

LA NATRIURÈSE

Bernard Vigué

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin. Bicêtre.

*« Les gens d'esprit se font des routes particulières, ils ont des chemins cachés. Ils marchent là où personne n'a encore été. Le monde est nouveau »
Montesquieu, Pensées.*

INTRODUCTION ET AVERTISSEMENT

Ce texte cherche à être un document pédagogique, mélange d'informations et de réflexions. Le sujet ouvre tellement d'horizons différents qu'il n'est pas question d'être exhaustif. Il se veut surtout un document ouvrant sur la bibliographie qui est riche et passionnante. Nous sommes au cœur d'une physiologie complexe mais aussi des problèmes quotidiens que nous rencontrons en anesthésie comme en réanimation. Nous sommes, d'une certaine façon, au centre de ce qui rend notre métier si attirant, le « cœur de la vie » : l'eau et le sel, il ne manque plus que l'alimentation et des globules rouges pour compléter le tableau et vous allez voir qu'on en parle, justement ! Je vous souhaite un bon voyage.

1. CHEZ L'HOMME « ACTIF »

Nous sommes faits de 60 % d'eau soit 42 litres d'eau pour 70 kg. Cette eau se répartit en eau extra-cellulaire (40 % - 17 l) et eau intracellulaire (60 % - 25 l). L'eau extra-cellulaire se divise à son tour en 2 parties inégales : le sang (5 l, divisé en volume plasmatique - 55 %- et volume globulaire -45 %-) et l'interstitium (12 l) (Figure 1).

La répartition de l'eau dans l'organisme se fait avec la force de l'osmolarité. Les mouvements d'eau dans les compartiments intra et extra-cellulaires sont régis par la force osmotique présente dans chaque compartiment. A l'équilibre, ces forces s'égalisent. Elles dépendent de l'ensemble des molécules présentes, avec égalité entre grosses et petites molécules. Le potassium (K^+) est le cation majoritaire en intracellulaire ; le sodium (Na^+) est le cation majoritaire du secteur extra-cellulaire ; le chlore (Cl^-) est l'anion présent dans les deux secteurs. La règle

de l'électro-neutralité signifie qu'il existe un anion pour chaque cation. Le Na^+ plasmatique, facilement mesurable et très présent, est donc, souvent, un reflet de l'osmolarité extra-cellulaire et donc intracellulaire aussi (très grossièrement, osmolarité = $2 \times \text{Na}^+$). L'hypernatrémie est donc toujours une hyperosmolarité. Par contre, l'hyponatrémie n'est pas toujours synonyme d'hyposmolarité si une autre osmole est présente à une concentration significative dans le secteur extra-cellulaire: alcool, mannitol, hyperglycémie. La natrémie peut alors être basse mais l'osmolarité plasmatique élevée. La mesure directe de l'osmolarité plasmatique est alors utile au diagnostic (intoxications alcool, éthylène glycol (antigel)).

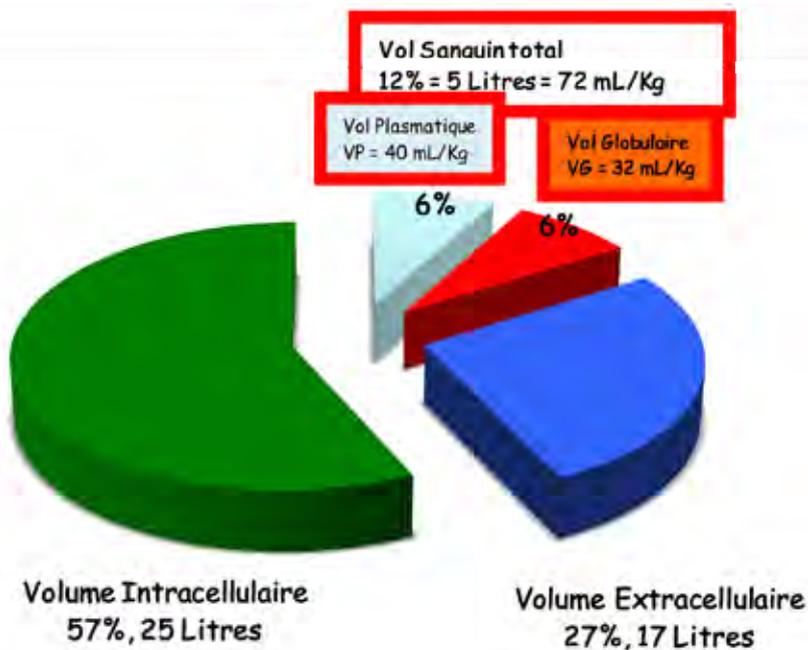


Figure 1 : description des différents compartiments d'eau chez un homme de 70 Kg contenant 42 l d'eau (60 %).

Le contrôle de la natrémie (et de la chlorémie) est donc fondamental à l'équilibre et au contrôle de la répartition de l'eau dans l'organisme. La natriurèse est l'un des éléments clés du contrôle de l'osmolarité comme de la volémie [1, 2], c'est aussi un élément sur lequel nous tentons souvent d'agir (apports de sel ou diurétiques). Comprendre les déterminants de la natriurèse est donc utile et important. Cependant, la natriurèse est le résultat de multiples équilibres: pression artérielle, équilibres hormonaux (vasopressine, Angiotensine II, NO, etc...) [3], mais aussi état du gradient de concentration tubulaire en lien avec l'urée produit du catabolisme, il est donc difficile de contrôler précisément sa valeur ou de prévoir ses modifications face à une thérapeutique. Il apparaît, néanmoins, que mieux comprendre les phénomènes régissant à ses modifications peut-être très utile dans la pratique quotidienne.

La diurèse et la natriurèse sont les éléments principaux de la sortie d'eau et de sel de l'organisme, l'expansion volémique est la principale cause des apports. Le but premier de ces expansions volémiques recommandées est d'augmenter le débit cardiaque du patient par l'augmentation du retour veineux provoquée par augmentation du volume plasmatique du patient ($VP = 40 \text{ ml.kg}^{-1}$). Deux problèmes découlent de ces expansions volémiques: il n'est pas démontré que dans les situations pathologiques où nous « remplissons » les patients, la répartition des volumes dans le temps se fait dans l'organisme en fonction des règles établies chez l'homme sain. L'expansion volémique n'est pas toujours efficace et le sel et l'eau perfusés peuvent quitter le secteur vasculaire, être stockés en extravasculaire (interstitium provoquant des œdèmes, voire même intracellulaire), laissant le secteur vasculaire tout aussi vide qu'avant le traitement. Dans ces conditions, l'augmentation du débit cardiaque est brève, 10 minutes en moyenne [4]. Deuxièmement, il existe aussi dans le secteur vasculaire, 32 ml. kg^{-1} de volume de globules rouges que seule la transfusion de concentrés globulaires permet d'augmenter. Attention, la concentration d'hémoglobine est rapportée à 100 ml de sang. Cette valeur dépend donc autant du volume plasmatique (hémodilution ou hémococoncentration) que du volume globulaire (anémie ou polyglobulie). Le volume globulaire est important pour l'apport d'oxygène aux tissus (mais cet apport dépend aussi du débit cardiaque), mais surtout les globules rouges participent au contrôle actif de la perméabilité des vaisseaux [5-7].

Quelques rappels avant de continuer :

- Le calcul approché de l'osmolarité plasmatique est de $2 (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Urée} + \text{Glycémie}$, mais il est impossible d'approcher l'osmolarité urinaire car il existe aussi des cations in-dosés (NH_4^+). De ce fait il n'existe plus de formule pour estimer osmolarité urinaire [8]. L'osmolarité mesurée par Δ cryoscopique est une mesure fiable où le risque d'erreur est faible (± 3 soit 1 % pour le plasma). Demander une mesure de l'osmolarité urinaire (et une osmolarité plasmatique mesurée) permet de comprendre la situation et d'adapter les traitements chez des patients complexes (hyponatrémie dangereuse, hypernatrémie à contrôler, patients en hypertension intracrânienne).
- Le débit sanguin rénal est élevé, mais il concerne surtout la corticale. Les reins reçoivent 20 % du débit cardiaque mais la médullaire ne reçoit que 10 % du débit rénal [9]. Ce bas débit local rend les médullaires fragiles et sensibles à l'hypoxie (les tubulopathies) mais permet d'organiser et de préserver le gradient de concentration au centre des phénomènes si important de concentration des urines (de 150 à 1 200 milliosmoles). La concentration des urines et la natriurèse sont dépendantes du gradient de concentration médullaire surtout provoqué localement par l'urée [10-12].
- La soif est un signe clinique subjectif fréquent en réanimation. C'est une souffrance qu'il est nécessaire de diagnostiquer et de traiter, mais c'est aussi, d'une certaine façon, un signe positif d'une réponse fonctionnelle face à un problème donné (déshydratation ou bouche sèche). La soif est commandée aussi bien par une déshydratation intracellulaire (osmolarité plasmatique augmentée) avec augmentation de l'ADH (ou vasopressine) que par une

déshydratation extra-cellulaire, par le biais de la vasopressine (ou ADH) et du système rénine-angiotensine [13].

- L'équilibre, à l'intérieur du secteur extra-cellulaire, entre secteur vasculaire et interstitium est très important à considérer pour discuter des mouvements d'eau et de sel dans l'organisme ainsi que des mécanismes d'apparition des œdèmes. Si la pression hydrostatique est la force qui pousse les solutés hors du secteur vasculaire, le rôle de la pression oncotique, et donc l'équilibre de Starling, est remis en cause, non dans la capacité de retenir des liquides dans les vaisseaux mais dans la capacité de récupérer ceux passés dans l'interstitium [14]. Il semble que le retour des liquides de l'interstitium vers la circulation sanguine, estimés jusqu'à 8 litres par jour, passe par la circulation lymphatique que nous négligeons jusqu'à présent dans nos raisonnements et nos recherches. Son rôle physiopathologique dans l'apparition des œdèmes et dans le contrôle de l'inflammation est l'objet de travaux qui nous permettra de mieux comprendre ce qui se passe et donc, peut-être, de pouvoir mesurer le phénomène, y réfléchir et intervenir [14].

2. CHEZ L'HOMME ALITÉ OU AU REPOS

Nos patients, quelle que soit leur pathologie, sont alités et immobiles pour un temps long (anesthésie lourde et évidemment séjour en réanimation). L'alitement prolongé a des conséquences importantes dans la physiologie des compartiments hydriques du corps humain [15, 16].

Les conséquences cardio-vasculaires et musculaires d'un alitement prolongé bénéficient d'une illustration médiatique avec les professionnels entraînés que sont les cosmonautes de retour sur terre. La fonte musculaire et l'impossibilité d'adaptation cardio-vasculaire les obligent à se déplacer en fauteuil roulant à leur retour, et ce malgré un entraînement dans une « salle de sport » aménagée dans l'espace. L'entraînement pendant le vol est préventif des effets physiologiques liés à l'apesanteur. Le même entraînement prévient aussi les effets constatés pendant l'alitement prolongé (70 jours) de ces mêmes sportifs [17]. Notons que dans les deux situations (espace et alitement), la prévention limite les effets mais ne suffit pas à garder intègre les fonctions cardiovasculaire et musculaire de ces jeunes hommes surentraînés. Evidemment, nos patients sont rarement des athlètes (moins de muscles, moins à perdre) mais, de la même manière que les cosmonautes, les conséquences de l'alitement prolongé sont aussi une baisse du pool sodé et de la volémie, une moins bonne adaptation cardio-vasculaire, une fonte musculaire et une baisse de la densité osseuse (risque de fractures). Tout ceci tend à démontrer que la mise en place de programmes de rééducation, adaptés au patient, dès que possible en réanimation, est un facteur important de correction des perturbations physiologiques et de chance de récupération pour l'avenir.

Un effet de la fonte musculaire est l'augmentation importante de la production d'urée [18]. Cette augmentation de production d'urée se traduit surtout par une augmentation de l'urée urinaire qui peut gêner la natriurèse et le contrôle de la natrémie (cf. chapitre « Natriurèse et catabolisme »). De son

côté, l'anesthésie (halogéné) provoque des modifications propres entraînant rétention d'eau et de sel, baisse de la pression artérielle et augmentation de la rénine et de l'angiotensine [1, 19].

3. EN RÉANIMATION OU AU BLOC, EN SITUATION PATHOLOGIQUE

Suivre la diurèse quotidienne est le minimum requis pour pouvoir mesurer le bilan d'eau du jour et se rendre compte de l'accumulation possible en litres (Entrées-Sorties) d'un bilan positif sur un patient donné. De fait, l'eau suit le sel. Il est démontré que l'accumulation de sel et d'eau, > 3 l en peropératoire de chirurgie digestive lourde, est corrélée avec la mortalité et la morbidité des patients [20-21]. La surcharge hydro-sodée dépend donc de la disposition à accumuler le sel qu'ont les tissus inflammatoires. La bonne corrélation, pour toutes les pathologies étudiées, entre le sel et l'eau en excès montre bien que c'est un équivalent « sérum physiologique » qui s'accumule et que c'est le sel qui entraîne l'eau à s'accumuler (Figure 2). Par ailleurs, cette rétention de sel est significativement liée au niveau d'inflammation (proADM) et à l'atteinte des organes (Score SOFA) [22].

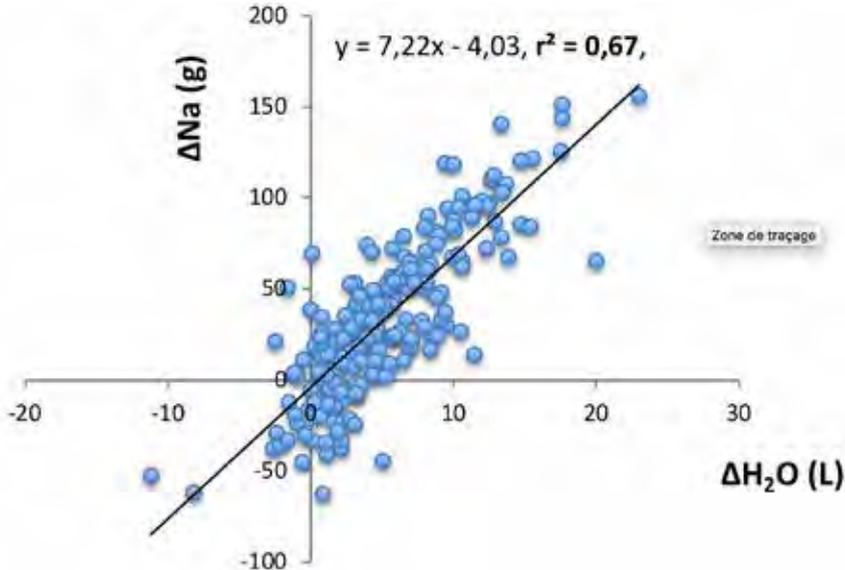


Figure 2 : relation des bilans cumulés en eau (en litres) et en Na^+ (en grammes) de 67 patients graves hospitalisés en réanimation. La relation étroite et significative entre le sel cumulé et l'eau cumulée confirme que la rétention d'un malade grave de réanimation est d'abord une rétention de sel et que l'eau « suit le sel » [22].

Dans la conduite d'une réanimation, il nous faut distinguer deux périodes distinctes : la période du choc ou aiguë (24-48 h) où le contrôle hémodynamique et le niveau important de l'inflammation font qu'il est difficile de contrôler étroitement le bilan entrées-sorties [23]. La deuxième période est la période « après l'orage » où la conduite de la réanimation joue un rôle important dans l'accumulation progressive d'un bilan positif (Figures 3 et 4).

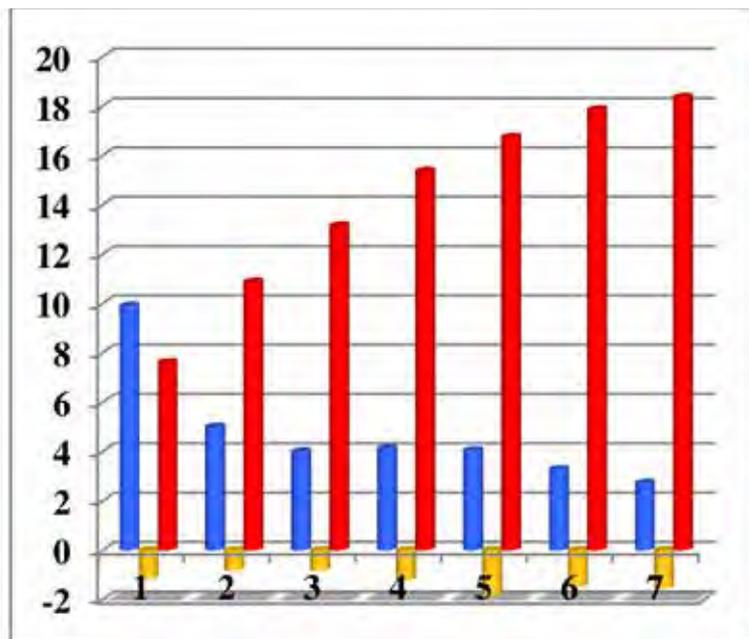


Figure 3 : bilan quotidien entrées (en bleu) et sorties (en jaune) en litres d'eau pendant 7 jours de 6 patients de réanimation après une chirurgie abdominale lourde septique. La phase aiguë chirurgicale à l'arrivée provoque un bilan moyen cumulé (en rouge) positif (> 6 l) mais on voit que le bilan cumulé s'aggrave quotidiennement prenant progressivement des proportions inquiétantes (> 12 l) en grande partie par la faiblesse de la diurèse et une diminution probablement insuffisante des apports quotidiens. Résultats issus de [22]

3.1. « APRÈS L'ORAGE » OU LES APPORTS HYDRO-SODÉES AU-DELÀ DE LA PÉRIODE AIGÜE

Le suivi régulier d'un patient de réanimation comprend d'évidence la mesure de la diurèse et le bilan entrées-sorties. Nos habitudes de soins sont souvent basées sur l'expansion volémique. Au-delà de la base hydro-sodée quotidienne, les apports de solutés d'expansion volémique au cours de la journée de réanimation sont fréquents : tests dynamiques d'expansion volémique, tests des appareils de mesures, hypotensions inattendues, contenus des seringues électriques des traitements adjuvants, purges des lignes. Quand on s'applique à mesurer quotidiennement et précisément le bilan entrées-sorties, on s'aperçoit que la balance positive devient beaucoup plus importante quand la diurèse diminue. C'est-à-dire quand les sorties ne peuvent plus suivre les entrées.

L'analyse quotidienne des patients laisse voir qu'après la phase d'expansion de l'arrivée, le cumul de sel et d'eau au cours des jours qui suivent est important et dépend d'abord de la capacité à sortir sous forme d'urines l'ensemble des solutés prescrits (Figures 3 et 4). Dans les situations de faible diurèse, le contrôle étroit des entrées devient alors fondamental.

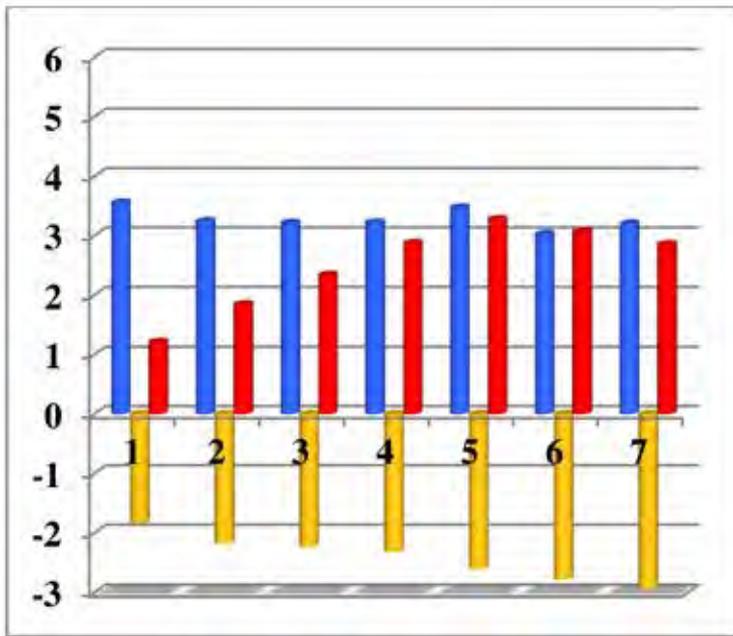


Figure 4 : bilan quotidien entrées (en bleu) et sorties (en jaune) en litres d'eau pendant 7 jours de 20 patients de réanimation admis pour hémorragie méningée par rupture d'anévrisme. Après la phase aiguë, le bilan cumulé laisse apparaître un bilan positif (en rouge) inférieur à 3-4 l grâce à un volume de diurèse qui s'adapte progressivement aux apports quotidiens imposés aux patients. Résultats issus de [22]

3.2. LA PÉRIODE AIGUË ET L'EXPANSION PEROPÉRATOIRE

C'est la période initiale où l'apport est le plus important (Figures 3 et 4). L'hypotension et l'oligurie sont toujours les deux grandes causes qui justifient une expansion volémique [24-25]. Or nous avons vu que dans les situations inflammatoires, l'expansion volémique ne garantit pas une augmentation de diurèse. Le bilan cumulé positif peut alors devenir très important et délétère sur la diurèse elle-même aggravant alors les complications postopératoires et la durée de séjour à l'hôpital [26-27]. Il faut constamment garder en mémoire que le but de nos interventions sur l'hémodynamique est le maintien du métabolisme aérobie des tissus [23] et ne prescrire que le strict nécessaire pour atteindre ce but.

Savoir accepter un certain degré d'oligurie peropératoire a été montré, dans une étude rétrospective, comme ne favorisant pas l'insuffisance rénale en chirurgie digestive [28]. Si une diurèse inférieure à $0,3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (pour 70 kg, 21 ml.h^{-1} soit 500 ml.j^{-1}) est associée avec un triplement du risque d'insuffisance rénale postopératoire, aucun lien avec l'insuffisance rénale n'est retrouvé pour des diurèse peropératoire de $0,3$ à $0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ [28]. Des limites comparables de diurèse ont aussi été retrouvées dans d'autres situations cliniques en réanimation [25]. Ces études permettent de baisser le seuil du risque d'insuffisance rénale de $0,5$ à $0,3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, de limiter l'expansion volémique peropératoire et

donc de limiter l'importance du bilan positif initial, délétère en soi sur la fonction rénale elle-même [3].

3.3. COMMENT LA MESURE DE LA NATRIURÈSE PEUT ÊTRE UTILE EN RÉANIMATION ?

La natriurèse est le résultat de très nombreux équilibres: pression artérielle, hormonaux (vasopressine, AgII, NO, etc...), urée et état du gradient de concentration tubulaire [3]. La natriurèse basse (elle peut descendre en dessous de 10 mEq.l⁻¹ [29]) comme un rapport FeNa < 1 % suggère un rein dont les capacités de réabsorption des tubules fonctionnent. Une telle capacité à retenir le sel apparaît plutôt rassurante sur la fonction rénale du patient. En fait, aucune étude n'existe précisant si cette aptitude à réabsorber le sel est prédicteur d'une capacité à améliorer la fonction rénale après expansion volémique [3].

Comprendre ou anticiper les mouvements de natrémie à partir des pertes est utile. Cependant, il est très important de savoir que le lien entre pertes et apports de sel n'est pas dépendant de la natriurèse seule et mais dépend de la somme natriurèse + kaliurèse. Les variations de natrémie sont corrélées à la somme Na_u + K_u [8]. Cette constatation expérimentale suppose donc qu'un ion potassium perdu dans les urines est un ion sodium perdu pour le secteur extracellulaire et donc passé en échange en intracellulaire [8]. Cette notion est importante pour suivre, prévoir et corriger les mouvements de natrémie.

Par ailleurs, la mesure des bilans entrées-sorties en sel peut être informative de la gravité de l'état inflammatoire du patient. Faire le cumul de sel quotidien est utile. Ce cumul de sel (et d'eau) ne préjuge pas forcément du niveau de volémie réelle du patient. En d'autres mots, ce n'est pas parce que l'expansion volémique est importante que la volémie sera normalisée. Dans une étude de 67 patients de réanimation, il n'existait aucune corrélation entre le bilan sodé (ou hydrique) et les volémies plasmatiques (mesurées à l'iode 125 et au chrome 51) des patients [22]. Dans bien des cas, l'expansion volémique ne sert qu'à augmenter les œdèmes sans augmenter le débit cardiaque plus de 10 minutes. L'expansion volémique a sûrement besoin d'arguments métaboliques forts, dépendance des tissus à l'oxygène par exemple, pour être nécessaire.

Les études prouvent que nous remplissons très souvent à mauvais escient [24]. Le but du « fluid challenge », épreuve décrite pour savoir si une expansion volémique est bénéfique au patient, est de créer une augmentation du retour veineux pour permettre une augmentation du débit cardiaque. Cette épreuve n'est pas conçue pour augmenter la pression artérielle: augmenter le débit cardiaque aurait d'ailleurs plutôt tendance à faire baisser la pression artérielle par augmentation du frottement sur les parois vasculaires.

Malgré cela, dans beaucoup de situations, l'axe de traitement privilégié reste l'expansion volémique: traiter une hypotension ou surtout traiter une oligurie [24]. Cependant, comme nous l'avons vu, ce sont, sans surprise, les patients les plus oliguriques qui ont le bilan entrées/sorties le plus positif accumulant ainsi la surcharge hydro-sodée la plus importante [22] et les complications reconnues les plus graves (hypoxémie avec surcharge pulmonaire, syndrome du compar-

timent abdominal, et... aggravation de l'insuffisance rénale). Calculer le gain de sel acquis tout au long de la réanimation donne la mesure du problème qui n'apparaît parfois démesuré que quand ce calcul existe (80 à 100 g de sel et plus de 10-15 litres de bilan positif).

La natriurèse est aussi intéressante à mesurer dans l'encadrement d'un traitement diurétique. Il existe des résultats décevants sur l'utilisation des diurétiques en réanimation. Tout d'abord, l'augmentation du volume d'urine sous traitement dépend de la fonction rénale jugée par la clairance de la créatinine. Plus la clairance est basse, moins l'augmentation de diurèse est marquée, elle est inexistante pour les clairances inférieures à $20 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ [30]. Par ailleurs, la diminution de la capacité de réabsorption active du chlore, et donc du sodium, a laissé espérer une épargne énergétique de la médullaire permettant ainsi une protection à l'ischémie de ce tissu si sensible. Malheureusement, aucune protection n'a été démontrée. Les diurétiques n'ont donc pas d'intérêt sur le métabolisme local, apparaissent même augmenter le stress oxydatif local [31] et, en tout cas, perturbant fortement le gradient de concentration.

Le plus souvent, le but recherché d'un traitement diurétique est une perte de sel. Une injection de furosémide même à petites doses ($12 \pm 5 \text{ mg}$) est capable de monter la natriurèse au niveau de la natrémie ($140 \text{ mEq}\cdot\text{l}^{-1}$) pendant 1 heure puis de redescendre au niveau initial au bout de 3 heures [32]. L'effet sur la perte urinaire des ions chlore apparaît un peu plus fort, expliquant l'effet alcalin induit du traitement [32]. La réelle qualité de cette perte de sel sous traitement dépendra de la natriurèse des 24 heures. La surveillance des 24 heures est donc importante pour vérifier la pertinence du traitement.

C'est en mesurant les modifications provoquées par un traitement que l'on jugera de son intérêt. La mesure du bilan ionique urinaire des 24 heures est donc d'un grand intérêt chez ces patients graves de réanimation où le contrôle et l'équilibration du bilan en sel et eau est très important.

3.4. NATRIURÈSE ET CATABOLISME

L'urée, produit du catabolisme de la plupart des mammifères, est au moins 100 fois plus concentrée dans l'urine que dans le sang ($4\text{-}10 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$). L'urée représente 2 % des solutés filtrés par le glomérule et correspond à 40-50 % (parfois encore plus) des solutés présents au final dans les urines. Elle devient la molécule dont la concentration est la plus élevée dans l'urine. Les mécanismes cette concentration, au centre du pouvoir de concentration des urines, n'est pas toujours clairement compris. Cependant l'organisation anatomique (géographique pourrait-on dire) des tubules entre eux et la raréfaction de la vascularisation sont au centre des hypothèses les plus séduisantes [10-12].

La concentration urinaire finale passe donc par l'accumulation de l'urée à des concentrations élevées dans la médullaire rénale. L'urée participe à la force osmotique qui permet de retenir l'eau présente dans le tube collecteur et, ainsi, de concentrer les urines. Ce sont des canaux transporteurs d'urée (UT) et notamment UT-A1, ADH dépendant, qui participent à l'accumulation d'urée [33].

La natriurèse est en interaction étroite avec l'urée. Nous avons vu que l'osmolarité urinaire pouvait monter jusqu'à environ 1 000-1 200 milliosmoles.l⁻¹, concentrant les urines 3 à 4 fois plus que le sang. L'urée et le sodium sont les principaux éléments participants à cette concentration des urines. En fait, chez nos patients capables de concentrer les urines, la somme urée (x 2) et sodium est constante pendant la réanimation. Il arrive donc que le catabolisme parfois important de nos patients (sepsis, polytraumatismes) provoque une excrétion importante d'urée qui empêche le contrôle des sorties en sel provoquant ainsi une surcharge sodée et parfois une hypernatrémie [34].

3.5. BILAN HYDRO-SODÉE ET ANÉMIE

Le catabolisme peut être une réponse adaptée à l'agression qui peut (comme souvent) dépasser son but et provoquer des « effets collatéraux ». La lutte pro-inflammatoire contre les multiplications cellulaires de germes « hostiles » entraîne une baisse brutale de multiplications cellulaires dans l'organisme dont l'importante fabrication quotidienne des globules rouges est évidemment une des premières affectées [35, 36]. L'importance de cette anémie inflammatoire peut passer inaperçue, la concentration d'hémoglobine étant rapportée au volume total, si le volume plasmatique est bas par fuite capillaire. La concentration d'hémoglobine entre 7 et 11 g.dl⁻¹ est donc une zone grise où nous ne pouvons savoir la réelle valeur du volume globulaire.

Par ailleurs, remarquons que le glycocalyx, structure tapissant l'intérieur du vaisseau contrôlant la perméabilité capillaire est sous contrôle actif et permanent de la sphingosine 1 phosphate (S1P) transportée par les globules rouges (régulée par l'albumine et les acides gras). Le globule rouge est donc partie prenante du contrôle de la perméabilité capillaire [5, 6, 37]. Malgré les apparences, nous ne sommes pas du tout éloignés du sujet, l'érythropoïétine (EPO) est une hormone d'origine juxta-glomérulaire, tout comme la rénine et l'interaction entre ces deux hormones est forte [38].

CONCLUSION

L'importance physiologique du rein n'est, bien sûr, plus à démontrer. Avec l'aide du système nerveux périphérique et central, il contrôle notre bilan en eau et en sel, l'équilibre intra et extra-cellulaire, la volémie plasmatique mais aussi l'EPO et le volume globulaire. Seule la physiopathologie complexe des interactions locales avec la perméabilité vasculaire, l'inflammation et la circulation lymphatique sont capables de perturber ce contrôle étroit de l'équilibre des différents territoires de notre organisme.

Cet article a pour but de vous convaincre de l'importance du suivi détaillé de nos patients graves pour les comprendre au plus près et pouvoir intervenir et les « pousser dans la bonne direction ». Surtout, j'espère avoir aiguisé votre curiosité d'explorateur de notre monde physiologique...

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES COMMENTÉES

[1] Bie P. Blood volume, blood pressure and total body sodium: internal signalling and output control. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009;195(1):187-96. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01932.x. Epub 2008 Oct 28. Review.

• *La part propre qui est consacrée aux effets de l'anesthésie est très courte (mais la biblio est présente). L'ensemble de l'article est surtout consacré à la physiologie de l'homme sain.*

[2] Evans RG, Bie P. Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension: time for a neo-Guytonian paradigm or a paradigm shift? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(3):R217-29. doi: 10.1152/ajpregu.00254.2015. Epub 2015 Nov 18.

[3] Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critical ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):13. doi: 10.1186/2110-5820-1-13.

• *Discuter les mécanismes qui régulent diurèse et natriurèse chez les patients de réanimation pour comprendre le volume et la qualité de cette diurèse et ajuster un traitement. C'est très clairement exprimé. Au nombre d'utilisation de cette référence dans le texte, on jugera de l'intérêt que j'y ai trouvé.*

[4] Aya HD, Ster IC, Fletcher N, et al. Pharmacodynamic Analysis of a Fluid Challenge. *Crit Care Med*. 2016; 44 (5):880-91.

• *Une étude chez 250 patients post-chirurgicaux montre qu'un « fluid challenge » (250 ml pendant 5 minutes) augmente le débit cardiaque en 1 minute dans le groupe répondeur et la pression veineuse centrale dans les deux groupes répondeurs et non-répondeurs. L'ensemble de ces effets se dissipe en 10 minutes ne laissant que l'augmentation du bilan positif comme conséquence après ce délai*

[5] Adamson RH, Clark JF, Radeva M, Kheirloom A, Ferrara KW, Curry FE. Albumin modulates S1P delivery from red blood cells in perfused microvessels: mechanism of the protein effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(7):H1011-7. doi: 10.1152/ajpheart.00829.2013. Epub 2014 Feb 14.

• *Importance des globules rouges dans la régulation de la perméabilité des capillaires. Limiter la perméabilité vasculaire est un phénomène actif sous le contrôle de la sphingosine-1-phosphate (S1P). La S1P doit sa présence locale à son transport par les globules rouges (et l'interaction avec l'albumine). C'est donc de l'intérieur du vaisseau, par les globules rouges notamment, que se régulent en partie la perméabilité des capillaires (et donc l'effet d'une expansion volémique).*

[6] Curry FE, Clark JF, Adamson RH. Erythrocyte-derived sphingosine-1-phosphate stabilizes basal hydraulic conductivity and solute permeability in rat microvessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(7):H825-34. doi: 10.1152/ajpheart.00181.2012. Epub 2012 Aug 3.

[7] Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-40.

• *L'équipe allemande (Munich) qui travaille depuis longtemps sur le glycocalyx et les conséquences de l'expansion volémique.*

[8] Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. *Fifth edition*. McGraw-Hill 2009.

• *Le livre phare (990 pages) des étudiants américains (USA) pour la physiologie rénale et les perturbations ioniques. Chaque chapitre est un régal. Il existe une traduction française malheureusement incomplète (et plus chère). A ma connaissance, il n'existe pas de version plus récente (en tous cas en France) que cette édition de 2009.*

[9] Mattson DL. Importance of the renal medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(1):R13-27. Revue:

[10- Dantzer WH, Pannabecker TL, Layton AT, Layton HE. Urine concentrating mechanism in the inner medulla of the mammalian kidney: role of the three-dimensional architecture. *Acta Physiol* 2011;202:361-278.

• *Chacun des auteurs de cet article est une référence pour tous ceux qui travaillent sur la physiologie rénale. L'organisation spatiale de la médullaire rénale est au centre de leurs travaux. Leur hypothèse est que c'est l'architecture en 3 dimensions des tubules, leurs rapports entre eux et avec les réseaux capillaires qui rend compte du gradient de concentration médullaire et donc de la capacité de concentrer les urines (de 300 jusqu'à 1 200 milliosm chez l'homme,*

une capacité de concentrer quatre fois). Au passage, imaginez les globules rouges qui passent dans ces capillaires soumis à une pression osmotique 4 fois supérieure à la normale, voilà un stress osmotique important dont, apparemment, ils arrivent à survivre.

[11] Layton AT, Bankir L. Impacts of Active Urea Secretion into Pars Recta on Urine Concentration and Urea Excretion Rate. *Physiol Rep.* 2013;1(3). pii: e00034.

[12] Halperin ML, Kamel SK, Oh MS. Mechanisms to concentrate the urine: an opinion. 2008.

- *Description d'une hypothèse d'échange entre urée et Na⁺ dans le tubule pour expliquer le pouvoir de concentration urinaire. Mitchell L Halperin (Canada) est un spécialiste reconnu de néphrologie. Chacun de ces articles est un délice de précision. Il formule ici une hypothèse d'échange Urée-Na dans le tubule qui s'accorde avec les résultats de l'étude de Bicêtre sur les mécanismes de correction des hyponatrémies après prescription d'urée (Vigué (34), à paraître).*

[12] McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *New physiological science.* 2004;Vol 19.

[14] Huxley VH, Scallan J. Lymphatic fluid: exchange mechanisms and regulation. *J Physiol.* 2011;589(Pt 12):2935-43.

- *Il me plaît à penser que Mme Huxley est une descendante de la grande famille anglaise des Huxley (les physiologistes Julian et Andrew (prix Nobel) et l'écrivain, Aldous, auteur du meilleur des mondes, frère des 2 autres). Nous ne parlons jamais de la physiologie du liquide lymphatique qui aura une place importante dans l'avenir (contrôle liquidien, œdème et inflammation, immunité, nutrition) quand on aura mieux maîtrisé ce que Mme Huxley approche avec clarté, on progressera dans les traitements des états de choc.*

[15] Parry SM, Puthuchery ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med.* 2015;4:16.

[16] Hodgson CL, Capell E, Tipping CJ. Early Mobilization of Patients in Intensive Care: Organization, Communication and Safety Factors that Influence Translation into Clinical Practice. *Crit Care.* 2018;22(1):77. doi: 10.1186/s13054-018-1998-9.

[17] Mulavara AP, Peters BT, Miller CA et al. Physiological and Functional Alterations after Spaceflight and Bed Rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Apr 3. doi: 10.1249/MSS.0000000000001615. [Epub ahead of print].

- *Le rapprochement des cosmonautes, héros des temps modernes, et de nos patients de réanimation, alités, permettra peut-être d'ouvrir à l'importance de la rééducation précoce en réanimation.*

[18] Bilancio G, Lombardi C, Pisot R, De Santo NG, Cavallo P, Cirillo M. Effects of bed-rest on urea and creatinine: correlation with changes in fat-free mass. *PLoS One.* 2014; 9 (9):e108805. doi: 10.1371/journal.pone.0108805. eCollection 2014. PMID: 25265226

[19] Norberg A, Hahn RG, Li H, et al. Population volume kinetics predicts retention of 0.9% saline infused in awake and isoflurane-anesthetized volunteers. *Anesthesiology.* 2007;107(1):24-32.

[20] Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9320):1812-8.

- *Article clinique de référence montrant qu'un bilan hydrosodé positif de plus de 3 litres d'équivalent sérum physiologique (eau et donc surtout sel) est délétère pour les patients (ici, chirurgie digestive lourde). Par ailleurs, DN Lobo a travaillé sur la répartition dans l'organisme humain sain de différents solutés (sérum physiologique, G5 %, macromolécules) et aussi sur la durée de cette expansion! Enfin l'interaction nutrition-expansion volémique. Une bibliographie à explorer!*

[21] Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandão PG, Froes A, Cunrath GS, Nishiyama KG, Netinho JG, Lobo FR. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care.* 2011;15(5):R226. doi: 10.1186/cc10466. Epub 2011 Sep 23

[22] Vigué B, Leblanc PE, Moati F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, Figueiredo S, Harrois A, Mazoit JX, Rafi H, Duranteau J. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit Care.* 2016;20(1):363.

- *Suivi pendant 7 jours du bilan entrée-sortie de 67 patients de réanimation avec 4 pathologies différentes (sepsis, TC, polytrauma, hémorragie méningée) et mesures (Chrome 51) des*

volumes vasculaires à J2 et J7. Le bilan entrée-sortie (plutôt très positif) ne préjuge pas de la volémie de ces patients (généralement basse). **Ce n'est pas parce qu'on « rempli » que le patient est normovolémique.** Le niveau d'inflammation du patient et la mesure des atteintes d'organes (SOFA) sont corrélés à la fuite de l'eau et du sel hors du volume plasmatique. Cette fuite du sel hors du vaisseau vers l'interstitium (et/ou l'intracellulaire ?) est aussi corrélée à la baisse de la diurèse. Par ailleurs, dans chaque pathologie étudiée, c'est le volume globulaire qui est systématiquement très bas, le volume plasmatique lui est dans les limites de la normale $\pm 15\%$. Le résultat est que l'expansion volémique et l'apport de sel ne corrige pas systématiquement l'hypovolémie. Et que nous négligeons un problème d'anémie que la mesure de la concentration d'hémoglobine ne renseigne pas précisément.

[23] Gattinoni L, Carlesso E. Supporting hemodynamics: what should we target? What treatments should we use? *Critical Care* 2013;17(Suppl 1):S4.

- *Gattinoni et sa finesse d'esprit, c'est en accès libre.*

[24] Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41:1529-37.

- *Le point sur les pratiques d'expansion volémique en réanimation. Les deux grandes causes reconnues d'expansion volémique sont l'hypotension et la baisse de la diurèse, situations où l'expansion volémique n'est pas un traitement démontré efficace.*

[25] Kunst G, Ostermann M. Intraoperative permissive oliguria – how much is too much ? *Br J of Anaesth* 2017;119 (6):1075-7. *Editorial de l'article 28.*

- *Nombreuses références sur l'intérêt à contrôler, dans de nombreuses circonstances, l'expansion volémique peropératoire.*

[26] Prowle JR, Echeverin JE, Ligado EV, Ronco C, Bellomo, R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat rev Nephrol* 2010;6:107-15.

[27] Mandelbaum T, Lee J, Scott DI et al. Empirical relationships among oliguria, creatinine, mortality, and renal replacement therapy in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013;39:414-419.

[28] Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M et al. Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J of Anaesth* 2017;119 (6): 1127-34.

[29] Schrier RW. Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1610-3. doi: 10.1681/ASN.2010121289.

[30] Silbert BI, Ho KM, Lipman J, Roberts JA, Corcoran TB, Morgan DJ, Pavey W, Mas E, Barden AE, Mori TA. Determinants of Urinary Output Response to IV Furosemide in Acute Kidney Injury: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. *Crit Care Med.* 2016;44(10):e923-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001823.

[31] Silbert BI, Ho KM, Lipman J, Roberts JA, Corcoran TB, Morgan DJ, Pavey W, Mas E, Barden AE, Mori TA. Does Furosemide Increase Oxidative Stress in Acute Kidney Injury? *Antioxid Redox Signal.* 2017;26(5):221-226. doi: 10.1089/ars.2016.6845.

[32] Zazzeron L, Ottolina D, Scotti E, Ferrari M, Bruzzone P, Sibilla S, Marengi C, Gattinoni L, Caironi P. Real-time urinary electrolyte monitoring after furosemide administration in surgical ICU patients with normal renal function. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):72. doi: 10.1186/s13613-016-0168-y.

[33] Bankir L, Chen K, Yang B. Lack of UT-B in vasa recta and red blood cells prevents urea-induced improvement of urinary concentrating ability. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286(1):F144-51.

[34] Vigué B, Hafiani M, Harrois A, Rodrigues A, Duranteau J, Leblanc PE. Urea to correct hyponatremia in neuro intensive care. *Soumis.*

[35] Lang E, Qadri SM, Lang F. Killing me softly – Suicidal erythrocyte death. *The International journal of biochemistry & cell biology* 201;44:1236-1243.

[36] Astin R, Puthuchery Z. Anaemia secondary to critical illness: an unexplained phenomenon. *Extrem Physiol Med.* 2014;3(1):4. doi: 10.1186/2046-7648-3-4.

[37] Curry FE, Adamson RH. Tonic regulation of vascular permeability. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(4):628-49.

[38] Aachmann-Andersen NJ, Christensen SJ, Lisbjerg K, Oturai P, Johansson PI, Holstein-Rathlou NH, Olsen NV. Recombinant erythropoietin acutely decreases renal perfusion and decouples the renin-angiotensin-aldosterone system. *Physiol Rep.* 2018;6(5). doi: 10.14814/phy2.13573.