

# L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE<sup>(1)</sup>

J.M. Krzesinski<sup>(2)</sup>

## RÉSUMÉ

**L'insuffisance rénale aiguë (IRA) constitue un syndrome fréquent. Le médecin exerce un rôle capital, parfois dans sa genèse, toujours dans sa prévention et son traitement. Cette leçon invite les étudiants à bien comprendre ce syndrome pour l'éviter ou, à défaut, pour le diagnostiquer précocement. Ceci permettra d'en limiter les conséquences redoutables.**

Mesdames, Messieurs les étudiants, le sujet de la leçon de ce jour, l'insuffisance rénale aiguë (IRA), doit s'inscrire dans le cadre d'une médecine à vocation essentiellement préventive. Une première bonne raison réside dans la fréquence de cette affection. Dans un hôpital général, l'IRA se rencontre chez 5 % des patients admis. Au sein des unités de réanimation, cette fréquence est plus que doublée, compliquant souvent une situation médicale grave.

Une deuxième bonne raison est liée au fait que l'IRA, indicateur dans ce cas de la gravité des processus pathologiques associés, assombrit par elle-même le pronostic vital infligé au patient.

Il ressort donc qu'une compréhension des phénomènes expliquant l'apparition de l'IRA est capitale pour prévenir sa survenue ou limiter au mieux la perte fonctionnelle rénale.

### Mais quelle est la définition de l'IRA?

L'IRA constitue un syndrome, c'est-à-dire qu'elle est la manifestation commune d'un ensemble d'entités nosologiques différentes.

Elle résulte de la défaillance brutale mais souvent réversible des fonctions des reins, tant glomérulaire que tubulaire. Elle se traduit par une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire. Il en ressort une perturbation aiguë de l'homéostasie. Les reins sont limités dans leur capacité à maintenir l'équilibre du milieu intérieur. Les caractéristiques biologiques de l'IRA sont, avant tout, une élévation des taux plasmatiques d'urée et de créatinine (syndrome de rétention azotée aiguë).

En raison de la fréquence grandissante de formes d'IRA à diurèse conservée, le diagnostic reposant principalement sur l'objectivation d'une réduction du volume urinaire ne doit plus être considéré comme très sensible.

### Classification des IRA

D'un point de vue didactique, il est possible de classer l'IRA en trois grands types d'atteinte :

1. IRA fonctionnelle ou prérénale, où intervient un facteur hémodynamique,
2. IRA organique ou parenchymateuse (chaque constituant du rein peut être atteint),
3. IRA obstructive ou post rénale, où le facteur mécanique est capital.

### Etiologies des IRA

L'IRA *obstructive* représente 5 % des causes d'IRA. La diurèse peut être conservée. Elle se développe suite à un obstacle sur les deux voies urinaires excrétrices (obstruction endoluminale ou compression extrinsèque). Elle est à rechercher systématiquement en raison des possibilités chirurgicales. Les causes de cette obstruction, plus ou moins complète, vous seront détaillées lors du cours d'urologie. Leur fréquence s'élève aux deux extrêmes de la vie. Il existe cependant aussi des IRA obstructives de cause médicale, résultant de la précipitation intratubulaire d'acide urique (chimiothérapie anticancéreuse), d'acide oxalique (intoxication par l'antigel) ou de certains médicaments (sulfamidés, méthotrexate).

Outre l'examen clinique comprenant le toucher rectal (grande incidence des problèmes prostatiques chez l'homme), le diagnostic sera principalement échographique.

L'IRA *prérénale dite encore fonctionnelle* (45 %) est rapidement réversible dès la correction du désordre hémodynamique qui l'a engendrée. Elle menace tout sujet en état d'hypoperfusion rénale. Elle est le plus souvent oligoanurique, avec des urines concentrées, à natriurèse effondrée.

Elle s'explique par soit :

- une diminution des volumes intravasculaires (hémorragie, déplétion hydro-sodée, séquestration dans le troisième secteur...);
- une diminution des performances cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, embolie pulmonaire);
- une diminution des résistances vasculaires périphériques (septicémie, choc anaphylactique, anesthésie...);
- une diminution sélective de la perfusion rénale (syndrome hépato-rénal, embolie ou thrombose des artères rénales, cyclosporine...);
- une perte de l'autorégulation de la filtration glomérulaire (anti-inflammatoires, inhibiteur de l'enzyme de conversion...).

(1) Texte de la leçon publique présentée le 10 janvier 1994 à l'occasion de la dernière épreuve en vue d'obtenir le titre d'Agrégé de l'Enseignement supérieur.

(2) Agrégé, Université de Liège, Département de Médecine, Service de Néphrologie et d'Hypertension artérielle (Pr. G. Rorive).

L'IRA *parenchymateuse* (50 %) peut être liée à une pathologie rénale intrinsèque pouvant faire discuter rapidement la nécessité d'actes diagnostiques urgents (telles l'imagerie et la biopsie rénale) en vue d'un traitement agressif et précoce. L'IRA organique est cependant le plus souvent la conséquence de facteurs extrarénaux, le plus souvent multiples, lésant le rein de façon importante et conduisant à la nécrose tubulaire aiguë.

Appartiennent à ce groupe :

1. La nécrose tubulaire aiguë (30 %).
2. La néphropathie interstitielle aiguë (10 %).
3. Les atteintes glomérulaires et vasculaires.
4. Les circonstances particulières.
5. La nécrose corticale bilatérale.

#### 1. Nécrose tubulaire aiguë ou NTA (30 %).

Elle est le résultat le plus souvent d'une intrication de composantes hémodynamique et toxique. En réanimation, elle s'observe particulièrement chez les sujets présentant une défaillance multiviscérale ("Multiple organ failure"), un sepsis, une instabilité hémodynamique, des phénomènes hémorragiques.

Elle peut se rencontrer dans toutes les formes d'IRA pré-rénales suffisamment sévères et/ou prolongées (rein de choc, IRA postopératoire). Les signes urinaires d'atteinte pré-rénale se modifient progressivement pour donner les perturbations typiques des atteintes parenchymateuses.

La NTA peut aussi se développer lors de pathologies musculaires striées (rhabdomyolyse ou crush syndrome, observé fréquemment après polytraumatisme, après coma prolongé avec hypothermie, lors d'un tétanos...) ou lors d'une hémolyse massive (avec hémoglobinurie, par exemple suite à une erreur transfusionnelle). Ces formes, où interviennent des facteurs hémodynamiques et toxiques, se caractérisent par la coloration rouge brunâtre des urines. Le dosage de la créatine phosphokinase (CPK), de la myoglobine sanguine et urinaire ou de l'hémoglobine libre plasmatique confirme le diagnostic.

La NTA est aussi le résultat de l'exposition à des agents néphrotoxiques, responsables de plus de 20 % des IRA. Ces agents néphrotoxiques comprennent des médicaments (aminoglycosides, chimiothérapie, produits de contraste iodés), des métaux lourds, des solvants organiques (CCl<sub>4</sub>), divers toxiques professionnels ou accidentels (insecticides, herbicides, pesticides, champignons, antigels, méthanol, venins), ou encore des drogues (héroïne, amphétamines). Dans ces cas, il existe une relation directe entre la dose reçue et l'apparition des signes de toxicité rénale. L'utilisation en association de divers néphrotoxiques n'est pas rare. La réalisation, chez un patient traité par aminoglycosides, anti-inflammatoires ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'une exploration radiographique avec injection de produit de contraste iodé en est un exemple. Cette injection de produit de contraste est particulièrement dangereuse en présence d'une déshydratation, d'un myélome ou chez le sujet insuffisant rénal surtout âgé ou diabétique. Interviennent de façon conjointe la toxicité propre de l'agent, une vasoconstriction rénale et une précipitation protéique intratubulaire.

#### 2. Néphrite interstitielle aiguë.

Il existe souvent une hématurie inaugurale. Les formes à diurèse conservée sont fréquentes.

Ces néphrites sont explicables par un désordre immunologique (hypersensibilité médicamenteuse, par exemple aux pénicillines semi-synthétiques, cryoglobulinémie, rejet de greffe). L'origine médicamenteuse, dont la fréquence augmente, est suggérée par la survenue de troubles rénaux chez un petit nombre de sujets traités mais intolérants au produit, sans relation avec la dose reçue. Les symptômes réapparaissent lors d'une nouvelle administration du médicament. Il existe des signes extrarénaux associés, tels que la fièvre, une éruption cutanée, des arthralgies, une atteinte hépatique, une éosinophilie sanguine. L'arrêt du traitement en cause permet une évolution favorable.

Une origine infectieuse est possible : pyélonéphrite aiguë bilatérale ou sur obstacle, scarlatine, diphtérie, leptospirose, fièvres hémorragiques dues par exemple au Hantavirus transmis par les déjections de rongeurs, donc atteignant surtout les promeneurs des bois ou encore des laborantins manipulant des rats. Enfin, parfois l'origine est imprécise. La biopsie rénale trouve ici une bonne indication : il est possible d'observer un œdème interstitiel, avec infiltration cellulaire inflammatoire, l'atteinte tubulaire étant discrète et localisée.

#### 3. Atteintes glomérulaires ou vasculaires (causes d'IRA beaucoup moins fréquentes).

Ce type d'atteinte peut porter sur les vaisseaux intrarénaux et les glomérules, mais aussi sur les gros troncs vasculaires.

Les stigmates urinaires sont d'une grande utilité pour orienter vers ce type de diagnostic, évoqué par ailleurs par les circonstances d'apparition de l'IRA, l'existence de signes généraux bruyants (embolies multiples, fièvre, syndrome inflammatoire). Le recours rapide aux examens paracliniques radiologiques et à la biopsie rénale permet souvent une approche thérapeutique visant à limiter le déficit fonctionnel rénal.

Il peut s'agir de glomérulonéphrites aiguës infectieuses ou GN rapidement progressives, de vascularites, de microangiopathie thrombotique, de purpura thrombocytopénique thrombotique, d'hypertension artérielle maligne ou encore de sclérodermie.

Au niveau des gros troncs, il faut considérer la possibilité d'embolie (par exemple dans un contexte de maladie cardiaque emboligène) ou de thrombose des artères rénales. L'infarctus rénal s'accompagne d'une augmentation des LDH. Il faut aussi penser à une embolie de cristaux de cholestérol induite par les chirurgiens vasculaires ou les radiologues interventionnels (notamment après un cathétérisme artériel chez un artérielle) ou encore suite à un traitement anticoagulant.

La symptomatologie la plus typique est l'ischémie des orteils (orteil bleu ou pourpre alors que les pouls périphériques sont palpés). La symptomatologie rénale est celle d'une insuffisance rénale rapidement progressive avec hypertension sévère. Enfin, il ne faut pas oublier la

possibilité de thrombose aiguë des veines rénales (fréquente chez les nourrissons en déshydratation sévère).

#### 4. Circonstances particulières.

Un certain nombre d'étiologies doivent être évoquées lorsque l'IRA se développe au décours d'une grossesse (les causes obstétricales représentent 25 % des IRA dans les pays en voie de développement et sont susceptibles de conduire à la redoutable nécrose corticale bilatérale). Les causes pré-rénales, post-rénales ou rénales (par exemple l'éclampsie, le HELLP syndrome [hemolysis-liver dysfunction-low platelet level], la stéatose aiguë du foie) sont possibles.

Les détails concernant ces diverses modalités d'IRA seront donnés lors des cours d'obstétrique.

Une toxicomanie peut engendrer une IRA se traduisant par différentes formes cliniques (rhabdomyolyse, toxique, angéite, glomérulonéphrite rapidement progressive).

Après notion anamnestique de séjours dans des pays tropicaux, certaines étiologies spécifiques d'IRA doivent être recherchées (virus HIV, rhabdomyolyse, hémolyse, infection, déshydratation...).

Après transplantation rénale, le développement d'un fléchissement fonctionnel rénal doit immédiatement faire établir un diagnostic différentiel entre les causes pré-rénales, obstructives et parenchymateuses, sous peine de voir rapidement le greffon rénal être détruit définitivement. Les diverses atteintes parenchymateuses vous seront expliquées lors des cours d'immunologie-transplantation.

#### 5. Nécrose corticale bilatérale.

Un mot à propos de cette forme extrême d'atteinte rénale parenchymateuse, de type NTA, où interviennent des facteurs particuliers favorisants : terrain hormonal (grossesse), lésions vasculaires préexistantes à l'agression rénale, syndrome de coagulation intravasculaire disséminé (choc toxi-infectieux sévère). Cette nécrose est soit incomplète (responsable d'un déficit chronique et définitif fonctionnel rénal) soit totale (l'anurie est alors définitive).

Ce diagnostic doit être évoqué en outre lors d'une anurie persistant au-delà de trois semaines.

L'évolution se fait assez rapidement vers l'atrophie rénale bilatérale avec calcification secondaire.

La scintigraphie rénale et l'artériographie montrent l'absence de vascularisation corticale.

La biopsie rénale objective des lésions diffuses des glomérules, des vaisseaux et des tubes.

### Physiopathologie de l'IRA

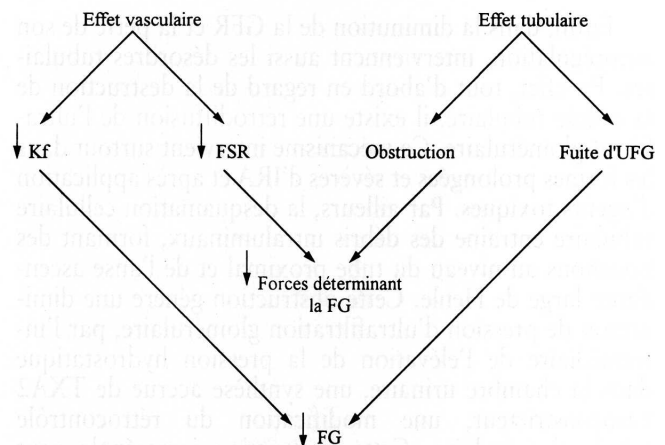
La filtration glomérulaire (GFR) dépend de la pression hydrostatique de part et d'autre de la membrane glomérulaire et de la pression oncotique sanguine ainsi que du coefficient de perméabilité glomérulaire ( $K_f$ ).

Dans une atteinte obstructive, l'augmentation de la pression hydrostatique intratubulaire est le mécanisme principal pour expliquer la diminution de la GFR.

Dans les atteintes rénales vasculaires et glomérulaires, la diminution de la GFR s'explique par la modification du  $K_f$  et la chute du débit plasmatique rénal.

Le problème est beaucoup plus complexe dans les formes d'IRA caractérisées par une nécrose tubulaire aiguë (NTA), formes rénales les plus fréquentes.

Deux facteurs principaux participent tantôt isolément, tantôt conjointement, dans la survenue de cette NTA, à savoir l'agression ischémique et l'agression toxique (fig. 1).



$K_f$  : coefficient de perméabilité glomérulaire; FSR : flux sanguin rénal; FG : filtration glomérulaire; UFG : ultrafiltrat glomérulaire.

Fig. 1. Physiopathologie de l'atteinte rénale aiguë.

Le désordre fonctionnel rénal peut en effet trouver une explication dans une diminution du flux sanguin rénal, associée à une vasoconstriction artériolaire préglomérulaire. Il en résulte une ischémie rénale à prédominance corticale et une chute de la filtration glomérulaire, d'où le nom de rein de choc souvent attribué à cette pathologie. La restauration du flux sanguin rénal rétablit le GFR uniquement dans les formes minimes. Les lésions cellulaires tubulaires jouent un rôle secondaire, plus marqué lors d'une néphropathie de cause toxique.

Il s'est très vite développé l'idée que la NTA se constituait en deux phases : une première où l'ischémie est probablement prédominante, une deuxième où jouent principalement des facteurs cellulaires.

Lors du développement de l'IRA, de nombreux médiateurs sont mis en cause, pour expliquer tant la chute du flux sanguin rénal et du  $K_f$  que la survenue des lésions tubulaires : rôle de facteurs endothéliaux, des catécholamines, de l'angiotensine II, de l'accumulation de calcium intracellulaire, de la déplétion cellulaire en ATP et de l'acidose cellulaire, de la production de radicaux libres et de prostaglandines vasoconstrictrices.

Les conséquences métaboliques de l'ischémie intracellulaire expliquent la persistance de l'insuffisance rénale en dépit de la disparition de la cause initiale.

Des faits expérimentaux récents suggèrent une perte de l'autorégulation du flux sanguin rénal, par le biais d'une sensibilité accrue à la stimulation nerveuse sympathique et du développement de lésions endothéliales, induites par l'ischémie, produisant moins d'EDRF (endothelial-derived



relaxing factor) et de prostaglandines vasodilatatrices, et plus d'endothéline. Ceci explique aussi, pendant la phase de maintien de l'IRA, l'existence de lésions tubulaires d'âges différents, suite à la création répétée de nouvelles lésions à l'occasion de variations mineures du flux sanguin rénal.

La diminution du  $K_f$  s'explique par la contraction du mésangium avec diminution de la surface d'échange glomérulaire, sous l'action de vasoconstricteurs et la réduction de la perméabilité membranaire.

Enfin, dans la diminution de la GFR et la perte de son autorégulation, interviennent aussi les désordres tubulaires. En effet, tout d'abord en regard de la destruction de la cellule tubulaire, il existe une rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire. Ce mécanisme intervient surtout dans les formes prolongées et sévères d'IRA et après application d'agents toxiques. Par ailleurs, la desquamation cellulaire tubulaire entraîne des débris intraluminaux, formant des bouchons au niveau du tube proximal et de l'anse ascendante large de Henle. Cette obstruction génère une diminution de pression d'ultrafiltration glomérulaire, par l'intermédiaire de l'élévation de la pression hydrostatique dans la chambre urinaire, une synthèse accrue de TXA2 vasoconstricteur, une modification du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire. Cette obstruction intrarénale peut parfois jouer un rôle important, par exemple lorsque la cause de l'IRA s'accompagne de précipitations d'acide urique intratubulaires.

Aucun des quatre facteurs (diminution du  $K_f$ , diminution du flux sanguin rénal, obstruction tubulaire et rétrodiffusion) incriminés pour expliquer la baisse de GFR n'est capable à lui seul d'expliquer toute la physiopathologie de l'IRA. En revanche, leur association explique la majorité des faits. Cependant, dans les formes minimales, la vasoconstriction avec diminution du débit sanguin rénal reste le facteur le plus souvent en cause. Dans les formes sévères, les trois autres mécanismes (diminution de  $K_f$ , obstruction tubulaire et rétrodiffusion) se surajoutent et expliquent la phase de maintien de l'IRA.

A la phase de récupération, on assiste à une multiplication des cellules tubulaires restées viables. La prolifération de ces cellules, suivie de leur migration le long de la membrane basale, dont l'intégrité est nécessaire, permet la restitution de la structure tubulaire. Pour cette régénération, interviennent les acides aminés essentiels apportés par l'alimentation lors de la phase d'état de l'IRA, les nucléotides et le chlorure de magnésium jouant aussi un rôle prépondérant. Pour expliquer cette prolifération, il faut faire intervenir des facteurs de croissance (epidermal growth factor, insulin-like growth factor, transforming growth factor...) jouant un rôle autocrine ou paracrine (action locale, à l'endroit de production). Ensuite, suite à l'interaction de ces facteurs avec les produits de la matrice extracellulaire, les cellules se différencient et permettent la restauration *ad integrum* de l'épithélium tubulaire.

### **Mode évolutif de la NTA**

Dans l'atteinte rénale par NTA, plusieurs périodes sont à séparer, chacune imprimant aux signes cliniques une

marque particulière. Tout d'abord, la phase initiale, sa symptomatologie est dominée par la cause de l'atteinte rénale : tantôt explosive (choc toxi-infectieux, traumatisme, accident transfusionnel), tantôt silencieuse (utilisation d'un agent néphrotoxique, intervention chirurgicale). Puis la phase d'installation de l'IRA qui dure de quelques heures à quelques jours. C'est à cette période d'agression qu'il faut agir pour empêcher les dégâts cellulaires sévères. Ensuite, la phase d'état pendant laquelle les lésions sont à leur paroxysme. C'est aussi la période des complications. Le tableau clinique et la gravité du pronostic dépendent de l'importance de l'atteinte rénale et de l'affection dont est atteint le malade. Le décès est surtout lié à l'affection initiale ou à ses complications. Enfin, la phase de récupération de la fonction rénale, avec reprise de la diurèse et le début de la convalescence.

### **Anatomopathologie**

En ce qui concerne la NTA (ou rein de choc), il n'y a pas de corrélation entre le type et l'importance des lésions histologiques et la fonction rénale. Macroscopiquement, à l'autopsie, les reins sont augmentés de volume. La corticale apparaît pâle; à l'inverse, la médullaire est congestive.

Microscopiquement, les lésions prédominent à la jonction cortico-médullaire. Les lésions cellulaires épithéliales tubulaires présentent des stades variés de mort et de régénérescence. Les lésions sont focales, surtout au niveau du segment terminal du tube proximal et de la partie large ascendante de l'anse de Henle. La bordure en brosse du tube proximal disparaît précocement. Dans la lumière tubulaire, apparaissant dilatée, il existe des débris cellulaires et des cylindres protéiques (hyalins, granuleux ou pigmentaires). Au niveau interstitiel, un œdème est noté, l'infiltration cellulaire est modérée sauf en cas d'atteinte immuno-allergique. Au niveau glomérulaire et artériolaire, un aspect normal est généralement constaté.

Contrairement aux modèles expérimentaux utilisant l'animal, il est quasi impossible chez l'homme, de faire le diagnostic entre néphrotoxicité et ischémie aiguë sur base des données histologiques seules.

### **Diagnostic de l'IRA**

Nous avons souligné, lors de la définition de l'IRA, que le diagnostic de cette affection repose sur la rétention azotée aiguë, brutale, comprenant l'élévation des taux sanguins d'urée et de créatinine, d'où l'intérêt de connaître l'état fonctionnel rénal antérieur (histoire, taille des reins diminuée dans l'atteinte chronique, conservée dans l'atteinte aiguë).

— *L'urée* : ce produit provient du catabolisme protéique. De façon schématique, 6 g de protéines génèrent 2 g d'urée, correspondant à la production d'1 g d'azote. L'intensité du catabolisme est appréciée par l'importance de l'augmentation du taux d'urée sanguin. Le taux d'urée n'est donc qu'un très mauvais reflet de l'atteinte rénale. Ce taux est, en effet, influencé par différentes conditions d'alimentation protéinée,

