

# PEUT-ON RALENTIR L'ÉVOLUTION D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE DE L'ENFANT ?

par

A. BENSMAN, T. ULINSKI

Un enfant naît avec 2 millions de néphrons, 1 million de néphrons dans chaque rein. L'insuffisance rénale correspond à une diminution significative du nombre de néphrons. C'est lorsque le nombre de néphrons est inférieur à 600 000 à 700 000 que peuvent apparaître des problèmes néphrologiques.

## LES CAUSES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHEZ L'ENFANT

Elles peuvent se résumer en 5 grands chapitres :

- les néphropathies glomérulaires primitives (25 %)
- les maladies générales conduisant à une atteinte rénale (10 %) : purpura rhumatoïde, lupus, syndrome hémolytique et urémique, etc.
- les néphropathies d'origine génétiques (25 %) : néphronophthise, cystinose, syndrome d'Alport
- les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (35 %).

Il y a donc 2 principaux mécanismes d'insuffisance rénale chez l'enfant :

1/ une diminution significative du nombre de néphrons par hypoplasie ou dysplasie rénale existant dès la naissance. L'insuffisance rénale va se développer par la destruction des glomérules restants, conséquence de la seule réduction néphronique

2/ une maladie évolutive acquise ou congénitale. L'enfant naît avec un nombre sensiblement normal de néphrons qui vont être progressivement détruits.

Un 5<sup>ème</sup> chapitre connu depuis peu doit être mentionné. Plusieurs études récentes montrent qu'un petit poids de naissance, secondaire le plus souvent à un retard de croissance intra-utérin ou à une prématurité est un facteur de risque d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale chez l'adulte. Il existe dans ces circonstances une réduction néphronique, une augmentation du volume des glomérules restants et le risque de développement de lésions de glomérulosclérose segmentaire et focale [1].

## CONSÉQUENCES DE LA RÉDUCTION NÉPHRONIQUE

Dans un premier temps les glomérules vont s'hypertrophier. Lorsque la réduction néphronique est trop importante, l'augmentation de la pression intracapillaire, l'augmentation du flux plasmatisque dans les capillaires glomérulaires ainsi que d'autres phénomènes complexes aboutissent à des lésions de hyalinose segmentaire et focale puis à la destruction progressive des glomérules restants. Plus le nombre de glomérules détruits augmente, plus le phénomène décrit s'accélère conduisant à un cercle vicieux qui peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (Figure n°1). Dans le développement de l'insuffisance rénale chronique, 4 types de lésions histologiques vont être observés [2] : glomérulosclérose, infiltration leucocytaire du tissu interstitiel, atrophie tubulaire, fibrose tubulo-interstitielle et raréfaction des capillaires péri-tubulaires. Ce dernier phénomène peut entraîner une hypoxie chronique. Certaines lésions de fibrose tubulo-interstitielle peuvent être provoquées par cette hypoxie. Ainsi l'hypoxie chronique est maintenant considérée comme un mécanisme de progression de l'insuffisance rénale chronique [3].

## LES FACTEURS QUI ACCÉLÈRENT LA DESTRUCTION DES GLOMÉRULES RESTANTS ET SUR LESQUELS LE MÉDECIN DOIT AGIR

Un des progrès récents de la néphrologie a été de mettre en évidence des facteurs qui accélèrent la réduction néphronique (Figure n° 2). Dans la mesure où le médecin peut agir sur ces facteurs, il est en mesure de ralentir l'évolution de certaines insuffisances rénales.

### **L'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle accélère l'insuffisance rénale et plusieurs études chez l'adulte ont bien démontré qu'un bon contrôle de la pression artérielle en ralentit la progression. La surveillance très régulière de la pression artérielle et son bon contrôle sont des éléments très importants [4,5].

L'augmentation de la pression intracapillaire peut être la conséquence de la réduction néphronique. Elle peut être aussi la conséquence de l'hypertension artérielle elle-même. Elle va entraîner une hypertrophie des cellules mésangiales, des modifications de la membrane basale glomérulaire et aboutir à la glomérulosclérose [6].

### **Les facteurs nutritionnels**

L'obésité, des apports excessifs en protides sont des facteurs à corriger avec l'aide d'une diététicienne et d'une psychologue si nécessaire. Plusieurs études expérimentales ont montré que l'hypercholestérolémie accélère la progression de l'insuffisance rénale [7]. Un régime riche en graisse favorise une infiltration macrophagique qui conduit à des lésions de glomérulosclérose [8]. Une dyslipidémie peut entraîner des lésions endothéliales des capillaires glomérulaires mais également des cellules mésangiales et des podocytes [9].

L'intérêt des statines a été démontré chez l'adulte. Il existe beaucoup moins de travaux en pédiatrie. Son effet dans le ralentissement de l'insuffisance rénale n'est pas dû uniquement à son effet hypolipémiant. Ils ont également des effets anti-inflammatoires, ils réduisent le stress oxydatif et ils améliorent la fonction endothéliale [10].

### **Le tabac**

Ses effets pathogènes sur les vaisseaux et son rôle hypertensif le font contre-indiquer formellement chez le pré-adolescent et l'adolescent ayant toute néphropathie. Cette notion importante doit être acquise par l'enfant dès son jeune âge.

### **L'anémie**

Nous avons vu que l'hypoxie peut accélérer la fibrose tubulo-interstitielle et l'évolution de l'insuffisance rénale. L'anémie va être un facteur aggravant les autres mécanismes de l'hypoxie que nous avons vu préalablement.

La correction de l'anémie par la prescription d'érythropoïétine peut ralentir ce mécanisme. Ainsi on peut considérer que l'érythropoïétine en diminuant l'hypoxie tissulaire ralentit la fibrose interstitielle et a un effet rénoprotecteur [11].

### **Le syndrome inflammatoire**

Un syndrome inflammatoire chronique a chez l'adulte un effet délétère sur le système cardiovasculaire. Il est en partie secondaire à une augmentation du stress oxydatif qui est la conséquence de l'insuffisance rénale. Il est responsable de la libération de molécules pro-inflammatoires et profibrotiques [9]. Une des origines d'un syndrome inflammatoire persistant est la mauvaise hygiène bucco-dentaire. La surveillance régulière de la bouche par un chirurgien-dentiste est indispensable pour les conseils d'hygiène, le traitement de toutes les caries et la suppression très régulière des plaques dentaires sources d'infection gingivale chroniques.

### **Les anomalies du métabolisme phosphocalcique**

Les anomalies phosphocalciques sont délétères pour le système cardiovasculaire donc pour le rein en augmentant la rigidité et les calcifications artérielles.

L'hyperparathyroïdie en favorisant l'entrée de calcium dans les cellules peut également accélérer l'insuffisance rénale. Un bon contrôle de l'équilibre phosphocalcique et de la PTH est donc nécessaire.

### **Les uropathies malformatives et les pyélonéphrites aiguës**

Les malformations du rein et des voies urinaires sont une cause importante d'insuffisance rénale de l'enfant lorsque celui-ci naît avec des reins hypoplasiques ou dysplasiques. L'existence d'un obstacle sur la voie excrétrice, les pyélonéphrites aiguës récidivantes favorisées par une uropathie obstructive ou un reflux vésico-urétéral massif peuvent créer des cicatrices rénales nouvelles et augmenter la réduction néphronique.

La bonne prise en charge de ces uropathies, la prévention et le traitement rapide des pyélonéphrites aiguës auront un rôle important dans la stabilisation d'une insuffisance rénale déjà installée.

### **La protéinurie**

Il existe 2 mécanismes possibles dans l'apparition d'une protéinurie : le passage excessif des protéines plasmatiques à travers la paroi des capillaires glomérulaires et un trouble de la réabsorption tubulaire proximale.

La protéinurie, notamment glomérulaire n'a pas seulement une valeur sémiologique. Les protéines qui atteignent le tubule proximal en quantité extraphysiologique vont être réabsorbées en partie par les cellules épithéliales du tubule proximal. Ces cellules vont de ce fait perdre leur intégrité avec apparition d'anomalies histologiques et libération de cytokines pro-inflammatoires. Au niveau de l'interstitium rénal vont apparaître des lésions inflammatoires puis des lésions de fibrose. La protéinurie en entraînant des lésions de fibrose tubulo-interstitielle est par elle-même un facteur de néphrotoxicité et d'aggravation de l'insuffisance rénale.

On sait que les inhibiteurs des enzymes de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) peuvent diminuer d'une manière significative la protéinurie. Ils sont maintenant prescrits même en absence d'hypertension et ils sont en mesure d'améliorer le pronostic rénal.

L'effet rénoprotecteur des IEC et des ARA II n'est probablement pas dû uniquement à leur action antiprotéinurique, cependant des études chez l'adulte ont bien montré que la réduction de la protéinurie était bien corrélée avec l'effet rénoprotecteur.

Ces différents éléments rendent indispensable la recherche de protéinurie chez tout sujet à risque d'atteinte rénale [15].

Une étude européenne a étudié un groupe de 200 enfants ayant une insuffisance rénale chronique. Elle a bien démontré que la protéinurie (de même que l'hypertension artérielle) jouait un rôle important dans la baisse de la filtration glomérulaire dans les néphropathies de l'enfant [12].

Certaines équipes de médecine d'adulte n'hésitent pas à prescrire des doses très importantes d'ARAII afin de réduire au maximum la protéinurie [13]. En cas de réponse partielle à un traitement IEC/ARAII, une étude récente faite chez des adultes diabétiques montre que la prescription d'un antagoniste de l'endothéline A (Avosentan) en association avec un traitement standard IEC/ARAII diminue d'une manière significative l'albuminurie [14].

### Les facteurs iatrogènes

Ils doivent être connus et évités car ils peuvent aggraver rapidement une insuffisance rénale déjà existante : les antibiotiques néphrotoxiques doivent être maniés avec précaution et leur taux résiduel contrôlé régulièrement. Les dangers de certains produits de contraste pour l'imagerie et notamment l'IRM doivent être connus. Il faut éviter l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens [16].

### CONDUITE À TENIR EN PRÉSENCE D'UN REIN UNIQUE C'EST-À-DIRE UNE RÉDUCTION NÉPHRONIQUE DE 50 %

Il s'agit d'une situation relativement fréquente à laquelle tout médecin traitant peut être confronté.

Il faut dans un premier temps s'assurer que le rein unique est normal :

1/ échographie rénale normale : cavités excrétrices fines, échogénicité normale du parenchyme rénal. Ce rein normal est le plus souvent en hypertrophie compensatrice

2/ fonction rénale normale : créatinine sanguine normale, filtration glomérulaire normale en utilisant la formule de Schwartz :

$$\frac{0,45 \times \text{Hauteur (cm)}}{\text{Créatinine sanguine (mg/100ml)}}$$

3/ absence de protéinurie et microalbuminurie faible : c'est-à-dire un rapport :

$$\frac{\text{microalbuminurie mg/l}}{\text{créatininurie mmol/l}} < 3$$

4/ pression artérielle normale.

1<sup>ère</sup> possibilité : tous les éléments étudiés sont normaux. Dans ce cas, cet enfant doit être considéré comme normal, il peut faire tous les sports et mener une vie normale. Le bon pronostic d'un rein unique est étayé par plusieurs études de la littérature [17].

L'étude de Baudouin [18] est intéressante. Elle s'intéresse à un groupe de 111 patients qui ont eu une néphrectomie unilatérale à l'âge pédiatrique avec un rein controlatéral normal. Les sujets étaient âgés de 18 à 56 ans. Les paramètres suivants étaient étudiés : clairance à l'insuline et à la créatinine, pression artérielle, flux plasmatique rénal et protéinurie.

Chez les hommes âgés de moins de 30 ans et chez les femmes de tout âge, la filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal étaient parfaitement stables et correspondaient à 75 % des valeurs chez un sujet normal ayant 2 reins normaux. Il n'y avait dans cette population pas plus d'hypertension artérielle ni de protéinurie. Ces résultats étaient valables quel qu'était l'âge de la néphrectomie.

La filtration glomérulaire était stable pendant les 50 ans suivant la néphrectomie. Au-delà de cette période, on assiste à une baisse de la filtration glomérulaire de 1,5 ml/mmn/1m73<sup>2</sup> chaque année et l'augmentation de la protéinurie de 34 mg/jour chaque année.

Le bon pronostic d'un rein unique décrit par Baudouin avait été évoqué par Robitaille [19]. 27 adultes qui avaient eu une néphrectomie à un âge moyen de 2,1 ans (1 mois - 12 ans) étaient étudiés 20 ans plus tard. Leur clairance de la créatinine correspondait au ¾ de celle des sujets contrôlés normaux. Ils n'avaient ni hypertension artérielle ni protéinurie.

En cas de rein unique, des mesures hygiéno-diététiques simples et de bon sens peuvent être conseillées : bien que non validées par des études cliniques

- éviter un régime trop riche en sel ou en protides mais en gardant un régime alimentaire normal

- surveiller tous les 2 à 3 ans la pression artérielle, et la microalbuminurie

- éviter dans la mesure du possible les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et préférer le paracétamol en cas de fièvre surtout si l'enfant est légèrement déshydraté par diarrhée ou vomissements.

2<sup>ème</sup> possibilité : le bilan pratiqué n'est pas strictement normal. Il faut dans ce cas craindre une réduction néphronique supérieure à 50 %. Une consultation en néphrologie pédiatrique est conseillée.

## CONCLUSION

Nous disposons maintenant de plusieurs moyens efficaces pour ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chez l'enfant. Ceci justifie sa détection la plus précoce possible et sa prise en charge conjointe avec un service de néphrologie pédiatrique.

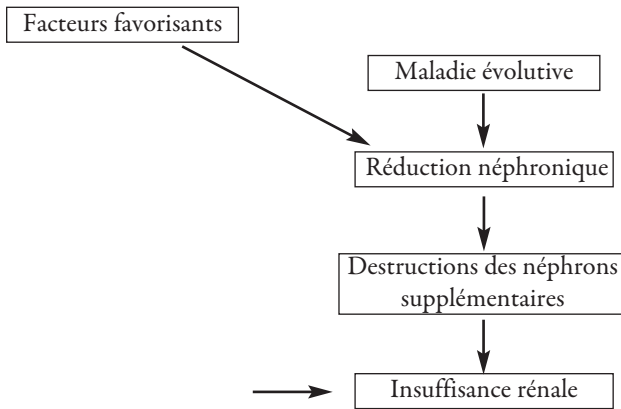


FIGURE 1 : Mécanismes d'aggravation d'une insuffisance rénale

---

### Facteurs favorisants

---

- . obésité
  - . H.T.A.
  - . protéinurie
  - . tabac
  - . dyslipidémie
  - . pyélonéphrites aiguës
  - . uropathies obstructives et RVU de haut grade
  - . anémie et hypoxie
  - . apports protidiques excessifs
  - . désordres phospho-calciques
  - . syndrome inflammatoire
  - . les causes iatrogènes
- 

FIGURE 2 : Facteurs favorisant l'aggravation d'une insuffisance rénale

*A.Bensman, T. Ulinski*

*Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants A. Trousseau, 75012 PARIS*

### RÉFÉRENCES

1. J.B HODGIN, M. RASOULPOUR, G.S. MARKOWITZ and V.D. D'AGATI. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4 : 71-76
2. D.O. SCHLONDORFF. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney Int*, 2008,74,860-866
3. Léon G. FINE, Jill T NORMAN. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases : from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int*, 2008, 74 : 867-872
4. George L. BARKIS, E. RITZ. The message of world kidney day 2009 : hypertension and kidney disease – a marriage that should be prevented. *Pediatr. Nephrol*, 2009, 24 : 427-430
5. B.E de GALAN et all – Advance collaborative group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 : 883-892
6. T. HOSTETTER. Hyperfiltration and glomerulosclerosis seminars. *Nephrology* 2003, 23 : 194-199
7. CK ABRASS. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J nephrol*, 2004,

- 24: 46-53
8. M. HATTORI, DJ NIKOLIC-PATERSON, K MIYAZAKI, NM ISBEL, Lan HY, RC ATKINS, H, KAWAGUCHI, K ITO. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int Suppl* 1999, 71 : S47-S50
  9. Elke WUHL, Franz SCHAEFER. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23 : 705-716
  10. M. EPSTEIN, VM CAMPESE. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function . *Am J Kidney Dis*, 2005, 45 :2-14
  11. Z AYDIN, J. DUIJS, IM BAJERNA, AJ VAN ZONNEVELD, TJ RABELINK. Erythropoietin, progenitors and repair. *Kidney Int* 2007 72 : 516-520
  12. A.M WINGEN, C. FABIAN-BACH, F. SCHAEFER, O. MELHS. Randomised multicentre study of a low protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European study group of nutritional treatment of chronic renal failure in childhood. *Lancet* 1997, 349 : 1117-1123
  13. E. BURGESS, N. MUIRHEAD, P. RENE DE COTRET, A. CHIU, U. PICHETTE, S. TOBE and the SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) investigators. Supra maximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J. Am Soc Nephrol*, 2009, 20 : 893-900
  14. R; R. WENZEL, T. LITTKE, S. KURA NOFF, C. JURGENS, H. BRUCK, E. RITZ, T. PHILIPP and A. MITCHELL for the SPP 301 (Avosentan) Endothelin antagonist evaluation in diabetic nephropathy study investigators. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J. Am Soc. Nephrol*, 2009, 20 : 655-664
  15. M VAN DER VELDE, N. HALBESMA, FT DE CHARRO, S. J.L BAKKER, D. DE ZEEUW, PE de JONG, R. T GANSEVOORT. Screening for albuminuria identifies individuals at increases renal risk. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 : 852-862
  16. T. ULINSKI, V. GUIGONIS, O. DUNAND et A. BENSMAN. Acute renal failure after treatment with non steroidal anti inflammatory drugs. *Eur J Pediatr*, 2004, 163 : 148-50
  17. Shivan HEDGE, Malcom G. COULTHARD. Renal agenesis and unilateral nephrectomy : what are the risks of living with a single kidney. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24 : 439-446
  18. P. BAUDOIN, AP PROVOST, J.C MOLENAAR. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *Am J Kidney Dis*, 1993, 21 : 603-611
  19. P. ROBITAILLE, J-G MONGEAU, L. LORTIE et P. SINNASSAMY. Longterm follow up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet*, 1985, 1 : 1297-1299