

Le rein immature

Le rein fœtal humain est fonctionnel dès la 10^e semaine de gestation. Bien que non indispensable à la survie fœtale, il se développe de façon progressive jusqu'à la 35^e semaine de gestation, qui marque la fin de la néphrogenèse. Dès la naissance, le rein prend en charge les responsabilités homéostatiques préalablement assurées par le placenta. La naissance est un puissant stimulus du développement de la fonction rénale qui atteindra les valeurs de la maturité vers la fin de la première année de vie. L'intégrité de plusieurs systèmes hormonaux, tels le système rénine-angiotensine et les prostaglandines, est nécessaire au développement rénal, tant dans la vie intra- qu'extra-utérine. Les mécanismes responsables de l'homéostasie sont fragiles, et peuvent facilement être perturbés lors de troubles respiratoires et cardiovasculaires, ou lors d'agressions pharmacologiques. La pathogénie et la physiopathologie rénales de ces situations pathologiques commencent à être mieux connues, permettant une approche préventive et thérapeutique plus rationnelle.

Jean-Pierre Guignard

Le rein a de multiples fonctions : il règle le volume et la composition du liquide extracellulaire, participe au maintien de l'équilibre acido-basique et élimine les déchets du métabolisme azoté. Il active la vitamine D, sécrète l'érythropoïétine et synthétise localement les prostaglandines, l'endothéline, la bradykinine, le NO et la dopamine. Il est aussi la cible de nombreuses hormones extra-rénales : la vasopressine, l'hormone parathyroïdienne, l'aldostérone, les catécholamines et les glucocorticoïdes. Par l'intermédiaire du bilan sodé et du système rénine-

angiotensine, il contribue à la régulation de la tension artérielle. Du point de vue pharmacologique, le rein est la voie d'élimination de nombreux composés actifs ou de leurs métabolites.

Au cours de sa vie intra-utérine, le fœtus n'a guère besoin de ses reins puisque toutes les fonctions homéostatiques sont assurées par le placenta, qui fonctionne comme un véritable rein artificiel. La naissance à terme de nouveau-nés anéphriques confirme cette observation. Bien que non indispensable à la vie fœtale, le rein doit cependant mettre en place ses différentes structures et fonctions

ADRESSE

J.-P. Guignard : professeur de pédiatrie. Centre hospitalier universitaire vaudois, service de pédiatrie, CHUV-BH 11, CH-1011 Lausanne, Suisse.

RÉFÉRENCES

1. Campbell S, Wladimiroff JW, Dewhurst CJ. The antenatal measurement of fetal urine production. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973 ; 80 : 680-6.
2. Glick PL, Harrison MR, Golbus MS, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis II : pronostic criteria and selection for treatment. *J Pediatr Surg* 1985 ; 20 : 376-87.
3. Fine RN. Diagnosis and treatment of fetal urinary tract abnormalities. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 333-41.
4. Huttunen NP. Congenital nephrotic syndrome of Finnish type : a study of 75 patients. *Arch Dis Child* 1976 ; 51 : 344-8.
5. Danpure CJ. Molecular and clinical heterogeneity in primary hyperoxaluria type I. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 366-9.
6. Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O, Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 1975 ; 87 : 268-72.
7. Seikely MG, Arant BS Jr. Development of renal hemodynamics : glomerular filtration and renal blood flow. *Clin Perinatol* 1992 ; 19 : 1-13.
8. Guignard JP, Gouyon JB. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biol Neonate* 1988 ; 53 : 243-52.
9. Heijden VIDAJ, Provoost AP, Nauta J, et al. Renal functional impairment in pre-term neonates related to intrauterine indomethacine exposure. *Pediatr Res* 1988 ; 24 : 644-8.
10. Robillard JE. Development of function in fetal kidney. In : Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL, eds. *Pediatric Nephrology*. 2nd ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1987 : 901-11.
11. Broughton-Pipkin F, Symonds EM, Turner SR. The effect of captopril upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol* 1982 ; 323 : 415-22.
12. Ferris TF, Weir EK. Effect of captopril on uterine blood flow and prostaglandin E synthesis in the pregnant rabbit. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 809-15.
13. Plouin PF, Tchobroutsky C. Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au cours de la grossesse humaine. *Presse Med* 1985 ; 14 : 2175-8.
14. Guignard JP. Renal function in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 1982 ; 29 : 777-90.

de façon à assurer dès la naissance l'homéostasie du nouveau-né. Ce travail décrit quelques-uns des aspects du développement du rein humain et différentes situations cliniques qui peuvent perturber la fonction rénale du nouveau-né.

Développement pendant la vie fœtale

La formation d'urine par le rein fœtal commence avec l'apparition du rein définitif, entre la 9^e et la 12^e semaine de gestation. La diurèse, estimée par technique ultrasonographique, est de 10 ml/h à la 32^e semaine de gestation et atteint 28 ml/h vers le terme [1]. Cette urine est hypotonique, son osmolalité étant voisine de 200 mosm/kg H₂O. La concentration des électrolytes (sodium, chlore) et de certains solutés (glucose) est bien inférieure à leur concentration plasmatique, indiquant une réabsorption active de ces solutés au cours du 2^e trimestre déjà. Cette réabsorption est perturbée lors d'une atteinte rénale secondaire à une uropathie obstructive grave. Chez des fœtus humains présentant un obstacle urétral, un mauvais pronostic rénal a été associé à un débit urinaire fœtal inférieur à 2 ml/h, une éléva-

tion des concentrations urinaires de sodium (> 100 mmol/l) et de chlore (> 90 mmol/l) et une augmentation de l'osmolalité urinaire (> 200 mosm/kg H₂O) [2, 3].

L'urine fœtale constitue une partie importante du liquide amniotique. Dans ce liquide peuvent donc se retrouver certains produits signalant une anomalie fœtale. C'est ainsi qu'un diagnostic précoce de syndrome néphrotique congénital [4] peut être suspecté par la présence d' α -fœto-protéine dans le liquide amniotique. De même, lors d'hyperoxalurie primaire (oxalose), la présence d'acide oxalique dans ce liquide signale un défaut de son métabolisme chez le fœtus [5].

La formation de néphrons se développe de façon centrifuge et est, dans l'espèce humaine, achevée vers la 35^e semaine de gestation. Le développement de la filtration glomérulaire et de la perfusion rénale suit une évolution caractéristique au cours du dernier trimestre de la grossesse (figure 1). La maturation fonctionnelle est beaucoup plus rapide que la croissance morphologique jusque vers la 35^e semaine de gestation. Par la suite, le développement de la filtration glomérulaire se ralentit et se développe de façon parallèle à la masse rénale [6].

Plusieurs systèmes hormonaux sont impliqués dans le développement de l'hémodynamique rénale [7]. La survenue d'états oligo-anuriques chez les fœtus de femmes enceintes traitées par l'indométacine ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [8] est un exemple clinique frappant du rôle joué par les prostaglandines et l'angiotensine II dans le maintien de la fonction rénale du fœtus.

Prostaglandines

L'indométacine, inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, est parfois utilisée comme agent tocolytique (pour diminuer les contractions utérines) lors de menace d'accouchement prématuré. Elle traverse rapidement la barrière placentaire, l'équilibre des concentrations maternelles et fœtales étant atteint en 5 heures [9]. L'indométacine diminue la diurèse fœtale, ce qui, cliniquement, se manifeste par un oligamnios. Une oligo-anurie fatale a parfois été observée chez des

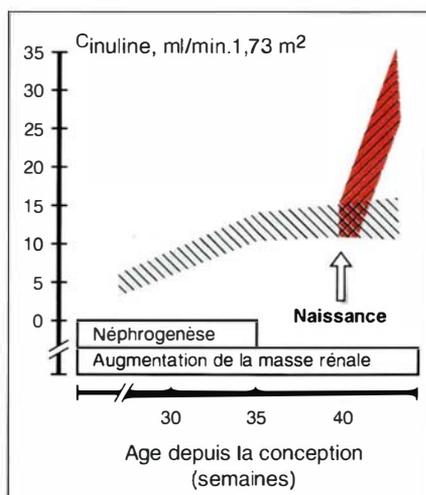


Figure 1. **Maturation de la filtration glomérulaire (C_{inuline}) au cours du dernier trimestre de la gestation.** Mesure de la clairance de l'inuline chez des nouveau-nés de différents âges gestationnels, étudiés pendant les deux premiers jours de vie. (Adapté d'après [6, 14, 21].)

nouveau-nés de mère ayant reçu de l'indométacine avant la naissance. Bien qu'elle ne soit pas toujours cliniquement évidente, l'atteinte rénale est probablement très fréquente. C'est ainsi que des estimations précises de la filtration glomérulaire, par mesure de la clairance de l'inuline, ont mis en évidence une réduction transitoire de cette fonction chez 10 nouveau-nés dont la mère avait reçu de l'indométacine pendant les deux derniers jours précédant l'accouchement [9]. Ces observations cliniques montrent l'importance des prostaglandines pour le développement du rein immature. Des données expérimentales confirment le rôle protecteur des prostaglandines pour le rein fœtal. L'indométacine et le méclofénate, un autre inhibiteur de la cyclo-oxygénase, réduisent transitoirement le débit sanguin rénal du fœtus de mouton [10]. Dans la même espèce, l'excrétion urinaire des PGE et des PGF 2α s'élève lors d'une hypoxémie fœtale, tandis que les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines bloquent la vasodilatation rénale normalement observée dans cette situation [10].

Angiotensine II

Les inhibiteurs de l'enzyme de con-

version de l'angiotensine sont des agents hypotenseurs efficaces. Leur administration à la femme enceinte hypertendue a parfois été suivie de l'apparition d'un oligamnios et de la naissance de nouveau-nés anuriques [8]. Chez ces nouveau-nés, la concentration de l'enzyme de conversion était indétectable, indiquant que l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril ou énalapril) avait traversé la barrière placentaire. Certains nouveau-nés anuriques ont survécu grâce à une dialyse péritonéale prolongée. La pathogénie de telles anuries a été clarifiée par l'observation des effets du captopril administré à des brebis ou des lapines gravides. Dans les minutes qui suivent son administration à la brebis, le captopril atteint le fœtus et diminue fortement sa pression artérielle. Sa demi-vie chez le fœtus est fortement prolongée par rapport à sa valeur chez la mère, l'effet hypotenseur persistant pendant 48 heures [11]. Chez la lapine, le captopril diminue significativement la synthèse utérine des prostaglandines et le débit sanguin placentaire, et augmente considérablement la morbidité chez les lapereaux nouveau-nés [12]. Une morbidité élevée se retrouve en clinique

humaine [13]. Ces observations confirment donc l'importance des prostaglandines et de l'angiotensine II pour le maintien de la filtration glomérulaire et de la perfusion rénale pendant la vie fœtale.

Maturation postnatale

Filtration glomérulaire et perfusion rénale

Dès la naissance, le rein prend en charge les fonctions homéostatiques assurées jusqu'alors par le placenta. Le développement de la filtration glomérulaire et de la perfusion rénale, qui s'était ralenti pendant les dernières semaines de gestation, s'accélère à nouveau dès les premières heures postnatales [14]. La filtration glomérulaire, voisine de 20 ml/min \times 1,73 m 2 chez le nouveau-né à terme, double pendant les deux premières semaines de vie [6] (figure 2) (chez un adulte dont la surface corporelle moyenne est de 1,73 m 2 , la filtration glomérulaire atteint 100 à 120 ml/min). Le développement du flux plasmatique rénal suit une évolution parallèle. Pendant cette période néonatale, la maturation fonctionnelle est donc à nouveau plus rapide que la croissance morphologique. Partant

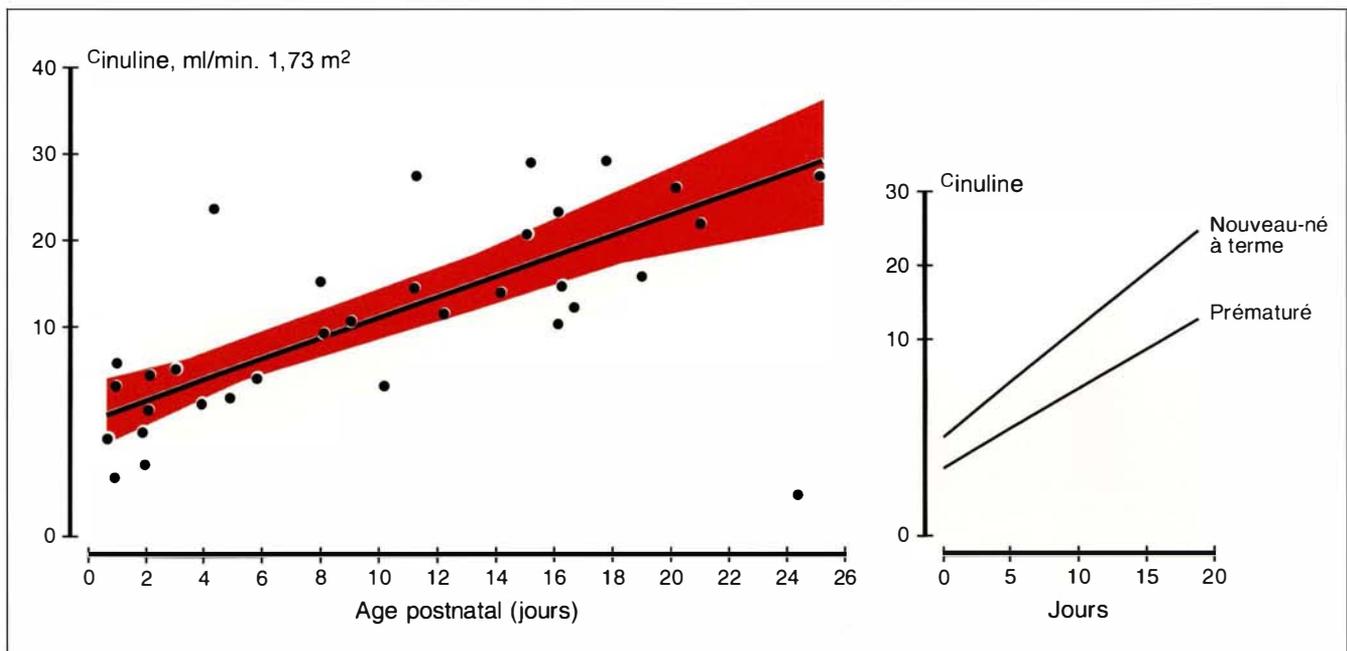


Figure 2. **Maturation de la filtration glomérulaire ($C_{inuline}$) en fonction de l'âge postnatal.** L'évolution de la filtration chez le nouveau-né à terme et chez des prématurés est schématisée dans l'encart. (Adapté d'après [6, 14, 21].)

RÉFÉRENCES

15. Gruskin AB, Edelmann CM, Yvan S. Maturational changes in renal blood flow in piglets. *Pediatr Res* 1976 ; 4 : 7-10.
16. Bailie MD. Development of the endocrine function of the kidney. *Clin Perinatol* 1992 ; 19 : 59-68.
17. Feldman H, Aubert E, Guignard JP. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 1982 ; 57 : 123-6.
18. Rudd PT, Hughes BA, Placzek MM. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983 ; 58 : 212-5.
19. Jones DP, Chesney RW. Development of tubular function. *Clin Perinatol* 1992 ; 19 : 33-57.
20. Torrado A, Guignard JP, Prod'hom LS, Gautier E. Hypoxaemia and renal function in newborns with respiratory distress syndrome (RDS). *Helv Paediatr Acta* 1974 ; 29 : 399-405.
21. Guignard JP, John EG. Renal function in the tiny premature infant. *Clin Perinatol* 1986 ; 13 : 377-401.
22. Robillard JE, Segar JL, Smith FG, Jose PA. Regulation of sodium metabolism and extracellular fluid volume during development. *Clin Perinatol* 1992 ; 19 : 15-31.
23. Sulyok E, Varga F, Gyory E, Zetterström R. Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 787-92.
24. Aperia A, Broberger O, Thodenius K, Zetterström R. Renal response to an oral sodium load in newborn full-term infants. *Acta Paediatr Scand* 1972 ; 61 : 670-6.
25. Schwartz GJ, Haycock GB, Chir B, Edelmann CM, Spitzer A. Late metabolic acidosis : a reassessment of the definition. *J Pediatr* 1979 ; 95 : 102-7.
26. Guignard JP, Torrado A, Mazouni SM, Gautier E. Renal function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1976 ; 88 : 845-50.
27. Broughton-Pipkin F, Smales ORC. A study of factors affecting blood pressure and angiotensin II in newborn infants. *J Pediatr* 1977 ; 91 : 113-9.
28. Robillard JE, Weismann DN, Ayres NA, Gomez RA, Nakamura KT. Effects of hypoxemia on renal function during maturation. In : Brodch J, Ehrich JH, eds. *Pediatric Nephrology*. Berlin : Springer-Verlag, 1984 : 51-5.

d'un niveau plus bas, la filtration glomérulaire du nouveau-né prématuré se développe de façon presque aussi rapide (figure 2). Cette maturation dépend de modifications anatomiques et hémodynamiques : croissance glomérulaire, élévation de la pression artérielle, diminution de la résistance vasculaire rénale [15], augmentation de la surface de filtration et de la perméabilité capillaire. Elle est aussi associée à des changements importants de la concentration d'hormones vaso-actives : diminution de l'angiotensine II, des prostaglandines, du facteur natriurétique auriculaire et de l'endothéline [16].

Sur le plan clinique, la maturation de la filtration glomérulaire se traduit par des modifications de la créatininémie. A la naissance, le nouveau-né présente des valeurs élevées de créatinine plasmatique qui reflètent la concentration maternelle de ce produit. La créatinine plasmatique du nouveau-né à terme diminue rapidement et se stabilise dès le 5^e jour de vie à une valeur voisine de 35 $\mu\text{mol/l}$ (figure 3) [17]. La filtration glomérulaire du grand prématuré étant beaucoup plus basse, de l'ordre de 10 ml/min \times 1,73 m² pour un nouveau-né de 28 semaines de gestation, le temps nécessaire pour excréter l'excès de créatinine maternelle sera plus long, et peut atteindre un mois [18].

Régulations homéostatiques

Les fonctions tubulaires, pas plus que la filtration glomérulaire, ne sont indispensables à la survie fœtale. Leur développement, commencé dès l'apparition du métanéphros, se poursuit au cours des premières semaines postnatales [19].

• Équilibre hydrique

Le pouvoir de dilution est d'emblée efficace. Le nouveau-né prématuré ou à terme peut, comme l'adulte, diminuer son osmolalité urinaire à des valeurs de 40 mosm/kg H₂O [20]. Sa réponse à une surcharge aqueuse est cependant quantitativement limitée, en raison de son faible débit de filtration glomérulaire. La formation d'eau libre nécessite en effet qu'une quantité significative de chlorure de sodium atteigne le site distal de dilution.

Le pouvoir de concentration du nouveau-né est en revanche déficient par rapport aux performances de l'adulte. L'osmolalité urinaire maximale atteinte par le nouveau-né à terme ne s'élève, après déshydratation prolongée (72 h), qu'à des valeurs d'environ 680 mosm/kg H₂O, contre 1 400 chez l'adulte. Le pouvoir de concentration urinaire est encore plus faible chez le prématuré. Ce défaut de concentration n'est pas dû à un manque de vasopressine endogène. Il a probablement plusieurs causes : (a) le développement incomplet de l'anse de Henlé ; (b) un faible gradient osmotique corticomédullaire, la quantité d'urée disponible pour stockage dans la médullaire rénale étant

* GLOSSAIRE *

Anurie : tarissement de l'excrétion urinaire.

Filtration glomérulaire : passage d'un ultrafiltrat de plasma sanguin au travers de la paroi des capillaires des glomérules rénaux. L'urine définitive sera obtenue après passage dans les tubules rénaux.

Fraction de filtration : la fraction de filtration est le rapport entre le débit de filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal : $FF = DFG/FPR$.

Inuline : la clairance de l'inuline est une mesure du débit de filtration glomérulaire.

ADH : hormone antidiurétique.

Néphrogenèse : maturation des néphrons.

limitée chez le nouveau-né en fort état d'anabolisme ; (c) une immaturité des systèmes de transport du chlorure de sodium dans l'anse ascendante de Henlé, qui rend aussi compte du faible gradient de concentration corticomédullaire ; (d) une immaturité relative du système hormone antidiurétique (ADH)-adénylate-cyclase qui limite la quantité d'eau libre qui peut être réabsorbée ; (e) une interférence des fortes concentrations de prostaglandines endogènes qui, notamment, freinent l'activation de l'AMP cyclique par l'ADH [21].

En raison de son faible pouvoir de concentration, le nouveau-né, et plus encore le nouveau-né prématuré, a besoin d'un volume plus important d'eau pour excréter sa charge osmotique quotidienne. Le volume urinaire minimal (et donc l'apport liquidien minimal pour compenser les pertes urinaires) est fonction du pouvoir maximal de concentration urinaire. Si l'osmolalité maximale d'un nouveau-né prématuré est de 400 mosm/kg H₂O, et la charge osmotique à excréter de 15 mosm/kg/24 h, un nouveau-né de 1 000 g aura besoin d'un volume urinaire minimal de 37,5 ml/24 h, c'est-à-dire 1,5 ml/kg/h. Si la diurèse est inférieure à ce volume, le nouveau-né entre dans un état d'insuffisance prérénale, avec accumulation de déchets azotés. Lorsque le pouvoir de concentration se développe, le volume urinaire minimal définissant l'oligurie s'élève. Pour excréter une même charge osmotique de 15 mosm/kg/24 h, un nourrisson dont le pouvoir de concentration maximal serait de 850 mosm/kg H₂O n'aurait plus besoin que de 17,6 ml/24 h, ce qui correspond à une diurèse minimale de 0,7 ml/kg/h.

• Équilibre sodé

Le rein joue un rôle primordial dans la régulation de la balance sodée, et donc dans le maintien de l'osmolalité du volume du liquide extracellulaire ; son excrétion doit être soigneusement contrôlée au niveau rénal [22]. Il existe, chez le nouveau-né comme chez l'adulte, un équilibre remarquable entre la filtration et la réabsorption du sodium. Cet équilibre est réglé par plusieurs systèmes hormonaux : système rénine-angiotensine-aldostérone, prostaglandines, facteur natriurétique auriculaire, catécholamines, cortisol [22]. Bien que les mécanismes de régulation de l'excrétion sodée soient présents, leur efficacité n'est pas identique à ce qu'elle est chez l'adulte. Le bilan sodé est souvent négatif, le nouveau-né de petit poids perdant une quantité inappropriée de sel, avec hyponatrémie tardive consécutive. Une diminution de la réabsorption proximale et distale de sodium, malgré les fortes concentrations d'aldostérone [23], est responsable de cet état. Une résistance partielle à l'aldostérone a été suggé-

rée. La réponse du nouveau-né à terme face à une surcharge saline est également moins efficace qu'elle ne l'est chez l'adulte [24]. Chez ce dernier, la réponse natriurétique à la surcharge saline s'effectue essentiellement par une inhibition du transport proximal de sodium. Cette inhibition survient aussi chez le nouveau-né, mais elle est en partie masquée par une réabsorption active de sodium dans le tubule distal, sous l'effet probable de grandes concentrations d'aldostérone circulante. D'autres facteurs, comme le faible débit de filtration glomérulaire, jouent aussi un rôle dans la difficulté qu'a le nouveau-né à éliminer une surcharge sodée.

• Équilibre acido-basique

La régulation de l'équilibre acido-basique est relativement efficace chez le nouveau-né. Ce dernier excrète, dès les premiers jours de vie, les acides fixes produits par l'oxydation des substrats métaboliques et réabsorbe les bicarbonates filtrés. Il est capable d'abaisser le pH urinaire lors d'une acidose métabolique [20], les valeurs minimales de pH étant atteintes dès la 2^e semaine de vie. En raison d'un seuil d'excrétion urinaire abaissé, le rein du nouveau-né à terme maintient la concentration plasmatique des bicarbonates à des valeurs de

20-22 mmol/l, et celui du nouveau-né prématuré à des valeurs voisines de 18-20 mmol/l [25]. Cet abaissement du seuil des bicarbonates ne semble pas dû à un défaut de sécrétion des protons ou à une diminution de l'activité de l'anhydrase carbonique. Il est plus probable que la grande hétérogénéité dans l'état de maturation des néphrons présente à ce stade de vie ou que l'expansion relative du volume extracellulaire soit responsable de l'abaissement du seuil d'excrétion des bicarbonates. Lors d'une surcharge acide exogène, l'excrétion d'ammonium reste inférieure à ce qu'elle est chez l'adulte. Cependant, si le nouveau-né reçoit une alimentation riche en phosphates (lait de vache), le déficit est compensé par une élévation de l'élimination de protons sous forme d'acidité titrable. Le pouvoir d'excrétion acide du prématuré est inférieur à celui du nouveau-né à terme. La différence disparaît cependant en trois semaines [14]. Du point de vue pratique, le pouvoir d'acidification du nouveau-né peut donc être considéré comme normal.

Dans l'ensemble, le rein du nouveau-né est adapté aux besoins physiologiques. De nombreuses situations endogènes ou iatrogènes, de même que des agressions pharmacologiques, peuvent toutefois gravement menacer cette fonction rénale encore immature. Nous décrivons ci-dessous quelques-unes de ces situations.

Pathologie rénale néonatale

Syndrome de détresse respiratoire (SDR)

L'hypoxémie sévère qui est parfois associée au SDR peut avoir des conséquences rénales graves : diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire, dysfonction tubulaire [20, 26]. L'hypotension, l'hypovolémie, l'acidose respiratoire et l'acidose métabolique qui accompagnent fréquemment le SDR participent certainement à la pathogénie de ces troubles fonctionnels rénaux.

L'un des signes précoces de l'hypoxémie secondaire au SDR est une diminution du débit urinaire qui peut aller jusqu'à l'oligo-anurie [20]. L'osmolalité urinaire s'élève au-dessus de l'osmolalité plasmatique,

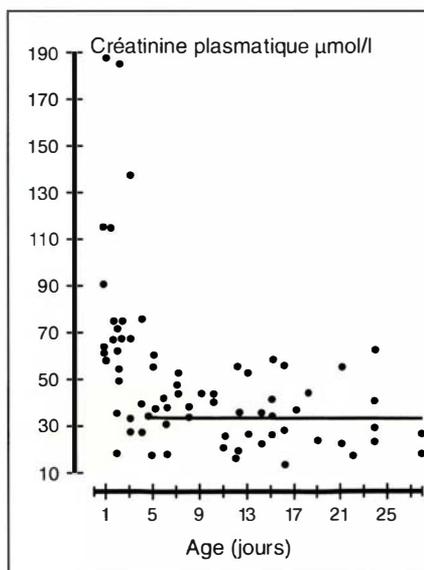


Figure 3. **Évolution de la créatinine plasmatique au cours des premières semaines postnatales.** (Adapté d'après [17].)

RÉFÉRENCES

29. Robillard JE, Weitzmann RE, Burmeister L, Smith FG Jr. Developmental aspects of the renal response to hypoxemia in the lamb fetus. *Circ Res* 1981 ; 48 : 128-38.
30. Gouyon JB, Guignard JP. Adenosine in the immature kidney. *Dev Pharmacol Ther* 1989 ; 13 : 113-9.
31. Guignard JP, Gouyon JB, John EG. Vasoactive factors in the immature kidney. *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 443-6.
32. Gouyon JB, Guignard JP. Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits. *Kidney Int* 1988 ; 33 : 1078-83.
33. Gouyon JB, Arnaud M, Guignard JP. Renal effects of low-dose aminophylline and enprofylline in newborn rabbits. *Life Sci* 1988 ; 42 : 1271-8.
34. Huet F, Grigoras O, Gouyon JB, Guignard JP. Prevention of the hypoxemia-induced renal insufficiency by the angiotensin converting enzyme inhibitor perindoprilat. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 799-800.
35. Kon V, Badr KF. Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 11-2.
36. Semama D, Thonney M, Gouyon JB, Guignard JP. Effects of endothelin on renal function in newborn rabbits. *Pediatr Res* 1993 (sous presse).
37. Ellison RC, Peckham CJ, Lang P, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983 ; 71 : 364-72.
38. Rascher W, Seyberth HW. Atrial natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1165-7.
39. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 530-3.
40. Guignard JP, Guignard JB, Gouyon JB. Body fluid homeostasis in the newborn infant with congestive heart failure : effects of diuretics. *Clin Perinatol* 1988 ; 15 : 447-66.
41. Goetzman BV, Sunshine P, Johnson JD, et al. Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm : response to tolazoline. *J Pediatr* 1976 ; 89 : 617-21.
42. Naujoks S, Guignard JP. Renal effects of tolazoline in rabbits. *Lancet* 1979 ; 11 : 1075-6.

indiquant une perturbation du mécanisme de dilution urinaire. L'oligurie, associée à une diminution de la filtration glomérulaire et de la perfusion rénale, est fréquemment aggravée par la présence d'une sécrétion inappropriée de vasopressine [21, 26]. La perturbation du mécanisme de dilution est associée à d'autres dysfonctions tubulaires : perturbation du mécanisme d'acidification urinaire [20], pertes inappropriées de sodium et de bicarbonates, protéinurie tubulaire significative.

La pathogénie des troubles rénaux induits par l'hypoxémie n'est pas encore totalement définie. L'autopsie de nouveau-nés décédés de détresse respiratoire ne montre pas de lésions rénales significatives, si ce n'est chez les nouveau-nés asphyxiés, qui présentent parfois une nécrose cortico-médullaire. L'insuffisance rénale est plutôt d'origine pré-rénale, différents systèmes hormonaux et agents vasoconstricteurs étant libérés par le stress hypoxémique. Une stimulation du système rénine-angiotensine a, par exemple, été démontrée chez des nouveau-nés humains présentant une détresse respiratoire, aussi bien que chez des animaux nouveau-nés hypoxiques [27, 28]. Chez le fœtus d'agneau, l'hypoxie augmente la libération de catécholamines et de vasopressine [29].

D'autres médiateurs de l'insuffisance rénale hypoxémique ont été mis en évidence récemment. C'est ainsi que l'adénosine intrarénale [30], qui participe au contrôle de la filtration glomérulaire dans des conditions normales, peut gravement perturber cette fonction lorsqu'elle est hyperactivée. Lorsqu'elle agit seule, l'adénosine est un vaso-dilatateur de l'artéiole post-glomérulaire. Elle diminue donc le gradient de pression transglomérulaire, avec pour conséquence une baisse de la filtration glomérulaire [31] et de la fraction de filtration. Quand elle agit en présence de taux élevés d'angiotensine II, l'adénosine produit aussi une vaso-constriction de l'artéiole pré-glomérulaire. Ce qui a pour conséquence de diminuer davantage encore la filtration glomérulaire, et d'élever la résistance vasculaire rénale. Ce sont bien là les modifications entraînées par l'hypoxémie.

Ce rôle de l'adénosine intrarénale a été vérifié dans des expériences chez le lapin nouveau-né ventilé artificiellement de façon à induire un état d'hypoxémie aiguë. Dans ce modèle, le stress hypoxémique diminue rapidement la filtration glomérulaire et la fraction de filtration, et augmente la résistance vasculaire rénale [32]. L'administration préalable d'un antagoniste de l'adénosine, la théophylline, permet de prévenir l'augmentation de la résistance vasculaire rénale et la diminution de la filtration glomérulaire [32]. Cette prévention n'est pas observée lorsque de l'enprofylline (3-propyl-xanthine), une autre xanthine qui n'est pas un antagoniste de l'adénosine, est utilisée [33]. L'effet bénéfique de la théophylline confirme l'hypothèse que l'adénosine intrarénale est l'un des médiateurs de l'insuffisance rénale hypoxémique. L'angiotensine II participe à la pathogénie de cette vaso-constriction hypoxémique. En effet, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion permet, elle aussi, d'atténuer les effets délétères de l'hypoxémie [34]. L'activation de ces deux agents, adénosine et angiotensine II,

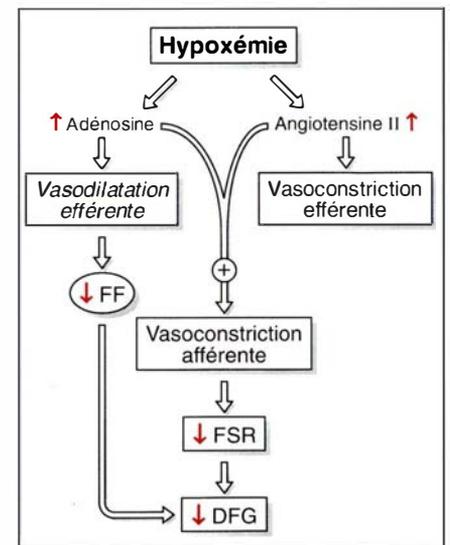


Figure 4. **Pathophysiologie rénale de l'hypoxémie.** L'activation de deux systèmes vaso-actifs, l'angiotensine II et l'adénosine, est responsable d'une hypoperfusion rénale et d'une diminution de la filtration glomérulaire. FF : fraction de filtration ; FSR : flux sanguin rénal ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

paraît donc expliquer, en grande partie du moins, les phénomènes hémodynamiques déclenchés par l'hypoxémie (figure 4).

Plus récemment, une libération locale d'endothéline sous l'effet de l'hypoxie a été mise en évidence [35]. L'endothéline, le plus puissant vasoconstricteur connu, paraît donc aussi intervenir dans la vasoconstriction hypoxémique. Une prévention partielle de cette vasoconstriction est obtenue par administration d'anticorps anti-endothéline [36].

La pathogénie de la vasoconstriction hypoxémique est complexe. Elle fait intervenir de nombreux agents vasoactifs physiologiques dont l'exacerbation conduit à une hypoperfusion rénale parfois sévère. L'utilisation d'antagonistes de ces agents permettra certainement de prévenir un jour les conséquences néfastes de l'hypoxémie.

Persistance du canal artériel

La persistance du canal artériel s'observe chez 20 % des nouveau-nés prématurés [37]. Dans la moitié de ces cas, le shunt gauche-droit est symptomatique, et produit une dilatation ventriculaire gauche, une hypertension auriculaire gauche et un œdème pulmonaire. Une hypoxie en résulte ; en exacerbant la vasoconstriction pulmonaire, elle favorise à son tour l'apparition d'une insuffisance cardiaque droite [38].

La fermeture du canal artériel peut s'obtenir en inhibant la synthèse des prostaglandines [39]. L'indométacine, inhibiteur de la cyclo-oxygénase, est l'agent le plus fréquemment utilisé. Elle induit parfois des perturbations graves de la fonction rénale : diminution de 30 à 40 % de la filtration glomérulaire, diminution plus importante encore de l'excrétion d'eau libre avec hyponatrémie consécutive et, de façon plus variable, diminution de l'excrétion électrolytique [40]. Ces anomalies fonctionnelles sont transitoires, et durent habituellement de 2 à 6 jours. L'expérimentation animale a confirmé le rôle important des prostaglandines lors de stress hypoxique rénal. Par leur pouvoir vasodilatateur de l'artériole afférente, les prostaglandines améliorent la perfusion rénale et la perfusion glomérulaire. Cet effet bénéfique disparaît

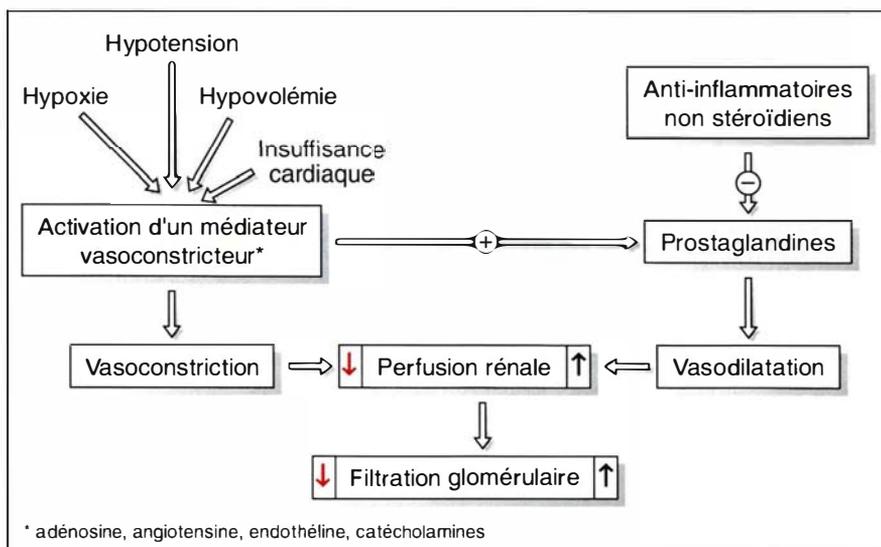


Figure 5. **Effet protecteur des prostaglandines lors de stress vasoconstricteur.** L'administration d'indométacine inhibe l'effet protecteur des prostaglandines endogènes. (Adapté d'après [31].)

lors d'administration d'indométacine (figure 5). En raison de son effet délétère sur la filtration glomérulaire, l'indométacine prolonge la demi-vie des médicaments éliminés par filtration, tels que la digoxine, la vancomycine et les amino-glucosides [40] (Tableau I). Il est donc nécessaire, chez des patients recevant de l'indométacine, d'adapter les dosages de ces médicaments en fonction de la diminution de la filtration glomérulaire, si l'on veut éviter des effets toxiques intempestifs.

Hypertension pulmonaire néonatale

La persistance d'une circulation de type fœtal s'observe parfois chez le nouveau-né dans les premières heures après la naissance. Elle se manifeste par une cyanose, une tachypnée et un souffle systolique reflétant un état d'hypertension pulmonaire. Elle se caractérise par un shunt gauche-droit par le foramen ovale et le *ductus arteriosus*, entraînant une hypoxémie grave. Le chlorhydrate de tolazoline est parfois utilisé dans cette situation, car il entraîne une vasodilatation pulmonaire et améliore les conditions d'oxygénation [41]. Cet α -bloquant présente aussi des propriétés *histamine-like* et un effet relaxant direct sur le muscle lisse. Il augmente

Tableau I	
MÉDICAMENTS ÉLIMINÉS PRINCIPALEMENT PAR VOIE RÉNALE	
1. Par filtration glomérulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglycosides gentamicine amikacine tobramycine nétilmycine kanamycine • Vancomycine • Digoxine
2. Par sécrétion tubulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Acides organiques pénicilline céphalosporines furosémide thiazides • Bases organiques procainamide triamtérène

le débit cardiaque par stimulation sympathicomimétique. Des observations cliniques ont décrit la survenue d'états oligo-anuriques chez des nouveau-nés traités par la tolazoline. Chez le lapin anesthésié, la tolazoline augmente la résistance vasculaire rénale [42] et diminue fortement la

perfusion rénale et la filtration glomérulaire. Ce produit, qui conserve des propriétés α -agonistes, doit donc être administré avec la plus grande prudence, afin qu'un bénéfice respiratoire ne soit pas obtenu aux dépens d'une vasoconstriction rénale.

Particularités pharmacologiques du rein immature

La plupart des médicaments ou leurs métabolites sont éliminés par voie rénale. Cette élimination s'effectue par filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaires (*Tableau I, p. 295*). La filtration glomérulaire d'un médicament varie selon son degré de liaison aux protéines. Elle diminue lorsque le degré de liaison augmente. La réabsorption des médicaments filtrés s'effectue par diffusion passive ou transport actif. La diffusion passive est le transport le plus répandu. Il dépend du degré d'ionisation du produit, du pH urinaire et de la diurèse. En plus d'être filtrés, certains médicaments sont sécrétés par les cellules tubulaires. Cette sécrétion résulte d'un transport actif. Deux systèmes sécrétoires distincts transportent les acides et les bases organiques.

Chez le nouveau-né, l'élimination des médicaments excrétés principalement par filtration glomérulaire est relativement inefficace. Ces médicaments comprennent entre autres les aminoglycosides (gentamicine, amikacine, tobramycine, nétilmycine, kanamycine), la vancomycine et la digoxine. Le faible débit de filtration glomérulaire présent chez le nouveau-né rend nécessaire une réduction de la posologie de ces médicaments. Les doses administrées à un grand prématuré doivent être plus faibles encore, ou les intervalles d'administration plus grands. La filtration glomérulaire augmentant rapidement au cours des premières semaines de vie, la posologie des médicaments éliminés par voie rénale doit être adaptée en conséquence [21].

Paradoxalement, la posologie de certains médicaments, comme les thiazides, doit être élevée en raison du faible débit de la filtration glomérulaire. Ces agents ont en effet besoin, pour être efficaces, qu'une quantité

suffisante du médicament atteigne le site distal du néphron où s'exerce leur action.

Les médicaments éliminés par sécrétion tubulaire comprennent les acides organiques (pénicilline, céphalosporine, furosémide, thiazides) et les bases organiques (procaïnamide, triamterène). En raison de l'immaturité des processus de sécrétion tubulaire, ces médicaments ont également une demi-vie prolongée chez le nouveau-né. La pénicilline en est un exemple. L'élimination rénale de la pénicilline peut être stimulée par le substrat. Lors d'administration chronique, sa clairance peut doubler, nécessitant une adaptation des doses. Le phénomène de stimulation de son propre transport par la pénicilline ne semble intervenir qu'au stade d'immaturité tubulaire.

Une élimination ralentie est aussi probablement responsable de la longue durée d'action de nombreux médicaments tels que l'indométacine, l'acide salicylique, le paracétamol ou les sulfamides. Le dosage de tous ces médicaments doit par conséquent être diminué chez le nouveau-né si l'on veut éviter des effets toxiques. Chez le nouveau-né à risque, de nombreux médicaments vaso-actifs peuvent altérer la filtration glomérulaire : indométacine, tolazoline, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, produits de contraste radiologique [8]. Une adaptation de la posologie des autres médicaments administrés simultanément est donc nécessaire. Lorsqu'elle est possible, la détermination de la concentration des médicaments doit être obtenue.

De façon surprenante, les aminoglycosides, fortement néphrotoxiques chez l'adulte, semblent relativement bien tolérés par le nouveau-né prématuré. Il est possible que l'immaturité des néphrons superficiels, en particulier la croissance inachevée de certains segments tubulaires chez le grand prématuré, protège ce dernier contre les effets toxiques des aminoglycosides. En effet, la toxicité de ces agents passe par une accumulation au niveau du parenchyme rénal. Bien que relativement inoffensifs en apparence, les aminoglycosides devraient cependant être utilisés avec prudence. Il est en effet possible que leur apparence innocuité soit, en partie, due à

l'imprécision des méthodes de détermination de la filtration glomérulaire utilisées chez le nouveau-né ■

Summary

The immature kidney

In humans, urine formation starts with the metanephros at the 10th week of gestation. Nephrogenesis progresses during gestation and is achieved around the 35th week. Clamping of the cord is the signal for a striking increase in renal function which reaches mature levels at the end of the first year of life. The integrity of several hormonal systems (the renin-angiotensin system, the prostaglandins) is mandatory for kidney growth and the development of renal function. The mechanisms underlying renal homeostasis are fragile and can easily be disturbed during respiratory and cardiovascular distress, or be affected by the administration of vasoactive agents. Thus, perinatal asphyxia or hypoxemia, as seen in respiratory distress syndrome or neonatal pulmonary hypertension induces intense renal vasoconstriction, with consequent oligoanuria. Congestive heart failure also results in renal hypoperfusion and sodium retention. Vasoactive agents and diuretics (indomethacin, tolazoline, furosemide) used to treat these conditions can result in renal vasoconstriction, renal hypoperfusion and failure. The pathogenesis and pathophysiology of neonatal renal disturbances being now better defined, a rational approach to the treatment of renal functional abnormalities during the neonatal period is possible.

TIRÉS A PART

J.-P. Guignard.