



II. PHYSIOPATHOLOGIE ET PRINCIPAUX TYPES D'IRA

A. Les déterminants de la filtration glomérulaire

■ Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de plusieurs paramètres physiques. Il est modélisé par la formule :

$$DFG = P_{UF} \times K_f$$

Où : P_{UF} = Gradient de pression transcapillaire glomérulaire (pression d'ultrafiltration),

K_f = coefficient de filtration.

P_{UF} dépend :

de la différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire (P_{CG} , voisine de 45 mm Hg) et la chambre urinaire du glomérule (P_u , voisine de 10 mm Hg) ;

et de la différence de pression oncotique entre le capillaire glomérulaire (Π_{CG} , d'environ 25 mm Hg) et la chambre urinaire (Π_u qui est nulle à l'état normal).

$$d'où PUF = (P_{CG} - P_u) - (\Pi_{CG} - \Pi_u)$$

Le débit sanguin rénal n'apparaît pas directement dans l'équation du DFG, mais la pression hydrostatique du capillaire glomérulaire dépend du flux sanguin et de la différence de résistances entre les artérioles afférentes (RAF) et efférentes (REF) (figure 1).

Figure 1: Hémodynamique Glomérulaire

$$P_{UF} = \Delta P - \Delta \Pi = (P_{CG} - P_u) - (\Pi_{CG} - \Pi_u)$$

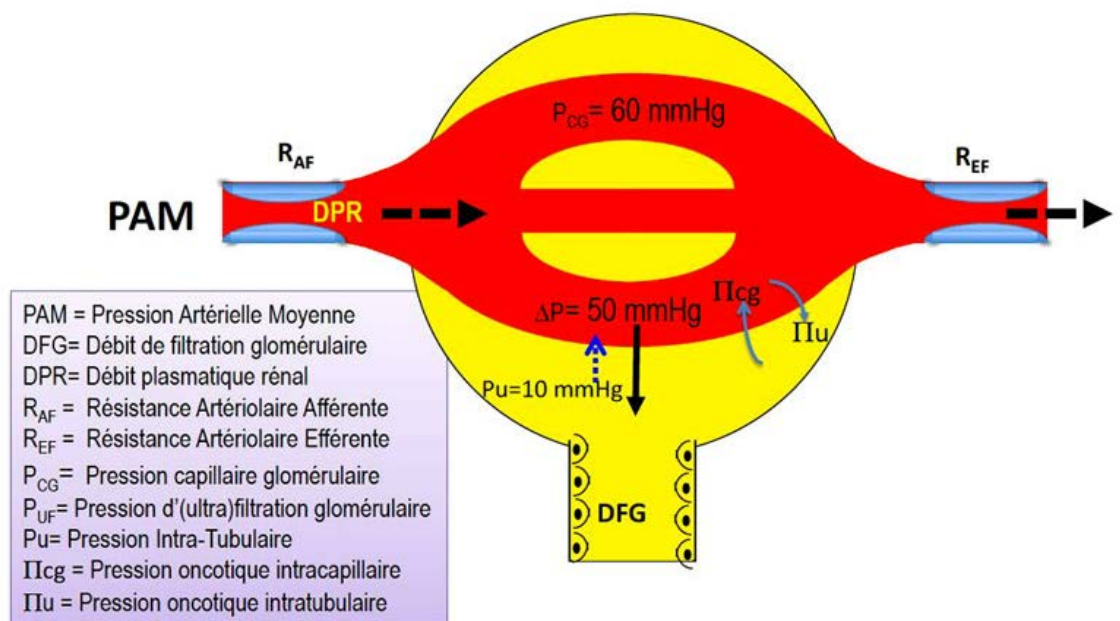


Figure 1. Composantes de l'hémodynamique glomérulaire

B. Les mécanismes de l'insuffisance rénale

■ Ainsi la filtration glomérulaire baisse ou s'annule quand :

- ▶ le débit sanguin rénal diminue (hypovolémie, état de choc) ;
- ▶ les R_{EF} diminuent (vasodilatation de l'artéiole efférente glomérulaire) ;

- ▶ les R_{AF} augmentent (vasoconstriction pré-glomérulaire) ;
- ▶ ou encore si la P_u augmente (obstacle intratubulaire ou sur la voie excrétrice).

K_f est un coefficient de filtration qui intègre la perméabilité du capillaire glomérulaire et la surface de filtration. On ne connaît pas de baisse primitive de la perméabilité comme cause d'IRA.

C. Principaux types d'IRA

[bleu marine]1. L'IRA obstructive, ou post-rénale/[bleu marine]

- Elle est due à un obstacle sur la voie excrétrice ou à une obstruction intratubulaire rénale.
- La P_u augmente et annule la pression de filtration quand elle est égale à la pression du capillaire glomérulaire.
- En cas d'obstacle sur la voie excrétrice, l'IRA n'apparaît que si l'obstacle est bilatéral ou sur un rein unique.
- L'obstacle peut être incomplet, et n'est donc pas toujours associé à une anurie. Une polyurie hypotonique peut même être observée, par diabète insipide néphrogénique.
- En effet, l'hyperpression dans les voies urinaires :
 - ▶ bloque la filtration glomérulaire ;
 - ▶ entraîne une redistribution du flux sanguin rénal ;
 - ▶ et empêche la constitution du gradient osmotique cortico-médullaire nécessaire à l'effet de l'ADH.

[bleu marine]2. L'IRA fonctionnelle, ou pré-rénale/[bleu marine]

- Elle est liée à une diminution du flux sanguin rénal et de la pression de perfusion.
- Le parenchyme rénal est intact, la baisse de la filtration glomérulaire est une conséquence de l'hypoperfusion rénale.
- L'hypoperfusion rénale stimule :
 - ▶ la synthèse et la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, et donc la formation d'angiotensine II et la sécrétion d'aldostérone ;
 - ▶ le système sympathique périphérique ;
 - ▶ et la sécrétion d'ADH.
- Les conséquences rénales sont :
 - ▶ dans les **glomérules** : vasoconstriction post-glomérulaire de l'artériole efférente visant à maintenir la pression de filtration malgré la chute du débit sanguin rénal. Au-delà d'une certaine limite cependant, l'adaptation n'est plus possible et la pression de filtration chute. L'insuffisance rénale fonctionnelle apparaît alors ;
 - ▶ dans les **tubules** :

• réabsorption tubulaire proximale, liée à la baisse de pression hydrostatique dans les capillaires pérítubulaires,

• réabsorption distale accrue de sodium sous l'effet de l'aldostérone,

• réabsorption d'eau sous l'effet de l'ADH.

■ L'urine excrétée est donc peu abondante (= oligurie), pauvre en sodium, riche en potassium, acide, et très concentrée en osmoles (particulièrement en urée). La réabsorption d'eau par le tubule collecteur s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, expliquant l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles.

■ Une forme particulière d'IRA fonctionnelle est celle liée à l'absence de vasoconstriction de l'artériole efférente sous l'effet des bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ou inhibiteur direct de la rénine). Dans ce cas, la R_{ef} n'augmente pas et la baisse de la pression de filtration est suivie d'une chute de la filtration glomérulaire. Cela est surtout observé en cas de sténose de l'artère rénale ou de lésions athéromateuses sur les artérioles préglomérulaires (néphroangiosclérose), chez des sujets déshydratés. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui empêchent la synthèse de prostaglandines vasodilatantes de l'artériole afférente, peut jouer un rôle aggravant.

[bleu marine]3. Les IRA parenchymateuses/[bleu marine]

■ Elles sont dues à des lésions anatomiques des différentes structures du rein : les plus fréquentes sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA), mais l'IRA peut aussi compliquer les néphropathies interstitielles, glomérulaires ou vasculaires aiguës.

■ Au cours des NTA, deux mécanismes sont le plus souvent en cause et souvent associés : l'un ischémique, l'autre toxique.

Cas des NTA ischémiques

■ La baisse du flux sanguin rénal au cours des états de choc est à l'origine d'une ischémie rénale, en particulier dans la zone externe de la médullaire externe, à l'endroit où la P_{aO_2} est spontanément basse (environ 40 mm Hg) et où les besoins énergétiques sont importants pour permettre les transports tubulaires.

■ L'ischémie aboutit à des modifications du métabolisme intracellulaire des cellules épithéliales tubulaires :

- ▶ activation de phospholipases et de protéases ;
- ▶ production de radicaux libres dérivés de l'oxygène ;
- ▶ activation des gènes impliqués dans l'apoptose.

■ La nécrose des cellules épithéliales tubulaires est la principale lésion anatomique (vaisseaux, glomérules et interstitium restent normaux).

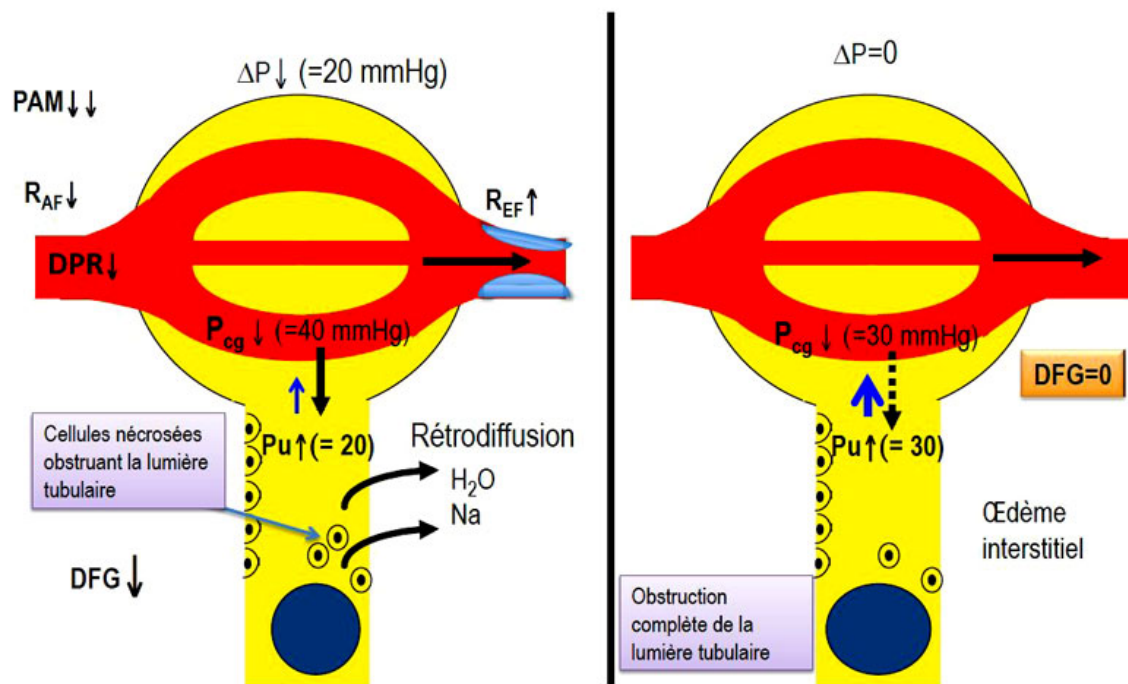
■ Paradoxalement, le flux sanguin rénal est constamment et durablement diminué au cours des NTA constituées, et la filtration glomérulaire est effondrée, à moins de 10 % de la valeur normale.

■ Ces modifications hémodynamiques, sans traduction anatomique, témoignent d'une vasoconstriction intrarénale pré et post-glomérulaire majeure et d'une augmentation de la pression intratubulaire. La vasoconstriction est médiée par plusieurs agents :

- ▶ l'angiotensine II ;
- ▶ l'endothéline 1 ;
- ▶ les catécholamines ;
- ▶ le thromboxane A2 ;
- ▶ et un déficit en substances vasodilatatrices tels que la PGE2, et le NO.

■ L'excès de Na^+ au niveau de la macula densa, lié au défaut de réabsorption tubulaire du Na^+ par le tubule ischémique, pourrait activer le « feed-back » tubulo-glomérulaire, et expliquer la vasoconstriction préglomérulaire tant que dure la nécrose tubulaire aiguë.

Figure 2: Mécanismes des nécroses tubulaires ischémiques



légendes identiques à figure 1

Figure 2. Mécanismes des nécroses tubulaires ischémiques

■ L'augmentation de la pression intra-tubulaire, qui tend également à diminuer la filtration glomérulaire, résulte de l'accumulation intra-tubulaire de débris cellulaires nécrosés et de cellules intactes desquamées de la membrane basale tubulaire.

■ L'anurie, qui accompagne les formes les plus sévères de NTA, est due à la baisse importante de la filtration glomérulaire, elle-même liée à la baisse de la pression dans le capillaire glomérulaire et à l'augmentation de la pression intra-tubulaire (PIT). Elle est aussi en partie expliquée par la rétro-diffusion de l'urine à travers l'épithélium lésé.

Les autres IRA parenchymateuses

■ L'IRA des autres formes d'atteintes rénales obéit à des mécanismes différents :

- ▶ au cours des glomérulonéphrites ou des microangiopathies thrombotiques, la baisse du Kf semble jouer un rôle prédominant, essentiellement par baisse de la surface de filtration ;
- ▶ au cours des néphrites interstitielles aiguës, l'œdème interstitiel augmente la pression intrarénale diminuant ainsi le flux sanguin et la pression de filtration glomérulaire ;
- ▶ au cours de certaines néphropathies tubulaires c'est l'obstruction liée à la précipitation intratubulaire de myoglobine (rhabdomyolyse), d'hémoglobine (hémolyses massives), ou de chaînes légères d'immunoglobulines (myélomes) qui est à l'origine de l'IRA.

Les IRA fonctionnelles et les IRA organiques sont de loin les plus fréquentes. À titre d'exemple la répartition des différents types d'IRA dans un service de réanimation est indiquée dans la figure 3.

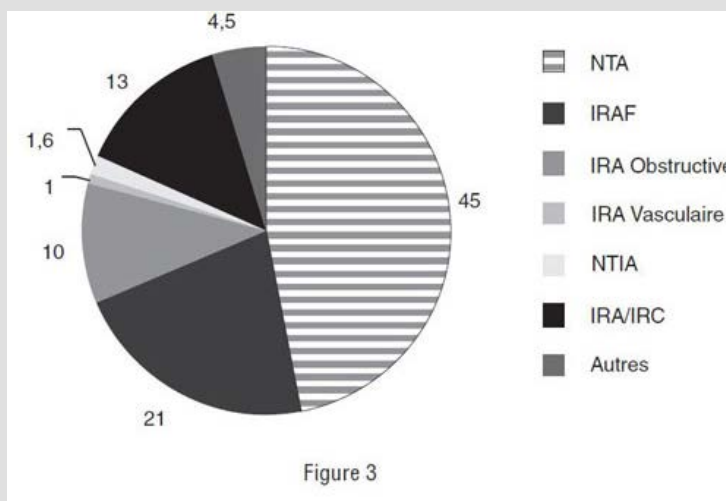


Figure 3

Figure 3