting, however, there are also other signs of glomerular disease, such as hematuria, red cell casts, and proteinuria.

Hematuria and pyuria with no or variable casts (excluding red cell casts) may be seen in acute interstitial nephritis, glomerular disease, vasculitis, obstruction, and renal infarction.

Urine sodium excretion — With ARF in children, measurement of the urine sodium concentration is helpful in distinguishing ATN from prerenal ARF due to effective volume depletion. The urine sodium concentration is usually above 30 to 40 mEq/L and below 10 mEq/L in the former and latter conditions, respectively. Since normal newborns have a relatively decreased ability to conserve sodium, prerenal disease is usually associated with somewhat increased urine sodium concentrations (less than 20 to 30 mEq/L).

However, since the urinary sodium concentration is influenced by the urine output, there is substantial overlap between ATN and prerenal disease. As an example, a given rate of sodium excretion will be associated with a lower urine sodium concentration by dilution in patients who have a high urine output.

Fractional excretion of sodium (FENa) — The effect of variations in urine volume can be eliminated by calculating the FENa. This is defined by the following equation:

$$\text{FENa (percent)} = \frac{\text{UNa} \times \text{PCr}}{\text{PNa} \times \text{UCr}} \times 100$$

where UCr and PCr are the urine and serum creatinine concentrations, respectively, and UNa and PNa are the urine and serum sodium concentrations, respectively.

The FENa is a screening test that differentiates between prerenal ARF and ATN in children.

A value below 1 percent suggests prerenal disease, where the reabsorption of almost all of the filtered sodium represents an appropriate response to decreased renal perfusion.

A value between 1 and 2 percent may be seen with either disorder.

A value above 2 percent usually indicates ATN.

In newborns, prerenal disease and ATN are associated with FENa values of less than 2.5 percent and greater than 2.5 to 3.5 percent, respectively, because of their decreased ability to reabsorb sodium.

The FENa is most useful in patients with severe renal failure and low urine output (oliguria). It is less accurate in those with a normal or moderately reduced GFR because the value determining a prerenal state changes continuously with the GFR. FENa may also be elevated after the administration of either a distal or loop diuretic due to the increase in urine sodium excretion. Why this occurs is discussed in detail separately.

A low FENa is not unique to prerenal disease, since it can occur in disorders associated with normal tubular function but a low GFR. These include acute glomerulonephritis, vasculitis, and acute urinary tract obstruction. It can also be seen when ATN is superimposed upon a chronic sodium-retaining state.

Urine osmolality — Loss of concentrating ability is an early and almost universal finding in ATN with the urine osmolality usually being below 350 mosmol/kg. However, lower values similar to those in ATN may be seen in prerenal disease and are therefore of little diagnostic help. In contrast, a urine osmolality above 500 mosmol/kg is highly suggestive of prerenal disease.

Urine volume — The urine volume is typically, but not always, low (oliguria) in prerenal disease due to the combination of sodium and water avidity. In comparison, patients with ATN may be either oliguric or nonoliguric.

Response to volume repletion — Unless contraindicated, a child with a clinical history consistent with fluid loss (such as vomiting and diarrhea), a physical examination consistent with hypovolemia (hypotension and tachycardia), and/or oliguria should be administered intravenous fluid therapy. This fluid challenge attempts to identify prerenal failure that can progress to ATN if not treated promptly. However, such fluid infusion is contraindicated in those with obvious volume overload or heart failure.

Commonly used fluids are crystalloid solutions, such as normal saline (20 mL/kg) administered over 20 to 30 minutes, which may be repeated. Restoration of adequate urine flow and improvement in renal function with fluid resuscitation is consistent with prerenal disease. However, if urine output does not increase and renal function fails to improve with the restoration of intravascular volume, invasive monitoring may be required to adequately assess the child's fluid status and help guide further therapy.

Additional laboratory measurements

Complete blood count — Severe microangiopathic hemolytic anemia associated with thrombocytopenia in the setting of ARF confirms the diagnosis of HUS. Severe hemolysis, whether drug-induced or secondary to hemoglobinopathies, may also result in ATN due to massive hemoglobinuria.

Other abnormalities — The measurement of additional blood components may be diagnostically helpful in certain settings. As examples:

In children with a clinical picture consistent with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-nuclear antibodies (ANA), anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies, antistreptococcal antibodies, and/or hypocomplementemia is associated with certain inflammatory disorders.

Elevated serum levels of aminoglycosides are associated with ATN.

Eosinophilia and/or urine eosinophiluria may be present in some cases of interstitial nephritis.

Markedly elevated uric acid levels may also induce ARF. Thus, tumor lysis syndrome secondary to chemotherapy treatment of childhood leukemia or lymphoma may result in ARF due to urate nephropathy. Although not diagnostically helpful, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and acidosis can be observed in ARF:

Hyperkalemia. The ability to maintain potassium excretion at near normal levels is generally maintained in patients with renal disease as long as both aldosterone secretion and distal flow are maintained. Thus, hyperkalemia generally develops in the patient who is oliguric or who has an additional problem, such as a high potassium diet and increased tissue breakdown.

Hyperphosphatemia. Once the GFR falls below threshold levels, the renal excretion of phosphorus decreases, resulting in hyperphosphatemia.

Hypocalcemia. Hypocalcemia can result from hyperphosphatemia, decreased calcium absorption in the gastrointestinal tract (due to inadequate renal production 1,25-vitamin D), and/or skeletal resistance to parathyroid hormone (PTH).

Acid-base balance is normally maintained by the renal excretion of the daily acid load (about 1 mEq/kg per day, derived mostly from the generation of sulfuric acid during the metabolism of sulfur-containing amino acids). Elimination of this acid load is achieved by the urinary excretion of hydrogen ions. A metabolic acidosis may therefore ensue with ARF.

Renal imaging — Renal ultrasonography should be performed in all children with ARF of unclear etiology. It can document the presence of one or two kidneys, delineate renal size, and help survey renal parenchyma [23]. It is particularly useful in diagnosing urinary tract obstruction or occlusion of the major renal vessels.

Renal biopsy — A renal biopsy is most commonly obtained when noninvasive evaluation has been unable to establish the correct diagnosis.

RIFLE Criteria — The Acute Dialysis Quality Initiative has developed criteria to standardize the reporting and classification of ARF in adults. Five levels of acute kidney injury are based upon degree of elevation of serum creatinine, urine output, and requirement for dialysis. In adults, the RIFLE criteria have been shown to predict mortality, renal outcome, and length and cost of hospital stay. In one study of 150 critically ill children admitted to a single pediatric intensive care unit (PICU), the modified RIFLE criteria was used to prospectively evaluate their renal course [24]. Based upon these criteria, 123 patients (82 percent) developed acute kidney injury within the first week of admission, of which 11 required dialysis. The presence of acute renal injury on admission was not an independent risk factor for mortality, and patients who had no improvement in renal function within 48 hours of admission were at a higher risk of requiring dialysis. Standardized classification criteria, such as the RIFLE criteria, can be used as research tools to improve the understanding of ARF epidemiology and potentially identify treatable risk factors.

SUMMARY — The following is a summary of the above discussion on the clinical presentation, evaluation, and diagnosis of ARF in children.

Etiology — ARF is classified by the portion of the renal anatomy most affected by the disorder in the following manner:

Prerenal azotemia results from either volume depletion (hypovolemia), decrease effective arterial pressure (shock), or effective circulating volume (heart failure).

Intrinsic renal disease includes disorders that involve the renal vascular (arterial or venous thrombosis), glomerular (glomerulonephritis), tubular [acute tubular necrosis (ATN)], or interstitial pathology. Postrenal ARF is due to bilateral urinary tract obstruction unless there is a solitary kidney.

Epidemiology — The overall precise incidence and prevalence of ARF has been difficult to ascertain. The incidence of ARF in children appears to be rising with increased utilization of advanced medical technology. Causes of ARF are changing especially in tertiary care centers in developed countries. ATN is the most common cause of ARF and there is a decreased prevalence of primary renal disease. Increasingly, children with ARF have underlying co-morbid diseases.

Evaluation — The evaluation of the child with ARF first involves establishing the correct diagnosis and estimating the degree of renal dysfunction.

A detailed history and physical examination can detect specific signs or symptoms that strongly favor an underlying diagnosis. Thus, a history of fluid loss (eg, gastrointestinal losses or major blood loss) or decreased oral intake associated with a decreased urine output, combined with signs of hypovolemia (eg, tachycardia, orthostatic blood pressure changes) strongly suggest prerenal disease or ATN as the cause of ARF.

Laboratory tests play a central role in the initial evaluation and may distinguish different causes of ARF. The urinalysis is the most important noninvasive diagnostic test with characteristic findings that strongly suggest certain diagnoses.

The serum creatinine is obtained as an estimation of glomerular filtration rate.

Additional tests include the serum BUN/creatinine ratio, urine sodium, and fractional excretion of sodium. These tests are useful in distinguishing from ARF caused by prerenal disease versus ATN.

Renal ultrasound is the most common radiologic test. It can document the presence of one or two kidneys, delineate renal size, survey renal parenchyma, detect urinary tract obstruction, and occlusion of major renal vessels.

For a child with a clinical history suggestive of prerenal disease, a fluid challenge of intravenous solution should be administered to detect prerenal ARF that may progress to ATN. However, fluid administration is contraindicated in those with obvious volume overload or heart failure.

A renal biopsy is most commonly obtained in patients with suspected glomerulonephritis or in those with otherwise unexplained ARF.

The management and prevention of acute renal failure are discussed elsewhere in the program.

Treatment of electrolyte disturbances

→ Acidosis
Sodium bicarbonate dose = $(16 - (\text{serum bicarbonate concentration}) \times 0.4 \times \text{BW (kg)})$
→ Hyponatremia:
Sodium chloride dose = $0.8 \times \text{BW (kg)} \times (\text{Desired serum Na}^+ - \text{Actual serum Na}^+)$
→ Hypocalcemia
10 percent calcium gluconate 0.5 to 1.0 mL/kg over 5 to 10 minutes with cardiac monitoring
→ Hyperkalemia
Sodium bicarbonate 1 to 2 mEq/kg over 5 to 10 minutes
10 percent calcium gluconate 0.5 to 1.0 mL/kg over 5 to 10 minutes with cardiac monitoring;
Bolus of 2 mL/kg 10% dextrose in water plus 0.05 units/kg regular insulin, followed by infusion of 2 to 4 mL/kg per hour 10% dextrose in water plus 0.1 units/kg per hour regular insulin
Salbutamol 4 mcg/kg over 20 minutes or albuterol 4 to 5 mcg/kg over 20 minutes
Furosemide 1 mg/kg if urine output is present

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

84

Les signes et symptômes de l'insuffisance rénale

- La gestion des fluides et des ions: réduction de la diurèse, odèmes, élévation de la créatinine sanguine, troubles de la natrémie, de la calcémie et de la kaliémie
- gestion des bicarbonates: acidose métabolique
- intervention dans l'hémopoïèse : anémie
- intervention dans la régulation de la tension artérielle: hypertension
- intervention dans la croissance
- intervention dans le métabolisme osseux
- intervention dans le taux d'urée et retentissement développemental
- perturbation dans l'élimination de déchets: retentissement sur la fonction plaquettaire et irritation du péricarde.
- Retentissement sur le métabolisme lipidique
- retentissement sur le métabolisme protéique
- retentissement sur la psychologie individuelle et familiale

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

81

Les stades de l'insuffisance rénale: suivant la FGR en ml/min/1.73m²

- Stade 1: FGR > 89
- stade 2: FGR entre 60 et 89
- stade 3: FGR entre 30 et 59
- stade 4: FGR entre 15 et 29
- stase 5: FGR < 15

FGR = k x Taille cm/(créatinine sérique mg/dL)

formule de Schwartz

k = 0.33 chez le préma --> 1 an

= 0.45 né à terme --> 1 an

= 0.55 --> adolescence

= 0.7 par après

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

82

Les principales causes de l'insuffisance rénale chronique

- 40 %: Malformations anatomiques
- 25 %: glomérulonéphrite
- 20 %: néphropathie héréditaire
- 10 %: maladies systémiques
- 5 %: autres ou inconnues

Insuffisance rénale chronique de l'enfant

- Le traitement de l'I.R.C. est graduel, car fonction du degré d'atteinte de la filtration glomérulaire :
 - • Clearance < à 40 ml/mn/1,73 m²
Prévention de l'ostéodystrophie rénale par la lutte contre l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie.
 - • Clearance < 20 ml/mn/1,73 m², s'y ajoute :
1 - Régime de restriction protidique et potassique,
2 - Restriction sodée en cas d'HTA
 - • Clearance < 8 ml/mn/1,73 m², s'y ajoute :
Mise sur un programme d'hémodialyse
transplantation.

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

95

Indications de l'hémodialyse

Congenital heart disease	16.5%
Metabolic disorder	16.5%
Multiorgan dysfunction	15.3%
Sepsis syndrome	14.1%
Liver failure	10.6%
Malignancy	5.9%
Congenital nephrotic syndrome	4.7%
Congenital diaphragmatic hernia	3.5%
Congenital renal/urological disease	2.4%
Hemolytic uremic syndrome	2.3%
Heart failure	2.3%
Other	5.9%

Prof O Battisti néphrologie de
l'enfant

96

Le dépistage anténatal des malformations des reins et voies urinaires

Tout diagnostic anté-natal d'une malformation urinaire impose une exploration postnatale. Cette exploration doit être réalisée assez rapidement, de façon à confirmer le diagnostic, préciser le bilan lésionnel et rechercher des lésions associées. Il faut distinguer les nouveau-nés supposés porteurs d'une uropathie unilatérale, peu sévère, et ceux atteints d'une malformation grave avec retentissement néphrologique et/ou vital :

- Les nouveau-nés suspects d'une uropathie non sévère ne doivent pas être explorés trop tôt, car la diurèse physiologique est basse pendant les premiers jours de vie, ce qui peut masquer une dilatation en amont d'un obstacle: la fin de la première de semaine constitue la bonne période.
- Les nouveau-nés atteints d'une malformation grave avec retentissement néphrologique et/ou vital sont explorés plus précocement, de façon à prendre, le cas échéant, une décision thérapeutique urgente.

Le bilan est réalisé avec une échographie première, qui permet d'orienter la chronologie des explorations ultérieures : cystographie, urographie intra-veineuse. Chaque cas particulier sera discuté au chapitre pathologique correspondant.

ANOMALIES DE NOMBRE ET DE TAILLE DES REINS

1 Agénésie rénale

L'agénésie rénale est définie par l'absence de toute ébauche parenchymateuse. Il n'existe pas d'artère rénale, ni de voie excrétrice, ni d'orifice urétéral vésical. L'agénésie rénale peut être:

- bilatérale: rare, elle est incompatible avec la vie. L'échographie anténatale montre l'absence de structures rénales au niveau des fosses lombaires, associée à un oligo-amnios responsable d'un faciès de Potter à la naissance. La survenue d'un pneumothorax lié à l'hypoplasie pulmonaire est classique;
- unilatérale: cette anomalie est considérée comme fréquente, environ 1/1000. Elle est sûrement plus rare, car beaucoup de Ç fosses lombaires vides. È assimilées à des agénésies correspondent en fait à la présence d'un petit rein hypoplasique et/ou dysplasique. L'association à des anomalies génitales homo latérales est classique, en particulier chez la fille: duplication de l'appareil génital, hypoplasie utérine ou ovarienne. Devant ces malformations, il faut rechercher un petit rein dysplasique avec abouchement urétéral ectopique avant d'affirmer l'agénésie.

Le diagnostic de cette agénésie repose sur:

- L'abdomen sans préparation, qui confirme la vacuité de la fosse lombaire avec une absence d'ombre rénale, une médialisation de l'angle colique qui vient combler l'espace laissé libre;

- L'échographie, qui montre l'absence de structure rénale individualisable dans une fosse lombaire et le reste de la cavité abdominale associée à l'hypertrophie compensatrice du rein controlatéral.

2 Aplasie rénale

Elle correspond à la forme majeure de la dysplasie rénale (cf. infra). Il existe une ébauche rénale fibreuse ou fibrokystique avec quelques dérivés wolffiens, des lésions d'endartérite et des îlots cartilagineux. L'artère rénale est de petite taille. La voie excrétrice est présente avec un orifice urétéral vésical. L'uretère peut être borgne et relié au rénicule par un cordon fibreux (aplasie majeure) ou perméable sur toute sa longueur (aplasie mineure).

3 Hypoplasie rénale

Elle est définie par un rein de petite taille en rapport avec une anomalie de son développement. L'hypoplasie doit être distinguée de la dysplasie d'une part, d'un petit rein atrophique secondaire à une affection acquise d'autre part. Trois formes sont individualisées :

3.1. Hypoplasie simple

C'est une réduction de taille sans lésion parenchymateuse. C'est le "rein de poupée", ou hypoplasie harmonieuse organoïde. Elle peut être unilatérale ou bilatérale. La fonction rénale est normale. En échographie, la différenciation cortico-médullaire est respectée. L'urographie montre des cavités non dilatées, avec une conservation de l'index parenchymateux.

3.2. Hypoplasie oligoméganéphronique

Il existe deux petits reins harmonieux, sans anomalie des cavités. Histologiquement, les néphrons sont en nombre réduit, avec une augmentation de taille des glomérules et un allongement des tubules. Cette affection prédomine chez le garçon, et évolue constamment vers l'insuffisance rénale à l'adolescence.

3.3. Hypoplasie rénale segmentaire: rein de Ask-Upmark :

Elle correspond à une réduction de taille du rein, avec des encoches corticales s'accompagnant d'une dilatation calicielle en regard. Anatomiquement, les tubes sont dilatés ou atrophiques. Les glomérules sont absents (hypoplasie segmentaire "aglomérulaire") ou comprimés. Il existe une endartérite oblitérante des artères arquées et inter lobulaires.

Sur le plan clinique, il existe une prédominance féminine. L'hypertension artérielle est fréquente. L'échographie et l'urographie intraveineuse confirment l'atteinte segmentaire. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale. Le diagnostic différentiel avec la néphropathie de reflux, où il existe des cicatrices rétractiles, est impossible. La recherche d'un reflux vésico-urétéral est capitale, mais il peut y avoir un reflux associé à une hypoplasie et le diagnostic exact ne peut être qu'histologique.

Dysplasie rénale

Elle est définie par un arrêt du développement embryonnaire normal du rein avec une différenciation anormale du tissu méta-néphrogène. Elle doit être distinguée de l'hypoplasie simple, où les structures histologiques sont normales, et de l'atrophie, où il existe une destruction secondaire du rein. Lorsque le rein est petit, il s'agit d'une hypodysplasie. S'il existe des formations kystiques, avec un rein de taille variable, le terme de "dysplasie multikystique" est utilisé.

1. Anatomopathologie

Les critères diagnostiques de la dysplasie sont histologiques : présence de tubes primitifs médullaires, parfois bordés de cellules fibro-musculaires; mise en évidence d'îlots de cartilage métaplasique. L'atteinte peut être corticale et/ou médullaire, totale ou segmentaire, avec alternance de zones saines et de zones pathologiques. Elle est le plus souvent unilatérale.

2. Pathogénie

La pénétration du bourgeon urétéral au centre du blastème métanéphrogène induit le développement normal du parenchyme rénal. La naissance du bourgeon urétéral détermine également la situation de l'orifice urétéro-vésical. Si le bourgeon urétéral naît trop haut ou trop bas sur le canal de Wolff, l'orifice urétéral est en situation ectopique. A l'autre extrémité, plus la pénétration du bourgeon urétéral est éloignée du centre de l'ébauche rénale, plus le parenchyme est dysplasique. Ces aspects embryologiques permettent de comprendre l'association fréquente d'une dysplasie rénale et d'un abouchement urétéral ectopique. La dysplasie peut être partielle, développée en regard d'un des deux pyélons d'une duplication totale. Les lésions de dysplasie rénale observées lorsqu'il existe des valves de l'urètre semblent plus en rapport avec une anomalie associée au niveau des orifices urétéraux qu'avec la stase induite par l'obstacle urétral.

3. Aspects cliniques et radiologiques

Les signes cliniques sont peu spécifiques, l'infection urinaire est le mode de découverte le plus fréquent. Une "pseudo-incontinence", témoignant d'un abouchement ectopique extra vésical, peut être révélatrice chez la fille. L'absence de structure rénale visible dans une fosse lombaire lors d'une échographie anténatale est également un mode de révélation.

L'imagerie varie en fonction des anomalies de la voie excrétrice:

- En échographie, le rein est petit. Des lésions de dysplasie sont suspectées lorsqu'il existe une dédifférenciation cortico-médullaire, avec un parenchyme plus échogène que le foie, et des micro- ou macrokystes;
- L'urographie montre un défaut de concentration ou une absence de sécrétion associés à des anomalies morphologiques des voies excrétrices, simplifiées et/ou dilatées.

Le rein peut ne pas être individualisable avec l'imagerie, faisant porter à tort le diagnostic d'agénésie rénale. Lorsqu'il existe un système double, la reconnaissance d'un pyélon supérieur muet en regard d'une zone de parenchyme dysplasique peut également être difficile.

- Dysplasie multikystique (figure 1) : elle correspond à un rein de taille variable, souvent volumineux, avec des kystes également de taille variable, juxtaposés les uns après les autres.

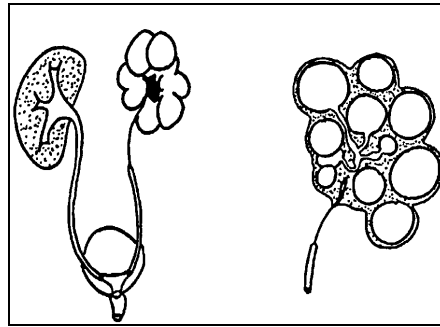


Figure 1 : Dysplasie multikystique.

Les kystes peuvent être indépendants, ou communiquer par des structures tubulaires. L'uretère est soit atrétique, soit perméable, communiquant ou non avec les kystes par l'intermédiaire de tubules. Au centre de la masse et entre les kystes, il existe du tissu fibreux comportant des éléments dysplasiques. L'atteinte est en général unilatérale, mais peut être associée à une autre malformation controlatérale.

L'hypothèse physiopathologique actuellement retenue, est celle d'une forme très sévère de sténose infundibulo-pyélique ou urétérale, survenant précocement pendant la vie intra-utérine. La stase urinaire provoque le développement dysplasique du parenchyme rénal. Il existe ainsi une continuité pathogénique entre les malformations de la jonction pyélo-urétérale, les sténoses infundibulaires avec hydrocalices et la dysplasie multikystique, qui représente la forme majeure des sténoses infundibulo-pyéliques.

De nombreux cas sont dépistés par l'échographie anténatale, qui met en évidence l'existence de formations transsoniques de taille et de nombre variables, juxtaposées, disposées sans organisation particulière, et séparées par des septa échogènes sans parenchyme rénal individualisable et sans dilatation des voies excrétrices sous-jacentes.

A la naissance, l'existence d'une masse abdominale mobile, lobulée, sans retentissement sur l'état général, peut être révélatrice si la formation multikystique est volumineuse. L'échographie confirme la présence de multiples formations liquidiennes séparées par des septa échogènes, sans communications, ce qui doit permettre de la différencier d'une obstruction de la jonction pyélo-urétérale. L'urographie montre un rein muet avec parfois une prise de contraste au niveau des septa et des parois des kystes. La cystographie peut retrouver un reflux dans un uretère borgne. Cette séméiologie est modifiée si la dysplasie

multikystique se développe sur l'un des pyélons d'une duplication totale : en échographie, la zone correspondant au parenchyme sain peut être méconnue, ce qui justifie la réalisation d'une urographie avant toute intervention. Enfin, si le rein est d'emblée de petite taille, il peut être difficile de le mettre en évidence.

Lorsque le diagnostic est méconnu à la période néonatale, deux évolutions sont possibles : la diminution progressive de taille des kystes s'accompagne d'une atrophie secondaire de la masse rénale. Si des kystes volumineux persistent, des calcifications pariétales peuvent apparaître. L'hypertension artérielle est rare, la dégénérescence maligne exceptionnelle.

ANOMALIES DE POSITION

Pendant la vie foetale, le métanéphros est en position pelvienne. Il va progressivement subir une rotation le mettant en position frontale et une migration en regard de la fosse lombaire.

1 Dystopie rénale

C'est l'anomalie de rotation du rein :

- absence de rotation (fréquente): jonction pyélo-urétérale antérieure ;
- excès de rotation: jonction pyélo-urétérale postérieure ;
- rotation inverse: jonction pyélo-urétérale externe.

La malrotation peut être uni- ou bilatérale, associée à une ectopie ou à une fusion entre les deux reins. Le diagnostic est porté sur l'urographie qui montre un bassinnet un peu agrandi, parfois déformé, qui se projette, de face, sur les groupes caliciels. L'uretère à son origine est écarté du rachis. La réalisation d'incidences obliques aide à déterminer le type de malrotation. L'association à une malformation de la jonction pyélo-urétérale est fréquente et peut être révélatrice.

2 Ectopie rénale

Le rein peut être en ectopie haute, ectopie basse ou ectopie croisée.

2.1. Rein intrathoracique

C'est une anomalie rare touchant essentiellement le rein gauche chez le sujet mâle. L'ectopie peut être intrathoracique vraie à travers un défaut diaphragmatique, ou sous le feuillet fibreux d'une éventration.

Le mode de découverte le plus fréquent est la mise en évidence d'une opacité basithoracique postérieure gauche. L'échographie permet de suspecter le diagnostic: elle montre la vacuité de la fosse lombaire et l'existence d'une structure rénale au-dessus de la rate. L'urographie confirme le diagnostic.

2.2. Ectopie basse

L'ectopie peut être lombaire basse, iliaque ou pelvienne (fréquente). Elle est uni- ou bilatérale, et peut survenir sur un rein unique. La présence d'une dystopie associée est fréquente, de même que l'existence d'une obstruction de la jonction pyélo-urétérale. La découverte peut être fortuite ou être en rapport avec l'exploration d'une masse abdomino-pelvienne. Le risque de lésion au cours d'un traumatisme doit être pris en compte. En échographie un rein en ectopie iliaque basse peut être difficile à reconnaître parmi les structures digestives. Au niveau du pelvis, la réplétion vésicale aide au diagnostic. En urographie, la constatation d'une fosse lombaire vide implique la réalisation de clichés obliques pour ne pas méconnaître un pyélogramme se projetant sur le rachis.

2.3. Ectopie croisée

Les deux reins sont situés du même côté. L'uretère du rein ectopique croise la ligne médiane et se termine dans la vessie par un orifice en position normale. L'ectopie croisée peut être simple ou double. Lorsqu'elle est simple, l'existence d'une fusion rénale entre les deux parenchymes est fréquente. Le mode de découverte peut être motivé par l'exploration d'une masse abdominale.

3 Fusion entre les deux reins

Les reins fusionnés se caractérisent par l'existence d'un isthme parenchymateux ou fibreux entre les deux reins: ectopie rénale croisée avec fusion, rein en "fer à cheval", rein discoïde. Toutes ces fusions sont associées à d'importantes variations de la vascularisation avec artères multiples et ectopiques et à des anomalies de la voie excrétrice, souvent obstructives.

3.1. Symphyses rénales sur ectopie croisée

Le rein ectopique est fusionné à l'autre rein. Il y a plusieurs types de fusion:

- le rein sigmoïde: le bord interne du pôle supérieur du rein ectopique est fusionné avec le bord interne du pôle inférieur du rein en place. L'axe des deux reins est vertical;
- le rein en Ç L È: le rein ectopique est transversal, pré rachidien, fusionné par un pôle avec le pôle inférieur du rein en place.

3.2. Le rein "en fer à cheval"

Les deux reins sont fusionnés par un isthme pré rachidien, pré-vasculaire, fibreux ou parenchymateux, réunissant le plus souvent leurs pôles inférieurs. Ils sont verticalisés, rapprochés de la ligne médiane, plus bas que des reins normaux. Les cavités sont dystopiques par défaut de rotation, avec une jonction pyélo-urétérale antérieure ou externe. Les orifices urétéraux sont normaux.

Les signes cliniques permettant la mise en évidence d'un rein en "fer à cheval " sont souvent peu spécifiques: infection urinaire, ou en rapport avec une anomalie de la voie excrétrice associée: obstruction de la jonction pyélo-urétérale, fréquente, lithiase. Des douleurs abdominales lors de l'hyperextension du rachis seraient plus évocatrices. Le rein en "fer à cheval " peut s'intégrer dans un syndrome malformatif

plus complexe ou dans le cadre d'une aberration chromosomique (syndrome de Turner, trisomie 18).

L'échographie permet de noter la verticalisation des reins, et l'isthme parenchymateux est facile à voir en avant des vaisseaux. S'il s'agit seulement d'un pont fibreux, le diagnostic peut être plus difficile. En urographie, les pôles inférieurs des reins sont rapprochés, l'arbre caliciel est oblique en bas et en dedans. Le groupe caliciel inférieur se projette sur le rachis. Les uretères ont un trajet en avant des bassinets et de l'isthme parenchymateux. Le reflux vésico-urétéral est fréquent et doit être recherché par une cystographie.

3.3. Rein discoïde ou en "galette "

Les deux reins sont fusionnés par leurs deux pôles et forment une masse parenchymateuse en ectopie pelvienne. Il peut exister deux uretères à abouchement normal. Les bassinets peuvent être communicants avec un ou deux uretères.

MALFORMATIONS DES CALICES

1 Diverticule pré-caliciel (figure 2) : kyste pyélogénique

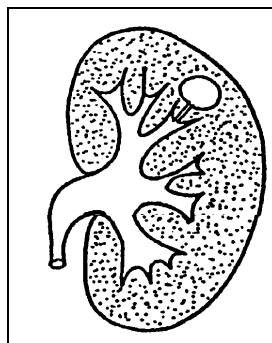


Figure 2 : Diverticule pré-caliciel.

C'est une cavité intra parenchymateuse remplie d'urine et bordée par un épithélium transitionnel qui communique avec le fornix ou avec la tige d'un calice normal par un canal très étroit. Il siège habituellement au pôle supérieur du rein. Il est plus souvent unique que multiple. Il s'agit probablement d'une anomalie de division d'un bourgeon urétéral primitif qui, au lieu de donner un petit calice, aboutit à la formation d'un kyste communicant. Certains auteurs évoquent la rupture possible d'un kyste simple dans un calice. Le diverticule précaliciel est presque toujours asymptomatique. Il peut cependant être volumineux et se compliquer d'infection et de lithiase, surtout en cas d'obstruction inflammatoire du collet.

En échographie, il existe une image liquidienne se projetant en bordure du sinus rénal. L'urographie montre une image d'addition se remplissant de façon synchrone avec les cavités excrétrices, qui se projette en dehors de la ligne interpapillaire de Hodson, ce qui permet de le différencier d'un hydrocalice.

2 Hydrocalice

C'est la dilatation isolée d'un calice par sténose de la tige calicielle. Cette sténose peut être intrinsèque ou extrinsèque:

- la sténose intrinsèque correspond à une hypoplasie infundibulaire: elle peut être isolée et n'intéresser qu'une tige calicielle, ou en toucher plusieurs et s'étendre au bassinet (sténose infundibulo-pyélique). Le rein multikystique serait la forme majeure d'une hypoplasie très étendue. L'urographie montre une dilatation calicielle en amont d'une sténose de la tige. Lorsque l'hydrocalice est compliqué (infection, lithiase), il est difficile de faire la part entre une véritable sténose congénitale et une fibrose rétractile secondaire de la tige calicielle, avec stase d'amont.
- la compression extrinsèque de la tige calicielle supérieure par une artère polaire constitue le *syndrome de Fraley*. La présence d'une empreinte vasculaire au pied de la tige calicielle supérieure est fréquente et n'a de signification pathologique que si il existe une dilatation d'amont avec stase du produit de contraste.

3 Méga-polycalicose

C'est une hypoplasie des pyramides de Malpighi avec ectasie passive et multiplication des petits calices. En urographie, les tiges calicielles sont courtes et larges; le bassinet et l'uretère ne sont pas dilatés. Les contours du rein sont normaux. Il faut différencier cet aspect d'une dilatation calicielle en rapport avec une anomalie de la jonction pyélo-urétérale. La réalisation d'une épreuve d'hyper-diurèse, en montrant l'absence d'obstacle fonctionnel, peut aider à faire la distinction.

Infections urinaires de l'enfant

L'infection urinaire (I.U.) est fréquente chez l'enfant. Elle touche plus fréquemment la fille que le garçon (3 pour 1) bien que cette proportion soit inversée chez le nouveau-né.

Le diagnostic d'infection urinaire est affirmé par l'examen cyto-bactériologique des urines. L'imagerie joue un rôle essentiel au stade du bilan et en particulier le couple échographie - cystographie. Ce bilan sera différent s'il s'agit d'une infection urinaire haute (= pyélonéphrite) ou d'une infection urinaire basse (= cystite).

Dans 40 % des cas d'infections urinaires, il existe une lésion causale précise, facteur de risque de détérioration rénale et dans ce pourcentage de patients, il s'agit dans un cas sur deux d'un reflux vésico-urétéral.

En matière de reflux vésico-urétéral, il convient de distinguer le bilan initial surtout échographique et cystographique à valeur diagnostique et les bilans ultérieurs à visée pronostique où l'échographie et la scintigraphie tiennent une place plus importante.

Toute infection urinaire haute (ou supposée telle) doit être bilantée dès le premier épisode, qu'il s'agisse d'un garçon ou d'une fille. La néphropathie du reflux est d'autant plus sévère qu'il s'agit d'un enfant très jeune en pleine période de croissance rénale.

1. CLINIQUE

Le mode de présentation des infections urinaires est variable, surtout en fonction de l'âge de l'enfant.

1.1. Chez le nouveau-né

A l'extrême il peut s'agir d'un syndrome septicémique, mais souvent on est en présence de vomissements ou d'un refus alimentaire. Il faut connaître la possibilité d'un ictère très trompeur.

1.2. Chez le nourrisson

Un épisode fébrile mal expliqué est souvent le signe révélateur. Parfois des troubles digestifs avec en particulier une diarrhée ou une mauvaise croissance staturo-pondérale sont les seuls signes cliniques.

1.3. Chez l'enfant plus grand

L'épisode fébrile isolé sans signe à l'examen est souvent encore le mode de révélation principal. Des signes d'accompagnements peuvent orienter vers une infection urinaire basse (dysurie, pollakiurie, troubles mictionnels, douleurs pelviennes). En revanche, une fièvre élevée supérieure à 38, des douleurs lombaires ou abdominales, des urines troubles, doivent d'emblée faire penser à une

infection urinaire haute (pyélonéphrite). Une hématurie se rencontre plus fréquemment dans les cystites.

L'examen des bandelettes réactives accompagne l'examen clinique, il permet de suspecter une infection urinaire s'il y a une réaction pour les leucocytes et les protéines. Cette réaction aux protéines est très forte dans les infections hautes. Celle des nitrites est présente dans les infections urinaires basses au contraire.

2. BIOLOGIE

Le diagnostic d'infection urinaire repose en définitive sur l'examen cyto-bactériologique des urines, sa valeur est d'autant plus décisive que le recueil des urines a été fait de façon stérile (ce qui n'est pas toujours facile, en particulier chez le nourrisson) et que l'analyse a été pratiquée rapidement après le prélèvement.

Pour affirmer une infection urinaire il faut :

- *une bactériurie* : égale ou supérieure à 100 000 germes par ml ;
- *une leucocyturie* : supérieure à 10 par ml ;
- *une culture bactérienne mono-germe*.

Le germe le plus souvent rencontré est *Eschérichia Coli*, vient ensuite le *Protéus*. Les infections à pyocyanique ou fongiques (*Candida*) se voient essentiellement en milieu hospitalier. La tuberculose urinaire est très rare à l'heure actuelle chez l'enfant.

Une culture mettant en évidence plusieurs germes évoque d'emblée une contamination des urines au moment du prélèvement ou une analyse trop tardive. Les faux positifs sont ainsi beaucoup plus fréquents que les faux négatifs.

L'examen cyto-bactériologique des urines (CBU) ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'une infection urinaire haute ou d'une infection urinaire basse, bien que des protéines ou des sédiments en quantité élevée orientent vers une infection urinaire haute. Un bilan sanguin est justifié chez l'enfant très jeune ou quand l'état général est altéré. Une élévation des leucocytes, significative dans le sang, témoigne en principe d'une infection urinaire haute. Il en est de même d'une élévation de la VS, de la CRP.

Au terme de ce bilan clinique et biologique, il est généralement possible d'évoquer une infection urinaire haute (pyélonéphrite) ou une infection urinaire basse (cystite). Ce n'est pas toujours le cas chez l'enfant très jeune et dans ces conditions, il faut considérer jusqu'à preuve du contraire que l'on est en présence d'une infection urinaire haute.

La première urgence après le prélèvement urinaire est la mise en oeuvre du traitement antiseptique urinaire qui pourra être adapté après les résultats de l'antibiogramme. Le bilan étiologique n'est pratiqué qu'ensuite.

Compte tenu de l'importance prise par la diffusion des échographies anténatales, les uropathies avec dilatation des cavités excrétrices sont volontiers bilantées précocement après la naissance avant toute infection urinaire. Dans ces conditions, le bilan d'une infection urinaire à l'heure actuelle est d'emblée axé sur la recherche d'un possible reflux vésico-urétéral qui bien souvent n'entraîne aucune dilatation pyélo-calicielle ou urétérale visible à l'examen échographique. Les formes les plus sévères sont souvent découvertes en anténatal. La cystographie rétrograde garde une place majeure dans le bilan initial des infections urinaires, car c'est le seul examen permettant avec fiabilité de mettre en évidence un reflux vésico-urétéral.

De part sa fréquence (14 à 35 % des infections urinaires avant la puberté), de part ses conséquences néfastes possibles sur la croissance rénale (néphropathie de reflux), le reflux vésico-urétéral mérite un chapitre particulier.

3. LE REFLUX VESICO-URETERAL

3.1. La néphropathie du reflux

Il est généralement admis que l'infection des urines accroît considérablement le risque de détérioration rénale en présence d'un reflux vésico-urétéral et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune.

On considère que 10 % des enfants sains (sans infection urinaire) sont porteurs d'un reflux vésico-urétéral, et cela sans conséquence pour l'avenir.

La notion de néphropathie du reflux a été introduite assez récemment (BAILEY, 1973). Elle se définit macroscopiquement par une cicatrice segmentaire du parenchyme rénal avec atrophie du cortex, amincissement de la papille en regard et élargissement du calice correspondant (schéma 1). Ces lésions prédominent aux pôles rénaux et sont retrouvées électivement dans les zones où un reflux intra-rénal peut être mis en évidence par cystographie.

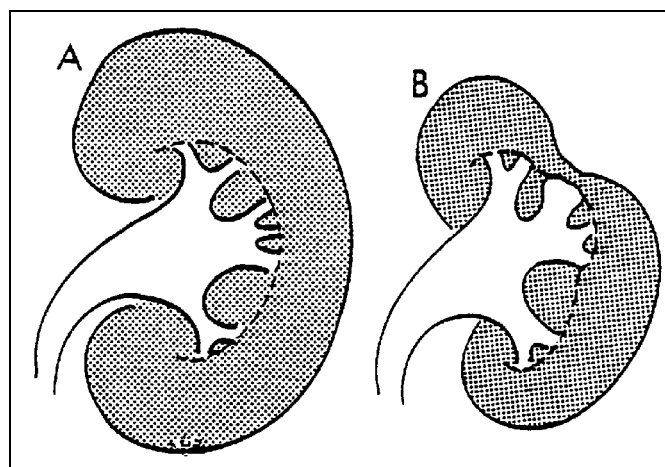


Schéma 1 : Néphropathie du reflux. A - normal. B - néphropathie de reflux : encoche corticale en regard de la déformation calicielle.

Il a été montré que dans le territoire touché, les papilles étaient des papilles dites composées, surtout polaires, avec des tubes collecteurs s'abouchant perpendiculairement à l'interface papillo-caliciel (fornix).

Bien que Hodson ait pu montrer qu'un reflux non infecté, sous haute pression, puisse être responsable de cicatrices pyélonéphritiques (théorie confirmée à priori par l'importance des lésions du parenchyme rénal au cours des reflux de grade élevé in utéro ?), il semble que l'infection urinaire ait un rôle nocif prépondérant pour créer ces cicatrices pyélonéphritiques. Celles ci apparaissent dans les semaines qui suivent un épisode d'I.U. et sont irréversibles.

Les études histologiques laissent suggérer que d'autres facteurs interviennent aussi dans la survenue des lésions cicatricielles : zone rénale de dysplasie, d'hypoplasie corticale, de sclérose glomérulaire segmentaire et focale. Cela pourrait jouer un rôle important dans les lésions observées au cours de reflux de grade élevé in utéro. L'évolution pour leur propre compte de néphropathies du reflux après traitement correct du reflux et des infections (16 % des cas) souligne la complexité et la multiplicité des facteurs intervenant dans la néphropathie du reflux.

Il est donc essentiel de dépister et de traiter le plus précocement possible une infection urinaire qui peut être liée à un reflux vésico-urétéral.

Certains auteurs (Zerin) préconisent la réalisation systématique d'une cystographie rétrograde chez tous les nouveau-nés ayant présenté un élargissement même modéré ou transitoire des cavités excrétrices rénales in utéro. Il invite aussi à la mise en oeuvre d'un traitement antiseptique de principe lorsqu'un reflux vésico-urétéral est objectivé chez ces enfants quel qu'en soit le grade. Le caractère un peu lourd et irradiant de ce protocole fait qu'il est loin d'être accepté par tous à l'heure actuelle. En effet, on sait que bon nombre de reflux vont disparaître spontanément dans les premières années de vie et que dans bien des cas il n'y aura pas d'infection urinaire associée. De plus, cette étude n'est pas randomisée.

La règle actuelle est de bilancer soigneusement toute infection urinaire haute (ou supposée telle) dès le premier épisode, qu'il s'agisse d'un garçon ou d'une fille.

En cas de néphropathie du reflux, la fréquence de survenue d'une hypertension artérielle est de l'ordre de 20 % et il a été rapporté à la suite d'études internationales que 1,8 % à 15 % des insuffisances rénales chroniques sont en relation avec une pyélonéphrite chronique, conséquence de la néphropathie du reflux (cette proportion peut atteindre 24,7 % dans les insuffisances rénales chroniques survenant avant l'âge de 15 ans).

3.2. L'anomalie de la jonction urétéro-vésicale

La plupart des reflux vésico-urétéraux sont dits primitifs, en relation avec une anomalie du bas uretère dans sa portion intra-pariétale vésicale, trop large, trop courte ou trop perpendiculaire à la paroi. Ce type d'anomalie plus fréquent chez la fille, peut être accentué ou favorisé par une légère ectopie d'implantation de l'uretère dans la vessie (en particulier sur l'uretère du pyélon supérieur d'une duplication complète), par des saculations ou un diverticule à proximité de la

jonction urétéro-vésicale (diverticule de HUTCH - Figure 1), ou aussi sur l'uretère du pyélon inférieur en cas de duplication complète avec urétérocèle sur l'uretère du pyélon supérieur. Les reflux dits secondaires sont plus rares et surviennent en cas d'obstacle à l'évacuation vésicale (valve de l'urètre, vessie neurologique...).



Figure 1 : Diverticule para-urétéral de HUTCH avec reflux vésico-urétéral gauche de grade II

Enfin certains reflux, en particulier chez la fille, sont en relation avec une instabilité vésicale qui peut être organique ou fonctionnelle.

La classification internationale du reflux (LEIBOWITZ, 1985) fait état de cinq grades de gravité croissante, à partir des données de la cystographie (schéma 2).

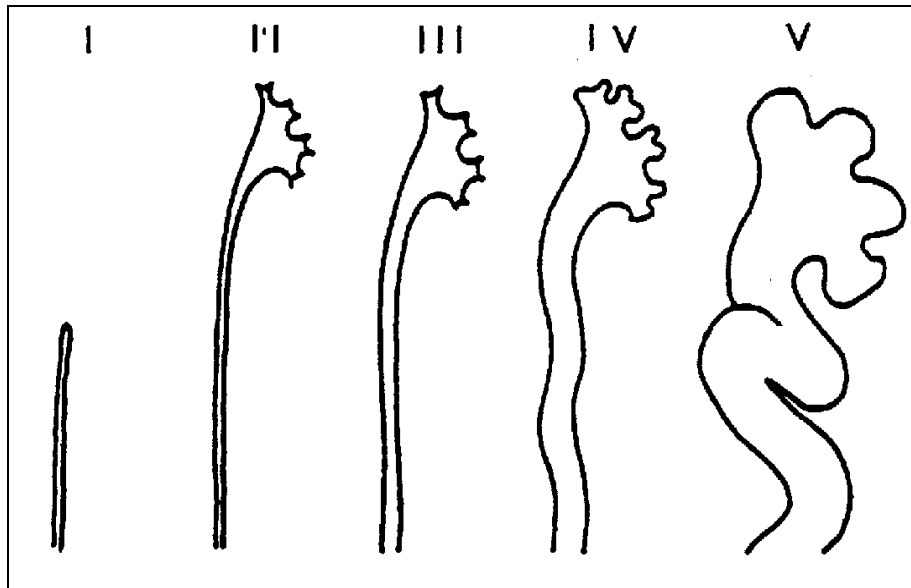


Schéma 2 : Classification internationale du reflux.

- **Grade I** : reflux purement urétéral, n'atteignant pas le bassin ;
- **Grade II** : reflux atteignant les cavités pyélo-calicielles sans les élargir (Figure 5) ;
- **Grade III** : reflux avec élargissement pyélo-caliciel sans déformation significative ou permanente des fornix ;
- **Grade IV** : reflux avec tortuosité de l'uretère et dilatation permanente urétéro-pyélo-calicielle, déformation des fornix, mais avec persistance d'une certaine empreinte papillaire sur les calices ;
- **Grade V** : dilatation majeure de l'ensemble avec uretère tortueux et disparition de l'empreinte papillaire sur les calices (Figure 8).

Cette classification a le mérite d'exister pour fixer les idées entre correspondants, mais elle n'apparaît pas idéale, surtout dans les reflux de faible grade car elle ne tient pas compte d'éléments péjoratifs qui doivent toujours être soulignés : précocité d'apparition du reflux lors du remplissage, renforcement lors de la miction, hypotonie des cavités, présence de saculations ou de diverticules (Figure 1) à proximité de la jonction urétéro-vésicale, reflux intra-parenchymateux rénal (Figure 2) surtout qui peut être présent même avec un reflux de grade II.

De plus, malgré le caractère reconnu fiable de la cystographie, cet examen peut être faussement négatif et certains auteurs préconisent plusieurs remplissages successifs en laissant la sonde en place. D'autre par, un aspect de reflux de grade I peut n'être que transitoire et peut correspondre à un grade II lors d'un examen réalisé quelques jours plus tard. Il est recommandé de réaliser la cystographie à distance de l'infection urinaire (trois semaines) car celle-ci pourrait modifier transitoirement un reflux en l'amplifiant ou en le diminuant.



Figure 5 : Cystographie à vessie vide, de face. Reflux vésico-urétéral droit de grade II. Bonne visibilité des fonctions urétéro-vésicales.



Figure 8 : Cystographie : reflux vésico-urétéral bilatéral de grade V. Uretères tortueux. Disparition de toute empreinte papillo-calicielle.



Figure 2 : Reflux vésico-urétéral bilatéral de grade IV avec reflux intraparenchymateux rénal bien visible à gauche.

Enfin, la cystographie radiologique ne permet pas une étude permanente du remplissage et de la vidange et peut donc méconnaître un reflux fugace.

Rappelons pour finir qu'un reflux n'est pas immuable dans le temps, qu'il peut s'amplifier ou à l'inverse diminuer et disparaître. Ainsi, 80 % des reflux de grade I ou II vont disparaître spontanément. Ce pourcentage tombe à 50 % pour les reflux de grade III et à 30 % pour les reflux de grade IV.

Dans quelques cas, le reflux vésico-urétéral peut être associé ou se compliquer de sténose de la jonction urétéro-vésicale.

4. LES MÉTHODES DU BILAN

4.1. L'échographie

Cette méthode non invasive est réalisée en première intention dès que l'on recherche une pathologie de l'appareil urinaire. Elle permet une étude morphologique des cavités pyélo-calicielles, des reins, (Figure 3) de la vessie et des bas uretères. Elle est largement insuffisante en revanche pour l'étude des uretères lombaires et de l'urètre (malgré un abord possible par voie périnéale).

Il faut toujours commencer par l'étude du pelvis chez le très jeune enfant car la miction peut être très rapide après pose du gel et de la sonde, afin de ne pas méconnaître certaines anomalies du bas appareil urinaire (dilatation des uretères pelviens, urétérocele...).



Figure 3 : Duplication rénale, le bassinet est barré par une colonne de BERTIN, hypertrophie d'aspect pseudo-tumoral

L'échographie n'apparaît pas fiable pour la recherche d'un reflux vésico-urétéral, même si des études ont été poussées dans le sens du Doppler couleur et de la cysto-échographie avec des micro-bulles d'air.

En présence d'un reflux vésico-urétéral, l'échographie peut être strictement normale (c'est assez souvent le cas), même en présence d'un reflux de grade II (voire III). Par ailleurs, il existe un flou dans l'appréciation des limites du normal pour les dimensions du bassinet en fonction de l'âge de l'enfant et du degré de dilatation. Un élargissement même discret des tiges calicielles est en principe anormal chez un enfant à jeun.

Tous les intermédiaires peuvent se voir en cas de reflux entre l'aspect normal et la dilatation urétéro-pyélocalicielle majeure. Une variation de calibre du bassinet en cours de miction est un argument présomptif en faveur du reflux (Figure 9).

L'échographie apprécie de façon imparfaite les cicatrices corticales modérées. En période d'infection urinaire on peut observer un épaississement de la paroi de la vessie très net quand il s'agit d'une cystite.

Parfois un discret épaississement de la paroi des cavités pyélo-calicielles peut être observé dans les infections urinaires hautes avec éventuellement des échos fins dans les urines voire une hyper-échogénicité anormale des pyramides de Malpighi dans des cas très rares.

La néphrite focale bactérienne (Figure 4) correspond à un stade de pré-abcédation local. Elle se traduit par une plage parenchymateuse assez bien délimitée, plutôt

hypo-échogène et pouvant prendre un caractère hyper-échogène en cas de saignement dans ce territoire. Il est très rare avec le traitement antibiotique instauré précocement de voir apparaître maintenant des abcès rénaux correspondant à une collection franche .

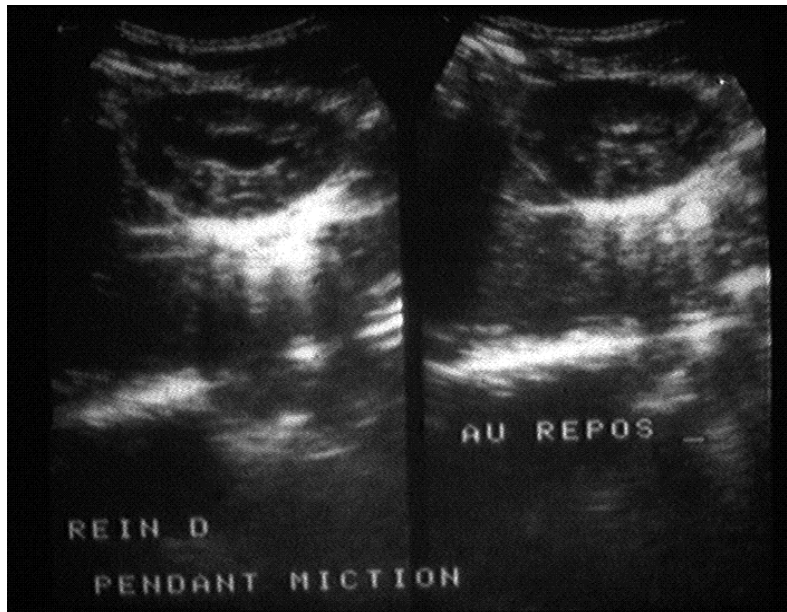
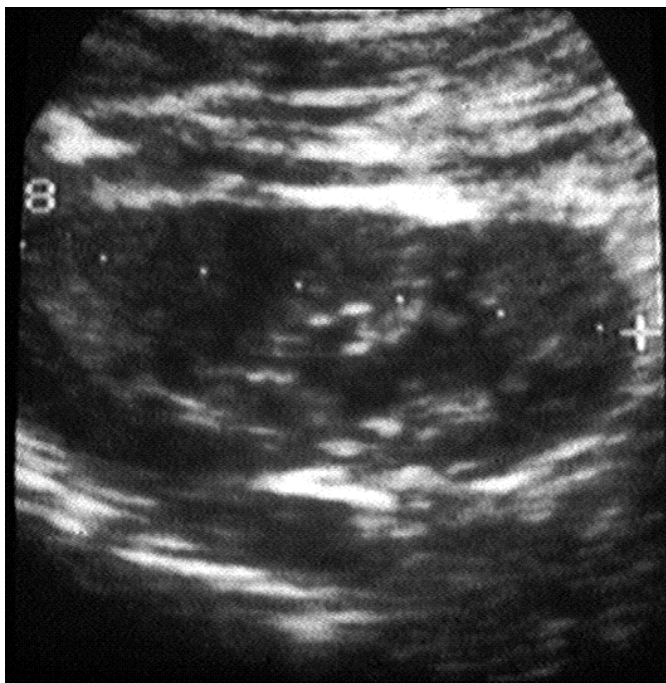
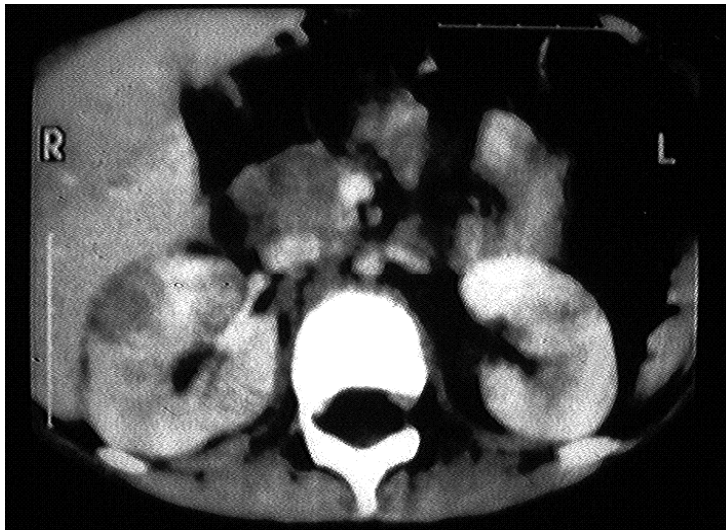


Figure 9 : Reflux vésico-urétéral suspecté lors de l'échographie au repos et en cours de miction (élargissement transitoire du bassinet).

Figure 4 : Néphrite focale bactérienne du rein droit



4 a : Echo : lésion rénale périphérique hypo-échogène



4 b : TDM : hypodensité droite correspondante par rapport au parenchyme normal prenant le contraste

4.2. Cystographie

Avec l'échographie, elles forment le couple essentiel pour l'exploration en pratique courante d'une infection urinaire.

Deux méthodes peuvent être utilisées : la cystographie radiologique et la cystographie isotopique.

- *La cystographie radiologique* : est généralement pratiquée par voie rétrograde avec une sonde mise en place dans la vessie. La voie sus-pubienne en principe est réservée aux patients présentant un obstacle sous vésical, mais certains la pratiquent assez systématiquement chez les très jeunes garçons (moindre risque infectieux ?).

Cette cystographie permet la recherche d'un reflux vésico-urétéral, mais aussi elle permet une excellente étude de l'urètre et du comportement de la vessie au cours du remplissage et de la miction.

A côté de la méthode classique de miction interrompue avec des clichés comportant des incidences de profil et des deux trois quarts, nous préférons (sauf cas très particulier) la cystographie dite "à vessie vide" (DEFFRENNE), des clichés en série sont pris uniquement de face chez la fille (Figure 5) et uniquement sous le même trois quart oblique chez le garçon, sans interrompre la miction. Les clichés en fin de miction (à vessie vide) sont déterminants pour apprécier au mieux les jonctions urétéro-vésicales. Cette méthode est aisée quand on dispose d'une table de fluoroscopie numérisée et de plus elle est peu irradiante.

Dans les cystites avec vessie instable, on observe volontiers un aspect crénelé de la paroi vésicale et un urètre en toupie chez la fille (Figure 6).

Lors des clichés mictionnels chez le garçon, on peut observer des variantes du normal sur l'urètre (Figure 7) : opacification des glandes de Cowper ou d'un petit utricule prostatique, empreinte du muscle nuda au dessus du verum montanum.

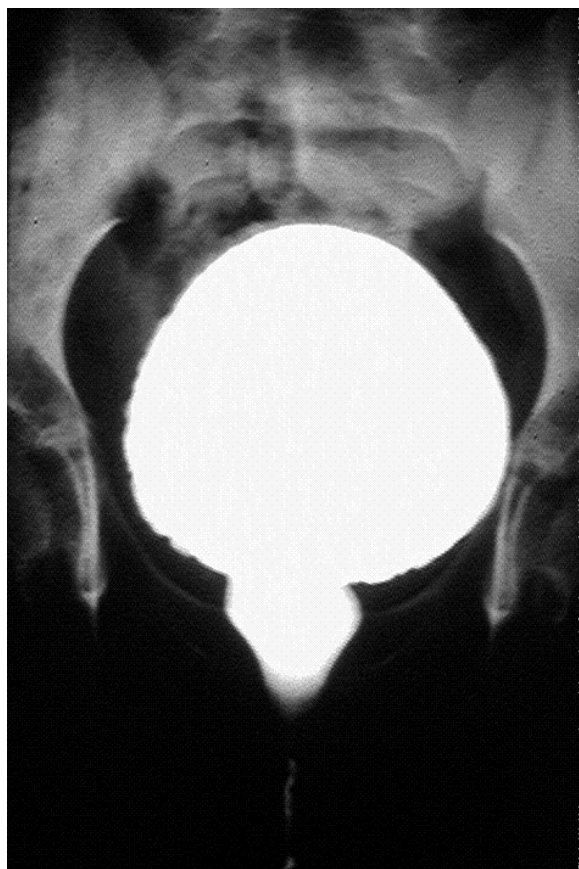


Figure 6 : Instabilité vésicale chez une fille. Cystographie : Urètre en toupie.



Figure 7 : Urètre de garçon, variante du normal

. glandes de Cowper (en arrière de l'urètre bulbaire)

. utricule prostatique (en arrière de l'urètre prostatique)

- *La cystographie isotopique* : elle permet une étude continue et elle est peu irradiante (jusqu'à 50 fois moins irradiante qu'une cystographie classique non numérisée). Malgré tout, elle renseigne assez mal sur le bas appareil urinaire et sa valeur anatomique est bien inférieure à celle d'une cystographie radiologique.

La tendance actuelle est de conserver la cystographie radiologique lors du bilan initial et de donner une plus large place à la cystographie isotopique pour les explorations de contrôle ultérieurement.

3. Explorations isotopiques rénales

- *DTPA* : il permet d'étudier l'excrétion rénale et donne un urogramme isotopique de faible irradiation. L'adjonction d'une épreuve au LASILIX autorise une bonne appréciation du caractère organique ou non d'une stase urinaire.

- *DMSA* : il donne une image morphologique et fonctionnelle séparée des deux reins. Son irradiation n'est pas négligeable et se rapproche de celle d'une urographie à minima. Il manque de spécificité pour distinguer une atteinte parenchymateuse aiguë segmentaire d'une zone cicatricielle en présence d'une plage d'hypofixation (le glucoheptonate de technecium fournit des résultats proches avec une moindre irradiation).

- *leucocytes marqués* (au Gallium ou à l'Indium) : méthode utilisable pour mettre en évidence un foyer infectieux en cas de doute.

- *MAG III* : renseigne aussi bien sur des données d'ordre fonctionnel que morphologiques par sa fixation tubulaire et son excrétion urinaire.

D'une façon générale, les explorations isotopiques rénales trouvent surtout des indications dans le bilan pronostique d'une infection urinaire et sont assez peu utilisées en France dans leur bilan initial.

4. Tomodensitométrie

Bien supérieure à l'échographie pour objectiver une atteinte rénale aiguë localisée, elle n'est jamais pratiquée en première intention du fait de sa lourdeur et de son irradiation.

Elle est surtout utile pour préciser ou confirmer une suspicion échographique de néphrite focale bactérienne (Figure 4), voire un abcès ou une collection péri-néphrétique.

5. Autres investigations

Dans le bilan des cystites à répétition, il peut être justifié de réaliser une cystomanométrie voire une étude de la moelle épinière par échographie ou IRM selon l'âge de l'enfant.

BILAN DES INFECTIONS URINAIRES

Le bilan initial (diagnostique) diffère avec l'âge de l'enfant, avec la gravité des signes cliniques et la suspicion d'infection urinaire haute ou d'infection urinaire basse.

1. Infection urinaire haute (pyélonéphrite)

1.1. Infection urinaire haute d'un enfant de moins de un an

Une hospitalisation est souhaitable pour mettre en oeuvre un traitement efficace le plus vite possible, l'échographie est réalisée d'emblée.

Si un obstacle est suspecté lors de cette échographie, il est réalisé une urographie intra-veineuse (ou une scintigraphie rénale plus ou moins LASIX) et une cystographie.

Si l'échographie est normale ou presque, ou qu'elle est compatible avec un reflux vésico-urétéral, il est pratiqué une cystographie radiologique après désinfection des urines.

En cas de reflux vésico-urétéral :

- de grade I ou II : instauration d'un traitement antiseptique urinaire pendant 6 mois puis contrôle échographique et cystographie radiologique.
- de grade III ou plus : traitement volontiers chirurgical avec cystographie radiologique de contrôle à trois mois.

1.2. Infection urinaire haute d'un enfant plus grand

On réalise une échographie et une cystographie au bout de 3 à 4 semaines lorsque les urines sont désinfectées.

En cas de reflux :

- de grade I ou II : traitement médical pendant 6 mois puis contrôle échographique et cystographie (isotopique de préférence).
- de grade III ou plus : faire une urographie intra-veineuse (plus ou moins scintigraphie rénale).

Le traitement peut être endoscopique (Téflon ou analogue), ou chirurgical.

1.3. Bilan à distance

L'étude de la croissance rénale sera faite par :

- échographie (une par an jusqu'à 5 ans)
- scintigraphie rénale

L'étude la fonction rénale sera faite par :

- isotopes
- clearance, tension artérielle

Infection urinaire basse

Cystite isolée

Pas de bilan s'il n'y a pas de trouble de la miction.

Cystites à répétition ou avec troubles de la miction

telles que énurésie, mictions impérieuses, pollakiurie.

Faire une échographie (étude des reins, de la vessie avec recherche d'un épaississement de sa paroi et d'un résidu) ainsi qu'une cystographie radiologique.

Un reflux vésico-urétéral (non chirurgical) de faible grade est trouvé dans 20 % des cas.

S'il existe une dysurie (jet faible et poussée abdominale) on réalisera une cystomanométrie.

En l'absence de dysurie, un traitement d'épreuve (DITROPAN) est mis en oeuvre. S'il est sans effet, une cystomanométrie s'impose.

AU TOTAL

L'infection urinaire est courante chez l'enfant et elle représente une des indications les plus fréquentes d'examen d'imagerie à cet âge.

Le reflux vésico-urétéral en est la cause la plus classique et il doit être recherché de principe du fait des risques évolutifs d'une néphropathie du reflux dont la menace est d'autant plus importante qu'il s'agit d'un enfant très jeune.

Le bilan initial repose essentiellement sur l'échographie et la cystographie rétrograde.

Les infections urinaires englobent un large spectre de syndromes cliniques qui ont en commun une culture positive des urines.

- Une infection est dite basse si elle se limite à la vessie.
- Une infection est dite haute (pyélonéphrite) si elle intéresse le rein, les cavités pyélocalicielles et/ou l'uretère.

L'infection urinaire est une affection fréquente. Alors qu'elle est retrouvée plus souvent chez le garçon en période néonatale, la prédominance féminine devient très nette après l'âge de 1 an.

Germes responsables

- L'*Escherichia Coli* est en cause dans 80 à 90 % des premières infections urinaires.
 - Le *Streptocoque D* (entérocoques) est retrouvé dans 5 à 10 % des cas.
 - Le *Protéus* se voit plus volontiers chez le garçon et peut favoriser la formation de lithiase coralliforme.
 - La *Klebsiella* est surtout rencontrée chez le nouveau-né.
 - Le pyocyanique est un germe de surinfection en particulier hospitalier et survient souvent en cas d'uropathie sévère multi-opérée.
 - Le staphylocoque atteint surtout les adolescents.
 - Certains virus (adénovirus) peuvent être responsables de cystite hématurique.
- La contamination se fait par voie ascendante à partir de la flore fécale. La contamination par voie hématogène est exceptionnelle sauf chez le nouveau-né où l'infection urinaire serait souvent une localisation secondaire d'une septicémie ou d'une bactériémie.

Les pili ou fimbriae sont des filaments situés à la surface des bactéries et possédant des récepteurs spécifiques aux cellules uroépithéliales. L'attachement à l'urothélium facilite leur multiplication dans les urines et la progression de l'infection.

Tout ce qui favorise la stase des urines, favorise l'infection : uropathie malformative, reflux vésico-urétéral, vessie neurologique, immaturité vésicale, constipation.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, Il n'existe aucun signe spécifique. Il faut savoir évoquer le diagnostic et faire une urinoculture devant des signes parfois trompeurs : fièvre variable (parfois très élevée pouvant entraîner une convulsion inaugurale, mais souvent modérée ou totalement absente), septicémie surtout avant l'âge de 2 mois, mauvaise prise de poids ou cassure de la courbe pondérale, troubles digestifs (vomissements, diarrhées, anorexie), mauvais état général (teint d'infecté), ictère persistant.

Chez l'enfant plus grand, Le tableau peut être plus évocateur : une fièvre élevée avec frissons, sueurs, des douleurs lombaires ou abdominales orientent vers une infection haute ; signes de cystite : dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, énurésie secondaire ; hématurie macro ou plus souvent microscopique.

L'examen clinique :

- doit toujours vérifier l'aspect des organes génitaux externes, en particulier rechercher un phimosis chez le garçon ;
- la palpation des fosses lombaires peut être douloureuse ;
- l'hypertension est rare ;
- un test de dépistage doit être réalisé par une bandelette réactive urinaire recherchant la présence de nitrites, de leucocytes et de sang. A condition de vérifier au moins ces 3 paramètres avec des bandelettes non périmées, il existe très peu de faux négatifs (< 2 %). En revanche les faux positifs sont fréquents justifiant la pratique systématique d'une uroculture en cas de positivité de l'un des paramètres.

Les conditions de recueil de l'urine doivent être irréprochables ; on recueille les urines au milieu du jet après une désinfection soigneuse :

Chez tout enfant, la ponction suspubienne reste la méthode de choix ;

Chez le grand enfant avec une solution d'héxomédine alcoolique à 70% ; puis rinçage à l'eau stérile. Le rinçage après désinfection évite la présence d'antiseptique dans les urines.

Chez le petit enfant, on a recours à la poche. Après désinfection soigneuse et rinçage, la poche est posée mais ne doit être laissée en place que 30 minutes du fait des risques de contamination importants. Le recueil est parfois difficile. Le prélèvement par sondage n'est pas recommandé.

Transfert des urines : Il ne doit pas excéder une heure. Elles peuvent être gardées 24 heures maximum à + 4°.

Examen microscopique :

une leucocyturie $\geq 10^5$ /ml est considérée comme pathologique.

une bactériurie $\geq 10^5$ cfu/ml à l'examen direct est pathologique.

Il existe des bactéries isolées asymptomatiques chez 5% des filles.

Culture : Elle nous donne la numération des germes, les résultats sont obtenus en 24 heures. Les bacilles gram négatif sont dominants.

Signes évocateurs de pyéломéphrite aiguë

- fièvre élevée à 39/40° ,

- frissons, sueurs,

- Altération de l'état général,

- douleurs abdominales,

- biologie :

hyperleucocytose avec polynucléose,

syndrome inflammatoire : CRP>20mg/l, fibrine >4g/l, augmentation de la procalcitonine, protéinurie possible.

Signes évocateurs d'infection urinaire basse type cystite aiguë

- dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles,

- absence de fièvre,

- biologie : pas d'hyperleucocytose, pas de symptôme inflammatoire.

Diagnostic étiologique : Les explorations

Une première infection urinaire haute justifie la recherche d'un facteur favorisant, en particulier une uropathie par une *échographie* et une *cystographie*.

- L'échographie

- La cystographie rétrograde est donc indispensable pour visualiser un obstacle sous-vésical. (nb : l'I.U.V ne sera pratiquée qu'en cas d'anomalie de l'un ou des deux examens précédents).

- le **scanner** est intéressant si l'on suspecte un abcès ou en cas de rein muet à l'UIV.
- la **scintigraphie rénale au DMSA** apprécie la valeur fonctionnelle rénale séparée. C'est l'examen le plus précis pour détecter des cicatrices rénales à distance de l'épisode aigu.
- la **scintigraphie au DTPA** peut être intéressante pour mettre en évidence un obstacle pyélo-urétéral ou uretero-vésical.
- la **cystographie isotopique** est considérée par certains comme un bon examen pour mettre en évidence un reflux intermittent ,
- la **cystomanométrie** est rarement indispensable au diagnostic d'immaturité vésicale ou de vessie neurologique.

→ Le reflux vésico-urétéral primitif ; C'est l'uropathie la plus fréquente de l'enfant. Il existe 4 stades (I, II, III, IV). Les stades I et II régressent le plus souvent spontanément. Les stades III et IV peuvent nécessiter une intervention chirurgicale s'ils persistent au delà de l'âge de deux ans et s'ils ont été responsables de plusieurs pyélonéphrites aiguës sous traitement antiseptique.

→ Autres uropathies

- syndrome de la jonction pyélo-urétérale,
- megauretère refluant,
- duplication urétérale avec reflux et/ou urétérocèle,
- valves de l'urètre postérieure,
- immaturité vésicale,

Beaucoup plus rarement il peut s'agir :

- d'une polykystose rénale dominante ou récessive,
- d'une lithiase rénale,
- d'une vessie neurologique.

Principe et buts du traitement :

- stériliser les urines et le parenchyme rénal, pour éviter l'apparition des cicatrices rénales (pyélonéphrite chronique) et de ses complications : HTA, insuffisance rénale.
- choix des antibiotiques : bonne diffusion dans le tissu rénal, bonne vitesse de bactéricidie, adapté aux germes les plus courants et à l'antibiogramme.

Les indications

Les infections urinaires basses

- **Recherche des causes favorisantes** : instabilité vésicale (urgences mictionnelles, culotte mouillée dans la journée et énurésie nocturne), constipation, boissons insuffisantes, mauvaise hygiène périnéale, oxyurose.

- **Antimicrobiens utilisés** :

- nitrofurantoïne: FURADANTINE 3 à 5mg/kg/j

- cotrimoxazole + triméthoprime : BACTRIM, respectivement 6mg/kg/j et 30mg/kg/j.

- Lorsque ces molécules ne peuvent pas être utilisées, les b -lactamines orales sont prescrites :

Amoxicilline 100mg/kg/j en 4 prises.

Amoxicilline + acide clavulinique : 100 mg/kg/j en 4 prises.

Céfuroxime : 50 mg/kg/j en 3 doses.

Tous les antimicrobiens sont utilisés en monothérapie.

→ **Pyélonéphrite aiguë**

Facteurs de risque :

- Uropathie malformative ou fonctionnelle, mise en évidence ou connue.
- syndrome septique très sévère.
- mauvaise compliance au traitement.

Le Traitement doit être adapté à l'antibiogramme dès sa réception.

Il ne doit pas être inférieur à 10 jours et doit être poursuivi jusqu'à la réalisation de la cystographie (dès la fin de la 1^o semaine sauf facteur de risques ; alors au bout de 4 à 6 semaines). L'efficacité est vérifiée par un ECBC à 48 heures.

- aminoglycoside + cefuroxime ou + amoxyclav IV;
- CEFOTAXIME IV

Le Traitement doit être adapté à l'antibiogramme dès sa réception.

Initial : il ne doit pas être inférieur à 10 jours et doit être poursuivi jusqu'à la réalisation de la cystographie (au bout de 2 à 3 semaines). L'efficacité est vérifiée par un « RUSUCU » à 48 heures de traitement.

Après la cystographie, si la cystographie est normale, les antibiotiques sont arrêtés 24 heures après l'examen. En cas d'uropathie, un traitement **préventif** des infections est réalisé pendant 18 à 24 mois par antiseptiques urinaires à un tiers de dose.

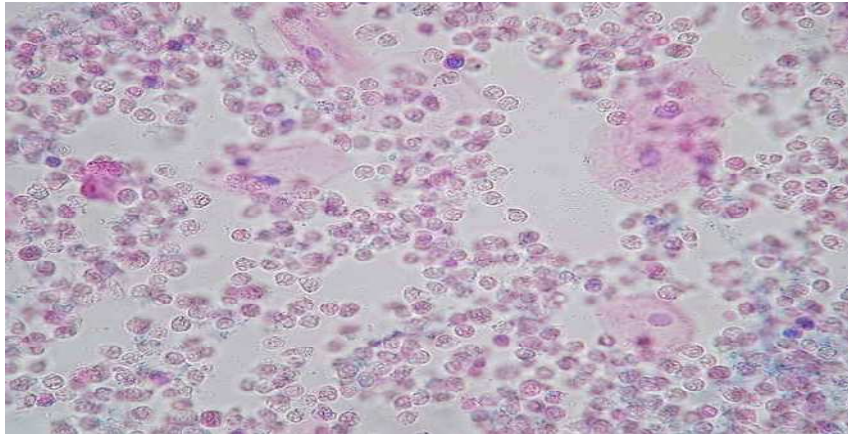
Le traitement des pyélonéphrites est susceptible d'évoluer mais il faut retenir ces notions :

Nécessité d'un traitement efficace et suffisamment prolongé.

Ne pas banaliser.

Nécessité de rechercher une uropathie et s'assurer de la stérilité des urines.

Urinary sediment examination - granulocytes



Prof O battisti, urologie de l'enfant

37

L'échantillon

- Transport au laboratoire
 - ♦ Rapide (1 heure maximum)
 - ♦ Conservation à 4 °C
 - Lyse des globules blancs
 - Croissance bactérienne
- Culture : valeur requise pour le diagnostic
 - ♦ > 1000/mm³ ponction sus-pubienne
 - ♦ > 10000/mm³ sondage
 - ♦ > 100000/mm³ urinocol ou mi-jet

Prof O battisti, urologie de l'enfant

38

Cystographie si

- < 2 ans
 - Échographie prénatale anormale
 - Si bassin > 7mm, dilatation uretère, paroi vésicale épaissie
 - DMSA +
- > 2 ans
 - Échographie anormale
 - Manométrie anormale
 - Infection par autre germe que E Coli
 - garçon

Pyélonéphrites aiguës non compliquées chez l'adolescent(te)

Par convention, l'infection urinaire est définie soit comme une infection du bas appareil urinaire (cystite aiguë) soit comme une infection du haut appareil urinaire (pyélonéphrite aiguë). Malgré l'atteinte du haut appareil urinaire, la plupart des épisodes de pyélonéphrite aiguë sont considérés comme non compliqués. Une infection de l'arbre urinaire compliquée, qu'elle soit localisée au bas ou au haut appareil, est associée à des conditions sous-jacentes qui augmentent le risque d'échec du traitement, comme une obstruction, une dysfonction urologique ou un germe uropathogène multirésistant.

Au moment de la présentation, il est difficile de savoir si un patient avec une pyélonéphrite a une infection compliquée ou non compliquée. De façon pragmatique, une infection urinaire est considérée comme non compliquée lorsqu'elle survient chez une jeune femme non enceinte en bonne santé apparente (pas d'antécédents pathologiques notamment urologiques) et est considérée comme compliquée dans tous les autres cas.

La pyélonéphrite aiguë doit être distinguée de la pyélonéphrite chronique, une forme de maladie tubulo-interstitielle chronique liée à une obstruction chronique ou à un reflux vésico-urétéral, avec ou sans infection récidivante.

1.1. Épidémiologie

Alors que la prévalence de l'infection urinaire est relativement bien connue dans les différents groupes d'âge, la plupart des études ne distinguent pas la pyélonéphrite aiguë du cadre général des infections urinaires. Les facteurs de risque présumés de pyélonéphrite aiguë non compliquée sont les mêmes que ceux de l'infection urinaire basse, en particulier les rapports sexuels, le recours à des spermicides et des antécédents d'infection urinaire.

1.2. Microbiologie

Escherichia coli est le principal agent pathogène, responsable de 85 % des cas d'infections non compliquées de l'appareil urinaire haut et bas. *Staphylococcus saprophyticus* est parfois en cause mais plus fréquemment pour la cystite que pour la pyélonéphrite. De façon occasionnelle, d'autres Entérobactéries, comme *Protéus mirabilis*, *Klebsiellae* ou Entérocoques sont responsables de pyélonéphrite aiguë. *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis* peuvent plus rarement être responsables d'épisodes de pyélonéphrite.

Principaux uropathogènes responsables de pyélonéphrite aiguës (complicées *)	
E. coli	81 %
Klebsiella	3.6 %
Enterobacter	2.2 %
Proteus mirabilis	1.8 %
M. morganii	1.3 %
Pseudomonas aeruginosa (*)	3.1 %
Acinetobacter (*)	0.9%
Staphylocoques (*)	3.1 %
Entérocoques (*)	2.6 %
Autres	0.4 %

1.3. Physiopathologie

La pyélonéphrite survient chez la femme lorsque les agents uropathogènes de la flore fécale colonisent le vagin proximal, remontent vers la vessie puis vers les reins via les uretères. Il n'est pas parfaitement établi si une infection vésicale précède toujours le développement d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée car chez certaines femmes la pyélonéphrite précède les symptômes de cystite. Cependant une pollakiurie est retrouvée chez pratiquement toutes les femmes ayant une pyélonéphrite aiguë suggérant qu'une infection vésicale concomitante est la règle.

Chez les patientes avec un tractus urogénital normal, la pyélonéphrite est causée presque exclusivement par des uropathogènes ayant des déterminants de virulence bien reconnus. Les souches d'*Escherichia Coli* uropathogènes en cause ont acquis les éléments génétiques augmentant leur capacité à coloniser, envahir et à survivre dans l'appareil urinaire.

1.4. Manifestations cliniques

La pyélonéphrite aiguë non compliquée est suggérée par une douleur lombaire, nausées et/ou vomissements, une fièvre supérieure à 38°, et une tension douloureuse de l'angle costo-vertébral. Des signes de cystite peuvent ou ne pas être associés.

L'expression clinique de la pyélonéphrite aiguë est très variable, depuis une maladie relativement modérée jusqu'à une situation gravissime mettant en jeu le pronostic vital. Le risque vital est faible chez les sujets jeunes, les femmes en bonne santé avec une infection non compliquée mais ce risque augmente considérablement en cas de survenue d'un syndrome septique avec ou sans choc, d'une insuffisance rénale aiguë et/ou d'un syndrome de défaillance multiviscérale.

1.5. Laboratoire

La pyurie est présente dans tous les cas de pyélonéphrite aiguë et son absence suggère un diagnostic différent. L'hématurie est fréquente et permet habituellement de différencier l'infection urinaire de l'urétrite et de la vaginite. La présence d'une hématurie n'est cependant pas prédictive d'une infection compliquée et ne nécessite pas un traitement spécifique plus prolongé. La plupart des patients avec une pyélonéphrite aiguë ont une hyperleucocytose, une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C

réactive. 90 % environ des pyélonéphrites aiguës sont associées à une bactériurie significative supérieure à 10^5 colonies/ml. Cependant certains patients peuvent avoir une bactériurie inférieure 10^3 ou 10^4 . Les hémocultures sont positives chez 15 % des femmes ayant une pyélonéphrite aiguë non compliquée.

1.6. Diagnostic

Le diagnostic de pyélonéphrite aiguë peut être fait dans la majorité des cas à partir de l'histoire clinique et de l'examen. En cas de doute avec une infection gynécologique, un examen pelvien doit être réalisé (voir cystite).

L'analyse urinaire doit être réalisée à la recherche de pyurie à chaque fois qu'une pyélonéphrite est suspectée. Bien que présents de façon inconstante, les cylindres leucocytaires indiquent l'origine rénale de la pyurie. Une coloration de Gram sur urines fraîches permet de distinguer les bactéries gram-négatives versus gram-positives, ce qui peut influencer le choix du traitement antibiotique empirique. Un test de grossesse doit être réalisé s'il y a le moindre doute concernant les dernières règles ou la contraception.

L'examen bactériologique urinaire et l'antibiogramme doivent être réalisés systématiquement chez les femmes ayant une pyélonéphrite aiguë car il existe un risque potentiel de séquelles si le traitement antibiotique est inapproprié.

Les méthodes rapides de détection de bactériurie, comme le test aux nitrites ne sont pas suffisamment fiables pour l'évaluation de patients avec une suspicion de pyélonéphrite : la sensibilité est insuffisante pour détecter des infections urinaires avec bactériurie faible ou certaines espèces d'agents uropathogènes (voir cystite).

L'indication des hémocultures semble pouvoir se limiter aux patients qui nécessitent une hospitalisation.

En cas de première PNA chez une femme jeune sans antécédents urologiques ou néphrologiques une radiographie de l'abdomen sans préparation et une échographie rénale sont les deux seuls examens à demander pour écarter tout obstacle urologique.

1.7. Traitement

La décision d'hospitaliser repose sur une stratification du risque selon plusieurs critères. Les indications de l'hospitalisation sont :

1. impossibilité de maintenir un apport hydrique oral ou de prendre les médicaments,
2. craintes concernant la compliance au traitement,
3. doutes sur le diagnostic,
4. mauvaises conditions sociales
5. atteinte de l'état général avec fièvre importante et douleurs.
6. hypotension artérielle et crainte de choc septique

Un traitement à domicile peut être envisagé chez des patients sélectionnés (absence de signes de gravité, absence d'éléments en faveur d'une IU compliquée, absence de mauvaises conditions sociales) et sous surveillance stricte.

1.7.1. Choix empirique des antibiotiques

La guérison de l'infection du haut appareil urinaire est plus étroitement corrélée avec une concentration élevée de l'antibiotique dans la médullaire rénale qu'avec les concentrations sanguines ou urinaires du médicament. Ceci indique le recours préférentiel aux médicaments assurant une haute concentration tissulaire rénale : les aminoglycosides et les fluoroquinolones plutôt que les bêtalactamines. La nitrofurantoïne ne doit pas être utilisée pour le traitement de la pyélonéphrite car ce produit ne permet pas d'obtenir des concentrations tissulaires suffisantes.

La connaissance du profil de susceptibilité aux antibiotiques des uropathogènes communautaires lorsqu'elle est disponible, permet également de guider la décision thérapeutique pour le choix du traitement empirique.

L'ampicilline, les associations aminopénicilline + inhibiteurs de β -lactamase et les sulfonamides ne doivent pas être utilisés pour une thérapie empirique en raison du haut risque de résistance parmi les uropathogènes en cause. Le cotrimoxazole oral ou parentéral ne doit pas être administré seul comme traitement empirique d'une pyélonéphrite dans les zones où la prévalence de résistance est supérieure à 10 %. Le cotrimoxazole ou d'autres agents peuvent cependant être utilisés si la souche infectante est connue pour être susceptible.

Par contre la résistance aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides est très faible dans les infections urinaires non compliquées.

De nombreux traitements, soit par voie orale, soit par voie parentérale peuvent être utilisés chez les patients avec une pyélonéphrite aiguë non compliquée. Une monothérapie est suffisante, l'association à un aminoside n'étant justifiée qu'en cas de pyélonéphrite compliquée.

1.7.2. Traitement oral

Un traitement oral est indiqué lorsque le patient n'est pas en trop mauvais état général et peut tolérer les antibiotiques et l'hydratation per os.

Par exemple, une fluoroquinolone orale, comme la ciprofloxacine (Ciflox®) 500 mg x2 fois par jour, l'ofloxacine (Oflocet®) 200 mg x 2 par jour ou la levofloxacine 250 à 500 mg 1 fois par jour per os, peuvent être utilisées chez des patients externes, comme traitement empirique initial d'une infection causée par une bactérie gram-négative.

Si un entérocoque est suspecté sur la présence de cocci gram-positif sur la coloration de Gram, l'amoxicilline 500 mg 3 fois par jour per os peut être ajoutée au traitement jusqu'à l'identification définitive de l'organisme en cause.

La céfixime (200 mg x 2) et la cefpodoxime semblent également efficaces pour le traitement d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée. La cefixime est peut être moins efficace contre les infections causées par *Staphylococcus saprophyticus*.

1.7.3. Traitement parentéral

Le traitement parentéral est habituellement nécessaire chez les patients en mauvais état général, très fébrile ou avec des vomissements.

Chez les patients hospitalisés, la ceftriaxone (Rocephine®) 1 g par jour par voie intraveineuse ou intramusculaire peut être utilisée avec efficacité si un entérocoque n'est pas suspecté.

Les aminoglycosides 3 à 5 mg/kg en administration unique quotidienne sont efficaces et leur toxicité est faible lorsqu'ils sont utilisés pour de courtes durées et procurent un avantage

thérapeutique en comparaison avec les bêta-lactamines en raison de la concentration importante et prolongée dans les tissus rénaux.

La ciprofloxacine, l'ofloxacine et la levofloxacine qui permettent d'obtenir des concentrations élevées dans le rein infecté sont également efficaces pour le traitement parentéral d'une pyélonéphrite non compliquée mais il vaut mieux leur préférer la voie orale si le patient est capable de tolérer une administration orale car les coûts sont moins importants et les concentrations sériques obtenues sont équivalentes.

1.7.4. Durée du traitement

Les patients avec une pyélonéphrite aiguë non compliquée peuvent généralement être passés à la voie orale à 24 ou 48 heures.

Un traitement d'une durée de 6 semaines n'est pas plus effectif qu'un traitement de 14 jours pour la pyélonéphrite non compliquée mais par contre est responsable de plus d'effets indésirables.

Un traitement à base de bêta-lactamines ne doit pas durer moins de 14 jours en raison d'un risque inacceptable d'échec. Une étude récente suggère qu'un traitement par ciprofloxacine pendant 7 jours est plus efficace qu'un traitement par cotrimoxazole pendant 14 jours. La différence de résultats est essentiellement liée à une plus forte prévalence de souches résistantes au cotrimoxazole.

Chez des patients en mauvais état et/ou qui répondent plus lentement au traitement, une durée plus longue peut être nécessaire (14 à 21 jours).

1.7.5. Recommandations

- Traitement empirique de première intention (avant les résultats de l'ECBU) : Fluoroquinolone per os ou ceftriaxone IV-IM en monothérapie.
- Le traitement est ultérieurement éventuellement adapté à l'antibiogramme du germe isolé (par exemple cefixime en relai per os en l'absence d'uropathie).
- Durée du traitement conseillée de 10 à 15 jours

1.8. Suivi post-traitement

La réalisation d'un examen bactériologique systématique à la fin du traitement chez un patient asymptomatique est souvent faite mais controversée.

Chez les femmes dont les symptômes disparaissent puis récidivent en moins de 2 semaines, une nouvelle culture est nécessaire ainsi qu'un antibiogramme. Si la même souche infectante avec le même antibiogramme est à nouveau isolée, une échographie ou un scanner doivent être réalisés. Une nouvelle cure d'antibiothérapie doit être effectuée avec un autre agent pendant 2 semaines.

Chez les femmes dont les symptômes disparaissent puis récidivent après plus de 2 semaines, l'approche doit être identique à celle d'épisodes sporadiques de pyélonéphrite car l'infection persistante avec le même germe est moins probable.

1.9. Evaluation urologique

Une investigation urologique systématique n'est généralement pas nécessaire chez les femmes jeunes en bonne santé avec une pyélonéphrite aiguë non compliquée. La

prévalence d'anomalies anatomiques prédisposantes dans ce contexte est inférieure à 5 %. Même chez les jeunes femmes en bonne santé apparente avec une pyélonéphrite récidivante, il est rare de retrouver des anomalies urologiques chez celles qui répondent rapidement au traitement antibiotique. Le scanner rénal au cours d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée peut révéler des lésions localisées hypodenses qui, lorsqu'elles sont biopsiées, retrouvent une néphrite interstitielle aiguë avec une infiltration polynucléaire neutrophile marquée et un oedème interstitiel. Ces lésions disparaissent généralement dans les 2 à 3 mois avec un traitement antibiotique approprié mais des cicatrices séquellaires rénales peuvent survenir dans quelques cas.

Une échographie ou mieux un scanner doivent être réalisés si le patient reste fébrile et ne montre pas de signes d'amélioration après 72 heures de traitement afin de pouvoir éliminer une obstruction, un abcès rénal ou périnéphrétique ou d'autres complications de la pyélonéphrite. Dans ce cas, une anomalie urologique est retrouvée chez 1/3 des patientes.

Il est souhaitable de réaliser une évaluation urologique avec un scanner rénal ou une échographie rénale pour éliminer une lithiase ou une uropathie obstructive en cas de pyélonéphrite récidivante ou tout autre facteur de complication est identifié.

2. Pyélonéphrite aiguë compliquée

2.1. Présentation clinique et diagnostic

Il n'est pas toujours possible de distinguer une pyélonéphrite compliquée d'une pyélonéphrite non compliquée sur la simple présentation clinique initiale. Outre les symptômes classiques et les signes de pyélonéphrite non compliquée une infection urinaire compliquée peut être associée à des signes non spécifiques comme asthénie, nausées, douleurs abdominales. Les symptômes peuvent parfois être insidieux et durer depuis plusieurs semaines ou mois avant le diagnostic, contrairement à l'évolution courte sur moins de 3 jours dans la plupart des formes de pyélonéphrite aiguë non compliquée. Les infections compliquées peuvent également s'associer à une colique néphrétique, et/ou une hématurie macroscopique chez des patients avec une lithiase urinaire. Ces patients avec une lithiase obstructive peuvent développer une forme de pyélonéphrite chronique appelée, pyélonéphrite xanthogranulomateuse au cours de laquelle des lésions pseudotumorales peuvent simuler un cancer du rein.

Une infection urinaire compliquée est généralement associée à une pyurie et à une bactériurie mais ces éléments peuvent être éventuellement absents si l'infection ne communique pas avec le système collecteur (polykystose rénale) ou si le système collecteur est obstrué (calcul). Une coloration de Gram, un examen bactériologique et un antibiogramme doivent toujours être réalisés. Dans ce contexte d'infection urinaire symptomatique compliquée, la bactériurie doit être considérée comme significative lorsqu'elle est supérieure ou égale à 10^3 colonies/ml et même supérieure ou égale à 10^2 colonies/ml en cas de mise en place récente d'une sonde urinaire.

2.2. Microbiologie

A la différence du spectre étroit et très prévisible des agents en cause dans l'infection non compliquée, une très grande variété de bactéries dont la plupart sont résistantes aux

différents antibiotiques peut être responsable d'infection compliquée. *Escherichia coli* reste le germe uropathogène prédominant mais d'autres formes peuvent être mises en évidence comme les *Citrobacter*, *Entérobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Entérocoque*, *Staphylocoque aureus* et des champignons. Le *Staphylocoque saprophyticus* par contre est une cause inhabituelle d'infection urinaire compliquée.

2.3. Evaluation urologique

La nécessité d'une évaluation radiologique au cours de la pyélonéphrite aiguë dépend de l'âge, des antécédents, de la durée des symptômes à la fois avant et après le traitement antibiotique approprié. Chez la femme, l'incidence d'anomalies urologiques est d'environ 10 % : les calculs rénaux et les atrophies segmentaires corticales résultant d'infections préalables sur reflux vésico-urétéral sont les plus fréquentes. Ces anomalies sont retrouvées surtout chez les patientes ayant une infection persistante ou récidivant rapidement. Le scanner rénal est l'examen le plus sensible pour détecter ces anomalies rénales. Cet examen n'est habituellement pas nécessaire chez les femmes ayant une pyélonéphrite aiguë sauf si l'un ou plus des éléments suivants est présent :

1. Symptômes de colique néphrétique ou calculs sur une radiographie de l'abdomen,
2. Absence d'apyrexie dans les 72 heures après l'initiation d'un traitement antibiotique approprié, ce qui suggère une obstruction urinaire ou un abcès intrarénal ou périnéphrétique.
3. Infection avec un organisme inhabituel comme le *Pseudomonas*.
4. Rechute rapide avec le même micro-organisme après l'arrêt de l'antibiothérapie.

2.4. Traitement

Tous les patients avec une pyélonéphrite compliquée (y compris les femmes enceintes) doivent être hospitalisés. Le grand nombre de conditions cliniques sous-jacentes, le spectre des différents agents étiologiques potentiellement en cause et la fréquence de résistance multiple aux antibiotiques empêchent toute généralisation concernant le traitement antibiotique empirique.

Les anomalies sous-jacentes, anatomiques (calculs, obstructions), fonctionnelles (vessie neurologique) ou métaboliques (diabète non contrôlé) doivent être corrigées dans la mesure où le traitement antibiotique n'est souvent efficace qu'après cette correction du facteur favorisant. Rappelons que toute infection urinaire sur obstacle aigu nécessite une dérivation des urines en urgence.

Le traitement empirique initial relève d'une antibiothérapie par voie parentérale. A la différence de l'infection urinaire non compliquée, le *Staphylococcus aureus* est relativement plus fréquent et si ce germe est suspecté sur la coloration de Gram, le traitement empirique doit être efficace contre ce germe. Une bithérapie d'emblée est préconisée associant un aminoside à une β -lactamine (C3G ou aztréonam) ou une fluoroquinolone. L'aminoside doit être administré sous la forme d'une dose de charge pleine (2.5-3 mg/kg de gentamicine, tobramycine, netilmicine) quelle que soit la fonction rénale. Le traitement d'entretien comporte une dose quotidienne unique (adaptée à la clairance de créatinine calculée et aux

taux résiduels).

Si un Entérocoque est suspecté sur la base de la coloration de Gram, l'ampicilline 1 à 2 g IV toutes les 6 heures + gentamicine 1 mg/kg IV toutes les 8 heures ou ajustée à la fonction rénale ou pipéracilline-tazobactam 3,375 g IV toutes les 8 heures constituent des traitements à large spectre empiriques raisonnables. L'administration unique quotidienne d'aminoglycoside n'est pas recommandée pour des infections sévères présumées à Entérocoque car ce schéma d'administration ne procure pas une synergie adéquate contre ce type de micro-organisme.

Chez la femme enceinte, les fluoroquinolones doivent être évitées et les bêta-lactamines et/ou la gentamicine sont généralement préférées. Dans une étude chez près de 200 femmes enceintes ayant une pyélonéphrite aiguë (80 % d'*Escherichia coli*) l'ampicilline + la gentamycine par voie intraveineuse, la céphazoline intraveineuse ou la ceftriaxone intramusculaire ont une efficacité équivalente.

Le traitement antibiotique peut être adapté lorsque la souche infectante a été identifiée et l'antibiogramme connu. Un relais oral peut être entrepris rapidement (~5 jours) après l'amélioration, généralement avec une fluoroquinolone ou une C3G orale (cefixime). Après l'instauration d'un traitement antibiotique efficace sur les données de l'antibiogramme, l'amélioration nette doit être obtenue dans les 24 à 48 heures et si cela n'est pas le cas, un nouvel examen bactériologique, une imagerie doivent être réalisés pour éliminer une infection persistante et/ou une anomalie des voies urinaires.

Le traitement doit durer 20 jours au minimum mais un traitement plus prolongé peut être indiqué chez les patients qui ont un facteur compliquant sous-jacent retardant la guérison (néphropathie de reflux, kystes transplantation rénale etc.). Un examen bactériologique urinaire doit être réalisé une à deux semaines après la fin du traitement pour en vérifier l'efficacité.