

INSUFFISANCE RENAL AIGUE

(D.Fries, mai 2001)

L'insuffisance rénale aigue (IRA) est habituellement définie comme la défaillance brutale des fonctions du rein, qui survient chez un sujet dont la fonction rénale est normale avant l'évènement initiateur, et qui est le plus souvent réversible. En fait ces 2 éléments de définition doivent être modulés : l'IRA peut survenir sur une fond de néphropathie chronique et certaines étiologies peuvent laisser des séquelles.

L'incidence de l'IRA reste importante. Les données européennes l'évaluent à environ 200 cas par million d'habitants et par an. Elle est surtout fréquente chez les sujets âgés : les sujets de plus de 70 ans, qui représentent 7% de la population constituent 36% des IR . Elle reste importante en médecine hospitalière, représentant environ 5% des activités d'un hôpital général.

Les étiologies des IRA ont beaucoup évolué au cours des trois dernières décennies, l'IRA devenant de plus en plus un élément au sein d'une défaillance multiorganes, ce qui explique la gravité persistante de son pronostic.

- Cantarovich F., Rangoonwala B., Verho M. : Progress in Acute Renal Failure. Hoechst Marion Roussel, Bridgewater, NJ,1998, 1 vol, 340 p.
- Idatte J.M., Pruna A., Fouqueray B. : Insuffisance rénale aigue de l'adulte. in "Maladies rénales", D.Fries, Ph. Druet, Hermann ed., Paris,1992, 1 vol, 644 p.
- Ronco C., Bellomo R., Feriani M. et al : Critical Care Nephrology. Kidney Int. 1998;53: S.66

PHYSIOPATHOLOGIE

La diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) est le phénomène de base qui définit toutes les formes d'insuffisance rénale aigue.

Les mécanismes à l'origine de cette diminution sont faciles à comprendre dans certains types d'IRA. Dans les IRA parenchymateuses, avec atteinte des glomérules et des vaisseaux intrarénaux, les lésions anatomiques des capillaires fournissent l'explication de l'insuffisance rénale. Dans les IRA par obstruction post-rénale, le DFG diminue du fait de l'augmentation de la pression hydrostatique intratubulaire : normalement il existe un gradient de pression hydrostatique à travers le capillaire glomérulaire (ce gradient étant un des facteurs qui régule le DFG), la pression hydrostatique capillaire (environ 45 mmHg) étant supérieure à la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman (10 mmHg); en cas d'obstruction cette dernière augmente et vient annuler la pression hydrostatique capillaire.

Les mécanismes sont plus complexes pour expliquer comment des causes aussi disparates qu'un déshydratation, une hémolyse ou des produits néphrotoxiques sont capables d'entraîner le même tableau clinique et les mêmes lésions histologiques de nécrose tubulaire aigue, et comment tous les intermédiaires peuvent exister entre les formes minimales où la fonction rénale n'est altérée que quelques heures ou jours et les formes sévères où plusieurs semaines sont nécessaires pour que le DFG se rétablisse. L'idée d'un dénominateur commun s'est progressivement imposée, sous forme d'une diminution du flux sanguin rénal (FSR) : cette conception hémodynamique de l'IRA recouvre donc les "**IRA par nécrose tubulaire aigue post-ischémique**", dénommées "IRA vasomotrices" par certains auteurs. Cependant, cette ischémie rénale ne peut tout expliquer: *d'une part la restauration d'un flux sanguin rénal normal ne rétablit pas nécessairement le DFG (sauf si elle est faite très précocement dans les formes minimales) d'où la notion importante de 2 phases dans l'IRA : l'une d'induction, où l'ischémie est prédominante, suivie d'une phase de maintien d'un DFG bas expliquée par d'autres facteurs, les travaux récents mettant en évidence l'importance de médiateurs cellulaires, le problème étant de démontrer le lien entre l'ischémie et l'intervention de ces médiateurs; * d'autre part, dans les IRA toxiques la baisse du flux sanguin rénal n'est pas constante, alors que l'on note la même diminution du DFG. *Ce sont les données concernant la physiopathologie des IRA par nécrose tubulaire post-ischémiques qui seront donc résumées ici.*

Chute du débit de filtration glomérulaire :

La vasoconstriction intrarénale et le dysfonctionnement tubulaire sont les 2 facteurs à l'origine de la chute du DFG.

Vasoconstriction :

- **Diminution du coefficient d'ultrafiltration** : le coefficient d'ultrafiltration (Kf) est le produit de la surface de filtration du glomérule par la perméabilité hydraulique de la paroi capillaire. Cette surface de filtration est régulée par les cellules mésangiales glomérulaires qui contiennent des myofilaments contractiles. Les produits vasoconstricteurs comme l'angiotensine II entraînent une contraction des cellules mésangiales, diminuant le Kf. Cette diminution du Kf serait surtout nette au cours des IRA d'origine toxique.
- **Diminution du flux sanguin rénal** : la diminution du flux sanguin rénal de 25 à 50 % joue un rôle essentiel à la phase initiale. Il s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire. La topographie de cette modification hémodynamique est hétérogène : le cortex est pâle, la médullaire est hyperhémique, congestionnée, surtout la médullaire externe : les capillaires sont obstrués par des hématies, des plaquettes et des leucocytes, du fait de la vasoconstriction prédominante dans cette région mais aussi du fait d'une réaction inflammatoire (cf. plus loin) engendrée par l'ischémie.

Dysfonctionnement tubulaire :

La pars recta du tube proximal et la partie médullaire du segment large de la branche ascendante de Henle, toutes les deux situées dans la médullaire externe, sont les segments du néphron les plus vulnérables à l'ischémie en raison de l'importance de leurs besoins en ATP pour le transport actif des solutés et en raison des différences régionales du flux sanguin rénal qui rend cette médullaire externe plus hypoxique que les autres régions du rein.

- la **desquamation cellulaire** entraîne des débris dans les lumières tubulaires, pouvant obstruer le tube proximal et surtout l'anse ascendante large de Henle. Cette obstruction entraîne une diminution de la pression d'ultrafiltration par augmentation de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman.
- la **modification du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire** : le tube proximal lésé ne peut plus réabsorber le filtrat glomérulaire, d'où une augmentation de l'apport de sodium au niveau de l'anse ascendante large corticale, d'où une stimulation de la macula densa et une vasoconstriction du glomérule.
- la **rétrodiffusion de l'ultrafiltrat glomérulaire** : l'ultrafiltrat peut diffuser à travers la membrane basale mise à nu et être repris par la circulation périrubulaire

Aucun de ces facteurs incriminés pour expliquer la baisse du DFG n'est capable à lui seul d'expliquer toute la physiopathologie de l'IRA. Par contre, leur association, variable selon le type d'agression, permet de comprendre la majorité des faits.

Les médiateurs de la vasoconstriction :

système rénine-angiotensine : l'angiotensine induit une constriction des artérioles afférentes et efférentes du glomérule, en même temps qu'une libération locale de prostaglandine vasodilatatrice agissant sur l'artériole afférente, la persistance de la constriction de l'artériole efférente empêchant la chute de la filtration glomérulaire malgré la diminution du flux sanguin rénal. Un déséquilibre entre angiotensine et prostaglandine a donc été incriminé pour expliquer le maintien de la vasoconstriction de certaines IRA expérimentales, la suppression de rénine par l'apport de sel ou l'arrêt d'angiotensine par des anticorps spécifiques ayant pu atténuer ces IRA expérimentales. Malgré de très nombreuses études, il est actuellement impossible d'affirmer le rôle de l'angiotensine II dans la pathogénie de l'IRA humaine.

prostaglandines : les dérivés du métabolisme de l'acide arachidique participent au maintien de l'autorégulation de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal en modulant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II, de la vasopressine et des catécholamines. La réduction de l'action vasodilatatrice de la PGE₂, qui a été évoquée comme contribuant à la pathogénie de l'IRA, ne semble pas intervenir chez l'homme. Par contre, le thromboxane TXA₂, qui est un puissant constricteur de l'artériole afférente glomérulaire et du mésangium, pourrait jouer un rôle : son inhibition prévient l'IRA expérimentale induite par l'occlusion transitoire de l'artère rénale; sa synthèse est stimulée par les radicaux libres, ce qui pourrait expliquer l'action bénéfique des "éboueurs" (scavengers) des formes actives de l'oxygène.

facteurs vaso-actifs dérivés de l'endothélium : l'altération de la cellule endothéliale des vaisseaux du rein pourrait être un facteur important dans la perte de l'autorégulation locale induite par l'ischémie. L'endothélium synthétise en effet des facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline et vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote.

- endothéline : l'endothéline -1 (ET-1) entraîne une constriction pré et post-glomérulaire ainsi qu'une contraction des cellules mésangiales qui réduit le K_f. Son rôle est démontré dans les modèles expérimentaux : l'administration d'anticorps anti ET-1 ou d'antagoniste des récepteurs atténue l'IRA post-ischémique, et de plus l'ET-1 induit une accumulation de polynucléaires

neutrophiles qui pourrait intervenir dans les lésions tubulaires lors de la période de reperfusion. Son rôle paraît vraisemblable chez l'homme : on a noté une augmentation des taux plasmatiques d'ET-1 chez des sujets en IRA et des taux élevés tissulaires dans des reins post-ischémiques.

- monoxyde d'azote (NO) : NO, dont la production est surtout importante dans la médullaire externe, régule le flux sanguin médullaire et participe au contrôle de l'hémodynamique glomérulaire. Il jouerait un rôle important dans la prévention des lésions d'hypoxie médullaire. Son action vasodilatatrice dépend de la guanylate cyclase, et une altération de son contenu pourrait entraîner une diminution du flux sanguin médullaire du fait d'une altération du métabolisme du monoxyde d'azote.

Les médiateurs des lésions des cellules tubulaires épithéliales

Adénosine triphosphate (ATP) : l'ATP du cortex rénal diminue très rapidement, de 60 à 90%, quelques minutes après l'ischémie. La déplétion en ATP inhibe les transports actifs (Na/K ATPase et Ca²⁺ ATPase), avec comme conséquences des modifications du potentiel de membrane et du volume cellulaire : la cellule gonfle, le contenu cellulaire en Na, Cl et Ca²⁺ augmente, le K⁺ sort de la cellule. Il y a accumulation d'adénosine monophosphate (AMP), qui sera hydrolysée en hypoxanthine et en xanthine.

Adénosine : produit de l'hydrolyse de l'ATP, elle augmente les résistances vasculaires, diminue le Kf glomérulaire, et active le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire.

Calcium : la déplétion anoxique en ATP entraîne une augmentation de la concentration du calcium intracellulaire, responsable d'une activation de diverses protéases et des phospholipases altérant la perméabilité membranaire, et cette accumulation est à l'origine de lésions cellulaires intéressant le cytoplasme, la chromatine, les mitochondries, ainsi que le réseau du cytosquelette. Cette augmentation du calcium cytosolique engendrée par l'anoxie serait une des modifications les plus précoces engendrée par l'anoxie, et pourrait être un important médiateur des lésions de l'ischémie. Dans certains modèles expérimentaux d'ischémie rénale, l'administration d'inhibiteurs calciques (vérapamil ou nifédipine) préventivement ou immédiatement après l'ischémie, a un effet protecteur sur la fonction rénale.

Acidose : l'accumulation de protons dans les tissus ischémiques entraîne une acidose qui, lorsqu'elle est modérée, peut avoir un effet protecteur : effet stabilisateur de membrane, maintien de la composition électrolytique intracellulaire, diminution de l'activité des phospholipases, réduction du métabolisme des nucléotides. Inversement, la correction rapide du pH intracellulaire qui suit la restauration de l'apport d'oxygène pendant la reperfusion contribue aux lésions cellulaires de cette reperfusion.

Radicaux libres : ils sont produits lors de la reperfusion d'un organe ischémique. Leur origine est intracellulaire (voie de la xanthine oxydase) ou extracellulaire (polynucléaires neutrophiles). Les principales formes actives de l'oxygène sont l'anion superoxyde (O₂⁻), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), et le radical hydroxyle (OH⁻). Leurs effets sont multiples. Ils entraînent une peroxydation des phospholipides de la membrane plasmique dont la perméabilité augmente, des perturbations des systèmes de transport membranaire, des lésions des organelles subcellulaires. Ils déplètent la cellule en glutathion et la rendent plus sensible aux agents oxydants. Ils favorisent la synthèse de thromboxane vasoconstricteur et joueraient un rôle dans le chimiotactisme des polynucléaires et dans leur adhésion à l'endothélium. Expérimentalement, l'utilisation des "éboueurs" des radicaux libres donne des résultats contradictoires.

Altérations du cytosquelette : le cytoplasme des cellules est organisé par un réseau de filaments protéiques (microtubules, filaments d'actine, et filaments intermédiaires) dénommé cytosquelette. Il s'agit d'une structure dynamique qui participe à la plupart des fonctions de la cellule, en particulier le

maintien de la polarité des cellules épithéliales, le transport des protéines membranaires, le maintien des jonctions intercellulaires. L'ischémie altère ce cytosquelette, et on a montré une redistribution des Na et K-ATPase basolatérales qui viennent en situation apicale, d'où des anomalies dans le transport du sodium. Les intégrines, qui sont des protéines transmembranaires assurant l'adhésion des cellules aux basales, sont altérées par l'ischémie, d'où le détachement des cellules épithéliales.

Rôle des neutrophiles : ils représentent une source potentielle de radicaux libres, et peuvent créer des lésions de l'endothélium soit directement (les intégrines des leucocytes se lient aux ligands présents à la surface des cellules endothéliales, épithéliales et mésangiales, en particulier ICAM) soit par la production de cytokines ou de leucotriènes. Des anticorps monoclonaux anti ICAM diminuent la sévérité d'IRA ischémiques.

Apoptose : la mort cellulaire programmée peut être induite par des stimuli physiologiques qui activent les "gènes de mort cellulaire". Elle se caractérise par une condensation de la chromatine à la périphérie du noyau. Le phénomène est observé dans certains protocoles expérimentaux de reperfusion après hypoxie : picnose nucléaire, gonflement mitochondrial, fragmentation cellulaire, et l'analyse moléculaire montre une altération caractéristique du DNA, différente de celle observée au cours de la nécrose cellulaire, d'apparition rapide précédant les altérations observées par l'histologie classique. Ces données introduisent le concept que le travail des cellules en état d'hypoxie active certains gènes régulant l'apoptose.

En résumé, on peut retenir les schémas suivants pour expliquer la chute du DFG :

- *les modifications intravasculaires* sont secondaires à l'atteinte de la cellule endothéliale du fait de l'hypoxie : la baisse du flux sanguin rénal et la diminution du coefficient de filtration Kf sont secondaires à une vasoconstriction due à un déséquilibre entre une augmentation de l'endothéline constrictive et une diminution du monoxyde d'azote dilatateur
- *les lésions des cellules épithéliales* résultent d'une altération du cytosquelette, en particulier des intégrines, modifiant la polarité des cellules, qui se détachent des membranes basales; l'obstruction des lumières tubulaires augmente la pression intratubulaire et favorise le passage des liquides dans le tissu interstitiel.
- *les réactions inflammatoires* induites par l'ischémie (et éventuellement par les membranes de dialyse) accentuent l'ischémie et prolongent l'insuffisance rénale.

Phase de récupération

L'IRA par nécrose tubulaire aiguë post-ischémique est le plus souvent totalement réversible, parfois partiellement si les lésions épithéliales ont été suffisamment importantes pour rendre impossible la régénération de l'unité néphronique, entraînant une cicatrisation sous forme d'un foyer de fibrose focale, responsable des séquelles possibles après IRA. Cette régénération se fait par hyperplasie - et non hypertrophie compensatrice comme après une néphrectomie unilatérale -, impliquant un accroissement du taux de division des cellules tubulaires : les cellules épithéliales restées intactes aux extrémités d'un segment tubulaire nécrosé prolifèrent, migrent le long de la membrane basale, et vont reconstituer la structure tubulaire.

Cette régénération implique l'intervention de facteurs locaux :

- facteur de croissance épidermique (EGF) dont les segments distaux du néphron sont l'un des principaux lieux de synthèse, et qui possède une puissante activité mitogène
- insuline like growth factor (IGF-1) synthétisé au niveau du foie et du rein sous l'effet de l'hormone de croissance

Le rôle favorisant des acides aminés et de la thyroxine est probable.

DIAGNOSTIC

L'IRA évolue schématiquement en 3 périodes . La première période est la phase d'installation, qui dure de quelques heures à quelques jours, et c'est pendant cette phase d'agression qu'il faut agir rapidement pour empêcher les dégâts cellulaires. La deuxième période est la phase de maintenance de l'IRA : les lésions sont constituées, le traitement est uniquement substitutif, avec comme préoccupation la prévention des complications infectieuses et métaboliques. La troisième période est celle de récupération de la fonction rénale.

Le diagnostic comporte plusieurs étapes : identifier le syndrome d'insuffisance rénale, en reconnaître le caractère aigu , préciser le retentissement biologique, analyser les paramètres urinaires, discuter une biopsie rénale.

Le syndrome d'insuffisance rénale :

Le diagnostic d'insuffisance rénale repose sur la mise en évidence de la rétention azotée, c'est à dire l'élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, en sachant que ces 2 marqueurs sont influencés par d'autres paramètres que la fonction rénale, ce qui peut retarder le diagnostic d'insuffisance rénale.

- **urée** : produit final du catabolisme protidique, l'urée sanguine n'est pas un fidèle marqueur de la fonction rénale, car son taux peut être influencé par d'autres facteurs, alimentaire et volume urinaire. Un apport alimentaire excessif en protides, chez un sujet âgé qui boit et urine peu, peut augmenter l'urée sanguine, réalisant une "fausse insuffisance rénale", et dans ce cas la mesure de la clearance de la créatinine objectiverait une filtration glomérulaire normale. Inversement, chez un sujet en réanimation, l'urée peut s'élever sans qu'il existe une insuffisance rénale : hémorragies digestives, catabolisme (infection, post-chirurgie), et certains médicaments anti-anaboliques peuvent majorer le taux d'urée, comme les stéroïdes et les tétracyclines. L'élévation de l'urée peut être importante dans l'IRA, et la mesure de son taux a surtout l'intérêt d'évaluer l'intensité de la destruction protidique, elle-même reflet des lésions associées ou des complications : une augmentation brutale du taux d'urée plasmatique, supérieure à 8 mmol/24h incite à rechercher une lésion musculaire traumatique, un hématome, un foyer infectieux profond.
- **créatinine** : il y a une relation hyperbolique entre la filtration glomérulaire et le taux de créatininémie : une augmentation discrète de la créatinine plasmatique de 100 à 200 $\mu\text{mol/l}$ représente une réduction déjà importante de 50% de la FG, alors qu'à des taux plus élevés, une augmentation de 800 à 900 $\mu\text{mol/l}$ représente seulement 10% de réduction de la FG; ceci explique que chez un sujet qui développe brutalement une IRA la créatininémie ne soit pas très élevée dans les premiers jours, et risque d'être un témoin insuffisant de la situation réelle du malade. Chez un sujet anurique, ne présentant pas d'autre complication, la créatininémie augmente de 20 à 80 $\mu\text{mol/24h}$; l'élévation peut être plus importante en cas de rhabdomyolyse.

Urée et créatinine sanguines sont donc des marqueurs médiocres de la fonction rénale au cours de l'IRA, dont le diagnostic précoce devrait pouvoir être établi sur des critères plus spécifiques (comme la troponine pour l'infarctus du myocarde) ou sur des méthodes de mesure de la fonction rénale plus rapide que la classique détermination de la clearance de la créatinine, critères et méthodes actuellement absents.

Le caractère aigu de l'insuffisance rénale :

Il est facilement reconnu lorsque l'IR survient dans des conditions d'urgence, souvent dramatiques; il est plus difficile à affirmer lorsque l'IR ne s'accompagne d'aucuns signe évocateur d'urémie et que l'élévation de l'urée et de la créatinine est une découverte d'examen systématiques, circonstance de plus en plus fréquente. En l'absence de renseignements concernant l'état rénal antérieur, il est alors

difficile de faire la distinction entre IR aiguë et IR chronique, beaucoup d'IRC étant méconnues et ne se décompensant qu'à l'occasion d'un facteur surajouté : épisode infectieux, hémorragique, poussée d'hypertension artérielle, médicaments néphrotoxiques, apport ou restriction excessive d'eau et d'électrolytes, toutes circonstances qui en elle mêmes sont capables d'induire une IR aiguë authentique.

L'interrogatoire du malade et de son entourage prend toute sa valeur à la recherche d'antécédents orientant vers une possible atteinte rénale : hypertension artérielle, diabète, notion de protéinurie et/ou hématurie, d'oedèmes, d'infection urinaire, de troubles de la miction (pollakiurie, nycturie), de colique néphrétique, d'une maladie familiale. En faveur d'une néphropathie chronique plaident la constatation d'une diminution du volume des reins à l'échographie et l'importance de certaines perturbations biologiques, comme l'anémie et l'hypocalcémie.

L'examen clinique recherchera les signes en faveur d'un obstacle sur les voies urinaires, (toucher pelvien, grosse vessie), d'une hypovolémie (tension artérielle basse, hypotension et tachycardie en orthostatisme, veines jugulaires plates), de signes d'atteintes générales (viscérales, cutanées, neurologiques). On discutera de l'opportunité d'un cathétérisme urétral chez un sujet oligo-anurique. Les examens radiologiques comportent une échographie des reins et voies urinaires, préalable à d'autres investigations (scanner, IRM, angiographie) si nécessaire.

Le retentissement biologique

Les examens biologiques rechercheront les troubles hydro-électrolytiques habituels de l'insuffisance rénale: ils sont identiques à ceux de l'IR chronique, mais en général moins prononcés, à l'exception de l'hyperkaliémie. Leur identification précise permet dans une grande mesure d'apprécier la gravité de l'IR et d'orienter le diagnostic étiologique :

Equilibre de l'eau :

- **l'hypovolémie**, avec déshydratation extracellulaire est souvent en cause au début de l'IRA. De même, au moment de la reprise de la diurèse, l'effet de diurèse osmotique peut entraîner une polyurie avec contraction volémique, éventualité devenue rare avec une hémodialyse efficace et l'apport calorique requis; ces grandes polyuries peuvent se voir en cas de levée d'obstacle où est réalisé un diabète insipide néphrogénique
- **l'hyperhydratation** survient fréquemment :
 - hyperhydratation extracellulaire par apports excessifs de sodium et d'eau, avec HTA et oedème pulmonaire pouvant nécessiter une dialyse d'urgence. C'est le résultat d'un apport liquidien intempestif : à la phase d'installation de l'IRA, les malades ont souvent soif, et le concept de "faire repartir la diurèse" par une administration inappropriée de liquide doit naturellement être abandonné. L'administration excessive de sang, colloïdes et cristalloïdes doit être évitée. L'excès de mannitol entraîne une déshydratation intracellulaire avec hyperhydratation extracellulaire, pouvant aggraver une insuffisance cardiaque. L'association oedèmes et hypertension artérielle évoque une glomérulonéphrite rapidement progressive.
 - hyperhydratation intracellulaire liée à un apport d'eau pure sans sel, ou à un catabolisme majeur, pouvant expliquer les troubles de la conscience et les vomissements.

Troubles du sodium : ils sont avant tout d'origine iatrogène :

- hyponatrémie : dans la majorité des IRA fonctionnelles, la perte d'eau est associée à une perte de sodium, et la natrémie est normale, ou subnormale. L'hyponatrémie sera rencontrée dans les situations d'apport trop importants de solutés hypotoniques.
- hypernatrémie: elle peut survenir en cas de levée d'obstacle avec défaut de remplacement liquidien, ou en cas de dialyse hypertonique.

Troubles du potassium

- hyperkaliémie : c'est le désordre électrolytique principal des IRA. Elle se constitue rapidement, surtout en cas d'hypercatabolisme, de nécrose tissulaire, d'infection et d'IRA oligo-anurique. Elle est une des causes de mort des IRA, son effet sur le myocarde étant majoré par les autres troubles métaboliques de l'IRA : hyponatrémie, hypocalcémie, acidose (cf. [hyperkaliémie](#)).
- normal ou hypokaliémie : elles peuvent être notées dans l'IRA fonctionnelle de l'insuffisance cardiaque traitée abusivement par les diurétiques de l'anse, dans l'IRA compliquant une hypertension artérielle réno-vasculaire sévère, dans certaines néphropathies médicamenteuses à diurèse conservée (aminosides, cisplatine, amphotéricine B), dans le syndrome hépato-rénal.

Désordres acido-basiques (cf. [acidoses métaboliques](#))

- acidose métabolique avec trou anionique élevé (rétention de sulfates et phosphates): c'est la condition la plus fréquente.
- acidose hyperchlorémique : peut être secondaire à la perte de bicarbonates au cours d'une diarrhée associée à l'IRA
- acidoses tubulaires au début de certaines IRA : de type proximal dans le myélome ou les intoxications aux métaux lourds, de type distal dans le syndrome hépato-rénal ou après administration d'AINS.
- alcalose métabolique et respiratoire : rare, d'origine iatrogène, décrite dans la chirurgie à coeur ouvert (utilisation de grandes quantités de sang citraté) ou lors de la réanimation d'arrêt cardiaque (administration de grandes quantités de bicarbonate).

Désordres des ions divalents

- **Calcium** :
 - hypocalcémie : pratiquement constante, d'apparition précoce, son mécanisme met en jeu une diminution du calciférol, une résistance de l'os à l'action de la parathormone, l'hyperphosphatémie, l'hypoalbuminémie. Elle est particulièrement importante au cours des rhabdomyolyses (probablement du fait de l'augmentation des phosphates qui favorise le dépôt de calcium dans les muscles lésés) et dans la pancréatite aigüe hémorragique.
 - hypercalcémie : sa constatation au cours d'une IRA doit faire rechercher un myélome, un cancer ou leucémie, une sarcoïdose, une hyperparathyroïdie.
- **Phosphore** :
 - hyperphosphatémie : pratiquement constante, entre 1,6 et 2,6 mmol/l, parfois > 4 mmol/l en cas de syndrome de lyse cellulaire (rhabdomyolyse, leucémies)
 - hypophosphatémie : rare, elle s'observe dans les septicémies, ou dans les coups de chaleur, situations où l'hyperventilation et l'alcalose respiratoire tendent à déplacer le phosphore extracellulaire vers les cellules. Elle peut également s'observer dans l'intoxication par les aminosides et dans les acidoses tubulaires proximales.

Les signes urinaires

Volume urinaire : le terme d'IRA évoque une diurèse au dessous de 500 ml/24h, c'est à dire une oligurie, ou même inférieure à 100 ml/24, c'est à dire une anurie. Toutes les étiologies d'IRA peuvent se traduire par une oligo-anurie, qui, si elle persiste, évoque une atteinte vasculaire ou un obstacle sur les voies excrétrices. Mais IRA n'est pas synonyme d'oligo-anurie. Au contraire, il existe de nombreuses formes d'IRA à diurèse conservée : leur incidence varie d'1/3 à 2/3 selon le type de malades étudiés, et semble augmenter du fait des progrès de la réanimation, l'utilisation préventive de diurétiques ou vasodilatateurs chez les malades à risque qui transforme des IRA auparavant oligo-anuriques en IRA à diurèse conservée, enfin la place grandissante des IRA toxiques

médicamenteuses qui sont en général à diurèse conservée.

Analyse des urines : un examen d'urine normal suggère une IRA fonctionnelle pré-rénale, plus rarement post-rénale. La présence d'hématies peut se voir dans toutes les formes d'IRA, les cylindres hématiques étant en faveur d'une glomérulopathie ou d'un processus vasculaire. La présence de leucocytes oriente vers une néphropathie interstitielle, pyélonéphrite s'il existe une bactériurie. La présence d'éosinophiles suggère une néphropathie interstitielle allergique, ou des embols de cristaux de cholestérol. Une nécrose tubulaire aigue se traduit par des débris cellulaires abondants et la présence de cylindres épithéliaux. La constatation d'une cristallurie fait rechercher une hyperuricémie ou une néphropathie toxique.

Indices urinaires : de nombreux indices urinaires ont été proposés pour faire la distinction entre les 2 causes les plus fréquentes d'IRA, l'IRA fonctionnelle pré-rénale et l'IRA organique par nécrose tubulaire aigue. Le raisonnement est le suivant :

- dans les IRA fonctionnelles, les tubes ont été préservés et peuvent répondre normalement aux facteurs qui sont à l'origine de l'hypovolémie : on note une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et une concentration maximale des urines
- dans les nécroses tubulaires aiguës, où les néphrons sont lésés, l'urine primitive ne subit que peu de retouche tubulaire : on note une réabsorption faible du sodium et une perte du pouvoir de concentration des urines

Mais les possibilités de passage d'un type à l'autre d'IRA expliquent que les zones de chevauchement sont nombreuses et que l'interprétation de ces indices n'est pas toujours évidente

	IRA fonctionnelle	Necrose tubulaire aigue
Osmolalité urinaire	> 350	< 350
Uosm/Posm	> 1,2	< 1,2
Na urinaire (mmol/l)	< 20	> 40
Créat U/Créat P	> 40	< 20
Urée U/Urée P	> 8	< 3
FeNa % *	< 1%	> 2%
Urée P/Créat P	> 10	10
Sédiment urinaire	normal	cylindres granuleux, cellules épithéliales

* La fraction excrétée de sodium, FeNa en %, est l'indice le plus discriminatif. $FeNa = \frac{UNa \times PCr}{PNa \times UCr} \times 100$. Il représente le rapport entre les quantités de sodium excrétées et filtrées, sans qu'interviennent les variations de la diurèse. Lorsque le tube est nécrosé et qu'il a perdu sa capacité normale de réabsorption, la valeur de FeNa augmente, alors qu'elle diminue en cas d'IRA fonctionnelle. La sensibilité et la spécificité de cet indice sont évaluées à près de 90%.

Ces indices doivent être replacés dans le contexte clinique et biologique du malade :

- l'examen d'urines doit être fait avant tout traitement (mannitol, diurétique, apport de sel)
- une néphropathie chronique méconnue, surtout chez le sujet âgé, fait que l'excrétion urinaire du sodium est augmentée, donc le FeNa s'élève
- dans les glomérulonéphrites rapidement progressives, les indices sont proches de ceux de l'IRA fonctionnelle, probablement du fait de la discrétion de l'atteinte tubulaire, du moins au début de l'atteinte rénale

- le télescopage chez un même malade des 2 situations fonctionnelle puis organique

Biopsie rénale

Compte tenu du risque hémorragique chez un sujet dialysé, la biopsie rénale ne sera envisagée qu'avec prudence, en général pour affirmer une autre étiologie que celles à l'origine d'une nécrose tubulaire aigue : IRA d'installation progressive, sans cause évidente, avec protéinurie/hématurie, avec signes extra-rénaux, toutes conditions qui suggèrent un processus vasculaire qu'il importe d'affirmer pour mettre en route un traitement spécifique, en particulier immunosuppresseur. La biopsie peut également être envisagée lorsque la reprise de diurèse ne s'effectue pas après un délai de 3 semaines, suggérant la possibilité d'une nécrose corticale.

Les lésions des IRA par nécrose tubulaire aigue post-ischémique sont parcellaires et de ce fait se prêtent mal à une étude par biopsie :

- les lésions tubulaires sont focales, certains tubes paraissant normaux, et au niveau des tubes atteints les cellules épithéliales sont lésées de manière variable, avec des images de mort cellulaire (gonflement hydropique, nécrose) et de régénérescence (mitoses, cellules hyperchromatiques), les cellules aplatis donnant un aspect caractéristique de dilatation de la lumière tubulaire. Au niveau du tube proximal, on note la disparition précoce de la bordure en brosse. Dans les lumières tubulaires on note la présence de débris cellulaires, de cylindres protéiques (hyalins, granuleux, parfois surchargés de pigments). Le tissu interstitiel est soit normal, soit le siège d'œdème localisé avec plus ou moins de cellules inflammatoires, lymphocytes, monocytes, parfois plasmocytes. Dans l'ensemble, les lésions tubulaires prédominent sur les segments situés à la jonction cortex-médullaire (segments S3 du tube proximal, anse ascendante large de Henle, tube distal). On ne retrouve pas chez l'homme la distinction observée dans les modèles expérimentaux où les néphropathies toxiques donnent des lésions diffuses au tube proximal et les néphropathies ischémiques des lésions focales du tube distal, et en pathologie humaine les données histologiques ne permettent pas de faire la distinction entre les deux mécanismes.
- les glomérules sont normaux, parfois d'allure ischémique, rétractés. En microscopie électronique on a décrit des altérations des podocytes aplatis, fusionnés, capables de réduire la surface de filtration. Les artères et artérioles sont normales
- il n'y a pas de corrélation entre l'importance des lésions histologiques et le degré d'altération de la fonction rénale : si l'intensité de la nécrose des tubes distaux est en général associée à une forme oligo-anurique, on peut très bien observer des lésions tubulaires importantes chez un sujet ayant conservé une diurèse.

ETIOLOGIES

L'incidence des multiples étiologies est difficile à chiffrer tant sont différentes les conditions de recrutement des malades. On peut retenir la répartition suivante :

- IRA post-rénales : 5%
- IRA pré-rénales (fonctionnelles): 40 à 50%
- IRA parenchymateuses (organiques) : 45%
 - nécrose tubulaire aigue post-ischémique : 40%
 - néphropathies glomérulaires, interstitielles, vasculaires : 5-10%
- IRA inclassables : 5-10%

Ces pourcentages n'ont qu'une valeur approximative, beaucoup d'IRA étant multifactorielles. On peut retenir que les étiologies conduisant à une nécrose tubulaire aigue représentent les 2/3 des IRA puisqu'un grand nombre des IRA pré-rénales évolueront vers une IRA parenchymateuse. En général, l'incidence des causes chirurgicales et post-traumatiques a diminué, alors que la proportion des causes "médicales" a augmenté, en particulier les causes néphrotoxiques évaluées à 20% des IRA. Les étiologies obstétricales, en particulier les avortements septiques, ont pratiquement disparu dans les pays de l'Ouest, mais restent importantes dans les pays du tiers monde. Un autre mode de classification permet ainsi de retenir les proportions suivantes :

- IRA médicales : 75%
- IRA post-chirurgicales : 25%

Une mention spéciale doit être faite pour les IRA dues à des produits toxiques, compte tenu de leur fréquence qui augmente (près d'1/3 des cas d'IRA dans certaines séries) et du fait que leurs mécanismes recouvrent toute la physiopathologie de l'IRA

IRA post-rénale, obstructive

Elle doit être recherchée en priorité pour permettre une geste thérapeutique approprié. Les différentes causes possibles, ainsi que les moyens diagnostics sont envisagés au document [néphropathie par obstacle](#).

IRA pré-rénale, fonctionnelle

C'est l'une des formes les plus fréquentes d'IRA surtout en milieu hospitalier, et souvent la conséquence d'une pathologie iatrogène. Elle peut être réversible, mais si elle se prolonge elle évolue vers la nécrose tubulaire aigue post-ischémique. La recherche des signes de déplétion des liquides extracellulaires doit être minutieuse, ainsi que les indices urinaires marqueurs de l'hypovolémie. La reprise rapide d'une diurèse après perfusion d'une solution salée isotonique a valeur de test diagnostic.

Les causes entraînant une diminution de la perfusion rénale sont nombreuses

1. Diminution des volumes intravasculaires

- hémorragie
- déplétion hydrosodée
 - digestive (vomissements, diarrhée, aspiration)
 - rénale (diurétiques, levée d'obstacle, hyperglycémie, insuffisance surrénale aigue)
 - cutanée (brûlures, sueurs excessives)

- séquestration dans le 3° secteur :
 - iléus, péritonite, pancréatite aiguë, cirrhose avec ascite
 - syndrome néphrotique

2. Diminution des résistances périphériques

- septicémie
- choc anaphylactique
- antihypertenseurs
- anesthésie

3. Insuffisance cardiaque

- infarctus du myocarde, péricardite constrictive,
- embolie pulmonaire

4. Hypoperfusion rénale

- syndrome hépato-rénal
- AINS
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion/Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

C'est dans ce type d'IRA que les traitements préventifs (furosémide, mannitol, dopamine) se sont montrés les plus intéressants.

IRA parenchymateuse, organique

Les agressions responsables sont multiples

1. Nécrose tubulaire aiguë post-ischémique

- toutes les causes d'IRA pré-rénales
- états infectieux
- post-opératoire (chirurgie digestive, cardio-vasculaire)
- néphropathies toxiques
- pigmenturies (myoglobine, hémoglobine)

2. Autres atteintes parenchymateuses

- Néphropathies interstitielles aiguës
- Atteintes vasculaires :
 - glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse
 - glomérulonéphrite rapidement progressive
 - microangiopathie thrombotique
 - LED
 - hypertension artérielle maligne
 - atteinte des gros troncs

3. Circonstances particulières :

- grossesse

- toxicomanie, alcool
- infection à VIH
- pays tropicaux

4. IRA post-transplantation rénale

1. Nécrose tubulaire aiguë post-ischémique

Les causes sont celles mentionnées à l'origine d'une IRA pré-rénale, d'emblée suffisamment sévères pour entraîner une nécrose tubulaire, ou parce que l'épisode fonctionnel a été négligé. C'est le cas des traumatismes multiples, des syndromes hémorragiques, des septicémies, toutes causes autrefois groupées sous le nom de "rein de choc", terme trop vague mais qui a eu l'avantage de mettre l'accent sur l'ischémie rénale sous-jacente.

IRA post-opératoires : leur incidence varie entre 15% et 25% de toutes les IRA. Elles sont multifactorielles. Bien qu'une baisse de la tension artérielle ne soit pas toujours prouvée, l'hypovolémie est pratiquement constante. Leur gravité est en rapport avec le syndrome hémorragique et l'infection, à l'origine de l'IRA et venant souvent la compliquer. Tous les types de chirurgie sont en cause, actuellement surtout la chirurgie cardio-vasculaire : cure d'un anévrisme de l'aorte abdominale avec clampage sus-rénal, induisant une nécrose tubulaire dans 10 à 40% des cas, de très mauvais pronostic; chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle, l'IRA étant souvent à diurèse conservée.

IRA et pigmenturies : myoglobine et hémoglobine sont peu néphrotoxiques par elles-mêmes, mais, combinées à une hypoperfusion rénale et à une acidose, elles peuvent provoquer une atteinte rénale, dont le mécanisme fait intervenir une obstruction tubulaire due à ces 2 pigments, une action directement toxique sur la cellule épithéliale de l'hématine qui résulte de leur dissociation en milieu acide, une production accrue de radicaux libres;

Rhabdomyolyse : elle se complique d'IRA dans 1/3 des cas, et ses circonstances de survenue sont variées :

1. Traumatisme musculaire :

- écrasement (crush syndrome)
- ischémie par compression ou occlusion vasculaire
- brûlure, embolie gazeuse
- torture physique,
- hypo/hyperthermies ,électrocution, foudre
- activité musculaire excessive :
 - délirium tremens, convulsion, mal asthmatique, tétanos, psychose aiguë
 - sport (marathon, montagne)

2. Maladies infectieuses

- bactéries : brucella, clostridium perfringens, leptospire, plasmodium, salmonelle
- virus : coxsackie, echovirus, adenovirus, HIV, Ebstein-Barr, influenza

3. Toxiques

- accidentel : éthanol, éthylène glycol, oxyde de carbone, bichlorure de mercure, toluène, venins
- surdosage :
 - salicylate, succinylcholine, acide amino-caproïque, interféron-alpha, etc...

- héroïne, amphetamine, LSD, alcool, narcotiques, ecstasy, codéine

5. Maladies diverses : dermatomyosites, polymyosites, drépanocytose

5.. Désordres métaboliques : coma diabétique, hypokaliémie, hypophosphorémie, hyponatrémie

6. Désordres génétiques

7. Divers , myoglobinurie à rechute

Le diagnostic est évoqué devant des douleurs/gonflement musculaires, les urines rouges brunâtres, le test à l'ortho-toluidine détectant la myoglobine positif, l'élévation rapide de la créatininémie, de l'acide urique, des phosphates, du potassium. On note une hypocalcémie initiale, suivie d'une hypercalcémie au moment de la récupération. Le diagnostic est confirmé par l'élévation des enzymes musculaires CPK > 500 ui/l (en l'absence d'infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Le traitement comporte correction du déficit liquidien, administration de bicarbonate de sodium pour alcaliniser les urines ce qui favoriserait l'élimination de myoglobine, association mannitol-furosémide. La chirurgie (fasciotomie, décompression, amputation) doit être discutée cas par cas.

Hémolyse : elle apparaît dans les conditions suivantes

- Paludisme
- Envenimation
- Transfusions incompatibles
- Troubles génétiques :
 - hémoglobinurie paroxystique nocturne
 - déficit en glucose 6 phosphate-déshydrogénase
- Toxiques : glycérol, quinine, arsenic, aniline, benzène, phénol
- Divers : coup de chaleur, injection d'eau distillée (prostatectomie transurétrale)

Chez un Africain ou un originaire du bassin méditerranéen, il faut évoquer le déficit en G6PD devant toute IRA, le prouver par les dosages enzymatiques, et éviter les aliments et substances susceptibles d'entraîner une hémolyse aigue, qui peut également être provoquée par une infection.

IRA d'origine infectieuse : le facteur infectieux intervient dans de très nombreuses nécroses tubulaires, et aggrave le pronostic de ces IRA multifactorielles :

- hypotension artérielle avec vasoplégie dans les septicémies Gram -
- hypovolémie par déshydratation du fait de la fièvre
- hémolyse dans les septicémies à bacille perfringens, ou dans des infections virales
- choc septique avec signes de coagulation intravasculaire, insuffisance hépatique et acidose lactique dans les septicémies à Gram - et les angiocholites
- glomérulonéphrite rapidement progressive associée à un foyer suppuratif profond
- toxicité des antibiotiques

IRA d'origine toxique : Elles représentent 20% des IRA. (cf. [néphropathies toxiques](#))

Les néphropathies médicamenteuses se diversifient rapidement en fonction de l'arrivée de nouveaux médicaments. Elles ne correspondent cependant pas toutes à des IRA par nécrose tubulaire aigue.

En dehors des médicaments, les toxiques susceptibles d'entraîner une nécrose tubulaire aigue sont très variés, et on peut retenir les éléments suivants :

- solvants organiques : tétrachlorure de carbone, trichloréthylène, toluène, éthylène glycol
- poisons : insecticide (chlordan), herbicides (paraquat), champignons (cortinaires), envenimation
- toxicomanie : héroïne, amphétamines

Les IRA par intoxications accidentelles ou volontaires (suicide, homicide) impliquent surtout les solvants organiques .

- L'intoxication au tétrachlorure de carbone, associant des signes neurologiques (céphalées, confusion) et digestifs rapidement suivis par un ictère et une anurie était une cause relativement fréquente des "hépatonéphrites" d'autrefois; elle ne se voit heureusement plus après les mesures de prévention dans l'industrie des solvants et extincteurs.
- L'éthylène glycol, employé dans l'industrie du froid, a un goût sucré, d'où son utilisation frauduleuse comme substitut à l'alcool. Sa toxicité provient de sa transformation en acide oxalique qui se précipite dans les tubes. Le diagnostic est évoqué devant un tableau de coma de type alcoolique, avec une acidose métabolique sévère et une hypocalcémie due à la chélation du calcium par l'oxalate. Le pronostic est gravissime.

2. Autres atteintes parenchymateuses :

IRA et atteinte vasculaire :

- *Atteinte des glomérules et des vaisseaux intrarénaux* : toute une série d'atteintes glomérulaires, primitives ou secondaires, s'intégrant ou non dans le cadre d'une maladie générale, peuvent se manifester de manière brutale et réaliser une IRA en général oligo-anurique : [glomérulonéphrite aiguë infectieuse](#), [glomérulonéphrite rapidement progressive](#), [vascularite](#), [lupus érythémateux disséminé](#), [sclérodermie](#), [microangiopathie thrombotique](#), [hypertension artérielle maligne](#).

Deux points communs méritent d'être signalés. * fréquence d'une hypertension artérielle, présence d'une protéinurie et/ou hématurie: * importance de réaliser une ponction biopsie rénale : certaines de ces lésions sont réversibles à condition qu'un traitement spécifique soit rapidement commencé, ce qui implique une biopsie rénale (après avoir éliminé un trouble de la coagulation), car les surprises histologiques sont assez fréquentes, permettant de rétablir le diagnostic

- *Atteinte des gros vaisseaux* :
 - [embolie par cristaux de cholestérol](#) : son extériorisation sous forme d'une IRA survient surtout après une angiographie ou une intervention chirurgicale sur l'aorte;
 - obstruction des artères rénales : il peut s'agir d'une *embolie*, souvent bilatérale et associée à d'autres localisations que rénale. La *thrombose* de l'artère rénale peut être d'origine traumatique (traumatisme abdominal, complication d'une dilatation de l'artère rénale), ou secondaire à une thrombose d'un anévrisme d'une artère rénale, beaucoup plus rarement au cours d'une angéite. Le contexte clinique, la notion de douleurs abdominales ou lombaires, la constatation d'une hématurie, doivent faire pratiquer le plus rapidement possible l'angiographie, le diagnostic exact conduisant à l'utilisation de fibrinolytique en cas d'embolie, d'intervention en cas de thrombose.
 - thrombose des veines rénales : elles s'observent surtout chez l'enfant dans le cadre d'une déshydratation (diarrhée, vomissements) avec constatation d'un gros rein et d'une hématurie. Chez l'adulte, elles surviennent dans le cadre d'un syndrome néphrotique, plus rarement comme extension d'une thrombose de la veine cave secondaire à une compression tumorale du petit bassin, ou encore au cours de la drépanocytose. La thrombose est alors souvent silencieuse, la constatation d'une hématurie/protéinurie est fréquente, et le diagnostic repose sur l'angiographie avec clichés tarifs et la cavographie.

3. Circonstances particulières

Certaines circonstances méritent d'être rappelées, où l'IRA est particulièrement complexe, souvent grave avec nécrose corticale. Les IRA obstétricales, qui ont presque disparu dans les pays industrialisés, restent fréquentes (25%) dans les pays du tiers monde, et dans les pays tropicaux on note la fréquence de l'hémolyse (paludisme, toxiques, "herbes", déficit en G6PD, envenimation), thyphoïde, leptospirose.

- Grossesse :
 - avortement septique,
 - hémorragie (placenta praevia)
 - toxémie gravidique, HELLP syndrome
 - microangiopathie thrombotique
 - hématome retro-placentaire
 - embolie de liquide amniotique
- Toxicomanie :
 - rhabdomyolyse
 - angéite nécrosante
 - glomérulonéphrite rapidement progressive
- Alcoolisme
 - rhabdomyolyse
 - toxique, surtout éthylène glycol
- Infection à VIH
 - septicémie
 - choc hypovolémie
 - médicaments néphrotoxiques
 - AINS
 - lésions rénales parenchymateuses

4. IRA après transplantation rénale :

On rappelle les causes essentielles (cf. [insuffisance rénale post-transplantation](#))

- hypovolémie
- nécrose tubulaire aigue ("delayed graft function")
- rejet hyperaigu
- complications vasculaires : thrombose artérielle, veineuse
- complications urologiques : obstruction urétérale, fuite urinaire

TRAITEMENT

Troubles hydro-électrolytiques

Ils doivent être contrôlés en priorité et souvent en urgence en raison de leur risques immédiats.

Etat d'hydratation : l'examen clinique est primordial, avec mesure quotidienne du poids et évaluation exacte des entrées et des pertes liquidiennes. Ce bilan doit être complété dans certains cas par la mesure de la pression veineuse centrale et cardiaque droite.

- l'hypovolémie, conséquence de pertes sanguines, gastro-intestinales, cutanées, doit être rapidement corrigée, permettant de prévenir la progression de l'IRA fonctionnelle et d'obtenir une plus rapide restauration de la fonction rénale en cas de nécrose tubulaire aiguë. La mesure de la natrémie permet de guider l'apport liquidien, une diminution reflétant un excès d'eau par prise orale intempestive ou perfusion de solutés hypotoniques.
- l'hyperhydratation, avec son risque d'œdème pulmonaire, est le danger principal, dû à un processus infectieux ou surtout à une surcharge liquidienne intempestive. Le furosémide, si le sujet garde une certaine diurèse, peut être utilisé en urgence, précédant la soustraction liquidienne par dialyse à mettre en jeu le plus rapidement possible.

Hyperkaliémie : le risque vital est particulièrement présent en cas de rhabdomyolyse, de chirurgie vasculaire, de nécrose tissulaire. L'hyperkaliémie doit être évaluée en fonction de l'acidose. Son traitement (cf. [hyperkaliémie](#)) comporte l'administration de gluconate de calcium (qui antagonise l'effet de l'hyperkaliémie sur l'excitabilité myocardique), l'association glucose-insuline (l'insuline active la pompe Na,K-ATPase), le bicarbonate surtout utilisé pour contrôler l'acidose (son action sur l'hyperkaliémie n'est pas immédiate), la stimulation beta-2 adrénergique (l'albuterol peut abaisser la kaliémie de 0,5 mmol/l en 30 minutes), l'administration de kayexalate si le tube digestif est utilisable. Lorsque les modifications de l'ECG apparaissent, et si la kaliémie atteint 7,5mmol/l, le recours à la dialyse est indispensable.

Autres troubles électrolytiques

- acidose métabolique : constante, elle peut être majorée par l'hypercatabolisme, les pertes digestives, une acidose lactique. La perfusion de bicarbonate n'est pas toujours bien tolérée, et la dialyse est le plus souvent nécessaire
- hyperuricémie et hyperphosphatémie, fréquentes dans les syndromes de lyse cellulaire après chimiothérapie, devraient pouvoir être atténuées par les mesures préventives: l'hémodialyse est plus efficace que la dialyse péritonéale pour contrôler une hyperuricémie majeure.

Prévention de la nécrose tubulaire aiguë post-ischémique

De nombreux protocoles ont été proposés pour prévenir l'IRA par nécrose tubulaire aiguë chez les sujets à risque (chirurgie vasculaire, transplantation rénale), et également pour le traitement de ce type d'IRA déjà installée à condition de pouvoir intervenir à une stade précoce. Trois concepts président à ces tentatives : améliorer l'hémodynamique rénale, préserver la viabilité cellulaire, prévenir ou corriger l'obstruction tubulaire. Mais l'efficacité des différents produits, notée dans les modèles animaux, est loin d'être retrouvée en pathologie humaine.

Mannitol : induisant une diurèse osmotique il facilite l'élimination des débris cellulaires, et à l'échelon cellulaire il peut d'une part préserver la fonction des mitochondries en minimisant l'œdème dû à l'ischémie et d'autre part en inhibant le transport actif au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé il diminue les besoins en oxygène des cellules de ce segment. Son efficacité clinique n'est pas définitivement prouvée, bien qu'il existe une impression positive en faveur de son utilité chez les malades à risque, ou avant une chimiothérapie ou l'administration d'un produit de contraste.

Mais une fois la phase des 48 premières heures passée, l'administration de mannitol ne doit pas être poursuivie, d'autant que le mannitol à trop fortes doses peut induire des lésions tubulaires de néphrose osmotique.

Furosémide : le furosémide, le plus utilisé des diurétiques de l'anse, améliore le débit de filtration glomérulaire dans les modèles expérimentaux ischémiques, et dans certains modèles impliquant les substances néphrotoxiques. Son mécanisme d'action fait intervenir plusieurs facteurs : * en augmentant l'excrétion des solutés, il diminue le facteur d'obstruction tubulaire; * en limitant la réabsorption du chlore dans l'anse de Henle et réduisant le flux sanguin médullaire, il diminue les besoins énergétiques donc améliore l'oxygénation de la médullaire et prévient l'aggravation des lésions cellulaires; * il diminue ou supprime le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, d'où une augmentation de la filtration glomérulaire; * il stimulerait la production locale de prostaglandines vasodilatatrices en inhibant le catabolisme de la PGE2.

L'action du furosémide est dose-dépendante, et dans les IRA humaines, le furosémide doit être utilisé à "fortes doses", en général 500 mg/24h, en une ou deux injections, parfois 1 gr/24h.

L'administration du diurétique, souvent associée à une perfusion de mannitol, ne doit être faite que chez des sujets dont l'hypovolémie a été corrigée, et étroitement surveillés, de manière à éviter certains incidents mentionnés : déplétion volémique et/ou hypokaliémie et alcalose en cas d'administration inconsidérée, très rarement ototoxicité ou néphropathie interstitielle allergique.

L'intérêt de son utilisation a surtout été démontré en prophylaxie, dans des situations à risque : chirurgie cardiovasculaire, syndromes de lyse cellulaire, administration de produits de radio-contraste, et surtout en transplantation rénale : l'injection de 250 mg de furosémide chez le receveur, 15 à 30 minutes avant le déclampage, diminue l'incidence de l'IRA post-greffe, et ce protocole est utilisé en routine dans la plupart des centres. Les résultats sont beaucoup plus controversés pour les IRA constituées : à la phase précoce de l'IRA, au cours des 12-24 premières heures, le diurétique * soit administré à des sujets non oligurique peut aider à maintenir cette diurèse permettant d'éviter l'hémodialyse, * soit de convertir une forme oligurique en non oligurique mais sans éviter le recours à la dialyse, et en général il ne modifie pas la mortalité. La difficulté et le petit nombre d'études contrôlées rend hasardeuse toute affirmation quant à l'efficacité exacte du furosémide. En pratique, on peut retenir que les sujets oliguriques doivent bénéficier du doute et recevoir du furosémide, mais que son utilisation ne doit pas être maintenue s'il n'y a pas de réponse dans les heures qui suivent son administration.

Agents vasoactifs :

- *Dopamine* : son effet vaso-dilatateur met en jeu une augmentation du débit cardiaque par stimulation des récepteurs beta-adrénergiques et du flux sanguin rénal par stimulation de récepteurs - dopamine; elle augmente l'arrivée d'un diurétique au niveau tubulaire, et le produit a souvent été utilisé en association avec le furosémide, dont elle potentialiserait l'action. Elle est administrée en perfusion IV continue à la dose de 3 gamma/kg/min. Une action favorable a été rapportée au cours des IRA par hémolyse de la malaria, et elle améliorerait la fonction rénale des sujets recevant de la cyclosporine ou encore des malades cancéreux traités par l'interleukine 2. Mais certains effets secondaires (tachycardie, arythmie, ischémie coronaire) sont signalés, et l'absence de données précises quant à son efficacité font que son utilisation en prophylaxie reste discutée, et abandonnée au cours de l'IRA installée.
- *Facteur atrial natriurétique* : ce peptide diminue les effets de l'angiotensine, inhibe la réabsorption tubulaire de l'eau et du sodium, entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente, d'où une augmentation de la filtration glomérulaire sans modification du flux sanguin rénal. Son action est médiée par le même signal intracellulaire que celui intervenant pour le monoxyde d'azote, mettant en jeu la guanylate- cyclase. Son efficacité est démontrée dans les modèles d'IRA expérimentale. Chez l'homme, les premières études concluant à l'efficacité du produit n'ont pas été confirmées. Il

est possible que le produit puisse être utile en prophylaxie au cours de la chirurgie cardiaque et transplantation rénale. D'autres peptides natriurétiques ont été testés, en particulier l'urodilatine, sans que l'on puisse retenir leur efficacité.

Substances restaurant l'énergie cellulaire :

- *antagonistes du calcium* : les modèles expérimentaux ont montré leur rôle protecteur vis à vis des effets de l'ischémie rénale, diminuant l'entrée de calcium dans les cellules qui conduit au dysfonctionnement cellulaire, et également en inhibant certains mécanismes à l'origine de la vasoconstriction : action de l'angiotensine II sur les cellules mésangiales avec entrée de calcium et contraction de ces cellules d'où diminution du Kf glomérulaire. . En pathologie humaine, l'intérêt des calcium-bloqueurs peut être admis dans la prévention de l'ischémie post-transplantation, en remarquant que cette action favorable peut faire intervenir un autre mécanisme : diltiazem, verapamil, nifedipine (mais non la nifedipine) augmentent le taux de cyclosporine, donc permettent un meilleur contrôle d'un processus de rejet interférant dans la pathogénie de l'IRA post-greffe.
- *antioxydants* : du fait de l'action toxiques des radicaux libres, les chélateurs du type glutathion ont été étudiés. L'interprétation des résultats est discutée, peut-être parce que ces produits ont également un effet antiprolifératif qui peut ralentir la régénération tubulaire et masquer un éventuel effet bénéfique.

Facteurs de croissance : l'utilisation de facteurs de croissance pourrait être utile pour stimuler la différenciation et mitoses cellulaires à la phase de récupération post-ischémique. Des essais ont été faits avec l'IGF-1 (insuline-like growth factor) ou l'EGF (epidermal growth factor), dont les résultats sont évalués comme négatifs.

Agents anti-inflammatoires : l'inhibition des médiateurs de l'inflammation pourrait avoir un effet dans la prévention ou l'amélioration de l'IRA : anticorps anti ICAM-1 ou peptides synthétiques qui inhibent les intégrines sont étudiés expérimentalement.

En résumé, chez les malades vus dans les 24 premières heures d'oligurie, furosémide et mannitol méritent d'être essayés, après avoir vérifié que l'état d'hydratation est normal. En prévention chez les sujets à risque de présenter une IRA post-ischémique, si l'utilisation de la dopamine est abandonnée, celle du furosémide est retenue dans de nombreux centres, surtout en matière de transplantation rénale. Mais le rétablissement d'une hydratation correcte demeure le geste essentiel.

Épuration extrarénale

Elle est nécessaire chez environ 85% des IRA oligo-anuriques et chez 30% des IRA à diurèse conservée. La notion de dialyse prophylactique s'est imposée assez facilement, tant est devenue évidente son efficacité sur les complications de l'IRA: prévention des complications hémorragiques en particulier digestives, diminution de l'incidence et gravité des syndromes septiques, amélioration de la fonction plaquettaire, amélioration de la fonction myocardique, meilleure adaptation aux apports liquidiens nécessités par l'importance de la nutrition protéique et glucidique. La dialyse n'a pas pour but de seulement remplacer la fonction rénale, mais bien d'aider le malade à passer une étape difficile, le concept de "renal support" se substituant à celui traditionnel de "renal replacement".

Les méthodes disponibles sont l'hémodialyse, l'hémofiltration, l'hémodiafiltration, la dialyse péritonéale, et on distingue les méthodes intermittentes ou continues, l'abord vasculaire pouvant être artériovoineux ou veino-veineux. La combinaison de ces différents paramètres offre de nombreuses possibilités thérapeutiques, dont le choix dépend des caractéristiques de chaque malade et de l'entraînement des équipes. *En effet, l'épuration extrarénale chez les sujets présentant une IRA ne peut être correctement menée qu'en milieu hautement spécialisé.*

Hémodialyse : c'est la méthode la plus utilisée, surtout en post-opératoire et chez les sujets qui présentent un hypercatabolisme. L'amélioration des techniques, l'entraînement du personnel, ont permis de diminuer les effets secondaires indésirables de la méthode : instabilité hémodynamique (du fait d'une déplétion volémique trop brutale, de l'utilisation d'un bain à l'acétate, de l'utilisation de membranes bio-incompatibles), risque hémorragique induit par l'héparine et diminué par l'utilisation d'héparine à bas poids moléculaire, problèmes de l'accès vasculaire résolus par l'amélioration des cathéters (veino-veineux à double lumière). La composition du bain de dialyse, toujours au bicarbonate, doit s'adapter à la situation métabolique du malade : la quantité de potassium varie entre 2 à 3 mmol/l, le sodium est en général supérieur à 140 mmol/l pour éviter le syndrome de déséquilibre avec ses signes neurologiques (dû à un transfert trop rapide des solutés avec baisse de l'osmolalité plasmatique d'où l'œdème cellulaire), la concentration de glucose variant autour de 700 mg/l en fonction de l'état hémodynamique, la teneur en calcium devant tenir compte de l'étiologie (hypocalcémie des rhabdomyolyses, hypercalcémie des cancers). L'utilisation de membranes biocompatibles est en général requise.

L'hémodialyse est le plus souvent intermittente, 3-4 heures tous les 2 jours, parfois tous les jours en début de traitement et dans les formes particulièrement sévères. La surface du dialyseur est entre 0,8 à 1,25 m², avec membrane synthétique, le débit sanguin est de 200 à 250 ml/min, de débit de dialysat de 500 ml/min. L'hémodialyse peut être continue pendant un ou plusieurs jours, le dialyseur étant fait d'une membrane synthétique à haute perméabilité hydraulique avec une surface entre 0,6 et 1 m².

Hémofiltration : elle permet de diminuer l'instabilité hémodynamique induite par l'hémodialyse, de contrôler en continu la balance hydrique et ionique, de diminuer les risques des anticoagulants, surtout de permettre un apport nutritionnel très important. Elle peut être utilisée en veino-veineux, ce qui est précieux si l'accès artériel est difficile; son inconvénient est de corriger insuffisamment l'hyperkaliémie et l'urée dans les états hypercataboliques. Elle est en général utilisée en continu pendant plusieurs jours, en utilisant un cathéter artériel et veineux, le plus souvent sans pompe, l'hémofiltre ayant une surface entre 0,25 et 0,60 m². Le liquide qui remplace l'excès d'ultrafiltration est réinjecté directement dans la ligne veineuse de retour. L'hémofiltration peut également être utilisée en intermittence, en supplément de l'hémodialyse, chez les sujets présentant une défaillance multi-organes, l'hémofiltre étant fait d'une membrane synthétique à haute perméabilité hydraulique, d'une surface de 1 à 1,6 m²; le site de réinjection du liquide varie selon les modèles d'hémofiltre

Le choix entre ces différentes méthodes est affaire de centre spécialisé, mais le schéma suivant peut être retenu (B.Canaud)

I	
<ul style="list-style-type: none"> • IRA isolée, chez un sujet ne présentant pas de facteur de risque particulier : hémodialyse ou hémofiltration intermittentes. • IRA compliquée, chez un malade à haut risque (diabète, sujet âgé, post-opératoire, post-partum) : hémodialyse intermittente, associée à hémodialyse, ou hémofiltration, en continu. • IRA sévère, avec défaillance multi-organes: hémodialyse continue 	
AVANTAGES des METHODES EN CONTINU	INCONVENIANTS des METHODES EN CONTINU
<ul style="list-style-type: none"> • processus plus physiologique • meilleure tolérance hémodynamique • clearances plus importantes • extraction liquidienne plus adaptable 	<ul style="list-style-type: none"> • moins efficace par unité de temps • immobilisation prolongée • risque plus élevé de saignement, de coagulation du circuit • surcharge de travail du personnel infirmier

	<ul style="list-style-type: none"> • problèmes de cathéter
AVANTAGES des METHODES INTERMITTENTES	INCONVENIENTS des METHODES INTERMITTENTES
<ul style="list-style-type: none"> • disponible dans tous les centres • plus grande efficacité par unité de temps • mobilisation plus facile du malade • capacité d'adaptation de la technique 	<ul style="list-style-type: none"> • moins bonne tolérance hémodynamique • capacité d'extraction liquidienne plus limitée • processus moins physiologique • fluctuations du milieu intérieur

Dialyse péritonéale : elle sera prescrite chez les sujets présentant un état hémodynamique instable, un syndrome hémorragique rendant impossible l'utilisation des anticoagulants, un accès vasculaire particulièrement hasardeux. Elle est contre-indiquée en cas de chirurgie abdominale ou d'insuffisance respiratoire. Elle a l'avantage de réaliser une épuration en continu et d'utiliser le même matériel que celui employé pour la dialyse péritonéale continue ambulatoire, donc sans les impératifs d'une unité d'hémodialyse. Mais sa capacité d'épuration est limitée (au maximum 600 ml/h), le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique est difficile, elle aggrave la déperdition protidique, et elle crée ses propres complications : infection du liquide péritonéal, complications cardio-pulmonaires, particulièrement redoutables chez ce type de malade.

Nutrition

L'hypercatabolisme et la malnutrition des malades en IRA sont d'importants facteurs de mortalité et morbidité. Les perturbations biochimiques sont nombreuses : outre la destruction des protéines des structures musculaires et une balance protéique négative, on observe une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline, un déficit de la lipolyse avec hypertriglycéridémie et taux bas de HDL cholestérol, une élévation d'hormones circulantes (parathormone, hormone de croissance, calcitonine) du fait d'une excrétion rénale diminuée et d'une sécrétion augmentée, un relargage de protéases et cytokines.

Le contrôle de l'équilibre nutritionnel implique les éléments suivants :

- mise en route précoce d'une alimentation artificielle, dès que l'état clinique est stabilisé et l'équilibre hydro-électrolytique normalisé
- nutrition parentérale, si possible par voie digestive
- l'apport protidique est fait par un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels incluant arginine et histidine. La quantité d'acides aminés est en général de 1,2 à 2 g/kg/j, mais doit être modulée en fonction du taux de génération d'urée
- l'apport calorique est de 50 cal/kg/j, sous forme d'un mélange de glucose et de lipides, l'apport d'insuline étant souvent nécessaire pour maintenir la glycémie < 10 mmol/l
- supplémentation en vitamines et oligo-éléments

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic des IRA a été transformé par l'introduction de la dialyse. La mortalité des formes "pures" d'IRA, où seul le rein est atteint, comme dans les cas d'IRA post-abortum ou IRA toxiques, est passée de 95% à moins de 10% à la fin des années cinquante. Le concept d'hémodialyse précoce introduit au milieu des années 1960 a permis de baisser d'au moins 20% la mortalité dans les étiologies post-traumatiques ou post-opératoires.

Pourtant, la mortalité d'ensemble de l'IRA, toutes étiologies confondues, reste stable autour de 60% et en fait s'est même accrue au cours des 20 dernières années. Les explications sont nombreuses : élévation de l'âge moyen des malades, apparition de nouveaux procédés thérapeutiques sources d'IRA sévères (chirurgie cardio-vasculaire, chimiothérapie), diffusion des techniques de réanimation prenant en charge des malades avec des défaillances multi-organes : la mortalité passe de 1/3 pour les malades traités en dehors des unités de soins intensifs à plus de 80% pour les malades pris en charge dans ce type d'unités. Cependant, la co-morbidité n'est pas la seule explication de la persistante gravité des IRA, une insuffisance rénale même modeste est en soi un facteur de gravité, et on insiste actuellement sur le fait qu'un diagnostic précoce de l'insuffisance rénale, sa prévention et son traitement précoce seraient beaucoup plus efficaces que le traitement de l'IRA établie.

Evolution favorable

La durée moyenne du dysfonctionnement rénal, qu'il soit oligurique ou non, varie de quelques heures à plusieurs semaines. Dans les cas d'IRA "pures", dont pendant longtemps l'IRA toxique était le prototype, la diurèse reprend entre le 10^e et 14^e jour, le volume urinaire doublant chaque jour. La baisse de l'urée et de la créatinine est rapide et une dizaine de jours après la reprise de diurèse leur taux sont normalisés. Les grandes polyuries, de 3 l/24h et plus, à l'origine d'accidents d'hypokaliémie ou de déshydratation, témoignant d'une hyperhydratation non contrôlée par la dialyse, et parfois entretenues par des perfusions excessives, sont devenues rares chez des malades correctement surveillés.

Le pronostic à long terme varie selon les séries et les étiologies. On peut retenir que les 2/3 des malades survivants un an après une IRA diagnostiquée comme nécrose tubulaire aiguë récupèrent une fonction rénale entièrement normale; l'autre tiers présente un déficit tubulaire authentifié par des troubles de la concentration et de l'équilibre acide-base et une enzymurie, la biopsie rénale montrant une fibrose interstitielle avec quelques plages d'atrophie tubulaire. Certaines séries indiquent une diminution de la filtration glomérulaire et à la biopsie des glomérules fibreux témoins de lésions parcellaires de nécrose corticale. Dans l'étude multicentrique française (D.Kleinknecht, 1992), sur 236 IRA de toutes catégories, la mortalité était de 64.%, et chez les survivants 6 mois après l'épisode initial, on notait 81% de récupération complète, 10% de récupération partielle, et 9% de sujets pris en dialyse. Le pronostic est naturellement moins bon chez les sujets présentant une IRA parenchymateuse vasculaire que chez ceux avec nécrose tubulaire aiguë.

Evolution défavorable

Les complications sont très fréquentes, survenant chez près de 90% des sujets. Leur incidence, variable d'une série à l'autre, peut être chiffrée de la manière suivante :

- infectieuses : 75%
- pulmonaires : 30 - 50%
- cardio-vasculaires : 30 - 40%
- digestives : 80%
- neurologiques centrales :

Complications infectieuses : de localisation pulmonaire, urinaire ou abdominale, leur point de

départ est souvent un des multiples abords vasculaires ou cathéters des sujets en réanimation. L'antibiothérapie systématique n'a guère fait diminuer l'incidence de ces complications, environ 2/3 des malades atteints d'IRA recevant 3 à 4 antibiotiques. L'infection, avec son risque de choc septique, est à l'origine d'1/3 à 2/3 des décès.

Complications pulmonaires : l'oedème pulmonaire, dû à une surcharge liquidienne ou à un processus infectieux, peut être cliniquement silencieux; la radiologie thoracique montre les images d'infiltrats pulmonaires caractéristiques. Il peut s'agir de pneumopathies dues aux bactéries habituelles, avec en plus la pathologie iatrogène à E. Coli ou Pseudomonas. L'insuffisance respiratoire aigue, les pneumopathies de déglutition expliquent de nombreux décès. Le pronostic des malades sous respiration assistée est extrêmement sombre (plus de 80% de mortalité). Les complications pulmonaires sont à l'origine de 10% des décès.

Complications cardio-vasculaires : insuffisance cardiaque, troubles du rythme, infarctus du myocarde surviennent dans environ 1/3 des cas, surtout chez les sujets âgés. La surcharge liquidienne est souvent à l'origine de la défaillance cardiaque et de l'oedème pulmonaire. Elles sont à l'origine de 5 à 30% des décès selon les séries. Le retentissement myocardique de l'hyperkaliémie est directement responsable de 1 à 2% des décès. Ces complications doivent être distinguées des cardiopathies à l'origine de l'IRA, endocardite infectieuse, embolie sur fibrillation auriculaire.

Complications neurologiques : la pratique de l'hémodialyse précoce a considérablement réduit l'incidence des manifestations centrales de l'urémie et le syndrome de déséquilibre de dialyse est prévenu par les progrès des équipes soignantes. L'étiologie de l'IRA peut entraîner ces atteintes centrales, comme dans l'HTA maligne, la microangiopathie thrombotique, les angéites, l'endocardite infectieuse. L'hémorragie cérébrale, parfois induite par l'anticoagulation du circuit de dialyse, est citée comme responsable de 6% des décès.

Complications digestives : l'incidence et la gravité des hémorragies gastro-duodénales a considérablement diminué depuis l'utilisation préventive d'anti-acide et d'antagonistes des récepteurs H2. L'atteinte hépatique est de très mauvais pronostic, pouvant être primitive (angiocholite, leptospirose, hépatite B), mais rein et foie peuvent être touchés de manière simultanée : septicémie, intoxications (tétrachlorure de carbone, acétaminophène, médicaments), vascularites, état de choc. La survenue d'une oligo-anurie au cours d'une atteinte hépatique est un facteur d'aggravation de l'état hépatique, l'insuffisance rénale pouvant majorer le taux sanguin d'ammoniac aggravant l'encéphalopathie hépatique.

Complications hématologiques : en l'absence d'hémorragie ou d'hémolyse, l'anémie, normochrome, normocytaire arégénérative n'apparaît que vers le 10^e jour d'insuffisance rénale. Elle peut être majorée par les troubles de la coagulation analogues à ceux observés dans l'insuffisance rénale chronique. Une thrombopénie sévère, une chute du fibrinogène, une élévation des produits de dégradation de la fibrine sont les stigmates d'une coagulation intravasculaire disséminée.

Facteurs de pronostic :

- d'une manière générale, la mortalité augmente avec le nombre d'organes atteints : elle passe de 8% lorsque seul le rein est en cause à 65% si survient une complication pulmonaire, cardiaque, hépatique ou une infection non contrôlée. La mortalité atteint 90% si au moins trois organes sont défaillants.
- d'une manière plus précise, de nombreux facteurs de risque ont été isolés, classés par gravité décroissante : infection, âge avancé, insuffisance respiratoire aigue, ventilation assistée, coma, oligurie, défaillance cardiaque aigue, insuffisance hépatique, cirrhose hépatique et/ou hyperbilirubinémie, hypotension, complications hématologiques. Plusieurs scores ont été proposés, de façon à prévoir la gravité de l'état, la probabilité de la mort, comparer les résultats de différentes institutions ou de différents traitements. La question est de savoir si ces scores

peuvent être utilisés -ce qui n'est pas le cas actuellement - pour décider des traitements à mettre, ou ne pas mettre, en oeuvre, de façon à éviter tout acharnement thérapeutique: dans des séries récentes l'arrêt du traitement est noté dans 15% des cas de décès.