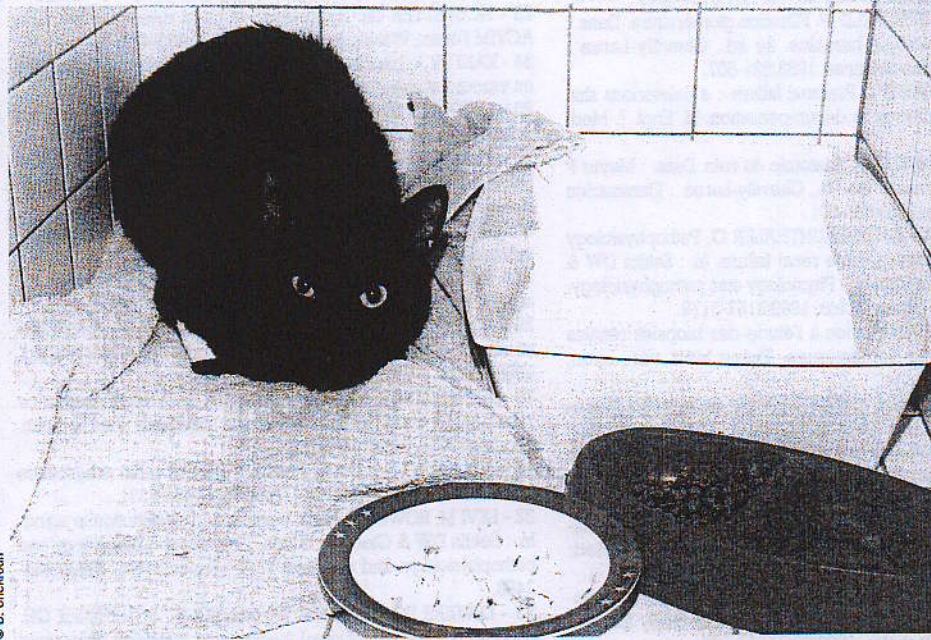


L'insuffisance rénale chronique

Par Philippe Boudaroua



© B. Chekroun

- **Rappels physiopathologiques** p. II
- **Symptomatologie** p. II
- **Diagnostic** p. III
- **Traitement** p. IV



Néphro-urologie

J.-M. BONNET *
J.-L. CADORE **

* Service de Physiologie,
école vétérinaire de
Lyon, 1, avenue
Bourgelat - 69280
MARCY-L'ÉTOILE.
** Service de Pathologie
médicale des carnivores
et des équidés domes-
tiques, école vétérinaire
de Lyon, 1, avenue
Bourgelat -
69280 MARCY-L'ÉTOILE.

Article reçu en février 1995

Résumé
Summary

• Dès que les conditions de perfusion glomérulaire sont inadéquates au maintien de la filtration glomérulaire, un certain nombre de mécanismes compensateurs sont mis en jeu. Le système rénine-angiotensine joue un rôle prépondérant : l'angiotensine II synthétisée dans le rein assure une conservation provisoire de la pression de perfusion glomérulaire en exerçant ses effets vasoconstricteurs préférentiellement sur l'artériole glomérulaire efférente. Ces mécanismes, qui permettent dans une certaine mesure de compenser la perte aiguë de la fonction rénale, sont incriminés dans le développement des lésions rénales de l'insuffisance rénale chronique (8 figures, 2 encadrés, 1 tableau, 56 références).

Mots-clés : insuffisance rénale, physiopathologie, rénine, angiotensine.

• From the moment that the conditions of glomerular perfusion are insufficient for the maintenance of glomerular filtration, a certain number of compensating mechanisms come into action. The renin - angiotensin system plays an important role : angiotensin II, produced in the kidney, has a vasoconstrictory effect, mainly on the efferent glomerular arteriole, thus keeping up a provisional pressure of the glomerular flow. These mechanisms, which allow for a certain compensation of the acute loss of the renal function, are condemned in case of development of chronic renal insufficiency (8 figures, 2 boxes, 1 table, 56 references).

Key words : renal insufficiency, kidney failure, physiopathology, renin, angiotensin

Point Vét., 1995, 26 (166) 1099-1109

L'insuffisance rénale progresse invariablement vers un stade ultime de dysfonctionnement selon des modalités toujours semblables, et quelle que soit la cause qui a engendré une lésion du parenchyme rénal.

L'insuffisance rénale chronique apparaît comme une séquelle à long terme d'un phénomène adaptatif compensatoire, siégeant dans les néphrons épargnés par la lésion initiale.

Physiopathologie de l'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale survient lorsque le rein n'est plus apte à assurer ses différentes fonctions physiologiques (excrétion et fonction endocrine). Mais c'est la perte de son rôle d'émonctoire de l'organisme qui conduit le plus rapidement à la survenue du syndrome clinique et biologique. C'est pourquoi seuls seront envisagés, à l'échelle du néphron, les mécanismes physiopathologiques susceptibles d'altérer la fonction d'élaboration de l'urine.

La classification des mécanismes repose non seulement sur la portion du néphron lésée (glomérule, tubule, tissu interstitiel) mais également sur la brutalité de la survenue de l'insuffisance rénale qui permet de distinguer une forme aiguë d'une forme chronique.

Des rappels succincts de physiologie rénale sont un préalable indispensable à l'étude morpho-fonctionnelle de l'insuffisance rénale.

Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome clinique et biologique correspondant à une détérioration brutale des fonctions du rein. Il peut exis-

ter sous trois formes : l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle pré-rénale, l'insuffisance rénale aiguë encore appelée organique parenchymateuse, et l'insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive (tableau 1). Chacune de ces formes possède un mécanisme physiopathologique spécifique.

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle pré-rénale

Évoluant toujours sous forme aiguë, l'insuffisance pré-rénale fonctionnelle correspond à une diminu-

Classification des principales formes d'insuffisance rénale aiguë

IRA pré-rénale fonctionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • hypoperfusion rénale d'origine systémique • hypoperfusion rénale par lésions obstructives de l'artère rénale
IRA organique parenchymateuse	<ul style="list-style-type: none"> • nécrose tubulaire post-ischémique • nécrose tubulaire toxique • néphropathie interstitielle • néphropathie glomérulaire
IRA post-rénale obstructive	

Tableau 1. Classification des principales formes d'insuffisance rénale aiguë (IRA).

Physiologie rénale

Les fonctions excrétrices rénales sont assurées par un nombre déterminé d'unités fonctionnelles appelées néphrons [15]. La formation de l'urine s'y déroule en trois étapes : **filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire, réabsorption tubulaire.**

La filtration du plasma au niveau du glomérule aboutit à la formation d'une grande quantité d'urine primitive qui fait l'objet de remaniements dans les autres portions du néphrons (tubules) conduisant à l'urine définitive.

Filtration glomérulaire

la filtration glomérulaire correspond au passage de l'eau et de substances dissoutes provenant du plasma au travers du glomérule pour former l'urine primitive dans l'espace de Bowman. Le glomérule se comporte comme un filtre sélectif : la taille des molécules, et leur charge électrique représentent les facteurs limitant au franchissement du filtre.

• Structure du filtre glomérulaire (figure 1)

Les structures anatomiques qui s'interposent entre le plasma et l'urine primitive sont : l'endothélium vasculaire discontinu (capillaires fenêtrés), la membrane basale glomérulaire et l'épithélium (podocytes).

La membrane basale glomérulaire joue le rôle de filtre sélectif : elle est considérée comme un gel hydraté fait de polymères glucoprotéiques et polyanioniques entrecroisés dont les interstices laissent passer l'ultrafiltrat et retiennent les macromolécules. Des groupements chimiques chargés négativement, situés dans les membranes des cellules épithéliales et des cellules endothéliales ainsi que dans la membrane basale repousse les macromolécules circulantes chargées négativement [5].

Les cellules mésangiales sont capables de phagocyter des macromolécules. Elles n'interviennent pas dans la filtration glomérulaire, mais constituent avec les cellules épithélioïdes granuleuses à rénine de la paroi de l'artériole afférente, avec les cellules de la *macula densa* et avec des terminaisons nerveuses adrénérgiques, l'**appareil juxtaglomérulaire.**

• Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire dépend de la **pression nette d'ultrafiltration** (P_{UF}) qui s'exerce en n'importe quel point des capillaires glomérulaires et tend à faire franchir la barrière glomérulaire à l'eau et aux petites molécules plasmatiques. Interviennent également la qualité du filtre glomérulaire (surface et perméabilité) et l'apport de sang au glomérule [5].

On reconnaît ainsi quatre facteurs principaux de la filtration glomérulaire (figure 2) :

- **Le gradient de pression hydrostatique** entre la lumière des capillaires glomérulaires et l'espace de Bowman (δP). Il correspond à la différence entre la pression sanguine intracapillaire (P_s) et la pression hydrostatique de l'urine dans l'espace urinaire (P_u). P_s dépend elle-même de la pression de perfusion rénale et de l'équilibre entre les résistances pré-glomérulaire (artériole afférente) et postglomérulaire (artériole efférente).

- **Le gradient de pression oncotique** entre la lumière des capillaires glomérulaires et l'espace de Bowman ($\delta \Pi$). Le filtre glomérulaire étant imperméable à la majorité des protéines, on n'en retrouve pratiquement pas dans l'espace de Bowman ; seules les protéines plasmatiques exercent une pression oncotique (P_o) qui retient l'eau dans les capillaires glomérulaires.

- **Le coefficient d'ultrafiltration** (K_f) qui caractérise la qualité du filtre glomérulaire.

- **Le débit plasmatique rénal.**

La **pression nette d'ultrafiltration** (P_{UF}) est donnée par l'équation :

$$P_{UF} = \delta P - \delta \Pi = (P_s - P_u) - P_o$$

Le débit d'ultrafiltration glomérulaire (FG) dépend de la pression d'ultrafiltration (P_{UF}) selon l'équation : $FG = K_f (P_{UF})$, où K_f est le coefficient d'ultrafiltration qui dépend de la perméabilité du filtre et de sa surface.

Les variations du débit plasmatique par glomérule modifient indirectement la pression nette d'ultrafiltration.

Les facteurs de la filtration modulent le débit de filtration glomérulaire. De plus, la pression dans les capillaires glomérulaires (P_s) subit de fréquentes variations : le diamètre des artérioles glomérulaires est modifié sous contrôle de l'angiotensine II, synthétisée lors de la mise en jeu de l'appareil juxtaglomérulaire.

Cette structure située au pôle vasculaire du glomérule est sensible à la teneur en NaCl du liquide tubulaire et intervient dans le contrôle de la sécrétion de rénine [7]. Une augmentation des concentrations des ions sodium, mais plus certainement des ions chlore, perçue par les cellules de la *macula densa*, entraîne une stimulation des cellules granuleuses à rénine qui augmentent leur sécrétion. La rénine libérée dans l'artériole afférente agit sur son substrat, l'angiotensinogène, qu'elle transforme en angiotensine I. Cette substance est convertie à son tour en angiotensine II par une enzyme de conversion de l'angiotensine présente localement. L'angiotensine II est susceptible d'exercer ses effets vasoconstricteurs sur

l'artériole afférente et de modifier ainsi le débit de filtration glomérulaire en réduisant l'apport de sang aux capillaires glomérulaires (diminution de P_s). Ce mécanisme, par lequel une modification de la composition tubulaire conduit à une variation de la filtration glomérulaire, est dénommé **retrocontrôle tubulo-glomérulaire** [29].

Sécrétion et réabsorption tubulaires

L'urine primitive subit des modifications par le jeu de processus de réabsorption et de sécrétion de divers éléments au travers de l'épithélium tubulaire tout au long de sa progression dans les tubules rénaux (figure 3).

Réabsorption et sécrétion des constituants urinaires

La **réabsorption** correspond au transfert actif ou passif de constituants urinaires du milieu intratubulaire vers l'espace périrubulaire. Dans les conditions physiologiques, **plus de 99 p. cent de l'eau filtrée est réabsorbée par l'épithélium tubulaire** [1]. La réabsorption concerne également la plupart des électrolytes contenus dans l'urine primitive (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , PO_4^{--} , HCO_3^-) ainsi que l'urée, le glucose et les acides aminés.

Des éléments peuvent s'ajouter à l'urine primitive par **sécrétion tubulaire.**

Le sodium, réabsorbé activement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, peut pénétrer à partir du tissu interstitiel périrubulaire dans la lumière de la branche descendante en traversant passivement l'épithélium tubulaire.

La sécrétion concerne également d'autres constituants du plasma prélevés par les cellules tubulaires dans les capillaires périrubulaires (K^+ , H^+), ainsi que certaines substances synthétisées par les cellules tubulaires à partir de précurseurs fournis par le sang (NH_4^+). Ce mécanisme concourt largement au maintien de l'équilibre acido-basique de l'organisme en favorisant l'élimination d'ions H^+ dans les urines [47].

Réabsorption d'eau et concentration des urines

Les remaniements tubulaires de l'urine primitive conduisent à l'excrétion d'une urine plus concentrée que le plasma ; l'eau est réabsorbée passivement tout au long de son trajet tubulaire dans le sens du gradient de tonicité lumière tubulaire/tissu interstitiel périrubulaire. Selon la portion du néphron considérée, le transfert d'eau est obligatoire (non réglable) ou facultatif (réglable, sous contrôle hormonal) (figure 4).

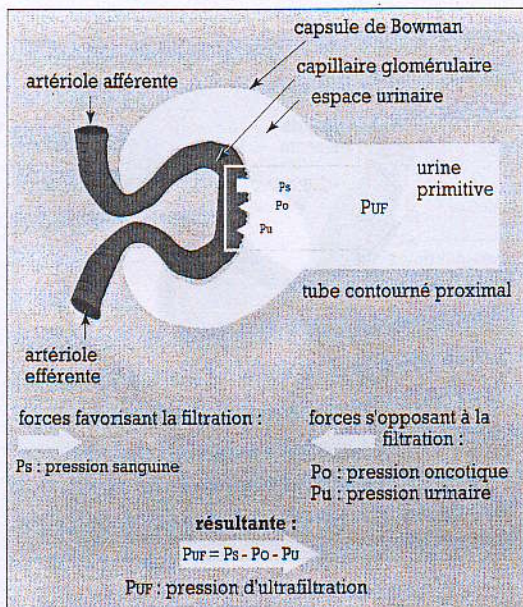


Figure 2. Equation de filtration glomérulaire.

tion de l'apport de sang au glomérule qui entraîne une baisse du débit de filtration glomérulaire. Elle reconnaît deux causes principales, l'une extrarénale, l'autre rénale.

La première, d'origine extrarénale, est la plus fréquente. L'hypoperfusion rénale fait suite à une hypovolémie réelle (déshydratation extracellulaire ou hémorragie) ou à une hypovolémie "relative" secondaire à une pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque congestive, défaillance cardio-vasculaire), à un syndrome néphrotique ou à une cirrhose hépatique. La seconde correspond aux pathologies obstructives de l'artère rénale (sténose, thrombose) [38].

Ces facteurs agissent en amont du rein et conduisent à la baisse du débit sanguin rénal par la mise en jeu du système rénine-angiotensine [8].

Genèse de l'IRA fonctionnelle prérenale par hypoperfusion rénale d'origine systémique

Le rein possède la capacité de maintenir constant son propre débit sanguin intrarénal et, par là même, le débit de filtration glomérulaire, en dépit de variations importantes de la pression de perfusion rénale (figure 5). Cette propriété dénommée "autorégulation rénale" fait intervenir des mécanismes nerveux et hormonaux complexes qui permettent de maintenir la pression sanguine glomérulaire.

Une particularité anatomique fonctionnelle de la microcirculation glomérulaire permet d'expliquer la conservation du débit de filtration glomérulaire, malgré les perturbations de l'hémodynamique rénale. Lorsque le flux sanguin rénal diminue, les calibres de l'artériole afférente (en amont du glomérule) et de l'artériole efférente (en aval du glomérule) peuvent être modifiés de telle manière que la pression de perfusion glomérulaire soit conservée. Le débit de filtration glomérulaire est ainsi maintenu.

Lorsque la pression artérielle systémique est réduite, un certain nombre de facteurs vasoconstric-

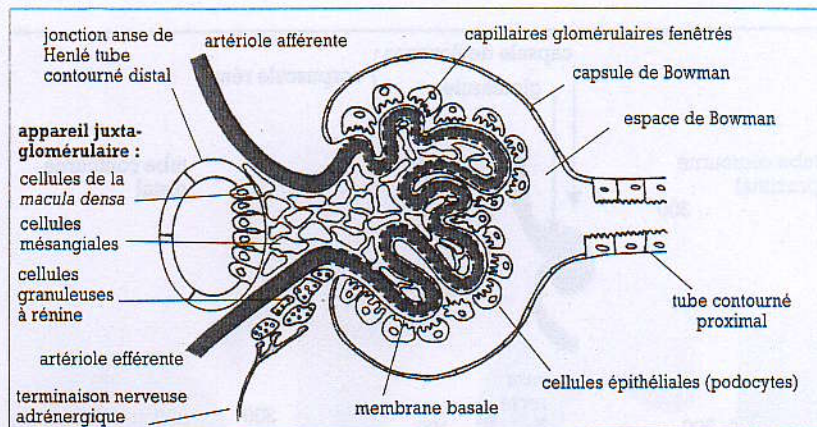


Figure 1. Représentation schématique du corpuscule rénal (modifié d'après Koushanpour et Kriz [28]).

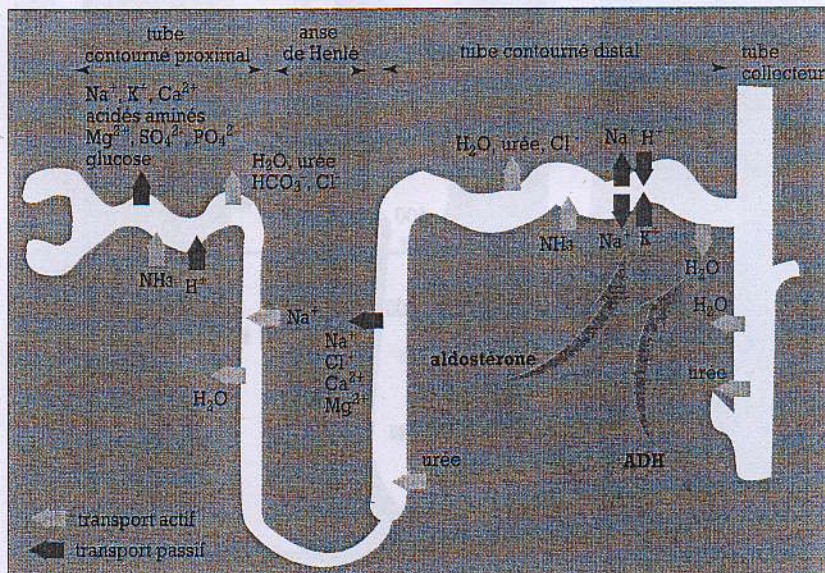


Figure 3. Réabsorption et sécrétion au niveau du néphron.

teurs sont mis en jeu pour augmenter les résistances vasculaires périphériques : l'angiotensine II, l'hormone antidiurétique (ADH), le système nerveux sympathique et les catécholamines. Si ces agents vasoconstricteurs avaient, sur la circulation rénale, un effet semblable à celui exercé sur la circulation systémique, le débit de filtration glomérulaire chuterait. En fait, les hormones et les nerfs dotés d'un pouvoir vasoconstricteur n'ont pas la même action sur les capillaires pré- et postglomérulaires. L'angiotensine II comme la noradrénaline et les fibres nerveuses augmentent préférentiellement la résistance de l'artériole efférente [3].

En outre, les prostaglandines, plus particulièrement la prostacycline (PGI₂) et peut-être PGE₂, exercent une action vasodilatatrice au niveau de l'artériole afférente. Ce rôle joué par les prostaglandines explique que, dans les situations d'hypoperfusion rénale, l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent la synthèse des prostaglandines favorise la survenue d'une insuffisance rénale aiguë [38].

La conjonction de la vasodilatation sur les vaisseaux situés en amont du glomérule et de la vasoconstriction sur l'artériole efférente conduit à maintenir le débit de filtration glomérulaire alors que la perfusion rénale diminue [21].

Bien qu'efficace, ce mécanisme d'autorégulation rénale a ses limites.

Au-delà d'une certaine augmentation de la concentration d'angiotensine II intrarénale, le débit

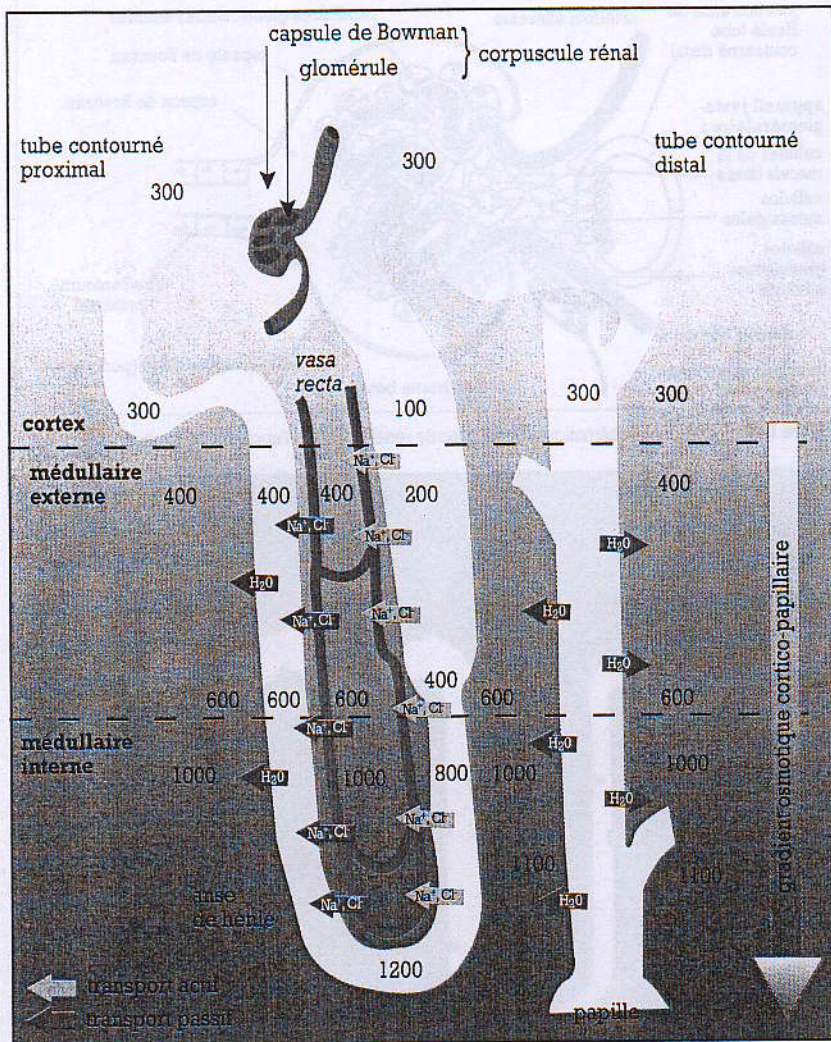


Figure 4. Gradient osmotique cortico-papillaire du parenchyme rénal et concentration des urines.

Dans le tube contourné proximal, le transfert d'eau se fait selon le gradient osmotique créé par la réabsorption active d'électrolytes (surtout de sodium) et de glucose et la réabsorption passive d'urée.

Au niveau de la branche descendante de l'anse de Henlé, la réabsorption d'eau est secondaire à l'hypertonie du tissu interstitiel périrubulaire, elle même consécutive à la réabsorption de chlorure de sodium dans la branche ascendante, non accompagnée d'eau (segment tubulaire imperméable à l'eau). L'urine qui progresse dans le tube collecteur dans le sens du gradient osmotique se concentre. Au niveau de la papille, l'urine émise est d'autant plus hypertonique que la réabsorption d'eau, sous contrôle de l'ADH, a été importante et que le gradient osmotique corticopapillaire est plus fort.

Une réabsorption d'eau se produit également dans le tube contourné distal (réabsorption active de sodium sous contrôle de l'aldostérone) (modifié d'après Scheitlin et Buehlmann [51]).

de filtration glomérulaire diminue. A ce stade, l'artériole efférente présente une vasoconstriction maximale [6]. L'augmentation ultérieure de la sécrétion d'angiotensine II n'augmente plus la pression sanguine intraglomérulaire car c'est l'artériole afférente qui subit alors la vasoconstriction. Il s'ensuit une baisse du débit sanguin glomérulaire qui entraîne une réduction du débit de filtration glomérulaire. Parallèlement apparaît une baisse du coefficient d'ultrafiltration liée à la diminution à la fois de la surface de filtration et du coefficient de perméabilité capillaire [54].

A ce stade, on observe une oligurie et les signes biologiques et cliniques de l'insuffisance rénale fonctionnelle s'installent. L'insuffisance rénale prérenale sans oligurie est exceptionnelle mais elle a été décrite chez l'homme [42]. L'incapacité des reins à diminuer leur diurèse en réponse à l'hypovolémie est attribuée à un déficit de la réabsorption tubulaire d'eau, sans lésions de nécrose tubulaire cependant.

Genèse de l'IRA fonctionnelle prérenale par lésions obstructives de l'artère rénale

Les pathologies obstructives de l'artère rénale sont rares chez les carnivores domestiques [9]. Chez l'homme, l'étiologie majeure des maladies chroniques occlusives de l'artère rénale est l'athérosclérose. Or, cette maladie affecte peu le chien et le chat.

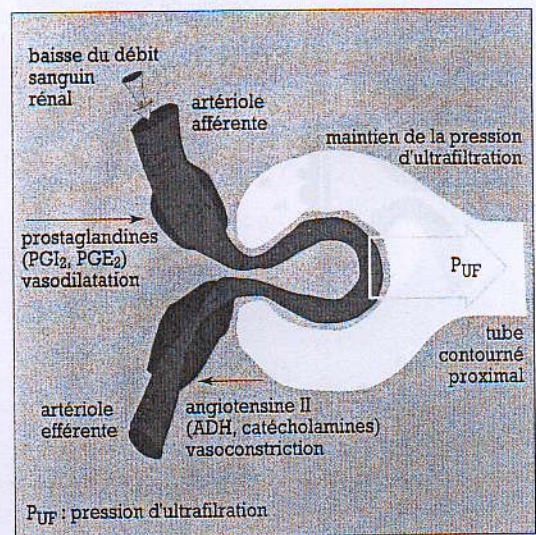


Figure 5. Facteurs de l'autorégulation rénale mis en jeu lors d'une baisse du débit sanguin rénal.

Dans la sténose aiguë ou chronique de l'artère rénale, l'angiotensine II semble également jouer un rôle important comme facteur de régulation de l'hémodynamique rénale. Elle pourrait exercer ses effets vasoconstricteurs aussi bien sur l'artériole afférente que sur l'artériole efférente [16, 21]. Grâce à la vasoconstriction postglomérulaire, le débit de filtration glomérulaire pourrait être maintenu alors que l'artère rénale est oblitérée à 85 p. cent [4]. C'est pourquoi l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est tout à fait contre-indiquée lors d'hypovolémie ou de sténose de l'artère rénale. En inhibant la formation d'angiotensine II, ils suppriment la vasoconstriction postglomérulaire qui assure le maintien de la pression capillaire glomérulaire en dépit de l'hypoperfusion rénale. Il s'ensuit une chute du débit de filtration glomérulaire, à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë [38].

Toutefois, lors d'insuffisance cardiaque, l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est bénéfique. Ils augmentent le débit de filtration glomérulaire en réduisant la post-charge, bien qu'ils diminuent la pression capillaire glomérulaire, ce qui accroît le débit cardiaque et la perfusion rénale.

Réversibilité de l'IRA fonctionnelle prérenale

L'insuffisance rénale prérenale est réversible. Chez l'homme, sa correction rapide par remplissage vasculaire lors d'hypovolémie (transplantation cardiaque ou hépatique lors d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose, chirurgie vasculaire lors de sténose de l'artère rénale) démontre bien son caractère purement fonctionnel [38]. Cependant, la persistance dans le temps de l'hypoperfusion rénale conduit à des lésions parenchymateuses à l'origine d'une insuffisance rénale organique [8].

Insuffisance rénale aiguë organique

L'insuffisance rénale aiguë organique est définie comme une insuffisance de la fonction rénale consécutive à une atteinte du parenchyme rénal.

Elle peut faire suite à une insuffisance prérenale fonctionnelle (nécrose tubulaire ischémique). Toutefois, le plus souvent, elle survient à la suite de diverses agressions du parenchyme rénal dont le point d'impact permet de classer les insuffisances rénales organiques en tubulaires, glomérulaires ou interstitielles.

Nécrose tubulaire aiguë

• Nécrose tubulaire ischémique (figure 6)

Alors que l'hypoperfusion rénale induit, en diminuant la perfusion glomérulaire, une insuffisance rénale fonctionnelle réversible, des réductions plus importantes et plus prolongées du flux sanguin rénal entraînent des lésions parenchymateuses localisées aux tubules. C'est seulement lors d'une réduction du débit sanguin rénal à moins d'un sixième de sa valeur normale que se produisent les lésions cellulaires [8]. Des facteurs associés favorisent le développement de ces lésions (hémoglobinurie, myoglobinurie, ictère) [34].

Cette nécrose tubulaire est secondaire à l'anoxie. Elle prédomine dans la partie terminale du tube contourné distal et au niveau de la portion large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. En effet, ces portions du néphron sont situées toutes deux dans la médullaire externe, c'est-à-dire la région où la pression partielle en oxygène est la plus basse en raison d'un dispositif vasculaire particulier (*vasa recta*) ; la demande métabolique y est particulièrement élevée [38].

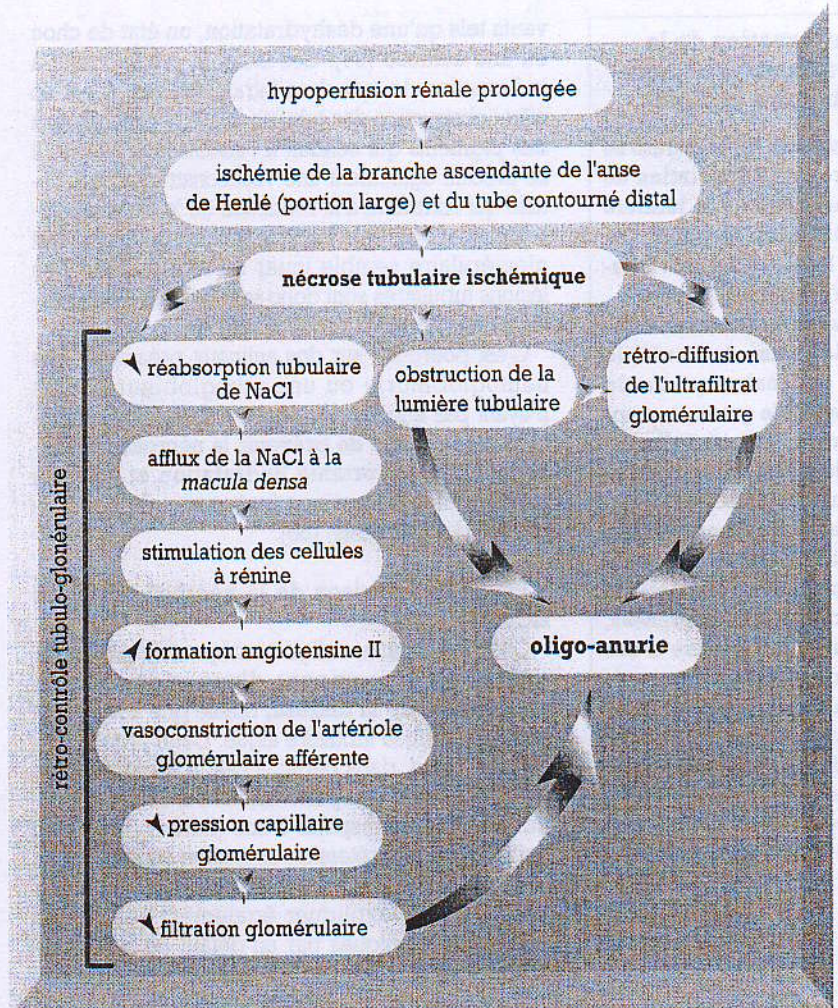
Les lésions tubulaires conduisent à une obstruction de la lumière des tubules par des cylindres et des débris cellulaires. L'obstruction purement mécanique conduit à la survenue d'une rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire au travers de l'épithélium tubulaire endommagé : le fluide tubulaire passe de la lumière des tubules vers les capillaires périrtubulaires [35].

Ces mécanismes ne suffisent pas pour expliquer l'oligo-anurie généralement observée car les néphrons ne sont pas tous atteints par la nécrose. Il semble qu'il survienne également une réduction de l'ultrafiltration glomérulaire qui ne trouve pas son origine dans la seule augmentation de la pression intratubulaire. La diminution du débit de filtration glomérulaire serait liée à l'existence d'une vasoconstriction intrarénale dont l'angiotensine II serait une nouvelle fois le promoteur. Son action constrictrice sur l'artéiole afférente conduirait à une baisse de la pression hydrostatique intracapillaire. L'angiotensine II pourrait également provoquer une contraction des cellules mésangiales à l'origine d'une diminution de la surface de filtration (encadré 2).

La diminution de la filtration glomérulaire compense, en quelque sorte, la baisse de la réabsorption tubulaire. Ce mécanisme, par lequel le glomérule assume la fonction de conservation de la volémie assurée normalement par l'épithélium tubulaire, correspond au rétrocontrôle tubulo-glomérulaire [8].

• Nécrose tubulaire due à des toxiques exogènes

Un certain nombre de substances (antibiotiques, métaux lourds, solvants organiques, etc.) sont sus-



ceptibles de provoquer une nécrose tubulaire aiguë, le plus souvent lorsqu'elles sont associées à d'autres facteurs de risques (hypovolémie, insuffisance rénale chronique préexistante, insuffisance hépatique).

La pathogénie est spécifique pour chacun des toxiques. Ainsi, les amino-glycosides (gentamicine) réabsorbés au niveau du tube contourné proximal exercent leur action toxique sur les cellules tubulaires (fixation sur des récepteurs anioniques de la bordure en brosse), conduisant à des obstructions tubulaires mais également à une baisse de la filtration glomérulaire [27]. L'éthylène glycol provoque non seulement une dégénérescence des cellules tubulaires proximales mais aussi une obstruction des tubules par les cristaux d'oxalate de calcium qu'il génère [25, 52].

Cependant, quel que soit l'agent impliqué, le mécanisme physiopathologique intime reste le même, associations d'anomalies tubulaires et hémodynamiques conduisant, comme lors de nécrose tubulaire ischémique, à une vasoconstriction intrarénale à l'origine d'un abaissement du débit de filtration glomérulaire. Toutefois, la nécrose tubulaire toxique n'est pas toujours accompagnée d'oligourie [2]. La diurèse peut être conservée ; une polyurie peut même être présente (encadré 3).

• Nécrose tubulaire due à des chromogènes

L'hémoglobinurie et la myoglobinurie sont des causes de nécrose tubulaire aiguë essentiellement lorsqu'elles sont associées à des facteurs adju-

Figure 6. Genèse de la nécrose tubulaire ischémique oligo-anurique.

Hyper-réninisme et nécrose tubulaire focale

Alors que dans un contexte d'hypovolémie, il est aisé de comprendre la mise en jeu du système rénine-angiotensine, il est plus difficile d'expliquer l'hyper-réninisme contemporain de la nécrose tubulaire focale. Certains auteurs [53] suggèrent l'intervention, dans les néphrons non totalement nécrosés et encore perméables, d'une augmentation de l'afflux à la *macula densa* de liquide intratubulaire, et ainsi de NaCl, en raison d'une diminution de la réabsorption tubulaire active proximale. Le stimulus NaCl conduirait à une augmentation de la sécrétion de rénine par le rein, qui permettrait la formation d'angiotensine II responsable de la vasoconstriction de l'artéiole afférente.

Encadré 2.

Conservation de la diurèse lors de nécrose tubulaire toxique

La conservation de la diurèse se rencontre lors du maintien de la perméabilité de la lumière tubulaire [18]. De plus, les tubules lésés deviennent incapables d'assurer leur fonction.

Au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, le défaut de réabsorption de sodium abolit le gradient osmotique corticopillaire indispensable à la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur.

Dans les tubes contournés proximal et distal, les réabsorptions actives ou passives d'électrolytes étant déprimées, la réabsorption passive d'eau qui les accompagne diminue. En outre, l'aldostérone et l'hormone antidiurétique, ne peuvent plus agir si leurs récepteurs tubulaires sont lésés. Il s'ensuit une polyurie.

Encadré 3.

vants tels qu'une déshydratation, un état de choc ou une acidose [34]. Ces facteurs prédisposent à la formation de cylindres intratubulaires. C'est en effet l'obstruction des tubules due à la précipitation des pigments qui conduit à l'insuffisance rénale. Il se produit également une vasoconstriction intrarénale qui contribue à la réduction de la filtration glomérulaire, alors que la rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire semble jouer un rôle mineur. Les lésions tubulaires sont donc secondaires à des perturbations hémodynamiques.

C'est pourquoi, sur des animaux présentant une hémoglobulinurie ou une myoglobulinurie mais n'ayant pas encore développé d'insuffisance rénale, il est possible de prévenir la nécrose tubulaire par une importante hydratation et par une alcalinisation des urines (prévention de la précipitation des pigments) [50].

• Phase de guérison de la nécrose tubulaire aiguë

Chez les animaux oligo-anuriques, la phase de guérison s'accompagne d'une augmentation progressive de la diurèse, quelle que soit l'origine de la nécrose tubulaire aiguë. Cette phase "diurétique" peut, dans certains cas, s'accompagner, au tout début, d'une perte massive d'eau et d'électrolytes. Elle correspond à une diurèse osmotique qui fait suite à la rétention excessive de sels, d'eau et de métabolites azotés durant la phase oligurique [36]. On peut expliquer également ces pertes hydro-électrolytiques par un défaut de réabsorption tubulaire, induit par les lésions cellulaires des tubules, mais ce phénomène semble plus rare [34].

Lors de nécrose tubulaire aiguë à diurèse conservée, il se produit également dans la phase de guérison, une augmentation progressive du débit de filtration glomérulaire (amélioration des conditions hémodynamiques intrarénales) qui s'accompagne d'une baisse des concentrations plasmatiques en urée et en créatinine.

D'une manière générale, qu'il s'agisse de l'évolution d'une nécrose tubulaire oligo-anurique ou à diurèse conservée, alors que l'animal semble avoir recouvré une fonction rénale normale, le débit de filtration glomérulaire est réduit de 20 à 30 p. cent et il existe une perte de la capacité maximale de concentration et d'acidification des urines [33].

Néphropathie interstitielle aiguë

Les lésions du seul tissu interstitiel sont rares. À l'écoulement de l'interstitium riche en cellules inflammatoires sont souvent associées des lésions de l'épithélium tubulaire. On parle plus fréquemment de néphropathies tubulo-interstitielles [28].

Elles représentent 11,2 p. cent des affections rénales d'une série de 142 observations dans les espèces canine et féline [46]. La majorité des néphrites interstitielles aiguës sont d'origine infectieuse (leptospires, complications de septicémies à *E. coli*, staphylocoques).

Contrairement à ce qui est observé dans la plupart des nécroses tubulaires aiguës, l'insuffisance rénale aiguë est progressive, rarement anurique.

Néphropathies glomérulaires aiguës

La majorité des néphropathies glomérulaires est représentée par des lésions inflammatoires (glomérulonéphrites) mais des mécanismes non inflammatoires peuvent également affecter le glomérule (amylose rénale) (encadré 4) [9].

L'usage de la ponction biopsie rénale a permis d'étudier l'incidence réelle de ces affections : elles pourraient représenter jusqu'à 50 p. cent des lésions rénales, l'amyloïdose occupant une place prépondérante [45, 46].

Les différentes anomalies glomérulaires sont à l'origine d'une réduction de la surface filtrante du glomérule et d'une modification de sa perméabilité. Il en résulte des modifications qualitatives (protéinurie, hématurie) et quantitatives (chute du débit de filtration glomérulaire : oligo-anurie) des urines [24].

• Protéinurie

La protéinurie résulte d'altérations de la perméabilité du filtre glomérulaire assurée par la membrane basale glomérulaire qui perd sa sélectivité vis-à-vis de la taille des molécules et de leur charge électrique [39]. La protéinurie qui accompagne les lésions glomérulaires peut entraîner le développement d'un syndrome néphrotique, dont la caractéristique majeure est l'hypoprotéïnémie. Elle est à l'origine d'une baisse de la pression oncotique plasmatique, qui conduit à une hypovolémie par extravasation d'eau vers le territoire interstitiel [22]. L'enchaînement de divers événements conduit à une diminution de la diurèse (figure 7).

• Modifications de la diurèse

Une oligo-anurie est donc le plus fréquemment rencontrée, d'autant plus qu'un syndrome néphrotique apparaît. La survenue d'une vasoconstriction intrarénale participerait également à la baisse de la filtration glomérulaire [34].

Néanmoins, des lésions glomérulaires étendues sont compatibles avec un débit de filtration glomérulaire normal. Les néphrons intacts compensent la perte de la fonction glomérulaire des néphrons lésés en augmentant leur capacité de filtration [41]. Cette éventualité survient essentiellement dans un contexte d'insuffisance rénale chronique (cf. plus loin).

On peut expliquer également la conservation de la diurèse, voire son augmentation (polyurie) dans certaines glomérulopathies par la présence de lésions tubulaires associées aux lésions glomérulaires. Elles justifieraient l'incapacité du rein à concentrer les urines [41].

C'est le cas du lupus érythémateux disséminé de l'homme, au cours duquel on peut observer des dépôts de complément et d'immunoglobulines le long des membranes basales tubulaires, alors que les lésions glomérulaires restent discrètes [28].

Chez le chien, le lupus semble s'accompagner essentiellement de lésions glomérulaires [20]. La polyurie observée peut alors s'expliquer par l'évolution chronique de l'insuffisance rénale et la mise en jeu de mécanismes compensatoires au niveau des néphrons indemnes.

L'insuffisance rénale aiguë qui survient lors d'un pyomètre découle de lésions de glomérulonéphrite membrano-proliférative parfois associées à une néphrite tubulo-interstitielle celle-ci fait suite à une infection utérine par des colibacilles [56]. Des antigènes d'*Escherichia coli* ont récemment été observés au niveau de la capsule de Bowman et de l'épithélium tubulaire chez le chien [44]. La polyurie proviendrait d'une insuffisance de la réabsorption tubulaire due aux endotoxines d'*Escherichia coli*. Leur injection reproduit le même dysfonctionnement tubulaire [43]. Selon Macintire [37], *E. coli* interférerait avec la réabsorption de sodium et de chlore au niveau de l'anse de Henlé, ce qui réduirait l'hypertonie de la médulla et entraverait la réabsorption d'eau. En outre, les endotoxines d'*E. coli* bloqueraient l'action de l'hormone antidiurétique sur les tubes collecteurs.

Insuffisance rénale obstructive

Cette insuffisance rénale fait suite à l'obstruction des voies urinaires. Elle résulte de la mise en jeu de nombreux facteurs dont l'interaction conduit à une altération de l'hémodynamique glomérulaire, et à une déficience de la fonction tubulaire. Des études expérimentales d'obstruction aiguë des uretères chez l'animal ont permis d'étudier séparément les modifications affectant la filtration glomérulaire et les perturbations de la réabsorption tubulaire [26].

Modifications de la filtration glomérulaire

Lors d'une obstruction urétérale, la pression hydrostatique intratubulaire augmente dans un premier temps. Parallèlement, la pression dans les capillaires glomérulaires augmente afin de maintenir le gradient de pression hydrostatique favorable à la filtration. Le débit de filtration glomérulaire est ainsi maintenu à 80 p. cent de sa valeur initiale en dépit de l'augmentation de la pression intratubulaire.

L'augmentation de la pression intracapillaire qui survient dans cette première phase est attribuée à une diminution de la résistance de l'artériole afférente et à une augmentation du débit sanguin glomérulaire. La vasodilatation de l'artériole afférente serait le résultat d'un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire dont le déterminisme serait l'interruption de l'apport de liquide tubulaire à la *macula densa*. Les prostaglandines joueraient un rôle majeur dans cette vasodilatation : leur sécrétion répondrait à l'augmentation de la pression urétérale.

Toutefois, ce mécanisme compensatoire est limité, la pression dans les capillaires glomérulaires augmentant dans une moindre proportion que la pression urinaire intratubulaire. Il en résulte une décroissance de la pression de filtration à l'origine d'une diminution, voire d'un arrêt, de la filtration glomérulaire.

Au bout de cinq heures d'obstruction, la pression dans le tube contourné proximal décline et retrouve une valeur proche de sa valeur initiale. Comme la pression intracapillaire diminue proportionnellement dans le même temps, en raison d'une baisse du débit plasmatique glomérulaire, le gradient de pression ne varie pas et le débit de filtration glomérulaire reste nul.

Mécanismes lésionnels des néphropathies glomérulaires aiguës

▼ Le développement des lésions glomérulaires fait intervenir des mécanismes immunitaires à médiation cellulaire ainsi que divers médiateurs de l'inflammation.

▼ Lorsque des mécanismes immunologiques sont impliqués, ce sont la plupart du temps des **immuns complexes circulants**, exceptionnellement des anticorps anti-membrane basale, sont incriminés dans la genèse des glomérulonéphrites [9]. Le complément sérique fixé et activé sur les complexes immuns semble alors jouer un rôle déterminant dans le déclenchement et l'évolution de la réaction inflammatoire [56].

▼ Dans l'**amyloïdose rénale du chien**, le dépôt de substance amyloïde au niveau des cellules mésangiales initialise le développement de l'insuffisance rénale par lésion du filtre glomérulaire [9].

▼ Un détachement des cellules endothéliales de la membrane basale ainsi

qu'une infiltration cellulaire du glomérule par des polynucléaires ou des macrophages peuvent être observés [24].

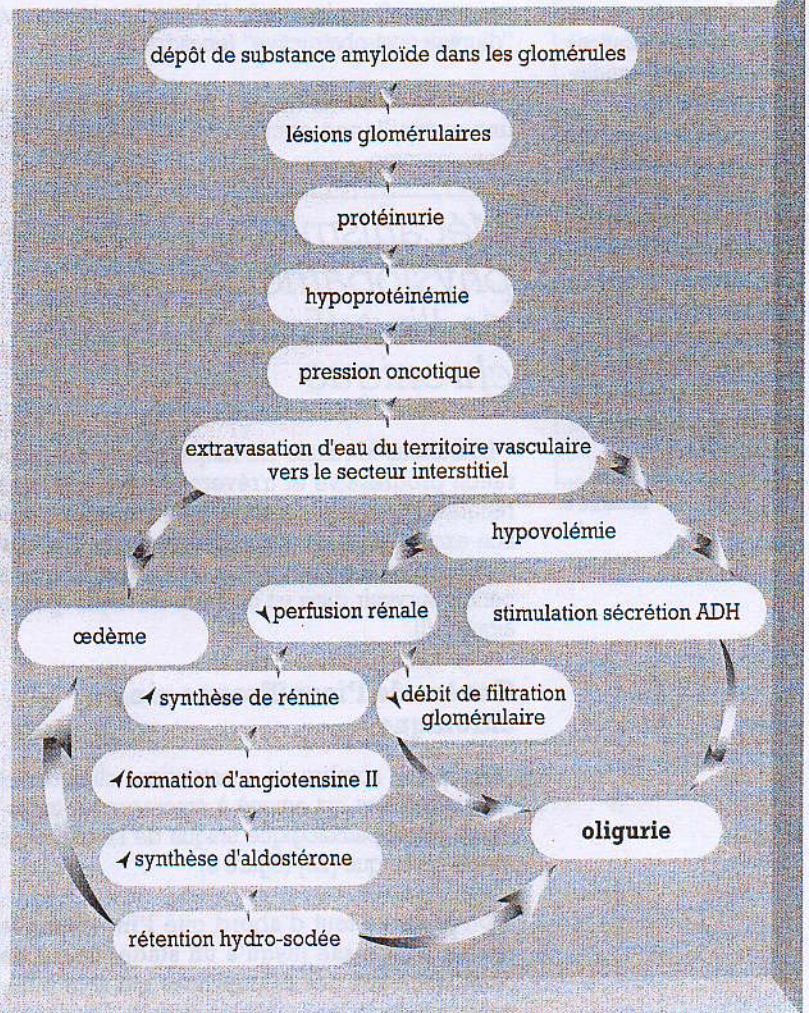
▼ L'étude biochimique montre, en effet, qu'il se produit une activation du système du complément et une **libération de substances directement toxiques** pour les structures glomérulaires et douées d'un pouvoir chimiotactique pour les leucocytes.

▼ L'activation locale de la coagulation conduit à la **formation de microthrombus intracapillaires ou intra-artériolaires et aux dépôts de fibrine extracapillaire**.

Localement, les polynucléaires libèrent des radicaux libres. Les cellules glomérulaires ou les cellules infiltrantes synthétisent des substances vasoconstrictrices et agrégantes plaquettaires (platelet activating factor : PAF, thromboxane).

Encadré 4.

Figure 7. Pathogénie de l'oligurie dans le syndrome néphrotique (d'après Herrtage [22]).



Diurèse post-obstructive

Trois facteurs permettent d'expliquer la survenue d'une polyurie après suppression de l'obstruction.

① **La baisse de la réabsorption de sodium** dans la portion large de la branche ascendante de l'anse de Henlé conduit à une perte de la tonicité de la médullaire. L'abolition du gradient osmotique corticopapillaire est à l'origine d'un défaut de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur lors de la reprise de la diurèse.

② **La restauration de la fonction glomérulaire** permet à l'urée accumulée dans le plasma de filtrer abondamment : il s'ensuit une diurèse osmotique.

③ **L'accumulation de facteurs natriurétiques** durant la période d'anurie a également été évoquée. L'augmentation des concentrations en facteur atrial natriurétique serait due à la baisse de son catabolisme rénal, à l'expansion du liquide extracellulaire aux modifications de la pression dans les oreillettes et aux variations des concentrations plasmatiques d'hormone antidiurétique et d'angiotensine II.

La polyurie est accompagnée d'une perte massive d'électrolytes dans les urines, consécutive au défaut de réabsorption tubulaire. La capacité du rein à acidifier les urines est réduite alors que l'élimination d'ions potassium est augmentée (accroissement des échanges sodium-potassium au niveau du tube contourné distal) [14].

Encadré 5.

Deux vasoconstricteurs majeurs, l'angiotensine II et le thromboxane A₂, jouent un rôle prépondérant dans cette diminution du débit plasmatique glomérulaire pour chacun des néphrons. Ces substances possèdent également la propriété de réduire la surface de filtration en faisant se contracter les cellules mésangiales.

La mise en jeu du système rénine-angiotensine découlerait de la baisse de l'apport d'ions sodium et chlore à la *macula densa*. On a montré que la vasodilatation préliminaire de l'artériole afférente par les prostaglandines est le stimulus obligatoire, déterminant la mise en jeu du système rénine-angiotensine. On comprend mieux dans ces conditions la succession d'une phase d'augmentation puis de diminution du débit sanguin glomérulaire.

Modifications des fonctions tubulaires

Lors d'obstruction du tractus urinaire, les fonctions tubulaires sont fortement déprimées : le rein perd sa capacité à concentrer ses urines. La réabsorption du sodium et d'autres électrolytes tels les ions phosphore, magnésium et calcium ainsi que la sécrétion d'ions hydrogène et potassium sont altérées. Ces modifications tubulaires dont on ignore le déterminisme n'interviennent pas dans la genèse de l'insuffisance rénale obstructive mais permettent d'expliquer le syndrome qui apparaît au lever de l'obstacle, dénommé "diurèse post-obstructive" (encadré 5).

Ces modifications doivent conduire le clinicien à une surveillance accrue de la volémie et de l'ionogramme.

Mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique résulte de l'altération progressive et irréversible des fonctions rénales. Elle est la conséquence habituelle, mais non exclusive, de la destruction parenchymateuse rénale par une néphropathie chronique. Elle peut parfois survenir dans un contexte de néphropathie aiguë [15].

Genèse de l'insuffisance rénale chronique

Un certain nombre de constatations cliniques et expérimentales ont amené à envisager un mécanisme physiopathologique unique de l'insuffisance rénale chronique [23] (figure 8).

On observe tout d'abord que l'insuffisance rénale progresse jusqu'à un stade ultime de défaillance par des mécanismes qui sont indépendants de la lésion rénale initiale. Quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale, les manifesta-

tions cliniques n'apparaissent que lorsque les trois quarts des néphrons sont lésés.

On se rend compte également qu'un certain nombre d'insuffisances rénales chroniques évoluent alors que la lésion initiatrice a disparu. L'aspect histologique des reins en phase terminale de toutes les insuffisances rénales chroniques est remarquablement semblable : sclérose glomérulaire, dilatation et simplification de l'épithélium tubulaire, dépôt périglomérulaire de complément et infiltration tubulo-interstitielle abondante par des cellules mononucléées.

On a attribué ces modifications histologiques à l'élimination urinaire des protéines.

Rôle de la protéinurie

La protéinurie, conséquence des lésions rénales, pourrait être également responsable de leur progression.

La modification de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire conduit à augmenter le débit protéique transglomérulaire. Il en résulterait des lésions des cellules mésangiales, leur prolifération, une augmentation de la production d'une matrice mésangiale et éventuellement une sclérose glomérulaire [11]. Le détachement des cellules épithéliales glomérulaires de la membrane basale en serait également une conséquence.

La réabsorption par les tubules de l'excès de protéines urinaires filtrées par le glomérule entraîne des lésions de l'épithélium tubulaire [23]. De plus, la formation de cylindres protéiques dans la lumière tubulaire pourrait conduire à la rupture de la membrane basale tubulaire et à l'extravasation de protéines intratubulaires vers le tissu interstitiel. Une inflammation locale se produirait alors, dans laquelle des cellules et divers médiateurs seraient impliqués [39].

La manifestation lésionnelle la plus spécifique de la progression de l'insuffisance rénale est certainement la glomérulo-sclérose car elle correspond à un mécanisme physiopathologique tout à fait indépendant de la lésion à l'origine de l'insuffisance rénale. Si la protéinurie est impliquée dans le développement de cette lésion glomérulaire, il semble que la pathogénie lésionnelle repose sur des modifications hémodynamiques intraglomérulaires.

Rôle de l'hypertension glomérulaire dans la sclérose glomérulaire

Lors d'une réduction du nombre de néphrons fonctionnels, il se produit un accroissement du fonctionnement individuel des néphrons non lésés, dénommé "réserve fonctionnelle rénale" [15].

En d'autres termes, la pathogénie de l'insuffisance rénale chronique repose sur la notion de compensation : hypertrophie compensatoire des néphrons indemnes, adaptation fonctionnelle de ces derniers, caractérisée par une augmentation du débit de filtration unitaire afin de maintenir le débit de filtration glomérulaire global à une valeur se rapprochant de la normale en dépit de la réduction néphronique [17].

Il semble aujourd'hui que la glomérulo-sclérose de l'insuffisance rénale chronique soit la résultante directe de modifications hémodynamiques glomérulaires. Lors de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels, l'augmentation compensatoire du débit de filtration individuel des néphrons sains résulte d'une augmentation de la pression sanguine intraglomérulaire. **Les effets délétères de l'hypertension capillaire sont présumés semblables à ceux de l'hypertension artérielle dans les gros vaisseaux** : disjonction de l'endothélium, prolifération des cellules mésangiales analogues au niveau du glomérule des cellules musculaires lisses des vaisseaux de la circulation systémique [23].

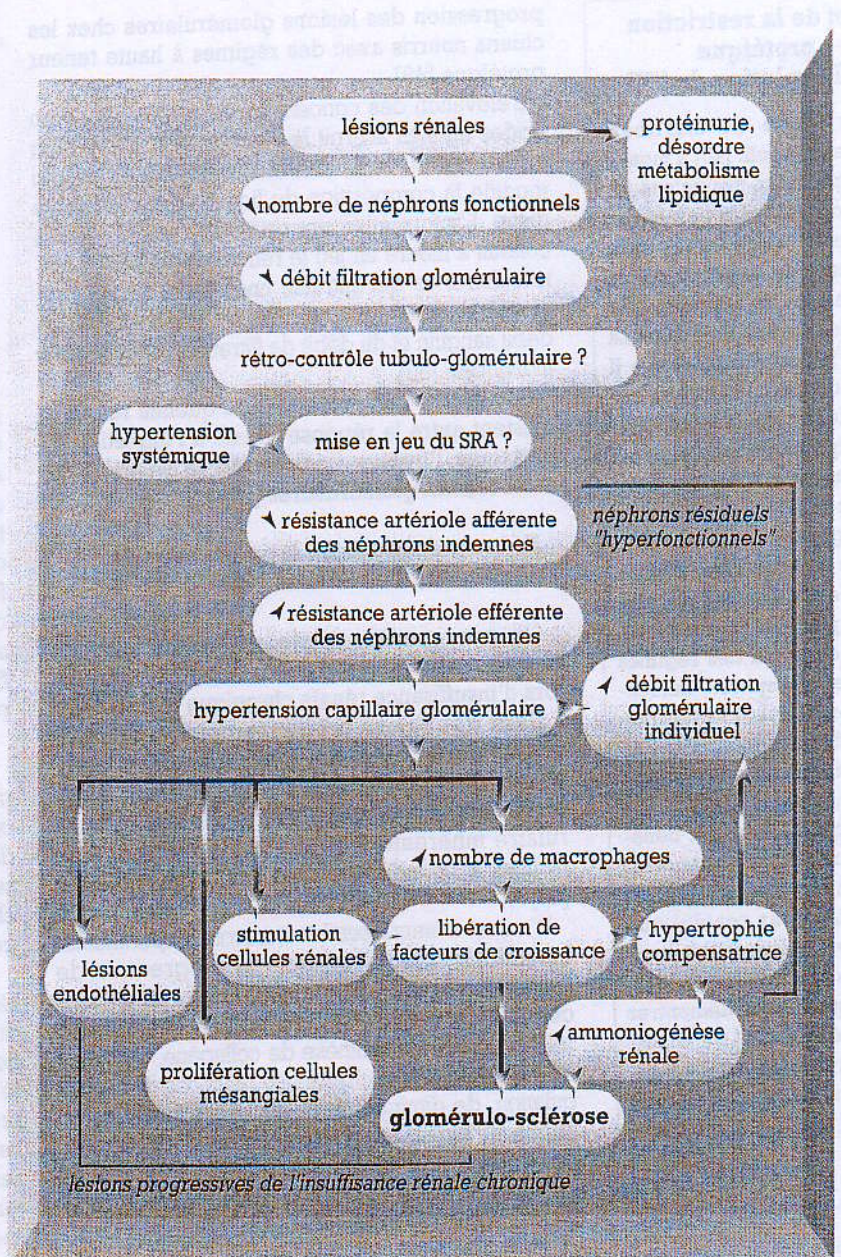
L'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine apporte une preuve supplémentaire du rôle de l'hypertension glomérulaire dans la genèse de la glomérulo-sclérose. Administrés dans des modèles d'insuffisance rénale chronique, ces médicaments sont susceptibles de diminuer la production d'angiotensine, de réduire la pression capillaire glomérulaire et d'empêcher le développement des lésions rénales [39].

Si l'on peut établir une relation de cause à effet entre l'augmentation du débit sanguin glomérulaire, "l'hyperfiltration" et la glomérulo-sclérose, il est intéressant d'en comprendre le déterminisme, c'est-à-dire les facteurs humoraux à l'origine de la modification de l'hémodynamique intrarénale (débit sanguin rénal, "hyperpression" intraglomérulaire, amplification des capacités fonctionnelles tubulaires) [15]. Il semble une nouvelle fois que diverses substances vasomotrices soient impliquées dans les variations de l'hémodynamique intracapillaire en modifiant les résistances vasculaires, mais également un certain nombre de substances susceptibles de favoriser le développement des lésions de l'insuffisance rénale chronique.

Facteurs de la progression de l'insuffisance rénale chronique

L'augmentation de l'ammoniogénèse rénale dans chaque néphron sain conduit à une augmentation des concentrations intrarénales en ammoniac. Cette substance pro-inflammatoire possède la propriété d'activer la voie alterne du complément et de favoriser le dépôt des protéines du complément au niveau du tissu tubulo-interstitiel responsable d'une inflammation. La supplémentation en bicarbonate de sodium est susceptible expérimentalement d'abaisser les concentrations tissulaires en ammoniac et de réduire l'atteinte fonctionnelle et structurale du tissu tubulo-interstitiel [48]. En outre, l'augmentation de la consommation d'oxygène par les néphrons résiduels "hyperfonctionnels" occasionne la formation de radicaux superoxydes nocifs pour les cellules rénales [23].

Chez l'homme, les cellules rénales sont capables de synthétiser une grande variété de facteurs de croissance [39]. Bien qu'il ne soit pas évident que ces substances soient directement responsables de la progression de l'insuffisance réna-



le chronique, leur participation à la croissance compensatoire des néphrons sains et leur contribution aux altérations de l'hémodynamique rénale semblent aujourd'hui certaines. Elles seraient responsables de "l'hyperperfusion" et de "l'hyperfiltration" glomérulaires.

Des désordres du métabolisme lipidique ont également été impliqués dans le développement de la glomérulo-sclérose.

Chez des chiens sains, l'administration orale de protéines entraîne une augmentation importante du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. On s'est donc demandé si l'ingestion de protéines n'était pas un facteur favorisant l'évolution de l'insuffisance rénale chronique [13].

Chez des chiens présentant une insuffisance rénale chronique expérimentale, la protéinurie augmente progressivement durant les 40 semaines d'étude, lorsque les animaux reçoivent une alimentation riche en protéines (44 p. cent), alors qu'elle reste stable avec des régimes plus pauvres (8 et 17 p. cent de protéines). L'augmentation de l'excrétion urinaire de protéines refléterait la

Figure 8. Proposition d'un mécanisme pathogénique de l'insuffisance rénale chronique (modifié d'après Martinez-maldonado et coll. [40]).

Effet de la restriction protéique sur l'évolution de l'IR

Une étude de Martinez-Maldonado et coll. [40] a montré pour la première fois qu'une alimentation pauvre en protéines augmentait chez le rat sain l'expression de l'ARNm rénal de la rénine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La mise en jeu de l'angiotensine II pourrait ainsi expliquer les modifications hémodynamiques rénales qui surviennent lorsque des protéines sont ingérées. Martinez-Maldonado [39] rapporte également le résultat d'études menées chez l'homme. Il a été démontré que des régimes pauvres en protéines, associés ou non à des régimes pauvres en phosphore, influencent favorablement l'évolution des insuffisances rénales quelle qu'en soit l'origine. Il apparaît dans d'autres travaux que la restriction protéique est bénéfique quand elle est accompagnée d'un contrôle de l'hypertension. L'auteur conclut que des études prospectives, randomisées, sont nécessaires, chez l'homme, pour démontrer l'effet bénéfique réel de la restriction protéique sur l'évolution de l'insuffisance rénale.

Encadré 6.

Encadré 7.

Physiopathogénie de la polyurie de l'insuffisance rénale chronique

La baisse de la filtration glomérulaire s'accompagne d'une augmentation des concentrations plasmatiques en métabolites azotés qui sont à l'origine d'un processus de diurèse osmotique. Dans les néphrons ne présentant pas de lésions, l'ultrafiltrat glomérulaire renferme une forte teneur en urée. La pression osmotique du liquide tubulaire étant augmentée, la réabsorption d'eau devient moins importante. **Pour chaque néphron fonctionnel, une plus grande quantité de liquide traverse alors l'anse de Henlé**, ce qui entrave la formation du gradient osmotique corticopillaire nécessaire à la concentration des urines. Le système d'échange à contre-courant est dépassé [51].

- La pertinence du mécanisme est prou-

vée par la constatation suivante : si l'urémie d'un insuffisant rénal polyurique est abaissée au moyen d'une hémodialyse, sa diurèse diminue parallèlement à la baisse de l'excrétion d'urée.

- D'autres informations sur l'incapacité de concentration urinaire sont fournies par des études cliniques menées chez le sujet âgé dont la fonction rénale est déficiente. **Chez l'homme**, la branche ascendante de l'anse de Henlé voit ses fonctions de réabsorption altérées, d'où une moindre tonicité de la médulla interne et une diminution concomitante de la réabsorption d'eau. **Chez le rat âgé**, les cellules du tube collecteur semblent moins sensibles à l'hormone antidiurétique [32].

progression des lésions glomérulaires chez les chiens nourris avec des régimes à haute teneur protéique [49].

L'élévation des concentrations plasmatiques en acides aminés accroît la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné proximal, ce qui modifie la composition du liquide dans le tubule distal. L'information apportée à la *macula densa* conduit à mettre en jeu le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, ce qui entraîne une vasodilatation pré-glomérulaire et, en conséquence, une élévation du débit sanguin et du débit de filtration glomérulaires individuels [55].

Cependant, on ignore encore quelles relations existent entre la réponse rénale à l'ingestion de protéines, l'hypertension capillaire glomérulaire et les lésions glomérulaires [12].

Facteurs défavorisant la progression de l'insuffisance rénale chronique

On peut penser réciproquement que les régimes pauvres en protéines sont bénéfiques lors d'insuffisance rénale chronique (encadré 6).

Chez des chiens présentant une insuffisance rénale expérimentale, des régimes hypoprotéiques (3,5 g protéines/kg/j) se sont montrés efficaces dans la réduction de l'hyperfiltration glomérulaire inhérente à la progression des lésions rénales sans induire cependant de malnutrition [49].

D'autres facteurs semblent encore expérimentalement capables d'entraver la progression de l'insuffisance rénale chronique : l'héparine est susceptible de réduire la prolifération des cellules mésangiales et la synthèse de collagène, d'inhiber les kallikréines et la chaîne des réactions de la coagulation, de diminuer la pression artérielle systémique et l'hypertension glomérulaire. Des régimes pauvres en sel peuvent dans certaines conditions diminuer la protéinurie, le volume glomérulaire et la progression des lésions rénales [39].

Chez le chien, la restriction en phosphore ne modifie pas l'évolution de la glomérulo-sclérose rénale mais améliore la survie des animaux et augmente la période durant laquelle le débit de filtration reste stable. Ces effets bénéfiques seraient d'origine extrarénale [19].

Prévention de la glomérulo-sclérose chez l'animal

On peut alors se demander s'il est judicieux, chez l'animal insuffisant rénal chronique, d'administrer des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de distribuer un régime lipidique spécial, une alimentation pauvre en sel, carencée en protéines. Il serait en effet séduisant à présent d'imaginer des conseils de prévention de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Il est cependant hasardeux, voire erroné, de le faire car les facteurs incriminés dans le développement ou, au contraire, le ralentissement de la glomérulo-sclérose, sont le fruit de modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chronique ou des études cliniques réalisées chez l'homme.

Après avoir étudié l'influence de la restriction protéique sur la fonction rénale, Kronfeld [31] conclut que l'extrapolation au chien insuffisant rénal de la théorie "d'hyperfiltration" glomérulaire ne semble pas justifiée. Bovée [10] a montré chez le chien qu'un régime riche en protéines n'exerçait pas d'influence néfaste sur la fonction rénale.

Cependant, Polzin et coll. [49] préconisent de réduire la quantité de protéines dans l'alimentation du chien insuffisant rénal, sans induire cependant de malnutrition par restriction excessive. La quantité exacte requise pour minimiser la destruction progressive du parenchyme rénal reste inconnue. **Les régimes hypoprotéiques du commerce leur semblent intéressants.** En effet, hormis leur faible teneur en protéines, ils renferment moins de sodium qu'une ration ordinaire et ils sont donc bénéfiques pour diminuer l'hypertension associée à l'insuffisance rénale. En outre, ils contiennent généralement peu de phosphore, ce qui présente un intérêt dans la prévention de l'hyperparathyroïdisme secondaire de l'insuffisance rénale.

Compte tenu des arguments équivoques, il paraît nécessaire aujourd'hui de mener des essais cliniques comparatifs, critiques et convaincants, afin d'établir quelle est la conduite diététique à tenir lors d'insuffisance rénale chronique chez le chien [30].

Physiopathogénie de la polyurie de l'insuffisance rénale chronique

La polyurie de l'insuffisance rénale chronique s'explique par la perte de la capacité du rein à concentrer les urines. On évoque généralement la destruction des cellules tubulaires pour justifier la diminution de la réabsorption tubulaire d'électrolytes et d'eau. Cette explication est insuffisante, puisque la polyurie est également observée lors de lésions chroniques purement glomérulaires (encadré 7).

Conclusion

Qu'il s'agisse d'une insuffisance rénale fonctionnelle, organique ou obstructive, l'angiotensine II semble jouer un rôle prépondérant dans l'hémodynamique rénale. Le système rénine-angiotensine est mis en jeu très rapidement dès que les conditions de perfusion glomérulaires deviennent inadaptées au maintien de la filtration glomérulaire. Les prostaglandines interviennent également : c'est la conjonction des facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs qui permet d'assurer une homéostasie intrarénale. Le débordement des mécanismes régulateurs conduit à l'émergence de l'insuffisance rénale.

Il serait imprudent de s'attendre systématique-

ment dans les insuffisances rénales aiguës à une diminution importante du volume urinaire. La conservation de la diurèse, voire son augmentation, sont fréquentes dans cette pathologie, qui bénéficie alors d'un meilleur pronostic. Il serait encore plus imprudent de parler d'anurie sans s'être assuré, par sondage urinaire, de la réelle vacuité de la vessie.

Aujourd'hui encore, la connaissance de la physiopathologie de l'insuffisance rénale reste incomplète. La compréhension des mécanismes qui président à la survenue, puis à l'évolution de l'insuffisance rénale, s'appuie sur un certain nombre d'hypothèses. Celles-ci reposent sur des modèles expérimentaux qui ne sont pas obligatoirement validés dans toutes les espèces. ■

Références

- 1 - ANAGNOSTOPOULOS T. Transport du NaCl et de l'eau. Dans : Meyer P ed. Physiologie humaine. 2e éd., Chevalley-Larue : Flammarion Médecine-Sciences, 1983:519-551.
- 2 - ANDERSON RJ, LINAS SL, BERNIS AS, HENRICH WL, MILLER TR, GABOW PA, SCHRIER RW. Nonoliguric acute renal failure. N. Engl. J. Med. 1977;296(20):1134-1138.
- 3 - ANDERSON WP, ALCORN D, BILCHRIST AI, WHITING JM, RYAN GB. Glomerular actions of ANG II during reduction of renal artery pressure : a morphometric analysis. Am. J. Physiol. 1989;256:F1021-F1026.
- 4 - ANDERSON WP, WOODS RL. Intrarenal effects of angiotensin II in renal artery stenosis. Kidney Int. 1987;31:S157-S167.
- 5 - ARDALLOU R, GRÜNFELD JP. Filtration glomérulaire. Dans : Meyer P ed. Physiologie humaine. 2e éd., Chevalley-Larue : Flammarion Médecine-Sciences, 1983:501-507.
- 6 - BADR KF, ICHIKAWA K. Prerenal failure : a deleterious shift from renal compensation to decompensation. N. Engl. J. Med. 1988;319:623-629.
- 7 - BANKIR I, GRÜNFELD JP. Anatomie du rein. Dans : Meyer P ed. Physiologie humaine. 2e éd., Chevalley-Larue : Flammarion Médecine-Sciences, 1983:495-501.
- 8 - BECK F, THURAU K, GSTRUNTHALER G. Pathophysiology and pathobiochemistry of acute renal failure. In : Seldin DW & Giebisch G eds. The kidney : Physiology and pathophysiology. 2nd ed., New York : Raven Press, 1992:3157-3179.
- 9 - BERTHOUX C. Contribution à l'étude des biopsies rénales chez les carnivores domestiques. Thèse Méd. vét., Lyon, 1989:140 p.
- 10 - BOVEE KC. Influence of dietary protein on renal function in dogs. J. Nutr. 1991;121:S129-S139.
- 11 - BRENNER BM, MEYER TW, HOSTETTER TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N. Engl. J. Med. 1982;307(11):652-659.
- 12 - BROWN SA, FINCO DR. Characterization of the renal response to protein ingestion in dogs with experimentally induced renal failure. Am. J. Vet. Res. 1992;53(4):569-573.
- 13 - BROWN SA, NAVAR LG. Single-nephron responses to systemic administration of amino-acids in dogs. Am. J. Physiol. 1990;259:F739-F746.
- 14 - BUERKERT J, HEAD M, KLAHR S. Effects of acute bilateral ureteral obstruction on deep nephron and terminal collecting duct function in the young rat. J. Clin. Invest. 1977;59:1055-1065.
- 15 - CANAUD B. Insuffisance rénale chronique. Etiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic, principes thérapeutiques. Rev. Prat. 1992;42(6):748-756.
- 16 - CARMINES P, NAVAR LG. Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent responses to ANG II. Am. J. Physiol. 1989;25:F1015-F1020.
- 17 - COTARD JP. L'insuffisance rénale chronique chez le chien et le chat. P.M.C.A.C. 1991;26(6):507-523.
- 18 - COTARD JP. Insuffisance rénale aiguë du chien et du chat. Encyclopédie vétérinaire. Uro-néphrologie. Paris : Editions techniques, 1993;5(0700):1-14.

- 19 - FINCO DR, BROWN SA, CROWEL WA, DUNCAN RJ, BARSANTI JA, BENNETT SE. Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. Am. J. Vet. Res. 1992;53(12):2264-2271.
- 20 - FOURNEL C, CHABANNE L, CAUX C, FAURE JR, RIGAL D, MAGNOL JP, MONIER JC. Canine systemic lupus erythematosus. I : a study of 75 cases. Lupus 1992;1:133-139.
- 21 - HENRICH WL. Functional and organic ischemic renal disease. In : Seldin DW & Giebisch G eds. The kidney : Physiology and pathophysiology. 2nd ed., New York : Raven Press, 1992:3289-3304.
- 22 - HERTAGE ME. Management of renal disease in veterinary practice. In : Hall LW ed. Veterinary Nephrology. London : Heinemann Veterinary Books, 1983:230-247.
- 23 - HOSTETTER TH. Progression of renal disease. Proc. 11th ACVIM Forum. Washington, DC, May 1993:432-433.
- 24 - KANFER A. Insuffisance rénale aiguë d'origine glomérulaire ou vasculaire chez l'adulte. Rev. Prat. 1987;37(31):1855-1862.
- 25 - KERSTING EJ, NIELSEN SW. Experimental ethylene glycol poisoning in the dog. Am. J. Vet. Res. 1966;27(117):574-582.
- 26 - KLAHR S, HARRIS KPG. Obstructive uropathy. In : Seldin DW & Giebisch G eds. The kidney : physiology and pathophysiology. 2nd ed., New York : Raven Press, 1992:3327-3369.
- 27 - KLEINKNECHT D. Les insuffisances rénales aiguës médicamenteuses et toxiques. Rev. Prat. 1987;37(31):1842-1848.
- 28 - KLEINKNECHT D, CALLARD P. Les néphrites interstitielles aiguës. Rev. Prat. 1987;37(31):1849-1854.
- 29 - KOUSHANPOUR E, KRIZ W. Renal physiology. Principles, structure, and function. 2nd ed. New York : Springer Verlag, 1986:390 p.
- 30 - KRONFELD DS. Approche diététique de la dégénérescence rénale sénile et de l'insuffisance rénale chronique chez le chien. Rec. Méd. Vét. 1989;165(6-7):623-630.
- 31 - KRONFELD DS. Dietary management of renal senescence and failure in dogs. Aust. Vet. J. 1994;71(10):328-331.
- 32 - LEVI M, ROWE JW. Renal function and dysfunction in aging. In : Seldin DW & Giebisch G eds. The kidney : physiology and pathophysiology. 2nd ed., New York : Raven Press, 1992:3433-3456.
- 33 - LEWERS DT, MATHEW TH, MAHER JF, SCHREINER GE. Long-term follow-up of renal function and histology after acute tubular necrosis. Ann. Int. Med. 1970;73:523-529.
- 34 - LIEBERTHAL W, LEVINSKY NG. Acute clinical renal failure. In : Seldin DW & Giebisch G eds. The kidney : Physiology and pathophysiology. 2nd ed., New York : Raven Press, 1992:3181-3225.
- 35 - LLOVERAS JJ, DURAND D, TON THAT H, SUC JM. Tubulonephrites aiguës. Rev. Prat. 1987;37(31):1835-1848.
- 36 - LOUGHRIDGE LW, MILNE MD, SHACKMAN R, WOOTON IDP. Clinical course of uncomplicated acute tubular necrosis. Lancet 1980;1:351-355.
- 37 - MACINTYRE DK. Reproductive emergencies. Proc. 11th ACVIM Forum. Washington, DC, May 1993:48-51.
- 38 - MAKDASSI R, FOURNIER A. Physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë. Rev. Prat. 1987;37(31):1819-1825.
- 39 - MARTINEZ-MALDONADO M, BENABE JE, CORDOVA HR. Chronic clinical intrinsic renal failure. In : Seldin DW & Giebisch G eds. The kidney : Physiology and pathophysiology. 2nd ed.,

- New York : Raven Press. 1992:3227-3288.
- 40 - MARTINEZ-MALDONADO M, BENABE JE, WILCOX JN, WANG S, LUO C. Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression influence of dietary protein. Am. J. Physiol. 1993;264(33):F981-F988.
- 41 - MICHELL AR. Abnormalities of renal function. In : Hall LW ed. Veterinary Nephrology. London : Heinemann Veterinary Books, 1983:189-209.
- 42 - MILLER PD, KREBS RA, NEAL BJ, McINTYRE DO. Polyuric prerenal failure. Arch. Intern. Med. 1980;140:907-908.
- 43 - NUDELMANN N. Pyométre de la chienne. Encyclopédie vétérinaire. Pathologie de la reproduction. Paris : Editions techniques, 1992 ;5(1500):1-4.
- 44 - OSBORNE CA. Glomerulo-nephropathy and the nephrotic syndrome. In Kirk RW ed. Current veterinary therapy VI. Small animal practice. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1977:1117-1129.
- 45 - PAGES JP, MOREAU C, TROUILLET JL, PAGES C. Lésions rénales de l'amylose chez le chien et le chat. Etude de 73 observations (1982-1991). P.M.C.A.C. 1991;26(6):177-193.
- 46 - PAGES JP, TROUILLET JL. Etude anatomopathologique de 142 néphropathies canines et félines : intérêt de la biopsie rénale en pratique courante. P.M.C.A.C. 1988;3:177-193.
- 47 - PELLET MV. Le milieu intérieur, le rein. 2e partie : le rein. Villeurbanne : Simep-éditions, 1977:92-125.
- 48 - POLZIN D, JAMES K, OSBORNE C, LULICH J. Mineral dysfunction in renal failure (the effects of metabolic acidosis in renal failure). Proc. 11th ACVIM FORUM. Washington, DC, May 1993:365-369.
- 49 - POLZIN DJ, LEININGER JL, OSBORNE CA. Chronic, progressive renal failure : can progression be modified ? In : Michell AR ed. Renal disease in dogs and cats. Comparative and clinical aspects. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1988:129-144.
- 50 - RON D, TAITELMAN U, MICHAELSON M, BAR-JOSEPH G, BURSSTEIN S, BETTER OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. Arch. Intern. Med. 1984;144:277-280.
- 51 - SCHEITLIN WA, BUEHLMANN AA. The kidney. In : Buehlmann AA & Froesch ER eds. Pathophysiology. New York : Springer-Verlag, 1979:129-153.
- 52 - THRALL MA, GRAUER GF, MERO KN. Clinicopathologic findings in dogs and cats with ethylene glycol intoxication. J.A.V.M.A., 1984;184(1):37-41.
- 53 - THURAU K, BOYLAN JW. Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. Am. J. Med. 1976;61:308-315.
- 54 - WILLIAMS RJ, THOMAS CE, NAVAR LG, EVAN AP. Hemodynamic and single nephron function during the maintenance phase of ischemic acute renal failure in the dog. Kidney Int. 1981;19:503-515.
- 55 - WOODS LL, MIZELLE HL, MONTANI J, HALL J. Mechanisms controlling renal hemodynamics and electrolyte excretion during amino acids. Am. J. Physiol. 1986;252(21):F303-F312.
- 56 - WYERS M. Glomérulonéphrites spontanées des carnivores. Rec. Méd. Vét. 1979;155(4):343-351. ●