

Mécanismes extrarénaux de la formation des œdèmes

Sophie de Seigneux, Eric Feraille, Pierre-Yves Martin

Introduction

Les œdèmes sont une manifestation clinique que chaque médecin rencontre dans sa pratique quotidienne. Alors que le diagnostic est souvent aisé, la cause de ces œdèmes peut être difficile à identifier et une bonne connaissance des mécanismes physiopathologiques menant à la formation d'œdèmes est essentielle non seulement pour identifier la cause mais aussi pour assurer un traitement adéquat. Quoique le rein soit l'organe effecteur et sur lequel nos moyens d'action les plus efficaces (diurétiques) agissent, il est rarement la cause des œdèmes, démontrant par là l'importance des mécanismes extrarénaux dans le contrôle de la rétention hydrosodée. Cette article revoit les mécanismes pouvant mener à la rétention hydrosodée en se limitant à la physiopathologie. Nous n'abordons pas les moyens diagnostiques ni les traitements.

Définitions des œdèmes

Un œdème est une accumulation de liquide dans l'espace extra-cellulaire, qui est composé de deux compartiments: le volume plasmatique et le volume interstitiel [1]. Le milieu extra-cellulaire est une solution dont la pression osmotique est liée à la concentration du sodium qui est majoritaire (95%). Dans les circonstances normales, la pression osmotique ne varie presque pas malgré une variation quotidienne des apports en eau et sel. Le volume plasmatique absorbe presque intégralement les apports digestifs d'eau et de sel. Les sorties rénales d'eau et de sel sont ajustées aux quantités ingérées desquelles sont soustraites les pertes insensibles (digestives, respiratoires et cutanées) grâce à des phénomènes biologiques actifs (transit digestif, respiration et transpiration). Le volume interstitiel est régulé par des phénomènes passifs constitués par des échanges d'eau et de solutés avec le volume plasmatique à travers la paroi capillaire et le drainage lymphatique. Ces échanges transcapillaires obéissent aux règles de la diffusion des solutés en fonction des gradients de concentration et de la filtration convective des fluides, des gra-

dients de pression oncotique et hydrostatique modélisés par la loi de Starling:

$$\text{Flux transcapillaire} = K_f \cdot (\Delta P - \Pi)$$

K_f est le coefficient de filtration

ΔP est la différence de pression hydrostatique entre un secteur et l'autre

Π est la différence de pression oncotique entre un système et l'autre

A l'équilibre, les flux dus à chacune des différences de pression s'annulent et la résultante est nulle.

Une modification de chaque variable change la répartition des liquides entre le compartiment vasculaire et interstitiel. Une augmentation de la perméabilité capillaire (ex: inflammation), une diminution de la pression oncotique (ex: hypoalbuminémie) ou une augmentation de la pression hydrostatique (ex: insuffisance veineuse), favorisera l'accumulation de liquide dans l'espace interstitiel et la formation d'œdèmes. Le système lymphatique récupère l'eau qui transsude des capillaires pour la renvoyer dans la circulation systémique (jusqu'à 8 litres par jour) et il faut que ce système soit saturé pour que les œdèmes deviennent apparents. Un dysfonctionnement du système lymphatique peut également entraîner la formation d'œdèmes, mais ceux-ci auront un aspect différent en raison d'une plus forte teneur en protéines et de l'absence de drainage.

Dans le cas d'un œdème local, une rétention hydrosodée n'est pas en cause, le processus étant limité dans l'espace et la répartition se faisant au détriment de l'un des deux compartiments. Il n'en est pas de même dans l'œdème systémique ou généralisé.

Œdèmes systémiques

Contrairement aux processus locaux évoqués plus hauts, les œdèmes systémiques résultent invariablement d'une rétention hydrosodée. La localisation des œdèmes généralisés n'est pas uniforme et dépend de la pression hydrostatique, (accumulation dans les parties déclives par augmentation de la pression hydrosta-

Correspondance:
Pr Pierre-Yves Martin
Médecin-chef
Division de Néphrologie/
Département de Médecine
Hôpital universitaire de Genève
CH-1205 Genève

pierre-yves.martin@hcuge.ch

tique), de la pression interstitielle et de la pression oncotique.

Les situations cliniques les plus fréquentes où l'on observe des œdèmes «à rein sain», sont la cirrhose, l'insuffisance cardiaque, le syndrome néphrotique, l'insuffisance respiratoire chronique décompensée et la situation physiologique de la grossesse. Dans chacune de ces situations, il y a une activation de mécanismes dits senseurs et effecteurs, responsables du maintien de l'homéostasie hydrosodée.

Mécanismes senseurs

(tableau 1 et figure 1)

De nombreux systèmes régulent l'homéostasie hydrosodée. Ils sont appelés mécanismes sen-

seurs ou afférents (figure 1). Ils sont localisés à différents endroits et captent des variations soit de volume (récepteurs à basse pression), soit de pression (récepteurs à haute pression). L'étude des états œdémateux montre que les récepteurs de pression ont un rôle plus important que les récepteurs de volume dans la régulation de la balance hydrosodée, expliquant que, dans les cas de faible remplissage artériel, il y ait une rétention hydrosodée malgré une volémie augmentée (ex: insuffisance cardiaque).

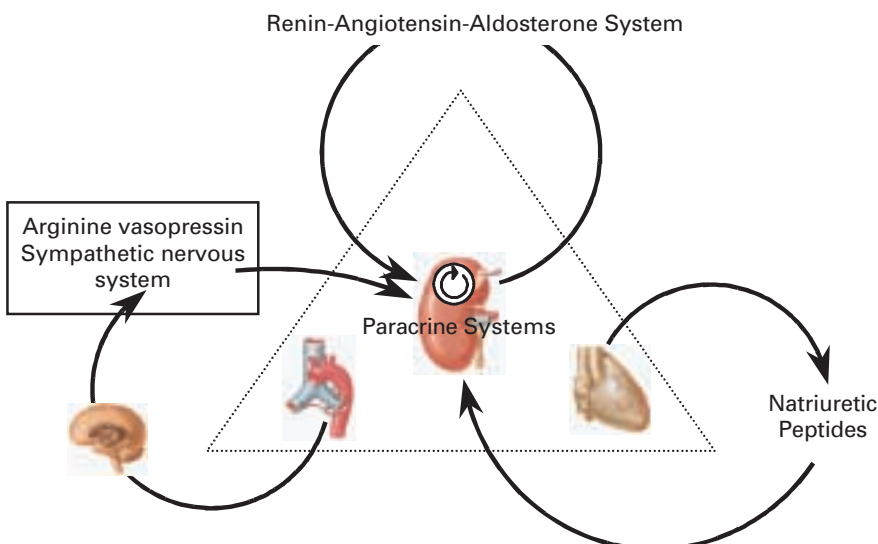
Volume circulant effectif

Le concept de *volume circulant effectif* est très important pour comprendre la raison du dysfonctionnement des mécanismes senseurs [2]. Ce terme intègre non seulement le volume sanguin total mais dépend également de la pression artérielle, de la résistance vasculaire périphérique et du débit cardiaque, reflétant de ce fait l'état de «remplissage» des artères. Une variation d'un seul de ces paramètres modifiera le volume circulant effectif et entraînera une activation des mécanismes senseurs. Ceux-ci vont déclencher une cascade de mécanismes effecteurs qui tendront à ramener le volume circulant effectif à la norme. Le volume plasmatique total est en majorité (85%) réparti dans la circulation veineuse qui contribue peu à la régulation des afférences. Ceci explique pourquoi les états œdémateux (reflet du volume plasmatique total) apparaissent dans des situations où le volume circulant effectif est anormal telles qu'une résistance vasculaire basse, une hypotension artérielle, un débit cardiaque diminué (figure 2).

Tableau 1. Mécanismes afférents.

| |
|---|
| – <i>Senseurs de volume</i> (variation de la pression transmurale): oreillettes, ventricules, vaisseaux pulmonaires |
| <i>Action:</i> diminution AVP, diminution activité système sympathique, stimulation ANP et BNP |
| – <i>Senseurs de pression</i> (activation inversement proportionnelle à la tension de la paroi des vaisseaux): arc aortique et carotides, artérioles afférentes rénales |
| <i>Action:</i> activations système sympathique, AVP, SRAA |
| – Système nerveux central: variations de Na? |
| – Foie: barorécepteurs et osmorécepteurs |

Figure 1.
Mécanismes senseurs principaux du contrôle de volume de liquide extracellulaire.



Mécanismes effecteurs (tableau 2 et 3)

Les mécanismes effecteurs modulent la réabsorption rénale de sel et d'eau. Des altérations des mécanismes afférents et efférents sont impliqués dans certaines situations pathologiques et physiologiques que nous allons maintenant détailler.

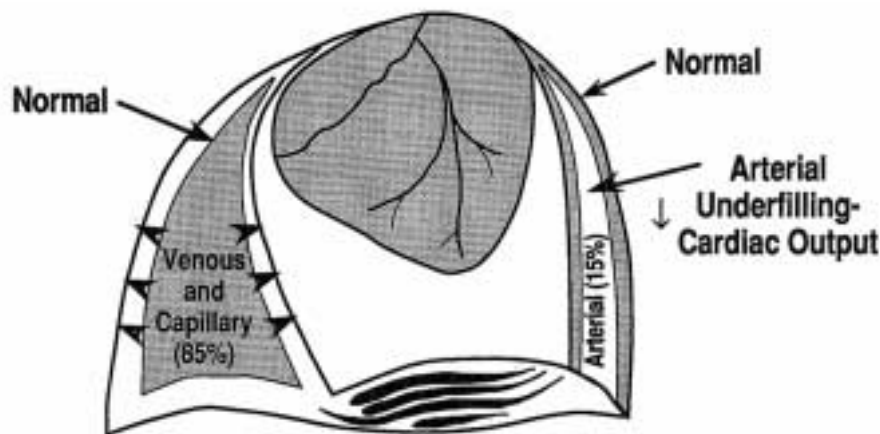
Insuffisance cardiaque

La formation des œdèmes de l'insuffisance cardiaque résulte d'une rétention rénale de sel et d'eau. La baisse du débit cardiaque (ou baisse des résistances périphériques dans les insuffisances cardiaques à haut débit) entraîne une diminution du volume circulant effectif et de ce fait active les mécanismes de rétention d'eau et de sel. Dans l'insuffisance cardiaque, une composante de transsudation capillaire par augmentation de la pression veineuse existe mais ce phénomène contribue peu à la formation des œdèmes en comparaison à la rétention hydrosodée.

Au stade précoce de l'insuffisance cardiaque, il existe déjà des altérations de l'homéostasie hydrosodée. L'élévation du peptide natriurétique

Figure 2.

Schéma expliquant le concept de baisse de volume effectif circulant malgré un volume intravasculaire total normal: le compartiment artériel paraît vide malgré une augmentation de la contenance du système veineux. Les artères sont «perçues» comme moins remplies. Adapté selon [2].

**Tableau 2. Antinatriurétiques.****Neurohumoraux**

Système Rénine-Angiotensin-Aldostérone (SRAA):

Angiotensine II: vasoconstriction préférentielle artère efférente à faible concentration, vasoconstriction artères efférentes et afférentes à doses plus élevées. Stimulation réabsorption du sodium par le tube proximal (effet direct et indirect).

Aldostérone: stimule la réabsorption du sodium au niveau des tubes distaux et collecteurs.

Système sympathique (SNC): vasoconstriction rénale (art afférente et efférente), activation de la réabsorption sodique au niveau du tube proximal; stimulation de la production de rénine.

Vasopressine (AVP): stimule la réabsorption d'eau au niveau des tubes distaux et collecteurs; stimule la réabsorption de sodium dans l'anse ascendante de Henle; inhibe la production d'ANP.

Rénaux

Autorégulation (altération du taux de filtration en fonction de la pression de perfusion).

Rétrocontrôle tubulo glomérulaire.

Substances paracrines: endothélines, adénosine, kallikréines (nb: la régulation de ces différents peptides est complexe et leur action peut être natriurétique dans certaines circonstances).

Tableau 3. Natriurétiques.**Neurohormonaux**

ANP et BNP (atrial et brain natriuretic peptides): augmentation GFR (vasodilatation artère afférente et vasoconstriction artère efférente). Inhibition de la réabsorption de sodium au niveau de la partie médullaire du tube collecteur. Inhibition de la sécrétion de rénine et d'AVP.

Adrénomedulline: hypotension (vasodilatation artérielle). Augmentation GFR et augmentation de la natriurèse.

Rénaux

Substances paracrines: NO, prostaglandines (PGE2), urodilatine, kinin-kallikréines, dopamine (nb: le mode d'action de ces peptides est complexe et dépend de la localisation intrarénale de leur production). Le NO produit par les cellules principales interagit avec la vasopressine alors que dans la macula densa il contribue à la régulation de la production de rénine. De même l'action de PGE2 dépend des récepteurs qu'il stimule et qui sont au nombre de 4 au minimum dans le rein).

Rétrocontrôle tubuloglomérulaire.

tique cérébral (BNP), est un marqueur précoce de dysfonction cardiaque témoignant de la mise en action de mécanismes adaptatifs permettant de maintenir une fonction rénale normale avec une capacité d'excrétion sodée conservée [3]. On parle alors d'*insuffisance cardiaque compensée*. Avec la progression de la maladie, les mécanismes compensateurs deviennent insuffisants malgré une stimulation importante, illustrée par des taux circulants élevés des neurohormones cités ci-dessus et la capacité rénale d'excrétion sodée diminue. On parle alors d'*insuffisance cardiaque décompensée* caractérisée par des œdèmes et une vasoconstriction périphérique.

Les mécanismes mis en jeu par la baisse de débit cardiaque et donc du volume circulant effectif sont les suivants:

- Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'appareil juxtaglomérulaire (baisse du débit dans l'artéiole afférente), principal système vasoconstricteur et antinatriurétique. Le degré d'activation du RAA est toujours difficile à juger en raison de facteurs confondant tels que l'emploi de diurétiques et la restriction sodée, mais il est corrélé avec la sévérité de l'insuffisance cardiaque. Son action rénale est très importante pour maintenir la filtration glomérulaire en présence d'une baisse du débit sanguin rénal. Cette action se traduit par une augmentation de la fraction filtrée (FF).
- Activation du système sympathique (SNS) par les barorécepteurs carotidiens qui renforcent l'action vasoconstrictrice et antinatriurétique du SRAA. Cette activation est un facteur de sévérité de l'insuffisance cardiaque (le niveau de concentration de noradrénaline prédit la mortalité) [4].
- Stimulation non osmotique de la sécrétion de vasopressine (AVP) qui contribue également à la vasoconstriction et induit une rétention d'eau libre (hyponatrémie) qui est également un facteur de mauvais pronostic [5].
- Endothélines et NO: rôles paracrines principalement dont il est encore difficile de déterminer leur rôle.
- Les volorécepteurs cardiaques sont activés et stimulent la production d'hormones natriurétiques, à savoir l'ANP et le BNP. Ces hormones dont le rôle est de lutter contre les systèmes précédents sont effectivement stimulés dans l'insuffisance cardiaque et elles permettent, dans le stade précoce, le maintien d'une filtration glomérulaire normale et d'une natriurèse. Cependant, à mesure que l'insuffisance cardiaque progresse, elles deviennent incapables de maintenir une natriurèse suffisante en raison d'une résistance à leur action diurétique au niveau du tube collecteur. Leur rôle reste néanmoins primordial dans le maintien de la

fonction rénale, comme très bien démontré par l'emploi d'anticorps anti-ANP dans des modèles animaux d'insuffisance cardiaque chronique.

La rétention hydrosodée et la vasoconstriction résultant de ces mécanismes entraînent une augmentation du volume plasmatique total et de la charge de travail cardiaque. Dans un premier temps, ces mécanismes adaptatifs sont efficaces (loi de Starling optimisée) et les systèmes afférents ne sont pas stimulés davantage, on parle d'insuffisance cardiaque compensée. A mesure que l'insuffisance cardiaque progresse, ces mécanismes ne parviennent plus à désamorcer l'activation des afférences, le volume effectif circulant artériel n'augmente plus en raison de l'insuffisance cardiaque

Figure 3.
Schéma résumant les mécanismes physiopathologiques responsables de la rétention hydrosodée dans l'insuffisance cardiaque.

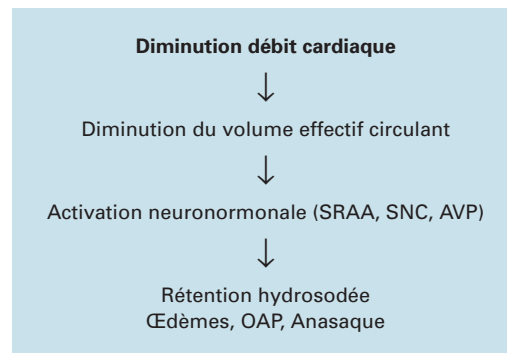
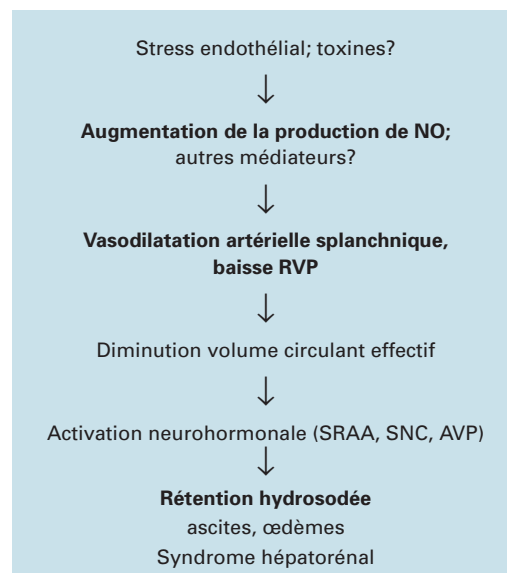


Figure 4.
Schéma résumant les mécanismes physiopathologiques conduisant à la rétention hydrosodée dans la cirrhose (RVP: résistance vasculaire périphérique).



et on parle alors d'insuffisance cardiaque décompensée, stade où les œdèmes apparaissent (figure 3).

Les bases du traitement actuel de l'insuffisance cardiaque (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène [IEC], antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II [ARA II], bêtabloquants et spironolactone) sont issues de la compréhension de ces mécanismes physiopathologiques.

- On connaît actuellement les bénéfices tant sur la survie que sur la qualité de vie des IEC, dont le but est de lutter contre l'activation du SRAA, cette activation jouant non seulement un rôle dans la rétention hydrosodée et la vasoconstriction périphérique, mais aussi directement sur le tissu myocardique où l'angiotensine aurait un rôle mitogénique et entraînerait un remodelage du tissu cardiaque.
- Le bénéfice de l'emploi d'inhibiteur de l'aldostérone (spironolactone) sur la mortalité et la qualité de vie des insuffisants cardiaques de classe IV est également établi.
- Plus récemment les bêtabloqueurs, médicaments auparavant bannis chez ces patients, ont été valorisés. De multiples études montrent clairement un effet bénéfique de ces médicaments sur la survie, y compris dans les insuffisances cardiaques sévères.
- Reste encore une piste à explorer dans le futur: les antagonistes de l'AVP, dont l'implication est reconnue et de mauvais pronostic. Ces inhibiteurs ont déjà été étudiés dans des situations expérimentales chez le rat, avec un effet sur la diurèse, l'osmolalité urinaire et plasmatique et le nombre de récepteurs à cette hormone [5].

Cirrhose

La particularité des œdèmes de la cirrhose est la formation d'ascite, qui souvent précède les œdèmes périphériques et témoigne des anomalies hémodynamiques particulières de cette maladie. Il existe, en effet, une vasodilatation artérielle principalement splanchnique dans la cirrhose [6]. Cette vasodilatation splanchnique est la principale responsable de la circulation hyperdynamique caractérisée par un débit cardiaque augmenté et des résistances vasculaires périphériques effondrées. L'abaissement de la résistance vasculaire artérielle principalement splanchnique est la cause de la baisse du volume effectif circulant (arterial underfilling) et ceci malgré un volume plasmatique total augmenté (figure 4).

La baisse du volume artériel effectif entraîne une stimulation des mécanismes senseurs se traduisant par l'augmentation des taux de rénine, aldostérone, noradrénaline et AVP observés lors de la cirrhose. Contrairement à la situation de l'insuffisance cardiaque, ces sys-

tèmes augmentent efficacement le débit cardiaque mais ils ont peu d'effet sur la résistance vasculaire systémique en raison de l'hyporéactivité vasculaire qui caractérise la cirrhose principalement dans la circulation splanchnique. Cette hyporéactivité ne touche pas tous les lits vasculaires et la circulation rénale reste très sensible aux vasoconstricteurs. Il en résulte cette situation paradoxale où dans le contexte de résistances vasculaires systémiques abaissées, le débit rénal est diminué et l'antidiurèse stimulée. L'augmentation du volume plasmatique total permet dans un premier temps de remplir adéquatement le système artériel et par conséquent de désactiver les systèmes afférents (*cirrhose compensée*). Cette augmentation du volume plasmatique devient cependant inefficace à mesure que la maladie progresse et que la résistance périphérique (principalement splanchnique) aux vasoconstricteurs augmente. La rétention hydrosodée devient massive, avec ascite (*cirrhoses décompensées*) puis œdèmes généralisés et peut évoluer vers le syndrome hépatorénal caractérisé par une insuffisance rénale aiguë avec rétention intense de sodium (natriurèse effondrée souvent inférieure à 10 mmol/l) consécutive à une vasoconstriction extrême de la circulation rénale. La physiopathologie de la vasodilatation splanchnique n'est pas complètement élucidée, mais une production vasculaire de NO augmentée est en cause [7].

- Des travaux ont montré que les taux de NO et de la NO synthase sont augmentés dans la cirrhose chez l'animal et l'homme.

- On sait que l'inhibition de la formation de NO chez des animaux atteints de cirrhose corrige l'état hyperdynamique, désactive les systèmes RAA, AVP et sympathique. Ceci est également démontré en aigu chez l'homme.
- D'autres médiateurs semblent également impliqués dans cette vasodilatation mais de façon moins claire.

Sur le plan pratique, la correction de la maladie hépatique, la plupart du temps au moyen d'une transplantation hépatique reste le seul traitement de la cirrhose décompensée et du syndrome hépatorénal. Cependant, en se basant sur la compréhension de ces mécanismes, l'administration de vasoconstricteurs à doses efficaces sur la circulation splanchnique tels que l'ornipressine, la terlipressine (deux analogues de la vasopressine) ou la noradrénaline associés à un remplissage colloïdal, est devenue le premier traitement pharmacologique qui prolonge de manière importante la survie des patients atteints de syndrome hépatorénal [8]. En revanche, l'inhibition de la synthèse de NO, qui serait une approche plus logique, n'a pas encore démontré son efficacité en clinique.

Insuffisance respiratoire chronique avec hypercapnie

Dans l'insuffisance respiratoire chronique, on observe la formation d'œdèmes principalement lors des décompensations hypercapniques. Le mécanisme entraînant la formation de ces œdèmes est encore incomplètement élucidé mais semble reposer principalement sur une cascade induite par les modifications des échanges gazeux.

On connaît actuellement plusieurs éléments physiopathologiques expliquant la rétention hydrosodée de l'insuffisance respiratoire chronique.

L'hypercapnie semble l'élément indispensable à la formation d'œdèmes et induit une vasodilatation entraînant une baisse du volume circulant effectif avec par la suite une activation des systèmes sympathiques et RAA. L'acidose respiratoire associée à l'hypercapnie augmente énormément la réabsorption de bicarbonates au niveau du tube proximal. Ceci stimule la réabsorption sodique sous l'action de l'échangeur Na/H, élément important de la réabsorption sodique proximal (figure 5).

L'hypoxémie contribue aussi à la rétention hydrosodée mais dans une moindre mesure. Elle entraîne une activation du système sympathique et elle entraîne une baisse du flux sanguin rénal soit directement, soit par l'intermédiaire du système sympathique. La consé-

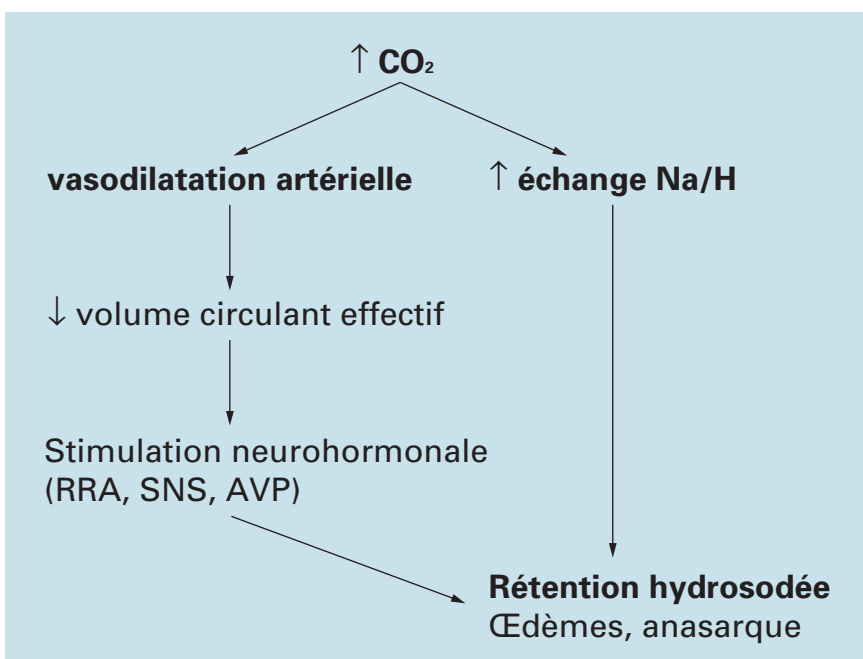


Figure 5. Schéma résumant les mécanismes physiopathologiques conduisant à la rétention hydrosodée dans l'insuffisance respiratoire chronique.

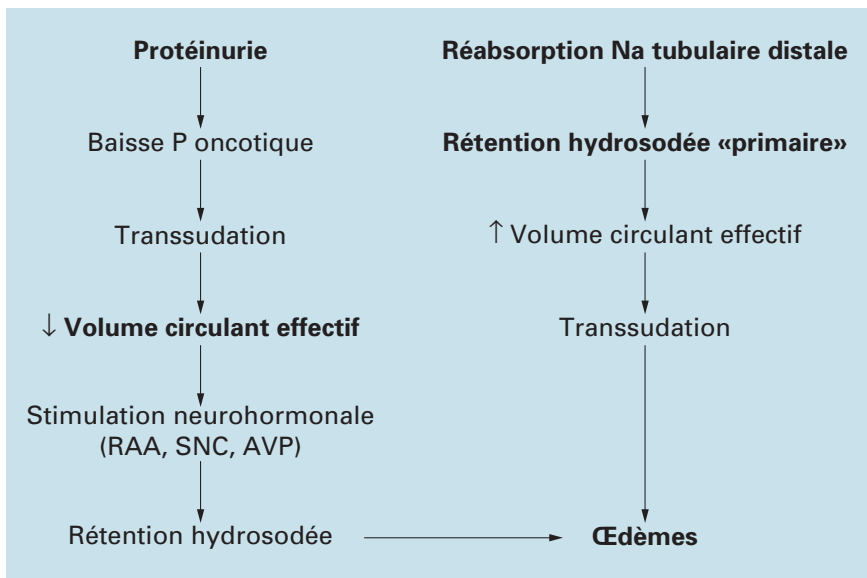


Figure 6. Schéma des 2 mécanismes physiopathologiques complémentaires conduisant à la rétention hydrosodée dans le syndrome néphrotique.

quence est une augmentation de la fraction filtrée maintenant la filtration glomérulaire constante et une rétention hydrosodée par augmentation de la réabsorption sodique tubulaire proximale. A noter encore une augmentation du taux plasmatique d'ANP en relation avec les variations de la PaO₂ et de la PaCO₂.

La particularité de ce type d'œdèmes est donc de répondre de façon spectaculaire à la correction des échanges gazeux [9] et de façon moindre aux diurétiques.

Grossesse

Dans la grossesse normale il y a une augmentation de 30 à 50% du volume extra-cellulaire (plasmatique et sanguin) accompagné d'une élévation du même ordre du débit cardiaque, du taux de filtration glomérulaire (GFR) et du flux plasmatique rénal (RBF) [10]. Par ailleurs une hyponatrémie hypoosmolaire est également constatée.

Dans la grossesse, l'augmentation du débit cardiaque précède l'augmentation du volume plasmatique. Cette augmentation du débit est associée à une vasodilatation systémique et entraîne une diminution du volume circulant effectif. Cette baisse de volume circulant effectif active tous les mécanismes de rétention de sel et d'eau, à savoir le SRAA, le système sympathique et l'AVP permettant l'augmentation du volume plasmatique. La baisse des résistances périphériques est en partie consécutive à l'augmentation de la production vasculaire de NO, démontrée chez l'animal et l'homme. Ainsi le NO pourrait être impliqué, comme

dans la cirrhose, dans cette vasodilatation mais dans cette situation précise «à bon escient». Un essai d'inhibition de la NO synthase a été réalisé chez le rat avec une «correction» des paramètres hémodynamiques. En revanche, contrairement à la situation de la cirrhose, la «normalisation» de ces paramètres est néfaste et entraîne une prééclampsie chez le rat [11]. Chez la femme, une déficience en production de NO a été démontrée lors de prééclampsie [12].

Par conséquent, la compréhension de ces mécanismes physiologiques dont la finalité est l'optimisation de la circulation fœtale (vasodilatation) et la formation de liquide amniotique (hyponatrémie) devrait nous aider à prévenir et traiter la prééclampsie et l'éclampsie.

Œdème néphrotique

L'œdème dans le syndrome néphrotique (SN) est celui qui remplit le moins la définition d'un œdème à «rein sain» puisqu'une anomalie rénale existe (protéinurie) et qu'une rétention hydrosodée primaire est fortement suspectée [1]. Dans le syndrome néphrotique, l'expansion du volume extracellulaire n'est pas symétrique entre le compartiment interstitiel et le compartiment plasmatique. En effet, le volume plasmatique n'augmente pas proportionnellement avec le volume interstitiel en raison d'un altération de la pression oncotique consécutive à la protéinurie.

Deux mécanismes expliquent la formation d'œdèmes dans le syndrome néphrotique [13]:

- La protéinurie induit une hypoalbuminémie avec comme conséquence une chute de la pression oncotique intravasculaire, une extravasation de liquide vers l'espace extracellulaire (transsudation) et finalement une baisse du volume circulant induisant l'activation des mécanismes visant à la régulation du volume effectif.
- SRAA avec un rôle de l'aldostérone dans la rétention sodée du SN observé dans certaines études et par la même un effet bénéfique de l'emploi de spironolactone sur l'excrétion sodée.
- Système sympathique avec augmentation des taux de noradrénaline plasmatique chez les patients atteints de SN et souffrant d'une hypo-albuminémie sévère.
- AVP qui serait augmenté de façon proportionnelle à la baisse du volume circulant.

Ce mécanisme, bien que logique du point de vue conceptuel, ne se vérifie pas constamment lors des syndromes néphrotiques expérimentaux ou chez l'homme:

- Des mesures de volumes intravasculaires pratiquées chez des sujets atteints de SN ont

montré des résultats divergents; certaines parlant effectivement pour un volume plasmatique diminué, mais la majorité montrant au contraire un volume augmenté ou normal.

- Les modèles expérimentaux de déplétion en albumine ou d'analbuminémie ne s'accompagnent pas forcément d'œdèmes démontrant l'existence de mécanismes d'adaptation à la baisse de la pression oncotique induite par la diminution de l'albumine sérique.

Ceci a amené à considérer un deuxième mécanisme impliquant une rétention sodée primaire et basé sur des faits expérimentaux plus récents:

- Le traitement du syndrome néphrotique est suivi d'une diminution de la rétention hydrosodée avant toute correction de l'hypoalbuminémie.
- L'induction d'un syndrome néphrotique unilatéral chez le rat entraîne une hypoalbuminémie systémique mais n'entraîne pas de rétention hydrosodée par le rein sain [14].
- Chez les rats présentant un SN expérimental, on observe une hyperactivité de la pompe Na/K ATPase au niveau du tube collecteur cortical [15].

- Il existe une hyperactivité des phosphodiestérasés rénales entraînant une résistance tubulaire à l'ANP par augmentation de la dégradation de son second messager (cGMP).
- L'activité de la 11 β -hydroxystéroïde déhydrogénase, qui prévient l'occupation des récepteurs au minéralocorticoïdes par les glucocorticoïdes, est anormale.

Ces deux mécanismes ne sont pas exclusifs et il est probable que c'est la conjonction des anomalies intrarénales et extrarénales qui mène à la formation d'œdèmes.

Les implications cliniques de ces constatations sont les suivantes:

- L'usage des IEC même s'il ne semble pas suffisant pour induire une natriurèse est indiqué dans tous les cas même chez les patients protéinuriques normotendus car il diminue le degré de protéinurie. Cet effet n'est apparent que quelques semaines après le début de la thérapie. Ces traitements semblent donc parmi les plus importants dans l'arsenal thérapeutique.
- Les diurétiques ont bien sûr leur place au vu de l'hypervolémie probable. Parmi les diurétiques, ceux de l'anse, les plus puissants doivent être favorisés, mais un blocage séquentiel visant le tube collecteur (lieu de l'atteinte présumée) est essentiel.
- Finalement un régime pauvre en sodium fait partie de l'arsenal thérapeutique, comme dans les autres états œdémateux (à l'exception de la grossesse).

Quintessence

- Les œdèmes sont le résultat d'une rétention hydrosodée «inappropriée» du rein.
- La baisse du volume artériel circulant effectif active toute une série de récepteurs de pression ou de volume (barorécepteurs carotidiens, oreillettes, ventricules, vaisseaux pulmonaires).
- Les médiateurs neurohumoraux (SNS, AVP, SRAA) en agissant sur le rein sont responsables de la rétention hydrosodée.
- Une bonne compréhension de la physiopathologie des œdèmes permet un traitement approprié, causal ou symptomatique.

Conclusion

Ces exemples montrent bien combien des principes semblables gouvernent la formation d'œdèmes dans des situations très distinctes. La notion de volume circulant effectif est capitale à la compréhension de ces pathologies. Par ailleurs, l'identification des médiateurs et hormones impliqués dans la pathogenèse des œdèmes peut ouvrir énormément de nouvelles voies thérapeutiques.

Références

- 1 Favre H, Feraille E, Martin PY. Edema. In: Glasscock RJ, Massry SG, editors. *Textbook of Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins; 1088-1101. Philadelphia 2000.
- 2 Martin PY, Schrier RW. Renal sodium excretion and edematous disorders. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 1995; 24:459-79.
- 3 Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:340-5.
- 4 Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75:IV80-92.
- 5 Schrier RW, Martin PY. Recent advances in the understanding of water metabolism in heart failure. *Adv Exp Med Biol* 1998;449:415-26.
- 6 Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-76.
- 7 Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
- 8 Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
- 9 Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Vallotton M, et al. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J* 1997;10:2553-9.
- 10 Davison JM. Renal haemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1984;169:15-27.
- 11 Baylis C, Deng A, Couser WG. Glomerular hemodynamic effects of late pregnancy in rats with experimental membranous glomerulonephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995;6: 1197-201.
- 12 Delacretaz E, De Quay N, Waeber B, Vial Y, Schulz P-E, et al. Differential nitric oxide synthase activity in human platelets during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci* 1995;88:607-10.
- 13 Vande Walle JG, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:283-93.
- 14 Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71:91-103.
- 15 Feraille E, Vogt B, Rousselot M, Barlet-Bas C, Cheval L, et al. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1993;91:1295-1300.