

De la Physiologie rénale à la maladie rénale chronique

Lucile MERCADAL

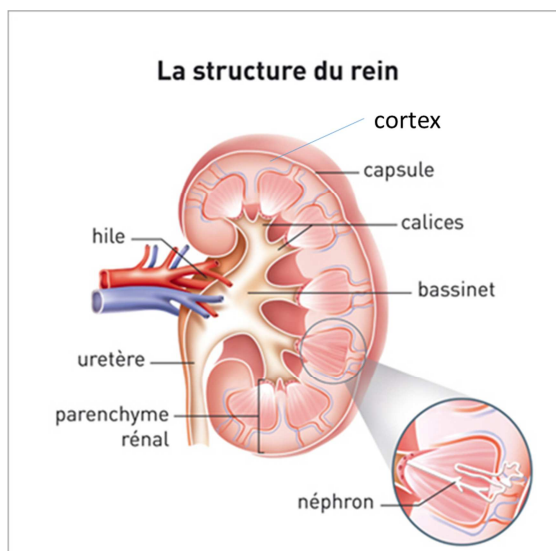
Département urologie néphrologie transplantation rénale, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris
INSERM CESP équipe 5, épidémiologie rénale et cardiovasculaire, Villejuif

Nous sommes face à un défi, faire reculer la maladie rénale chronique (MRC). Le vieillissement de la population, la meilleure prise en charge des co-morbidités vasculaires et l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2, expose les pays industrialisés à une vague croissante de personnes devant être prises en charge en dialyse et en transplantation rénale. Nous retraçons dans ce chapitre les bases de la physiologie rénale, les maladies responsables de MRC et les mesures essentielles de néphroprotection. Ces mesures mériteraient d'être mieux appliquées mais ne suffisent pas à stopper la progression de la MRC. Nous sommes à l'aube de défis thérapeutiques pour parvenir à enrayer la progression avec des molécules plus directement tournées vers les facteurs physio-pathologiques qui lui sont liés.

Anatomie et physiologie rénale

Le rein a pour fonction le maintien de l'équilibre dans le sang de molécules comme le sodium, le potassium, les ions hydrogènes et les bicarbonates, le calcium, le phosphate et le magnésium; il assure également l'excrétion des déchets d'urée, de créatinine, d'acide urique et des moyennes molécules. Il a par ailleurs des fonctions endocrines de sécrétion d'érythropoïétine, de rénine et intervient dans le métabolisme de la vitamine D. Le rein joue un rôle central pour le maintien de la pression artérielle par la régulation du stock hydro-sodé et le contrôle de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Nombre de substances influencent également le fonctionnement rénal telles que la bradykinine, les prostaglandines (PGE2 et PGI2) et le NO qui induisent vasodilatation et natriurèse et l'endothéline, puissant vasoconstricteur. Enfin le rein catabolise l'insuline et produit du glucose par gluconéogénèse en période de jeun.

L'épuration se base principalement sur la filtration plasmatique. Chaque jour 150L d'urine primitive sont produits soit 60 fois le volume plasmatique. Ce débit correspond au débit de filtration



glomérulaire (DFG) qui est considéré normal entre 80 -120 mL/min. A l'issue de cette filtration, 98-99% devront être réabsorbés pour produire 1 à 2 litres d'urine définitive. Certaines substances peuvent également être éliminées par excrétion tubulaire uniquement ou de façon conjointe à la filtration.

Les reins sont deux organes rétro-péritonéaux de 150 grammes chacun, localisés entre la 12^{ème} vertèbre thoracique et la 3^{ème} vertèbre lombaire. Le sang arrive au niveau des glomérules qui sont localisés exclusivement dans le cortex. Suite à la

filtration glomérulaire, l'urine primitive s'écoulera dans le tubule proximal, l'anse de Henlé, descendante perméable à l'eau, imperméable au sodium et ascendante imperméable à l'eau perméable au sodium, le segment de dilution puis le tubule distal et le tubule collecteur. L'ensemble constitue un néphron. Enfin, les tubules collecteurs se rejoignent dans les calices se drainant dans le sinus rénal puis l'uretère.

Maladie rénale chronique

La fonction rénale est mesurée par le débit de filtration glomérulaire (DFG). En clinique, le DFG peut être évalué par le recueil urinaire des 24 heures mais celui-ci étant contraignant et sujet à des erreurs de recueil, le calcul du DFG a été majoritairement remplacé par l'utilisation de formules, les plus récentes étant les formules CKD-EPI et MDRD. Elles sont basées sur le fait que la sécrétion de créatinine dépend essentiellement de l'âge et du sexe pour des personnes de corpulence normale. Elles ont été validées sur de grandes cohortes en comparaison à des mesures de référence telle que la mesure isotopique du DFG, pratiquée exceptionnellement en routine dans des cas complexes. Le calcul du DFG est devenu obligatoire dans le rendu des résultats de créatinine. Toute diminution du DFG traduit une insuffisance rénale. Elle est classée en 5 stades: stade 1 DFG supérieur à 90mL/min, antécédents pouvant atteindre les reins, protéinurie, stade 2 DFG entre 60-90 mL/min, stade 3 DFG entre 30 et 60, stade 4 DFG entre 15 et 30 mL/min, stade 5 DFG inférieur à 15 mL/min. Cette classification peut être complétée par le degré de protéinurie associée : A1 pas de protéinurie, A2 microalbuminurie entre 30 et 300mg/24h et A3 albuminurie > 300mg/24heures ou/et protéinurie >500mg/24heures.

Les étiologies de maladie rénale chronique (MRC) peuvent être classées en héréditaires ou acquises. Elles sont de nature glomérulaire, interstitielle ou vasculaire. Les néphropathies vasculaires et diabétiques sont les deux atteintes les plus fréquentes suivies par les glomérulopathies primitives atteignant des personnes en moyenne plus jeunes. Les étiologies sont ainsi réparties en environ 20% de glomérulopathie diabétique, 20% de néphropathie vasculaire, 10% de glomérulopathie primitive et 6% de polykystose à l'initiation d'un traitement de suppléance. L'influence du diabète est cependant encore plus élevée qu'il n'y paraît dans ce chiffre de fréquence car il est également responsable d'une partie des néphropathies vasculaires. Ainsi suivant les régions françaises, 24 à 60% des sujets débutant une technique de suppléance sont diabétiques, avec une moyenne nationale de 40%.

Les glomérulopathies sont classées suivant l'atteinte histologique et leur nature primitive ou secondaire. Les glomérulopathies primitives sont désignées sous les termes de glomérulopathie à lésions glomérulaires minimales, de hyalinose segmentaire et focale, de glomérulopathie extra-membraneuse, de membrano-proliférative, d'extracapillaire, d'endocapillaire et de GN à dépôts mésangiaux d'IgA. Ces dernières sont les plus fréquentes. Chaque type histologique est associé à de multiples étiologies. Des protocoles immunosuppresseurs existent pour chaque type histologique et sont répertoriés dans des recommandations internationales. La glomérulopathie secondaire la plus fréquente est donc la glomérulopathie diabétique qui fait l'objet en tout premier lieu d'un diagnostic probabiliste, la biopsie rénale n'étant réalisée qu'en cas de doute diagnostique. L'amylose est une autre cause de glomérulopathie secondaire à de multiples étiologies.

Les atteintes tubulo-interstitielles chroniques ont pour étiologies les séquelles post-infectieuses avec ou sans uropathie malformative sous-jacente, les médicaments tels que le lithium, les AINS, les

anticalcineurines, les anti-VEGF, le cisplatine..., les maladies inflammatoires telles que le Sjögren, la sarcoïdose, la maladie à hyperIgG4, les maladies du métabolisme telles que la maladie de Wilson, la drépanocytose, les formes secondaires à des troubles ioniques chroniques (hypercalcémie, hypokaliémie, acidose, hyperuricémie), le saturnisme, le myélome et les infiltrations néoplasiques.

Les néphropathies héréditaires sont dominées en fréquence par la polykystose hépatorénale autosomique dominante par mutation du gène PKD1 ou PKD2. La forme autosomique récessive et les néphronophthises sont responsables d'une atteinte rénale précoce dès l'enfance. D'autres néphropathies héréditaires kystiques sont liées à des mutations de HNF1 β , du gène de l'uromoduline ou à des cytopathies mitochondriales. La maladie de von Hippel Lindau est liée à des mutations d'un gène suppresseur de tumeur et associe kystes, angiomes et tumeurs rénales, phéochromocytome et tumeur du cervelet. La sclérose tubéreuse de Bourneville associe kystes et angiomes rénaux sans risque accru de tumeur maligne et sans insuffisance rénale sauf en cas de chirurgie sur les angiomes.

Les atteintes glomérulaires héréditaires comprennent la maladie d'Alport liée à des mutations du collagène 4 et la chaîne alpha 5 dans sa forme liée au chromosome X qui constitue 85% des maladies d'Alport. Les formes autosomiques récessives sont liées à des mutations de la chaîne alpha 3 ou 4 du collagène 4. Toutes ses formes sont associées à une surdité et de possible lenticone dans la chambre antérieure de l'œil. La forme associée à une thrombocytopénie est liée à une mutation de MYH9 (syndrome d'Epstein) de même la forme associée à une cataracte et des inclusions bleutées lymphocytaires (syndrome de Fechner). D'autres atteintes glomérulaires sont liées à des mutations du collagène 1 comme le syndrome d'HANAC associant des microanévrismes cérébraux, des tortuosités des vaisseaux rétiniens et des crampes ou du collagène 3 dans la glomérulopathie du collagène III. La maladie de Fabry est un déficit en alpha galactosidase qui entraîne une accumulation de glycosphingolipides dans l'ensemble des cellules endothéliales de l'organisme. L'atteinte rénale s'associe à des angiokératomes, des acromégalgies, une cornée verticillée, une atteinte cardiaque, une atteinte du système nerveux autonome et des accidents ischémiques diffus. Des syndromes néphrotiques héréditaires peuvent conduire en IRC telles que les mutations de la néphrine, de la podocine, de NPHS3, de la laminine β 2, de TRPC6, de l'apoL1 et les mutations de WT1 dans le syndrome de Frasier ou de Denys Drash.

Des formes héréditaires associées à des lithiases récidivantes ou à une néphrocalcinose sont liées à des mutations de divers récepteurs tubulaires, comme la maladie de Dent, les acidoses tubulaires, les mutations de la claudine, le Bartter 5, la cystinurie, les hyperoxaluries primitives, les xanthinuries. Des dysplasies rénales peuvent être liées à des mutations de divers gènes (AGTR1, REN, ACE, AGT).

Enfin des atteintes rénales vasculaires peuvent être liées à des mutations du gène du complément responsables de tableau de microangiopathie thrombotique ou de glomérulopathie à dépôts isolés de C3, à des maladies génétiques responsables d'hypertension artérielle comme le pseudohyperaldostéronisme de type I, les excès apparent de minéralocorticoïdes, la fibrodysplasie artérielle, l'hyperaldostéronisme dexaméthasone sensible, des phéochromocytomes, le syndrome de Liddle et le syndrome de Gordon.

Ce catalogue ne se veut pas complet mais à le but de ne pas négliger les atteintes héréditaires qui nécessiteront une prise en charge des familles et qui peuvent éviter si dépistées des investigations et des traitements inutiles. Leur suivi ciblé est plus adapté si la maladie est clairement identifiée. En France, le dépistage des maladies génétiques s'est organisé au sein du réseau MARHEA qui permet

de répertorier toutes les équipes impliquées dans leur dépistage, avec consultation et analyse génétique. Le plan génomique 2016 devrait nous permettre d'étendre leur dépistage.

Les atteintes congénitales liées à des uropathies malformatives ont également bénéficié des progrès de la génétique avec le dépistage de nombreux gènes impliqués dans leur genèse et répertoriés sous le nom de CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urologic tract). Enfin, le reflux vésico-urétéral et les valves de l'urètre postérieur peuvent bénéficier de dépistage et de traitement chirurgical spécifique.

Chaque personne atteinte d'une MRC doit bénéficier d'un bilan étiologique de sa maladie et d'un suivi néphrologique avec mise en place des mesures de néphroprotection que nous allons à présent détailler.

Mesures de néphroprotection

Le traitement de la maladie rénale chronique s'appelle la néphroprotection et consiste à ralentir la progression et à prévenir et traiter les complications qui l'accompagnent. Les personnes doivent être prévenues du risque de suppléance en cas de progression. Les mesures suivantes doivent être conseillées : avoir une pression artérielle à moins de 140/90 mmHg voire moins de 130/80 mmHg suivant la pathologie, contrôler son diabète pour un objectif d'HbA1c inférieur à 7% sans hypoglycémie ou inférieur à 8% suivant le degré d'atteinte rénale, boire suffisamment pour assurer une diurèse supérieure ou égale à 1L500 par jour, avoir accès à une consultation de diététicienne entraînée à la diététique dans la MRC pour notamment les apports en sodium, en protéines, en bicarbonates, en potassium, en phosphates, en calcium, faire du sport ou au minimum de la marche, arrêter de fumer, éviter la prise de médicaments toxiques pour le rein notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, bien s'hydrater lors d'un scanner.

Puis suivant les troubles constatés, pourront être prescrits des traitements contre l'hyperkaliémie, l'hyperphosphorémie, l'anémie, le cholestérol et les troubles osseux. Les diurétiques permettent de lutter contre les œdèmes et l'hypertension artérielle dont le traitement nécessite souvent plusieurs antihypertenseurs. La MRC impose une prise en charge médicale au long cours avec une surveillance clinique des symptômes qui lui sont liés et de la biologie qui tient une place importante. Des signes tels que œdème et prise de pression artérielle doivent être enseignés aux patients. Les vaccinations habituelles doivent être tenues à jour et sont recommandées les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque et l'hépatite B.

La suppléance

Au stade avancé de la maladie (clairance inférieure à 20 mL/min), la préparation à l'épuration extra-rénale est débutée avec une réflexion médicale et de la personne sur le choix de la technique, entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse. Un bilan pré transplantation rénale est débuté suivant l'état des co-morbidités associées. Un donneur vivant intra familial est recherché. Si l'hémodialyse est choisie, la fistule artério-veineuse doit être réalisée 3 à 6 mois avant le début escompté de la dialyse. Le meilleur traitement est la transplantation rénale mais il faut comprendre qu'actuellement elle n'est pas accessible à toutes les personnes atteintes de MRC stade 5. Ceci est dû en partie à la nécessité d'une intervention chirurgicale mais surtout à la lourdeur des traitements immunosuppresseurs qui entraîne une surmortalité initiale puis expose à des complications au long cours. Le risque inhérent au non respect des contre-indications à la greffe est donc potentiellement

grave car peut mettre en jeu le pronostic vital. Si la transplantation est possible, la meilleure option pour avoir un greffon fonctionnel le plus longtemps possible est la greffe donneur vivant. Le donneur sera évalué de même que sa compatibilité avec le receveur et il doit être en parfaite santé. La loi a permis d'étendre la liste des donneurs vivants.

Les deux autres techniques de suppléance sont des techniques lourdes sur le plan de l'investissement des soins et du temps passé à se soigner. L'hémodialyse nécessite un accès vasculaire soit de type cathéter soit une fistule artériovoineuse. Le schéma le plus répandu est de 3 séances de dialyse de 4 heures par semaine. Elle est faite en centre, en unité de dialyse médicalisée, en autodialyse assistée ou simple. Le centre est réservé aux personnes nécessitant une prise en charge médicale et infirmière renforcée (1 visite médicale par séance, 4 dialysés/infirmier) puis l'unité de dialyse médicalisée mobilise moins de surveillance médicale (1 visite médicale/semaine, 4 dialysés/infirmier), l'autodialyse moins de surveillance médicale et infirmière et implique la personne dans les soins notamment au niveau du générateur de dialyse (1 visite médicale par mois, 6 à 8 dialysés/infirmier). Dans tous les cas, l'équipe médicale doit pouvoir répondre à des problèmes en cours de séance. L'hémodialyse à domicile est encore peu développée. Elle nécessite un niveau de compétence élevé de la personne dialysée pour la mise en place et la surveillance d'un circuit sanguin extracorporel au domicile avec la présence requise d'un aidant à domicile. De plus, l'accès à la formation au domicile n'est pas disponible dans toutes les régions françaises.

La dialyse péritonéale reste la technique du domicile la plus répandue même si elle ne concerne encore que 10% des mises en dialyse en France et 7% de l'ensemble des dialysés. Des régions mobilisées pour la développer font monter ce pourcentage à 29%. Elle est de mise en œuvre beaucoup plus simple que l'hémodialyse à domicile. Elle impose des soins au domicile quasi quotidiens mais limite les déplacements liés aux soins. Les cycleurs permettent une dialyse nocturne qui peut être vue comme un avantage par certains (liberté dans la journée, possibilité plus aisée de poursuivre une activité professionnelle...) ou un inconvénient par d'autres (troubles du sommeil, gêne des aidants, impact sur des enfants au domicile...). Dans l'aide au choix, le médecin appliquera en premier lieu le respect des contre-indications de la dialyse péritonéale, puis en l'absence de contre-indication laissera le choix au patient aidé de son entourage.

En conclusion, les reins sont des organes vitaux de l'organisme. Leur dysfonctionnement se complique de troubles métaboliques, cardio-vasculaires dont l'apparition au premier plan d'une hypertension artérielle qui doit être traitée et au stade ultime n'est compatible avec la vie que par la mise en place de techniques d'épuration extra-rénale. La greffe rénale n'est pas accessible à toutes les personnes du fait des complications pouvant survenir sous traitement immunosuppresseur. Elle reste la meilleure possibilité de traitement au stade ultime de la MRC. Là aussi la recherche se développe pour améliorer la survie des greffons et pour permettre un accès plus large à la greffe.