

Mise au point

Mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des œdèmes au cours du syndrome néphrotique

Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome

G. Deschênes^{a,*}, V. Guignonis^a, A. Doucet^b

^a Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau, AP-HP, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

^b Laboratoire de biologie intégrée des cellules rénales, UMR CNRS 7134, institut biomédical des Cordeliers, université Pierre-et-Marie-Curie, France

Reçu le 26 décembre 2003 ; accepté le 4 mars 2004

Disponible sur internet le 11 mai 2004

Résumé

Au cours du syndrome néphrotique, les œdèmes sont la représentation clinique d'une expansion isolée du compartiment hydrique interstitiel. Le sodium d'origine alimentaire n'est plus excrété par les reins en phase de protéinurie et son accumulation dans le volume extracellulaire est compensée par une expansion du volume hydrique. La rétention rénale de sodium est secondaire à l'activation des structures moléculaires impliquées dans la réabsorption du sodium au niveau du tube collecteur cortical : canal sodium épithélial amiloride-sensible au pôle apical et pompe à sodium ouabaine-sensible au pôle basolatéral de la cellule principale. Cette activation est indépendante de l'aldostérone et de la vasopressine qui sont les médiateurs classiques de la régulation de cette réabsorption. L'asymétrie d'expansion du volume extracellulaire entre compartiment vasculaire et interstitiel est secondaire à une modification des forces de la loi de Starling qui règlent le transfert de fluide à travers la paroi des capillaires dans les tissus mous. Ce déséquilibre avait été historiquement attribué à la baisse de la pression oncotique plasmatique. L'absence de modifications significatives des gradients transcapillaires de pression oncotique et hydrostatique suggère que l'altération du coefficient de conductivité hydraulique de la barrière endothéliale a un rôle déterminant dans la fuite interstitielle de liquide. La modification de la conformation des jonctions inter-endothéliales, possiblement liée à l'hypoalbuminémie, est probablement à l'origine de cette altération et permet d'expliquer la constitution et la mobilité des œdèmes. La description des mécanismes moléculaires et biologiques de la rétention rénale de sodium a permis une optimisation des traitements diurétiques. L'efficacité de l'association amiloride–furosémide sur l'excrétion urinaire de sodium, la négativation de la balance sodée et la résorption des œdèmes chez les malades néphrotiques ont pu être démontrées dans une série préliminaire.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Nephrotic edema are the clinical feature of isolated interstitial expansion. Expanded interstitial compartment compensates sodium accumulation in the extracellular volume due to inappropriate renal sodium retention. Renal sodium retention is brought about by an activation of the molecular structures responsible for the reabsorption of sodium along the cortical collecting duct: amiloride-sensitive epithelial sodium channel at the apical face and sodium pump at the basolateral face of the principal cell. This activation is independent of aldosterone and vasopressin. The asymmetry of expansion between interstitium and plasma compartments is due to impaired Starling forces and increased fluid transfer through the capillary wall. The lack of significant changes in transcapillary oncotic and hydrostatic gradients suggests that increased hydraulic conductivity due to transconformation of endothelial intercellular junctions drives the leakage of fluid into the interstitium and allows to understand the mobility of nephrotic edema. Consistently with the site of renal sodium retention and the activation of the epithelial sodium channel, the association of amiloride and furosemide is efficient to increase urinary sodium excretion, to reverse sodium balance and to remove edema from patients with nephrotic syndrome.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome néphrotique ; Œdèmes

Keywords : Nephrotic syndrome; Edema, pathophysiology; Child

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : georges.deschenes@trs.ap-hop-paris.fr (G. Deschênes).

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.arcped.2004.03.029

Les œdèmes et l'épanchement des séreuses (ascite, hydrocèle) sont la représentation clinique d'une expansion anormale et isolée du compartiment hydrique interstitiel au cours du syndrome néphrotique (Fig. 1). Ils prennent parfois des proportions considérables, jusqu'à 30 % du poids du corps et sont à l'origine d'une gêne fonctionnelle en raison de l'occlusion forcée des paupières et de difficultés locomotrices. L'expan-

sion du compartiment interstitiel compense l'accumulation de sodium d'origine alimentaire dans le volume extracellulaire en raison d'une rétention anormale du sodium par le rein. L'asymétrie d'expansion du volume extracellulaire entre compartiment vasculaire et interstitiel est secondaire à une modification des forces de la loi de Starling qui règlent le transfert de fluide à travers la paroi des capillaires dans les tissus mous.

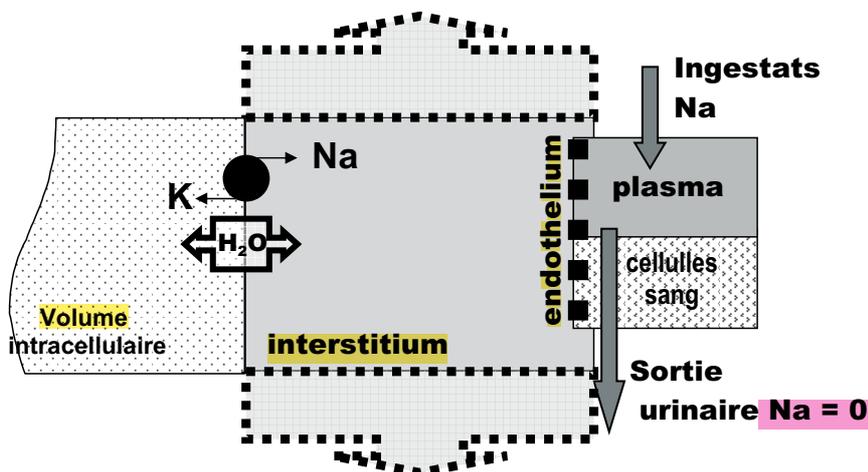


Fig. 1. État des volumes hydriques au cours du syndrome néphrotique. Le volume extracellulaire est remarquable par une asymétrie d'expansion : les œdèmes représentent une expansion isolée du compartiment interstitiel alors que le volume plasmatique est normal ou discrètement élevé. Cette expansion est secondaire à la réduction inappropriée des sorties rénales de sodium et à l'accumulation du sodium alimentaire dans le volume extracellulaire. La pression osmotique du volume extracellulaire est remarquablement invariante et toute accumulation de soluté se traduit par une inflation hydrique pour compenser l'élévation de la pression osmotique. L'asymétrie de l'expansion entre volume plasmatique et compartiment interstitiel est secondaire à la perturbation des échanges de fluide à travers la paroi des capillaires en raison du déséquilibre des forces de la loi de Starling.

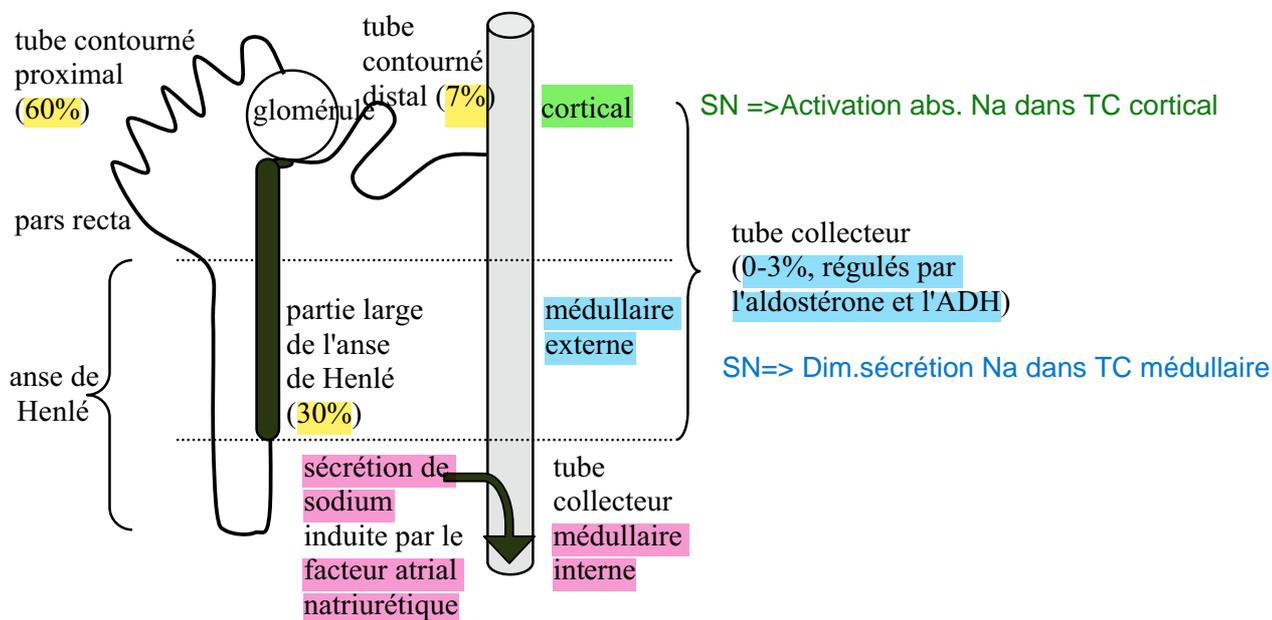


Fig. 2. Segmentation du système tubulaire et réabsorption du sodium filtré. Les pourcentages entre parenthèses indiquent la proportion du sodium filtré qui est réabsorbée dans les segments tubulaires concernés. La masse du sodium filtré est réabsorbée en amont de l'appareil juxtaglomérulaire par le tube contourné proximal et la branche large ascendante de Henlé. La branche descendante de l'anse de Henlé ne réabsorbe pas de quantité significative de sodium. La concentration de sodium au niveau de la macula densa est constante et sa valeur est proportionnelle à la valeur du volume plasmatique. Les modifications de réabsorption du sodium en amont de l'appareil juxtaglomérulaire n'affectent pas l'excrétion urinaire finale de sodium mais le débit de filtration glomérulaire. La balance sodée, c'est-à-dire l'ajustement de la sortie de sodium aux entrées alimentaires est assurée par la régulation de la réabsorption du sodium dans les segments tubulaires situés en aval de l'appareil juxtaglomérulaire et plus particulièrement dans le tube collecteur cortical sous la dépendance de l'aldostérone et plus secondairement de l'hormone antidiurétique. La partie médullaire interne du tube collecteur est également capable de sécréter du sodium si la fraction délivrée en aval de l'appareil juxtaglomérulaire est insuffisante pour équilibrer la balance sodée (c'est le cas dans l'insuffisance rénale).

1. Mécanismes moléculaires de la rétention rénale de sodium

La réabsorption du sodium dans le système rénal obéit à une segmentation fonctionnelle (Fig. 2). Le débit sodé de filtration glomérulaire est de 20 à 25 000 mmoles/jour par 1,73 m². Cette quantité est réabsorbée à 65 % dans le tubule proximal, à 25 % par la branche large ascendante de l'anse de Henlé et entre 5 et 7 % par le tube contourné distal. Les 3–5 % de sodium réabsorbé par le tubule collecteur sont soumis à une régulation dont les acteurs sont l'aldostérone et l'hormone antidiurétique [1]. Cette régulation permet d'adapter la quantité urinaire finale de sodium à la quantité ingérée dans les aliments. Une charge sodée excessive induit également la sécrétion de sodium dans la partie médullaire interne du tube collecteur (c'est-à-dire son extrémité distale immédiatement en amont des cavités calicelles).

L'étude approfondie des modèles expérimentaux de **syndrome néphrotique**, en particulier le modèle secondaire à une injection d'aminonucléoside de puromycine (PAN), a permis de décrire les mécanismes moléculaires de la rétention rénale de sodium. Celle-ci est secondaire à une **activation de la réabsorption du sodium** dans la **partie corticale** du tube collecteur et à la **désactivation de la sécrétion de sodium** dans la partie **médullaire interne** du tube collecteur.

1.1. Localisation dans le tube collecteur cortical

La microponction de quelques nanolitres d'urines tubulaires dans les différents segments superficiels de l'appareil tubulaire montre que **le débit de sodium délivré au tube collecteur n'est pas différent dans un rein protéinurique et dans un rein normal**. En revanche, l'urine finale du rein protéinurique **contient trois fois moins de sodium que l'urine du rein normal** et suggère que la stimulation de la réabsorption tubulaire du sodium a exclusivement lieu dans le tube collecteur [2]. Dans un tube collecteur de rat néphrotique microperfusé sous biomicroscope, le transport de sodium est multiplié par un facteur 40 et est complètement inhibé lorsque le soluté de perfusion contient de l'**amiloride** [3]. Le tube collecteur est constitué par trois populations cellulaires : la cellule principale dévolue au transport de sodium, de potassium et d'eau, et les cellules intercalaires α et β dédiées au transport de proton et de bicarbonate (Fig. 3). Le mécanisme moléculaire de la réabsorption du sodium est fondé sur la polarité de la cellule principale du tube collecteur. Le pompage actif du sodium s'effectue au pôle basal (côté capillaire) de la cellule par la pompe à sodium en consommant une molécule d'ATP pour trois ions sodium extraits du cytoplasme et deux ions potassium transférés à l'intérieur de la cellule. La cellule est alimentée en sodium à son pôle apical (côté urinaire) par le canal-sodium-épithélial amiloride-sensible (ENaC) qui fonctionne dans le sens du gradient de concentration. Cette polarité de l'organisation moléculaire induit un flux unidirectionnel de sodium de la lumière tubulaire vers la lumière capillaire en raison de l'extraction per-

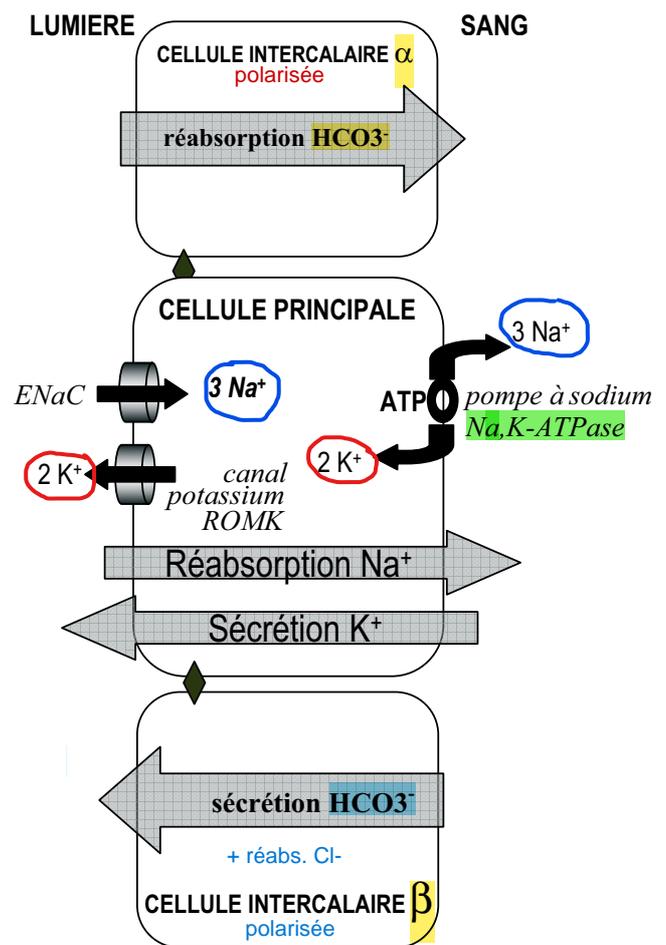


Fig. 3. Organisation moléculaire du transport de sodium, de potassium et de bicarbonate dans le **tube collecteur cortical**. Le tube collecteur cortical est une structure composite faite de **trois types cellulaires différents**. La **cellule principale** est impliquée dans le transport croisé du sodium et du potassium énérgisé par la **Na,K-ATPase basolatérale**. Au pôle apical, le **sodium entre passivement** par le canal sodium épithélial **ENaC** alors que le **potassium ressort passivement** par le canal potassium **ROMK** **identique à celui présent dans la partie large de l'anse de Henlé**. Les principaux régulateurs de ce système sont l'**aldostérone** et la **vasopressine**. La cellule principale est **également le siège de la réabsorption de l'eau** dépendante de la vasopressine (système moléculaire **non représenté**). Les **cellules intercalaires** sont dédiées au transport du **bicarbonate** et du **chlore**. La cellule intercalaire α est **polarisée** pour la **réabsorption du bicarbonate**. La cellule intercalaire β présente une **polarité responsable d'une sécrétion nette de bicarbonate et d'une réabsorption nette de chlore**.

manente du sodium cytosolique par la pompe basolatérale. Le flux de potassium suit une direction inverse et traverse passivement le pôle apical par un canal potassium (ROMK) [1].

Au cours du syndrome néphrotique le canal sodium épithélial est exprimé en excès à la surface apicale de la cellule en raison d'un adressage de la réserve cytoplasmique des trois sous-unités canalaies. Des expérimentations de *patch-clamp* apical des cellules principales du tube collecteur ont confirmé l'augmentation de la forme fonctionnelle d'ENaC à la surface de la cellule principale. Ces expérimentations ont également permis de confirmer que les propriétés électriques du canal étaient conservées et n'étaient pas à l'origine de

l'excès de transfert apical du sodium [4]. In vivo, de fortes doses d'amiloride permettent de prévenir complètement l'abaissement de la concentration urinaire de sodium, la positivité de la balance sodée et la constitution de l'ascite après injection de PAN chez le rat, en dépit de l'apparition d'une protéinurie massive dans le délai habituel [3].

Une stimulation de l'activité hydrolytique maximale de la pompe à sodium a également été mise en évidence sur des tubes collecteurs corticaux obtenus par microdissection chez les rats néphrotiques (modèle PAN) en période de protéinurie et d'ascite [5–7]. Cette stimulation est spécifique du tube collecteur cortical et n'a été retrouvée ni dans le tube contourné proximal, ni dans la branche large de l'anse de Henlé, ni même dans la partie médullaire externe du tube collecteur [8]. La stimulation de l'activité de la pompe est secondaire à une surexpression de la sous-unité α au niveau de la membrane basolatérale de la cellule principale en rapport avec une induction des transcrits des sous-unités α et β de la pompe [8]. Elle est contemporaine de la baisse de la concentration urinaire finale de sodium, de la positivité de la balance sodée et de la constitution du volume d'ascite. Au cours de cette phase, l'excrétion urinaire finale de sodium est significativement corrélée avec l'activité de la pompe à sodium dans le tubule collecteur cortical et cette corrélation a été retrouvée dans trois modèles expérimentaux différents [5]

1.2. Inhibition de la sécrétion de sodium dans le tube collecteur médullaire interne

L'absence ou la mauvaise réponse natriurétique après une injection de peptide atrial natriurétique (ANP) a été observée chez les malades néphrotiques et dans plusieurs modèles expérimentaux de syndrome néphrotique [9,10]. Cette particularité physiologique ne s'explique pas par une modification de l'affinité ou de l'expression du récepteur de l'ANP dans le canal collecteur médullaire interne mais par un défaut de concentration intracellulaire en GMP cyclique, le deuxième messenger de l'ANP [11]. Ce défaut est lié à un excès de catabolisme secondaire à l'activation des phosphodiesterases intracellulaires qui dégradent le GMP cyclique. Cette inhibition de l'ANP explique l'absence de sécrétion efficace de sodium dans le canal collecteur médullaire interne en réponse à l'excès de réabsorption active du sodium dans le tube collecteur cortical. Ce mécanisme est commun à d'autres modèles non-protéinuriques de rétention rénale de sodium tels que la cirrhose hépatique et l'insuffisance cardiaque à haut débit [12,13].

1.3. Rôle de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique

1.3.1. Le système rénine–aldostérone

L'hypothèse historique de la constitution des œdèmes au cours des protéinuries massives est fondée sur la stimulation du système rénine–aldostérone : l'hypoalbuminémie est associée à une baisse de la pression oncotique plasmatique qui déséquilibre les forces de la loi de Starling, induit une fuite de liquide dans l'interstitium et une hypovolémie qui stimule

le système rénine–aldostérone [14]. Les faits cliniques et les résultats expérimentaux qui ne sont pas compatibles avec cette hypothèse sont très nombreux :

- le rétablissement d'une natriurèse suit immédiatement la décroissance de la protéinurie avant l'augmentation de l'albuminémie dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant dans sa forme corticosensible [15] ;
- les rats et les malades analbuminémiques ne développent pas d'œdèmes malgré une pression oncotique plasmatique affaiblie [16,17] ;
- les rats surrénalectomisés développent une ascite au cours des syndromes néphrotiques induite par le PAN et ont une stimulation de la pompe à sodium dans le tube collecteur cortical [7] ;
- les rats surrénalectomisés puis « clampés » par un apport continu d'aldostérone et de glucocorticoïdes ont un profil d'excrétion du sodium et un volume d'ascite identiques à des rats contrôles après une injection de PAN [18] ;
- le volume sanguin et la pression oncotique ne sont pas corrélés chez les malades néphrotiques [19] ;
- la volémie est normale ou élevée dans plusieurs modèles animaux de syndrome néphrotique [9,20,21] ;
- la volémie des malades néphrotiques avec une charge d'œdème est normale chez 84 % des malades, abaissée chez 2 % et anormalement élevée chez 14 % [22] ;
- cette variabilité de l'état du volume plasmatique est corroborée par :
 - une hypertension artérielle observée dans 21 % des cas et un collapsus contemporain de la poussée de protéinurie dans seulement 4 % des cas de syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant [23] ;
 - un état d'activation, d'inhibition ou de neutralité du système rénine–aldostérone, de l'ANP et des catécholamines corrélé avec l'état de la volémie [24–26] ;
 - l'inefficacité des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et des inhibiteurs de l'angioconvertisseur pour induire la natriurèse chez les malades néphrotiques [26,27] ;
 - l'inefficacité de l'expansion volémique par l'injection d'albumine pour induire une natriurèse ou potentialiser l'effet du furosémide (Tableau 1) [28–33].

1.3.2. L'hormone antidiurétique

Son niveau plasmatique est significativement élevé chez les enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique en poussée de protéinurie et a été corrélé au niveau de l'activité rénine plasmatique [34]. Dans le modèle PAN, le niveau plasmatique d'hormone et le taux des transcrits hypophysaires de préhormone sont anormalement élevés alors que la volémie est normale ou haute [35]. La vasopressine a effectivement la capacité de stimuler l'activité enzymatique de la pompe à sodium dans le tube collecteur en mobilisant à la surface de la cellule principale une réserve fonctionnelle intracellulaire [36] et de provoquer une induction transcriptionnelle des sous-unités α et β lorsque la stimulation est prolongée [37], mais :

- les rats Brattleboro qui ne sécrètent pas de vasopressine ont un profil d'excrétion urinaire, un volume d'ascite et

Tableau 1
Effet natriurétique des perfusions d'albumine seule ou en association avec le furosémide

	<i>n</i>	Tulassay [30]	Koomans [33]	Sjöström [3]	Fliser [31]	Akcicek [28]	Na [29]
Dose	Albumine	1 g/kg	75 g	40 g	0,5 g/kg	40 g	20 g
	Furosémide	–	–	40 mg	60 mg	320 mg	60 mg
Excrétion urinaire de sodium (μmol/l)	Basal	51 ± 24	9 ± 8	–	57 ± 8	15	13 ± 5
	Albumine	248 ± 109	43 ± 36	–	245 ± 25	54 ± 32	–
	Furosémide	–	–	152 ± 105	539 ± 62	934 ± 355	90 ± 20
	Albumine + furosémide	–	–	154 ± 91	650 ± 58	884 ± 453	84 ± 27

La perfusion d'albumine est associée à une augmentation de la natriurèse. Néanmoins, la sortie de sodium correspond à la quantité qui a été perfusée avec la solution d'albumine (120 mmol/l) de sorte que l'effet sur la balance sodée n'est pas significatif [33]. L'albumine ne potentialise pas le furosémide dans trois études [28,29,32] sur quatre et l'effet a été reconnu comme mineur par les auteurs de la quatrième [31].

une stimulation de l'activité hydrolytique de la pompe à sodium comparables à la souche sauvage de rats Long Evans après une injection de PAN [5] ;

• la réserve fonctionnelle de pompe à sodium n'est pas mobilisable par la vasopressine dans la cellule principale du tube collecteur des rats néphrotiques [8].

1.4. Autres mécanismes possibles

Un mécanisme primaire commun au dysfonctionnement glomérulaire et tubulaire n'est pas vraisemblable. La néphrine et la podocine sont des composants spécifiques du complexe macromoléculaire des diaphragmes de fente (néphrine, podocine) et le facteur de transcription WT1 est spécifique du podocyte dans le rein. L'altération primaire de ces molécules induit un syndrome néphrotique avec des œdèmes alors qu'elles ne sont pas exprimées dans l'appareil tubulaire [38–40]. Les mécanismes moléculaires qui induisent la réabsorption du sodium doivent donc nécessairement établir un lien entre la protéinurie ou les modifications secondaires de la concentration des protéines plasmatiques et l'altération fonctionnelle du tube collecteur cortical.

2. Loi de Starling et perméabilité capillaire

L'expansion du volume extracellulaire n'est pas symétrique entre le compartiment interstitiel et plasmatique au cours du syndrome néphrotique : le volume sanguin n'augmente pas proportionnellement avec le volume interstitiel après une charge unique de 60 g de chlorure de sodium [41]. Cette asymétrie suppose un déséquilibre de la distribution du volume de fluide entre les deux compartiments au cours du syndrome néphrotique. Cette distribution est déterminée par les échanges de fluide à travers les capillaires qui alimentent les entrées d'eau et de solutés dans le compartiment interstitiel et par le drainage lymphatique qui équilibre les sorties [42]. Le débit transcapillaire de fluide est majoré chez les malades néphrotiques par un facteur 2 [43] en raison des modifications des forces de la loi établie par Starling [44] :

$$J_v = L_p S_x [(P_c - P_i) - s (p_p - p_i)]$$

où J_v est le débit transcapillaire de fluide, L_p la conductivité hydraulique capillaire, S la surface d'échange, P_c la pression

capillaire, P_i la pression interstitielle, s le coefficient de rétention capillaire des protéines, p_p la pression oncotique plasmatique et p_i la pression oncotique interstitielle (Fig. 4).

L'analyse des données de la littérature montre que les gradients transcapillaires de pression hydrostatique et oncotique ne sont pas significativement modifiés au cours du syndrome néphrotique. Les dysrégulations de la conductivité hydraulique capillaire et du coefficient de réflexion des macromolécules ont probablement un rôle déterminant dans l'altération du flux transcapillaire.

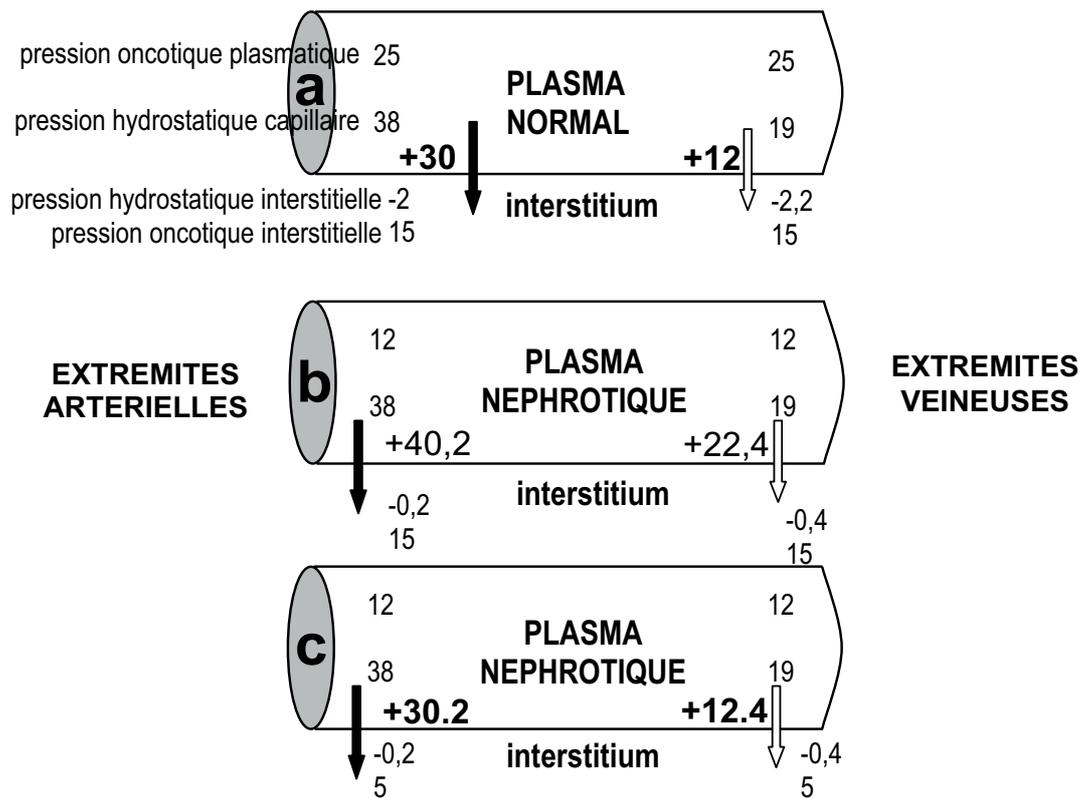
2.1. Le gradient de pression oncotique ($p_p - p_i$)

2.1.1. Dans les modèles expérimentaux

L'absence d'œdèmes et d'ascite chez les rats analbuminémiques est une observation qui a remis en cause l'importance des modifications de la pression oncotique dans la genèse des œdèmes au cours du syndrome néphrotique [16,17]. En fait, le gradient transcapillaire de pression oncotique n'est pas significativement modifié chez les rats analbuminémiques (11,3 ± 0,7 mmHg vs 12,2 ± 0,3 chez le rat normal) en raison d'un abaissement parallèle de la pression oncotique dans le compartiment plasmatique et interstitiel [17]. Chez le chien, l'abaissement puis le maintien artificiel de la pression oncotique plasmatique à la moitié (8,8 ± 0,7 mmHg) de sa valeur normale (21,6 ± 0,8 mmHg) est associé à une baisse simultanée de la pression oncotique interstitielle et à la conservation d'un gradient oncotique normal. Le volume extracellulaire augmente de façon significative pendant la période d'abaissement de la pression oncotique, en rapport avec un hyperaldostérisme et une rétention rénale de sodium. L'excrétion urinaire de cet excédent de sodium et la normalisation du volume extracellulaire interviennent en moins de trois jours après le début de la période de stabilité à une valeur basse de pression oncotique. Une pression oncotique plasmatique basse en l'absence de maladie rénale n'a donc pas d'influence sur l'excrétion urinaire de sodium et sa régulation [45].

2.1.2. Dans les maladies humaines

Les malades analbuminémiques ne développent pas spontanément des œdèmes [16]. Au cours du syndrome néphrotique, une baisse parallèle de la pression oncotique du secteur interstitiel et du compartiment circulatoire a également été



$$J_v = L_p S \times [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_p - \pi_i)]$$

Fig. 4. Équilibre et déséquilibre des forces de Starling dans un capillaire sanguin.

a) À l'extrémité artérielle d'un capillaire contenant du plasma normal, la différence des pressions hydrostatiques ($38 - (-2) = 40$ mmHg) ôté de la différence des pressions oncotiques ($25 - 15 = 10$ mmHg) donne une pression positive ($+30$ mmHg) qui dirige le flux de liquide du secteur intracapillaire vers le secteur interstitiel. La même opération à l'extrémité veineuse donne une pression négative ($+12$ mmHg) qui dirige également le flux de la lumière capillaire vers le liquide interstitiel. Le volume filtré par les capillaires est drainé jusqu'au système veineux par le système lymphatique.

b) À l'extrémité artérielle d'un capillaire contenant du plasma hypoalbuminémique de malade néphrotique, le différentiel de pression est théoriquement augmenté à l'extrémité artérielle ($+40,2$ mmHg) comme à l'extrémité veineuse en raison de l'abaissement unilatéral de la pression oncotique dans la lumière capillaire. Cette situation n'a en fait pas de réalité car la pression oncotique interstitielle est abaissée proportionnellement à la pression oncotique plasmatique.

c) Le régime de la pression capillaire et interstitielle au cours du syndrome néphrotique est en fait très proche de la situation normale en raison de la stabilité du gradient oncotique transcapillaire malgré la diminution significative de la pression oncotique plasmatique.

observée. Le gradient oncotique transcapillaire est faiblement influencé ($8,7$ vs $6,2$ mmHg) par la baisse de la pression oncotique plasmatique (20 vs 10 mmHg) au moment des poussées de protéinurie [46]. La même étude a montré qu'il existait une relation linéaire de proportionnalité entre la pression oncotique plasmatique et la pression oncotique interstitielle. Une combinaison de traitements natriurétiques (furosémide et amiloride) permet la résolution de quantités importantes d'œdèmes ($13,5 \pm 6,4$ kg) malgré des pressions oncotiques inférieures à 10 mmHg mais sans modification du gradient oncotique transcapillaire ($6,5 \pm 1,5$ vs $6,2 \pm 1,7$ mmHg avant et après natriurèse) [46]. La réduction du volume interstitiel de 20% de sa quantité initiale par un dispositif externe d'ultrafiltration monté sur une circulation extracorporelle est possible en quelques séances de quatre heures malgré une pression oncotique plasmatique basse ($11,6 \pm 4,4$ vs $28,6 \pm 3,4$ mmHg chez les sujets normaux) et sans modification significative du gradient oncotique trans-

capillaire avant et après ultrafiltration ($10,0 \pm 3,9$ vs $10,9 \pm 3,9$ mmHg) [47]. La soustraction des œdèmes interstitiels n'oppose donc pas de résistance lorsque la régulation rénale du sodium est artificiellement modifiée par une combinaison de drogues natriurétiques ou court-circuitée par une circulation extracorporelle. Le caractère déclive et migrateur des œdèmes a probablement la même signification puisque la pression oncotique plasmatique est identique en tout point du corps et qu'une faible variation de la pression hydrostatique capillaire (entre décubitus et orthostatisme : ~ 10 mmHg chez les très jeunes enfants) est suffisante pour modifier la topographie des œdèmes.

En conclusion, l'abaissement de la pression oncotique plasmatique dans les modèles animaux comme dans les maladies humaines ne déséquilibre pas le gradient oncotique transcapillaire et n'apparaît ni comme un facteur déterminant dans la formation et le maintien des œdèmes ni comme un facteur de résistance à la soustraction des œdèmes.

2.2. Gradient de pression hydrostatique ($P_c - P_i$)

La pression intracapillaire n'est pas modifiée chez des malades néphrotiques [43]. La caractéristique physiologique des tissus mous est d'avoir une compliance infiniment grande au-delà de 0 mmHg. La pression interstitielle ne varie que d'une moyenne de 2 mmHg avec le remplissage de ces tissus [48]. Chez les malades néphrotiques la comparaison des pressions interstitielles des secteurs œdématisés et des secteurs indemnes d'œdèmes montre des variations maximales de 4 mmHg [49]. Ces résultats permettent d'admettre que le gradient de pression hydrostatique n'est pas significativement modifié dans les tissus mous au cours du syndrome néphrotique.

2.3. Conductivité hydraulique (L_p)

Le seuil de pression veineuse pour obtenir une transsudation capillaire est significativement abaissé au cours du syndrome néphrotique et suggère que la conductivité hydraulique de l'endothélium est anormale [43]. La conductivité hydraulique des capillaires repose essentiellement sur le fonctionnement des jonctions intercellulaires de l'endothélium. Ce sont des jonctions occlusives (complexe macromoléculaire constitué par l'occludine, les claudines et les protéines ZO-1, ZO-2, ZO-3) et des jonctions adhésives (complexe macromoléculaire constitué de la cadhérine, des caténines α , β , γ et de l'actinine). Ces structures moléculaires sont intimement associées au cytosquelette d'actine des cellules endothéliales [50]. L'activation de la protéine kinase C (PKC) modifie la perméabilité endothéliale [51] en modifiant l'état de phosphorylation de l'occludine [52]. Un mécanisme similaire pourrait modifier la conductivité hydraulique capillaire dans les états néphrotiques. Le TNF α (Tumor Necrosis Factor) dont le taux circulant est élevé dans les syndromes néphrotiques à dépôts et à lésions glomérulaires minimes [53], modifie effectivement la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire d'une activation de la PKC [54]. L'hypoalbuminémie, signe cardinal du syndrome néphrotique, augmente aussi la conductivité capillaire par un mécanisme impliquant un relargage de calcium dans le cytosol des cellules endothéliales [55,56].

2.4. Coefficient de réflexion des macromolécules (s)

L'extravasation d'albumine marquée à l'iode radioactif dans le secteur interstitiel est anormalement élevée dans tous les syndromes néphrotiques, quelle que soit leur cause [57]. Le syndrome néphrotique idiopathique à lésions glomérulaires minimes a pour origine un désordre immunitaire T dont le rein, et plus particulièrement la paroi glomérulaire, est une cible fonctionnelle. Les lymphocytes T de ces malades secrètent aussi en culture un facteur qui augmente la perméabilité capillaire du bleu Evans chez le hamster normal non-néphrotique [58]. La synthèse de ce facteur est modulable par les immunosuppresseurs et les interleukines [59,60]. Ces résultats suggèrent l'existence d'une perturbation du coeffi-

cient de réflexion capillaire des macromolécules systématiquement associée à l'état néphrotique et de l'aggravation de cette perturbation par le ou les facteurs circulants du syndrome néphrotique idiopathique. Dans les modèles animaux, la rétention capillaire de billes de polyvidone est également altérée dans le péritoine des rats néphrotiques du modèle PAN [61].

3. Applications thérapeutiques

3.1. Régime hyposodé

Il permet de prévenir l'accumulation de sodium dans l'espace extracellulaire et reste le meilleur traitement préventif des œdèmes en cas de protéinurie chronique. La quantité de sodium est généralement fixée à 0,5 mmol/kg par jour.

3.2. Perfusions d'albumine

Les résultats de six études sont mentionnés dans le Tableau 1 [28–33]. L'expansion volémique et l'élévation de la pression oncotique permettent une augmentation du débit urinaire de sodium d'un facteur 3 à 5. En revanche :

- cette augmentation est insuffisante pour négativer la balance sodée et induire une perte significative du poids [28,33] ;
- elle ne potentialise pas l'effet du furosémide (Tableau 1) ;
- elle est potentiellement dangereuse chez les malades néphrotiques dont la volémie est spontanément élevée et des cas d'œdème aigu pulmonaire et d'insuffisance cardiaque aiguë aboutissant parfois au décès sont rapportés dans la littérature [62].

3.3. Combinaisons de diurétiques

L'utilisation des diurétiques est marquée par la résistance des malades néphrotiques à l'effet du furosémide [63]. Cette résistance n'est pas propre à la mobilisation des œdèmes (cf. supra) mais bien liée à une limitation de l'effet natriurétique du produit [64]. Plusieurs explications pharmacologiques, métaboliques ou fonctionnelles ont été avancées mais n'ont pas reçu de confirmation :

- la demi-vie d'élimination du produit n'est pas significativement modifiée et l'absorption digestive est accrue chez les enfants néphrotiques [65] ;
- l'utilisation d'inhibiteurs de la liaison albumine–furosémide, en vue de déplacer la liaison entre les deux molécules dans le fluide intratubulaire, a donné des résultats contradictoires mais ne semble finalement pas améliorer significativement le débit urinaire de sodium [66,67] ;
- la perfusion conjointe d'albumine et de furosémide en vue d'améliorer la biodisponibilité du furosémide provoque une augmentation du débit hydrique sans modification du débit de sodium urinaire [29] ;
- la sensibilité au furosémide de la branche large de l'anse de Henlé isolée et microperfusée est normale chez les rats néphrotiques [3].

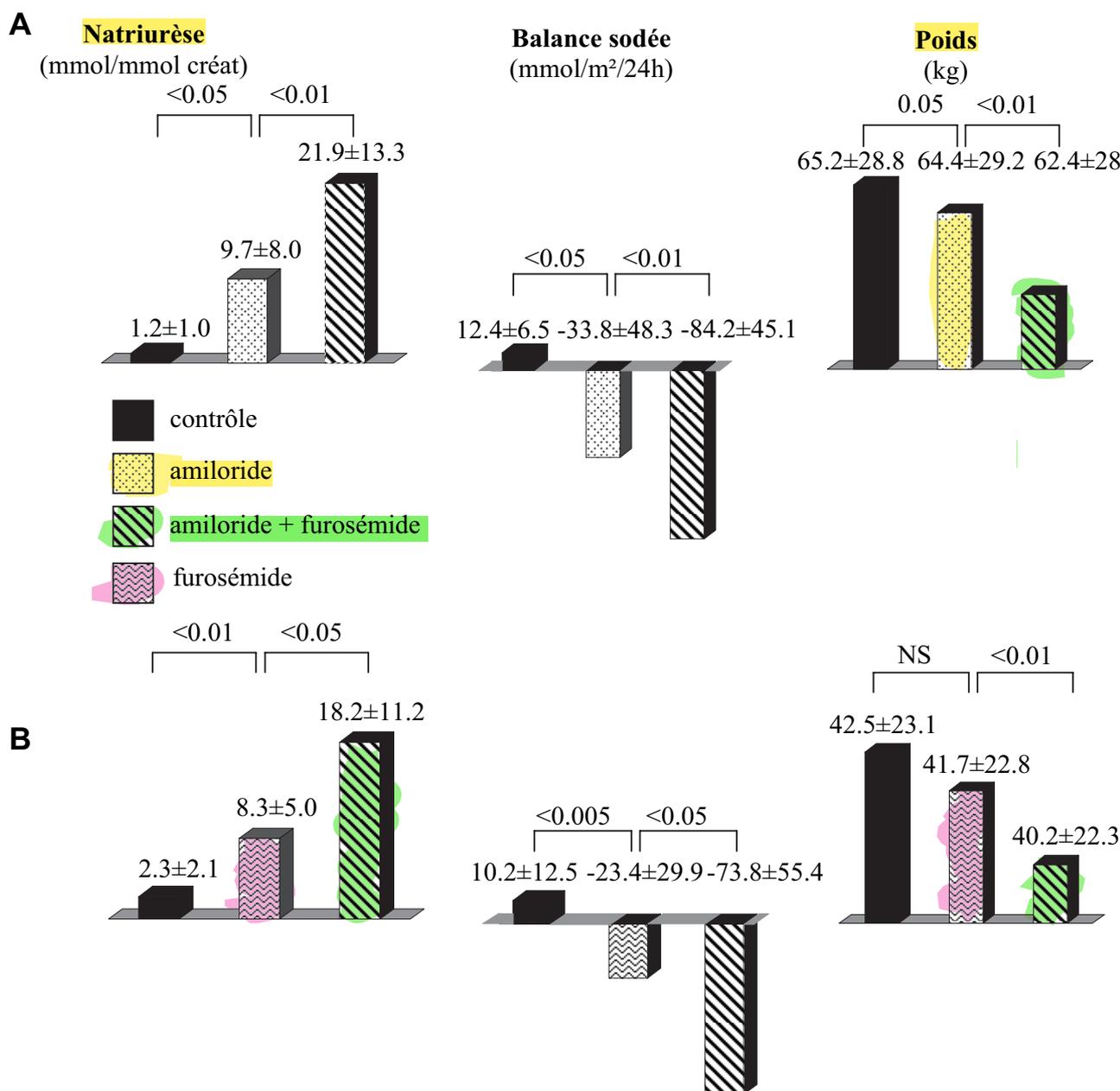


Fig. 5. Efficacité de l'association **furosémide + amiloride au cours du syndrome néphrotique**.

A) un groupe de six malades (âgés de $12,6 \pm 1,7$ ans ; taille de $153,1 \pm 8,2$ cm ; quatre avaient un syndrome néphrotique idiopathique, corticorésistant dans trois cas, et deux autres une néphropathie du purpura rhumatoïde) a été suivi pendant trois **périodes de 48 heures** : une période contrôle sans traitement diurétique, une période avec traitement par l'amiloride seul ($0,40 \pm 0,23$ mg/kg par jour) puis une période avec la combinaison amiloride ($0,40 \pm 0,23$ mg/kg par jour)–furosémide ($2,56 \pm 1,6$ mg/kg par jour). Les graphes A montrent l'efficacité de l'amiloride seul et de la combinaison amiloride–furosémide sur l'excrétion urinaire de sodium. Cette efficacité du traitement sur la natriurèse se traduit par une négativation de la balance sodée et une perte significative de poids. La protéinurie était constante pendant les trois périodes (contrôle : $8,2 \pm 3,2$ g/jour ; amiloride : $10,8 \pm 5,8$ g/jour ; amiloride–furosémide : $11,3 \pm 3,2$ g/jour). L'hématocrite n'était pas différent entre la période contrôle et la période amiloride–furosémide, témoignant de l'absence d'hémoconcentration.

B) un deuxième groupe de sept malades (âge de $10,4 \pm 2,4$ ans ; taille de $133,9 \pm 12,2$ cm ; les sept enfants avaient un syndrome néphrotique idiopathique, corticorésistant dans six cas) a été suivi pendant trois périodes de 48 heures : une période contrôle sans traitement diurétique, une période avec traitement par furosémide seul ($3,7 \pm 1,9$ mg/kg par jour) puis une période avec la combinaison furosémide ($3,7 \pm 1,9$ mg/kg par jour)–amiloride ($0,75 \pm 0,37$ mg/kg par jour). Les graphes B montrent l'efficacité de l'amiloride seul et de la combinaison amiloride–furosémide sur l'excrétion urinaire de sodium. Cette efficacité du traitement sur la natriurèse se traduit par une négativation de la balance sodée et une perte significative de poids. La protéinurie était constante pendant les trois périodes (contrôle : $5,5 \pm 3,3$ g/jour ; furosémide : $5,5 \pm 3,8$ g/jour ; furosémide–amiloride : $5,4 \pm 4,3$ g/jour). L'hématocrite n'était pas différent entre la période contrôle et la période amiloride–furosémide, témoignant de l'absence d'hémoconcentration pendant le traitement. L'assèchement complet des œdèmes a pu être obtenu chez 12/13 malades des groupes A et B traités par l'association amiloride–furosémide. L'effet a été partiel dans le treizième cas qui a perdu la moitié de ses œdèmes. La perte de poids cumulée a été de $6,0 \pm 2,9$ kg en un délai moyen de $8,2 \pm 3,3$ jours soit une perte moyenne quotidienne de 730 grammes (correspondant à la sortie nette de 109 mmol de sodium par jour). Aucun trouble hémodynamique n'a été constaté ni aucun effet indésirable grave ou irréversible n'a été observé. (d'après V Guignonis et al., J Am Soc Nephrol 2001 ; 12 : abstract 135A).

Cette résistance a été attribuée à l'hyperaldostéronisme et a conduit à plusieurs essais avec les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde [26,68,69]. La spironolactone a un effet natriurétique faible mais significatif chez les malades néphrotiques hypovolémiques dont le système rénine-aldostérone est activé [26]. Cet effet est nul chez les malades dont le taux circulant d'aldostérone est normal ou bas. L'hydrochlorothiazide potentialise l'effet du furosémide sur le débit urinaire de sodium mais il n'existe pas de données sur la résorption clinique des œdèmes. Paradoxalement, l'amiloride a été étudié pour son effet d'épargne potassique [70] mais les études portant sur la natriurèse sont peu nombreuses et fragmentaires [71,72] ou montrent une efficacité modérée [70]. Les résultats préliminaires d'une étude clinique montrent que l'amiloride est capable d'induire une natriurèse efficace chez les malades néphrotiques et qu'il potentialise l'effet natriurétique du furosémide (Fig. 5). L'association furosémide-amiloride a permis une résorption progressive et complète des œdèmes sans complications chez 12/13 malades déjà étudiés. Ces résultats suggèrent que la résistance rénale au furosémide est liée à la compensation de son effet dans l'anse de Henlé par la réabsorption accrue de sodium en aval dans le tube collecteur cortical.

4. Conclusion

La rétention rénale de sodium associée aux protéinuries massives est secondaire à l'activation des structures moléculaires de la réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical. Cette activation n'est pas secondaire aux effets de l'aldostérone et de la vasopressine qui sont les médiateurs classiques de la régulation de cette réabsorption. Elle n'est pas toujours corrélée avec la chronologie de la protéinurie et paraît donc en rapport avec un facteur circulant encore non identifié. Ces éléments suggèrent que la rétention rénale de sodium dans le syndrome néphrotique est l'expression pathologique d'une voie de régulation inconnue qui influence la réabsorption du sodium dans le tube collecteur.

La seconde particularité du syndrome néphrotique est l'anomalie de distribution du volume extracellulaire entre un compartiment interstitiel dont l'inflation est cliniquement apparente et un compartiment vasculaire dont la valeur est normale chez une majorité de malades. Cette anomalie est liée au déséquilibre des forces de Starling qui règlent le débit de fluide entre le compartiment plasmatique et interstitiel. Elle avait été historiquement attribuée à la baisse de la pression oncotique plasmatique. Une documentation expérimentale et clinique abondante montre que cette explication est insuffisante et qu'une modification de la conductivité hydraulique de la barrière endothéliale, possiblement liée à des modifications intrinsèques des jonctions intercellulaires, est une nécessité pour comprendre la genèse des œdèmes au niveau des capillaires ainsi que leurs particularités cliniques.

Références

- [1] Morel F, Doucet A. Functional segmentation of the nephron. In: Seldin D, Giebisch G, editors. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. New York: Raven Press Ltd; 1992. p. 1049–86.
- [2] Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71:91–103.
- [3] Deschenes G, Wittner M, Stefano A, Jounier S, Doucet A. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis: a rationale for amiloride therapy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:598–601.
- [4] Lourdel S, Zecevic M, Paulais M, Teulon J, Verrey F, Doucet A, et al. ENaC activation in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:138A (abstract).
- [5] Deschenes G, Doucet A. Collecting duct (Na⁺/K⁺)-ATPase activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:604–15.
- [6] Feraille E, Vogt B, Rousselot M, Barlet-Bas C, Cheval L, Doucet A, et al. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1993;91:1295–300.
- [7] Vogt B, Favre H. Na⁺,K⁺-ATPase activity and hormones in single nephron segments from nephrotic rats. *Clin Sci (Lond)* 1991;80:599–604.
- [8] Deschenes G, Gonin S, Zolty E, Cheval L, Rousselot M, Martin PY, et al. Increased synthesis and app unresponsiveness of Na,K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2241–52.
- [9] Perico N, Delaini F, Lupini C, Benigni A, Galbusera M, Boccardo P, et al. Blunted excretory response to atrial natriuretic peptide in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1989;36:57–64.
- [10] Rabelink AJ, Koomans HA, Gaillard CA, Dorhout Mees EJ. Renal response to atrial natriuretic peptide in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:510–4.
- [11] Valentin JP, Ying WZ, Couser WG, Humphreys MH. Extrarenal resistance to atrial natriuretic peptide in rats with experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1998;274:F556–63.
- [12] Margulies KB, Barclay PL, Burnett Jr JC. The role of neutral endopeptidase in dogs with evolving congestive heart failure. *Circulation* 1995;91:2036–42.
- [13] Ni XP, Safai M, Gardner DG, Humphreys MH. Increased cGMP phosphodiesterase activity mediates renal resistance to ANP in rats with bile duct ligation. *Kidney Int* 2001;59:1264–73.
- [14] Epstein A. Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephritis: methods for its alleviation. *Am J Med* 1952;13:556–61.
- [15] Oliver WJ. Physiologic responses associated with steroid-induced diuresis in nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1963;62:449–64.
- [16] Lecomte J, Juchmès J. Sur la prétendue absence d'œdème chez les albuminémiques. *Rev Med Liège* 1978;33:766–70.
- [17] Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Braam B, Kortlandt W, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Colloid osmotic pressure in young albuminemic rats. *Am J Physiol* 1989;257:F23–8.
- [18] Deschenes G, Doucet A. Aldosterone does not influence urinary sodium excretion in PAN nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:134A (Abs A0704).
- [19] Vande Walle J, Donckerwolcke R, Boer P, Van Isselt HW, Koomans HA, Joles JA. Blood volume, colloid osmotic pressure and F-cell ratio in children with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996;49:1471–7.

- [20] Radin MJ, McCune SA. The effect of atrial natriuretic peptide infusion on renal haemodynamics and plasma lipoproteins in puromycin aminonucleoside nephrosis in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20:245–51.
- [21] Kaysen GA, Paukert TT, Menke DJ, Couser WG, Humphreys MH. Plasma volume expansion is necessary for edema formation in the rat with Heymann nephritis. *Am J Physiol* 1985;248:F247–53.
- [22] Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;38: 170–3.
- [23] Tsau YK, Chen CH, Tsai WS, Sheu JN. Complications of nephrotic syndrome in children. *J Formos Med Assoc* 1991;90:555–9.
- [24] Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Van Isselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995;346:148–52.
- [25] Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Aras T. Atrial natriuretic peptide in childhood nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 905.
- [26] Usberti M, Gazzotti RM. Hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1998;18:251–5.
- [27] Brown EA, Markandu ND, Sagnella GA, Jones BE, MacGregor GA. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984;37:43–8.
- [28] Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995;310:162–3.
- [29] Na KY, Han JS, Kim YS, Ahn C, Kim S, Lee JS, et al. Does albumin preinfusion potentiate diuretic action of furosemide in patients with nephrotic syndrome? *J Korean Med Sci* 2001;16:448–54.
- [30] Tulassay T, Rascher W, Lang RE, Seyberth HW, Scharer K. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1987;31:1391–5.
- [31] Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55: 629–34.
- [32] Sjostrom PA, Odland BG. Effect of albumin on diuretic treatment in the nephrotic syndrome. *BMJ* 1995;310:1537.
- [33] Koomans HA, Geers AB, Meiracker AH, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Effects of plasma volume expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1984;4: 227–34.
- [34] Trachtman H, Gauthier B. Platelet vasopressin levels in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1988;142:1313–6.
- [35] Pyo HJ, Summer SN, Niederberger M, Kim JK, Schrier RW. Arginine vasopressin gene expression in rats with puromycin-induced nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995;25:58–62.
- [36] Gonin S, Deschenes G, Roger F, Bens M, Martin PY, Carpentier JL, et al. Cyclic AMP increases cell surface expression of functional Na,K-ATPase units in mammalian cortical collecting duct principal cells. *Mol Biol Cell* 2001;12:255–64.
- [37] Djelidi S, Fay M, Cluzeaud F, Escoubet B, Eugene E, Capurro C, et al. Transcriptional regulation of sodium transport by vasopressin in renal cells. *J Biol Chem* 1997;272:32919–24.
- [38] Chabardes-Garonne D, Mejean A, Aude JC, Cheval L, Di Stefano A, Gaillard MC, et al. A panoramic view of gene expression in the human kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13710–5.
- [39] Holzman LB, St John PL, Kovari IA, Verma R, Holthofer H, Abrahamson DR. Nephritin localizes to the slit pore of the glomerular epithelial cell. *Kidney Int* 1999;56:1481–91.
- [40] Yang Y, Jeanpierre C, Dressler GR, Lacoste M, Niaudet P, Gubler MC. WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis. *Am J Pathol* 1999;154:181–92.
- [41] Koomans HA, Braam B, Geers AB, Roos JC, Dorhout Mees EJ. The importance of plasma protein for blood volume and blood pressure homeostasis. *Kidney Int* 1986;30:730–5.
- [42] Levick JR. Capillary filtration–absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol* 1991;76:825–57 Erratum in: *Exp Physiol* 1992; 77: 403.
- [43] Lewis DM, Tooke JE, Beaman M, Gamble J, Shore AC. Peripheral microvascular parameters in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;54:1261–6.
- [44] Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol (London)* 1896;19:312–6.
- [45] Joles JA, Koomans HA, Kortlandt W, Boer P, Dorhout Mees EJ. Hypoproteinemia and recovery from edema in dogs. *Am J Physiol* 1988;254:F887–94.
- [46] Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron* 1985;40:391–5.
- [47] Fauchald P, Noddeland H, Norseth J. An evaluation of ultrafiltration as treatment of diuretic-resistant oedema in nephrotic syndrome. *Acta Med Scand* 1985;217:127–31.
- [48] Wiig H, Reed RK. Interstitial compliance and transcapillary Starling pressures in cat skin and skeletal muscle. *Am J Physiol* 1985;248: H666–73.
- [49] Noddeland H, Riisnes SM, Fadnes HO. Interstitial fluid colloid osmotic and hydrostatic pressures in subcutaneous tissue of patients with nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 1982;42:139–46.
- [50] Schnittler HJ. Structural and functional aspects of intercellular junctions in vascular endothelium. *Basic Res Cardiol* 1998;93:30–9.
- [51] Yuan SY, Ustinova EE, Wu MH, Tinsley JH, Xu W, Korompai FL, et al. Protein kinase C activation contributes to microvascular barrier dysfunction in the heart at early stages of diabetes. *Circ Res* 2000;87:412–7.
- [52] Clarke H, Soler AP, Mullin JM. Protein kinase C activation leads to dephosphorylation of occludin and tight junction permeability increase in LLC-PK1 epithelial cell sheets. *J Cell Sci* 2000;113:3187–96.
- [53] Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis* 1993;21:251–9.
- [54] Ferro T, Neumann P, Gertzberg N, Clements R, Johnson A. Protein kinase C-alpha mediates endothelial barrier dysfunction induced by TNF-alpha. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L1107–17.
- [55] Huxley VH, Tucker VL, Verburg KM, Freeman RH. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide. *Circ Res* 1987;60:304–7.
- [56] He P, Curry FE. Albumin modulation of capillary permeability: role of endothelial cell $[Ca^{2+}]_i$. *Am J Physiol* 1993;265:H74–82.
- [57] Rostoker G, Behar A, Lagrue G. Vascular hyperpermeability in nephrotic edema. *Nephron* 2000;85:194–200.
- [58] Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975;23:37–40.
- [59] Maruyama K, Tomizawa S, Seki Y, Arai H, Kuroume T. Inhibition of vascular permeability factor production by ciclosporin in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1992;62:27–30.
- [60] Matsumoto K, Ohi H, Kanmatsuse K. Effects of interleukin-15 on vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells in normal subjects and in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephron* 1999;82:32–8.
- [61] Avasthi PS. Effects of aminonucleoside on rat blood-peritoneal barrier permeability. *J Lab Clin Med* 1979;94:295–302.
- [62] Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G. Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary edema. *BMJ* 1996;312:36–8.

- [63] Arnold WC. Efficacy of metolazone and furosemide in children with furosemide-resistant edema. *Pediatrics* 1984;74:872–5.
- [64] Gonzalez-Martin G, Bravo I, Ibarra N, Arancibia A. Clinical pharmacokinetics of furosemide in children with nephrotic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21:598–601.
- [65] Prandota J. Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatr Res* 1983;17:141–7.
- [66] Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 1991;40:418–24.
- [67] Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1100–5.
- [68] Shapiro MD, Hasbargen J, Hensen J, Schrier RW. Role of aldosterone in the sodium retention of patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10:44–8.
- [69] Russo R, Schena FP, Colombo Pirola L. Controlled clinical study on 2 antialdosterone diuretics in the nephrotic syndrome. *Clin Ter* 1984;109:23–9.
- [70] Schapel GJ, Edwards DG, Robinson J. Potassium-sparing effect of amiloride in a diuretic factorial study in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1975;2:277–87.
- [71] Monova D, Belovezhkov N. A clinico-therapeutic study of the Bulgarian preparation fupiram. *Vutr Boles* 1991;30:45–8.
- [72] Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Dorhout Mees EJ. Preservation of blood volume during edema removal in nephrotic subjects. *Kidney Int* 1985;28:652–7.