

Expertise Médicale Continue en néphrologie

Physiopathologie et traitement des complications du syndrome néphrotique[☆]

Physiopathology and treatment of nephrotic syndrome complications

Didier Ducloux ^{a,b,c,d,*}

^a Service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale, CHU Saint-Jacques, 25030 Besançon, France

^b Inserm U645, 25020 Besançon, France

^c Université de Besançon, 25020 Besançon, France

^d IFR133, 25000 Besançon, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Syndrome néphrotique
Œdèmes
Protéinurie

Keywords:

Nephrotic syndrome
Oedema
Proteinuria

RÉSUMÉ

Le syndrome néphrotique est défini par une protéinurie supérieure à 3 g/j s'accompagnant d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l et d'une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l. Les conséquences cliniques de la fuite urinaire de protéines sont multiples, mais dominées par la constitution d'œdèmes secondaires due d'une part à la rétention rénale de sodium dépendante de l'activation primitive de la pompe à sodium dans le tube collecteur cortical et d'autre part à des modifications de la perméabilité capillaire favorisant le débit transcapillaire de fluide vers le secteur interstitiel. Les autres complications du syndrome néphrotique comprennent une augmentation du risque thromboembolique et infectieux et une dyslipidémie. Le traitement de ces complications représente une part essentielle du traitement du syndrome néphrotique.

© 2010 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The nephrotic syndrome is defined by a urinary protein excretion exceeding 3 g per day, associated with hypoalbuminaemia (<30 g/L) and hypoprotidaemia (<60 g/L). The clinical consequences of the nephrotic syndrome are multiple, essentially dominated by sodium retention and oedema formation. The oedema physiopathology is related to both increased capillary permeability and primary activation of the Na/K pump in the collect duct. Other complications of the nephrotic syndrome include thromboembolic complications, dyslipidaemia, and infections. The treatment of these complications represents an important part of the general management of the nephritic syndrome.

© 2010 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le syndrome néphrotique (SN) est défini par une protéinurie supérieure à 3 g/j s'accompagnant d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l. Pour beaucoup d'auteurs, le SN est mieux défini par une protéinurie abondante supérieure à 3 g/j, sans mention de valeurs seuils d'albuminémie et de protidémie qui sont arbitraires, ce d'autant que les complications ou conséquences de ce syndrome sont pour la plupart liées à la protéinurie.

La physiopathologie de ces complications est complexe et encore incomplètement décrite malgré des progrès importants ces dernières années.

2. Rétention hydrosodée et formation des œdèmes

Les œdèmes représentent une expansion anormale du volume interstitiel. Cette expansion du volume interstitiel est secondaire à l'accumulation de sodium dans le secteur extracellulaire en raison d'une rétention rénale inappropriée de sodium et de modifications des forces de la loi de Starling qui régent le transfert de fluide à travers les capillaires des tissus mous (Fig. 1).

2.1. Rétention rénale inappropriée de sodium

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la rétention inappropriée de sodium par le rein. De nombreuses

[☆] Cet article est paru initialement dans EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Néphrologie 18-026-A-20, 2007. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dducloux@chu-besancon.fr.

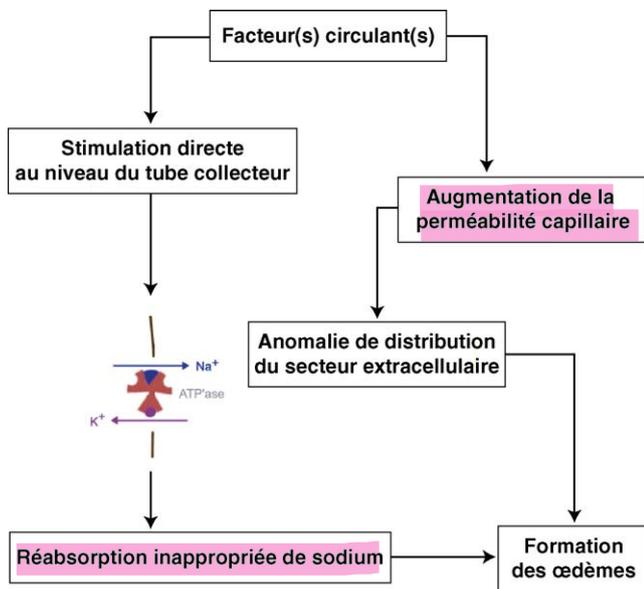


Fig. 1. Mécanismes de la formation des œdèmes au cours du syndrome néphrotique.

données concordantes indiquent que l'activation de la pompe Na, K-ATPase au pôle basal de la cellule principale du tube collecteur joue un rôle central dans la réabsorption inappropriée de sodium au cours du SN. En effet, des techniques de microponction ont montré que la localisation de la réabsorption rénale de sodium se situait dans le tube collecteur [1]. Une stimulation de l'activité hydrolytique de la pompe Na, K-ATPase a été mise en évidence dans les tubes collecteurs de différents modèles animaux de SN [2]. Cette stimulation est spécifique du tube collecteur cortical et n'est pas retrouvée dans les autres segments du tubule rénal [3]. Elle est contemporaine de la baisse de la concentration urinaire finale de sodium et de la positivité de la balance sodée [4]. Enfin, l'excrétion urinaire de sodium est corrélée à l'activité de la pompe à sodium lors de la phase de constitution des œdèmes. Cette activation est indépendante de l'aldostérone et de la protéinurie et semble secondaire à une surexpression de la sous-unité α de la membrane basolatérale de la cellule principale [2–4].

Ces résultats suggèrent que l'activation exclusive de la pompe à sodium dans le tube collecteur cortical est le phénomène actif de la rétention rénale de sodium au cours du SN. Cet excès de réabsorption devrait normalement être compensé par une sécrétion de sodium dans la partie médullaire interne du tube collecteur sous l'influence du facteur atrial natriurétique, mais son action tubulaire est inhibée dans les SN expérimentaux et dans le SN idiopathique [5,6]. Cette inhibition est secondaire à la réduction de la production intracellulaire de la guanosine monophosphate cyclique, second messenger du facteur atrial natriurétique [5,6].

Le schéma physiopathologique classique de la rétention de sodium repose sur une séquence d'événements associant une hypoalbuminémie, une baisse de la pression oncotique, un transfert de liquide du secteur vasculaire vers l'espace interstitiel, une hypovolémie, un hyperaldostérone, une diminution de l'excrétion urinaire de sodium. Néanmoins, cette hypothèse n'explique pas certains faits cliniques et expérimentaux, et il a été proposé un schéma physiopathologique exactement opposé : un dysfonctionnement tubulaire primaire, à l'origine d'une réabsorption excessive de sodium, puis d'une expansion volémique, alimenterait le transfert de liquide vers l'espace interstitiel et la formation d'œdèmes [7]. La mesure de la volémie des patients néphrotiques ne conforte aucune des deux théories, puisque environ 33 % ont un volume plasmatique abaissé, 42 % ont un

volume dans les limites des valeurs normales, et 25 % ont une augmentation du volume [8]. De plus, les malades avec et sans symptômes d'hypovolémie ont des « quantités d'œdèmes » identiques [9]. Enfin, l'expansion volémique par une perfusion d'albumine ne permet pas d'inverser le bilan sodé des malades néphrotiques avec œdèmes [10]. La volémie n'est donc pas déterminante dans la constitution des œdèmes, ni dans la rétention rénale de sodium. L'augmentation de la perméabilité capillaire et la dérégulation de la réabsorption tubulaire du sodium sont donc deux mécanismes primaires et indépendants qui permettent d'expliquer la constitution des œdèmes indépendamment de la volémie.

D'autres mécanismes que l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ont été proposés pour expliquer la rétention inappropriée de sodium.

Le taux de vasopressine est significativement plus élevé chez les atteints de SN avec lésions glomérulaires minimes [11]. La vasopressine peut stimuler l'activité hydrolytique de la pompe à sodium dans le tube collecteur en mobilisant à la surface de la cellule principale une réserve fonctionnelle intracellulaire [12] et induire sa transcription [13]. Néanmoins, l'absence constitutive de vasopressine dans certains modèles animaux de SN ne modifie ni le tableau clinique, ni l'activité hydrolytique de la pompe à sodium [3] et il a été constaté que la vasopressine n'induisait pas la réserve fonctionnelle de pompe à sodium chez des rats néphrotiques [4].

Il a également été suggéré un effet direct de la protéinurie sur la réabsorption de sodium. Dans un modèle de SN unilatéral chez le rat induit par l'injection d'aminonucléoside de puromycine (PAN) dans l'artère rénale gauche avec drainage de l'effluent veineux pour éviter toute contamination générale, le rein exposé au PAN est protéinurique et excrète deux à trois fois moins de sodium que le rein contrôle alors que l'environnement systémique est identique [1]. La présence de protéines dans le tubule pourrait ainsi modifier le fonctionnement du tube collecteur. Néanmoins, la baisse plus importante de la natriurèse obtenue par injection systémique de PAN et la précession de la rétention rénale de sodium sur la protéinurie dans ce même modèle ne peuvent s'expliquer par cette hypothèse. Enfin, il est possible que des modifications de la composition des protéines plasmatiques avec notamment une augmentation de protéases circulantes et/ou de facteurs de croissance interviennent directement sur le fonctionnement tubulaire [4,14].

2.2. Formation des œdèmes

L'expansion du secteur extracellulaire se fait majoritairement au profit du secteur interstitiel alors que le secteur vasculaire n'est que peu ou pas modifié. Cette anomalie de distribution est due à une augmentation du débit transcapillaire de fluide chez les patients néphrotiques [15].

L'augmentation de l'ultrafiltration du plasma à travers la paroi capillaire n'est pas exclusivement en rapport avec la baisse de la pression oncotique. Les malades analbuminémiques ont une pression oncotique basse suffisante pour induire une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie, mais ont des œdèmes limités aux chevilles transitoires, voire complètement absents [16]. La seule baisse de la pression oncotique ne permet donc pas d'expliquer la constitution d'une quantité d'œdèmes importants. Un trouble primaire de la perméabilité endothéliale est probable dans le SN idiopathique. En effet, les surnageants de culture de lymphocytes prélevés chez des malades néphrotiques en poussée provoquent un accroissement significatif de la perméabilité vasculaire [17,18]. Par ailleurs, l'endothélium partage des structures moléculaires communes avec le podocyte, dont les jonctions adhérentes (ZO-1, P-cadhérines, caténines). Elles sont connectées avec le réseau d'actine et d'actinine qui constitue aussi

le cytosquelette membranaire des cellules endothéliales et joue un rôle déterminant dans l'étanchéité de la barrière endothéliale vis-à-vis de l'eau et de ses solutés [19,20]. Les facteurs de perméabilité glomérulaire qui perturbent l'équilibre de ces complexes macromoléculaires dans le podocyte pourraient affecter les mêmes équilibres dans la cellule endothéliale et modifier directement leurs propriétés d'étanchéité.

Des modifications de la conductivité hydraulique de la barrière endothéliale, liées à des modifications des jonctions intercellulaires, rendent probablement compte de l'anomalie de distribution du secteur extracellulaire dans le SN.

3. Complications thromboemboliques

L'incidence des accidents thromboemboliques est élevée, compliquant 10 à 40 % des SN selon les séries [21,22]. L'incidence de la thrombose des veines rénales est particulièrement élevée, surtout chez les patients atteints de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) ou de glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) [21–23]. Les formes asymptomatiques de thrombose des veines rénales, diagnostiquées sur l'échographie-doppler, la tomodensitométrie, ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sont plus fréquentes que les formes symptomatiques, révélées par une douleur lombaire, une hématurie macroscopique, une détérioration rapide de la fonction rénale si elles sont bilatérales, ou une augmentation brutale de la protéinurie [24]. En cas de thrombose des veines rénales, le risque d'embolie pulmonaire est important [23]. Les thromboses des veines périphériques sont fréquentes et l'on estime l'incidence à environ 12 %. Des thromboses veineuses de siège inhabituel (sous-clavier, axillaire, splénoportale, sinus cérébraux) et artérielles ont également été décrites [21]. Différentes anomalies de l'hémostase ont été décrites au cours du SN et peuvent expliquer cette forte incidence de maladies thromboemboliques. Des taux élevés de différents facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs V, VIII, XIII) sont fréquemment retrouvés au cours du SN [25]. L'élévation du fibrinogène est l'anomalie la plus constante [25]. Dans la plupart des séries, la concentration moyenne en fibrinogène des patients néphrotiques excède 6 g/l. L'élévation des taux de fibrinogène, fibronectine, facteurs V, VIII, et XIII est la conséquence

de l'augmentation de la synthèse hépatique de ces protéines, en rapport avec l'hypoalbuminémie. Des taux bas de facteur XII ont été décrits et sont probablement en rapport avec une consommation intravasculaire [26]. Les facteurs II, VII, IX, et X sont généralement retrouvés à des taux normaux [25,27]. Concernant les protéines anticoagulantes naturelles, il est classiquement retrouvé : des taux normaux ou bas d'antithrombine III, des taux élevés de protéine C, des taux bas de protéine S libre, des taux élevés de cofacteur II de l'héparine et de α 2-macroglobuline [28–31], et des taux normaux d'inhibiteur de la voie du *tissue factor*. Les taux abaissés d'antithrombine III sont en rapport avec une perte urinaire d'antithrombine III, non toujours compensée par l'augmentation de la synthèse [27]. Une thrombocytose est présente chez un grand nombre de patients néphrotiques [25]. Une hyperagrégabilité plaquettaire en présence de différents agonistes (ADP, collagène, acide arachidonique, ristocétine) a été documentée [32]. L'hypoalbuminémie qui augmente la biodisponibilité de l'acide arachidonique pour la synthèse de thromboxane A_2 , l'hypercholestérolémie et les taux élevés de fibrinogène et de facteur von Willebrand sont à l'origine de cette activation plaquettaire [32]. La fibrinolyse est généralement diminuée dans le SN du fait de la diminution de la liaison du plasminogène à la fibrine et de l'augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse [33,34]. L'élévation de la lipoprotéine A (Lpa) joue un rôle important dans l'hypofibrinolyse du SN. Les différentes anomalies de l'hémostase sont résumées dans la Fig. 2.

4. Dyslipidémie

Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de phospholipides augmentent précocement au cours du SN et s'aggravent avec la sévérité du SN. Les taux de triglycérides sont plus variables, particulièrement au début de la maladie, mais augmentent également avec la progression du SN. Les modifications des lipoprotéines caractéristiques du SN sont : une élévation des lipoprotéines de faible densité (LDL), de très faible densité (VLDL) et de densité intermédiaire (IDL), sans modification ou associée à une légère augmentation des lipoprotéines de forte densité (HDL) [35] (Fig. 3). Cependant, il existe au cours du SN des anomalies qualitatives potentiellement athérogènes du HDL cholestérol avec

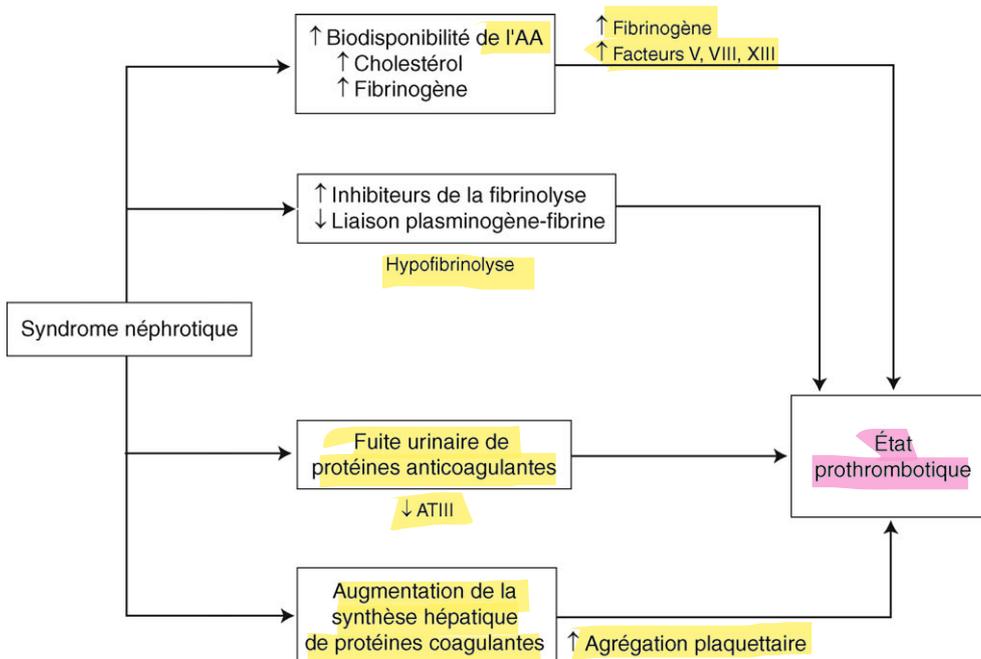


Fig. 2. Modifications de l'hémostase au cours du syndrome néphrotique. AA : acide arachidonique ; ATIII : antithrombine III.

perfusée est rapidement éliminée dans l'urine. De plus, à moyen terme, l'augmentation du passage des protéines à travers la paroi glomérulaire contribue à l'aggravation des anomalies de perméabilité glomérulaire et à la toxicité tubulo-interstitielle des protéines réabsorbées. L'ultrafiltration est parfois nécessaire en cas d'œdèmes réfractaires avec anasarque. Exceptionnellement, une néphrectomie bilatérale peut être indiquée en cas de SN réfractaire avec hypoalbuminémie profonde, dénutrition et hypovolémie sévère. La néphrectomie ne peut être envisagée que si les conséquences du SN mettent en jeu à court terme le pronostic vital du patient.

7.2. Risque thromboembolique

Il est souvent proposé, même si cela reste **discutable**, une prophylaxie par anticoagulants oraux, soit recommandée chez les patients néphrotiques en particulier en cas de GEM avec ou sans antécédents de thrombophilie [41,42]. L'anticoagulation prophylactique doit être administrée **tant que l'albuminémie demeure inférieure à 20 g/l** [43]. Dans les autres néphropathies, la décision d'anticoagulation prophylactique doit être décidée au cas par cas. Concernant la conduite du traitement anticoagulant, il doit être rappelé que **la fraction libre de la warfarine est très augmentée dans le SN**, ainsi l'inhibition de la production des facteurs vitamine K dépendant est augmentée et la demi-vie de la molécule réduite [44]. De même, **l'efficacité de l'héparine est réduite du fait des taux faibles d'antithrombine III**.

7.3. Dyslipidémie

Du fait des conséquences cardiovasculaires de la dyslipidémie, et éventuellement de ses effets sur la progression de l'insuffisance rénale, un traitement est souvent indiqué. Néanmoins, il n'existe pas à ce jour de preuve de son efficacité. Les mesures diététiques doivent être systématiques et sont efficaces pour réduire le LDL cholestérol [45].

Les statines ont également montré leur efficacité à réduire les taux de LDL cholestérol chez les patients néphrotiques [46,47].

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] 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.
- [2] Vogt B, Favre H. Na⁺, K⁺-ATPase activity and hormones in single nephron segments from nephrotic rats. *Clin Sci* 1991;80:599–604.
- [3] Deschênes G, Gonin S, Zolty E, Cheval L, Rousselot M, Martin PY, et al. Increased synthesis and AVP unresponsiveness of Na, K-ATPase in collecting duct from nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2241–52.
- [4] Deschênes G, Doucet A. Collecting duct (Na⁺/K⁺)-ATPase activity is correlated with urinary excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:604–15.
- [5] Valentin JP, Qiu C, Muldowney WP, Ying WZ, Gardner DG, Humphreys MH. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1992;90:1302–12.
- [6] Jespersen B, Eiskjaer H, Mogensen CE, Sorensen SS, Pedersen EB. Reduced natriuretic effect of atrial natriuretic peptide in nephrotic syndrome: a possible role of decreased cyclic guanosine monophosphate. *Nephron* 1995;71:44–53.
- [7] Féraïlle 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.
- [8] Glasscock RJ. Sodium homeostasis in acute glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol* 1980;23:181–203.
- [9] Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Van Isselt JW, Derckx 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.
- [10] Fliser D, Zurbrüggen 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;29:629–34.
- [11] Trachtman H, Gauthier B. Platelet vasopressin levels in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Dis Child* 1988;142:1313–6.
- [12] Gonin S, Deschênes 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.
- [13] 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.
- [14] Harris RC. Response of rat inner medullary collecting duct to epidermal growth factor. *Am J Physiol* 1989;256:F1117–24.
- [15] Lewis DM, Tooke JE, Beaman M, Gamble J, Shore AC. Peripheral microvascular parameters in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1998;54:1261–6.
- [16] Cormode EJ, Lyster DM, Israels S. Analbuminemia in a neonate. *J Pediatr* 1975;86:862–7.
- [17] Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994;46:482–8.
- [18] Lagrue G, Branellec A, Blanc C, Xheneumont S, Beaudoux F, Sobel A, et al. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedicine* 1975;23:73–5.
- [19] Lum H, Malik AB. Regulation of vascular endothelial barrier function. *Am J Physiol* 1994;267(suppl):223–41.
- [20] 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.
- [21] Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993;63:249–54.
- [22] Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988;33:1184–202.
- [23] Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 1980;69:819–27.
- [24] Kendall AG, Lohmann RC, Dossetor JB. Nephrotic syndrome: a hypercoagulable state. *Arch Intern Med* 1971;127:1021–7.
- [25] Kanfer A. Thromboses et troubles de l'hémostase dans le syndrome néphrotique. *Néphrologie* 1992;13:151–7.
- [26] Thomson AR. Factor XII and other hemostatic protein abnormalities in nephrotic syndrome patients. *Thromb Haemost* 1982;48:27–32.
- [27] Vaziri ND, Paule P, Toohey J, Hung E, Alikhani S, Darwish R, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 1984;144:1802–3.
- [28] Mannucci PM, Valsecchi C, Bottasso B, d'Angelo A, Casati S, Ponticelli C. High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1986;55:31–3.
- [29] Mori R, Triolo L, De Stefano V. Plasma levels and loss of antithrombin III in chronic ambulatory peritoneal dialysis and nephrotic patients. *Nephron* 1988;48:213–6.
- [30] Viganò D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman CE, Sholer C, Esmon CT, Comp PC. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987;107:42–7.
- [31] Boneu B, Bouissou F, Abbal M, Sie P, Caranobe C, Barthe P. Comparison of progressive antithrombin activity and the concentration of three thrombin inhibitors in nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1981;46:623–5.
- [32] Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995;70:271–81.
- [33] Colle JP, Mishal Z, Lesty C, Mirshahi M, Peyne J, Baumelou A, et al. Abnormal fibrin clot architecture in nephrotic patients is related to hypofibrinolysis: influence of plasma biochemical modifications: a possible mechanism for the high thrombotic tendency? *Thromb Haemost* 1999;82:1482–9.
- [34] Yoshida Y, Shiiki H, Iwano M, Uyama H, Hamano K, Nishino T, et al. Enhanced expression of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 2001;88:24–9.
- [35] Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331–46.
- [36] Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lüttiken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:468–73.
- [37] Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994;24:427–36.
- [38] Kaysen GA. Plasma composition in the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993;13:347–59.
- [39] Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 1983;102:450–8.
- [40] Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC. Binding inhibitors restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 1991;40:418–24.
- [41] Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(suppl17):S44–7.

- [42] Ganeval D, Fischer AM, Barre J, Pertuiset N, Dautzenberger MD, Jungers P, et al. Pharmacokinetics of warfarin in the nephrotic syndrome and effects on vitamin-K-dependent clotting factors. *Clin Nephrol* 1986;25:75–80.
- [43] Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:578–85.
- [44] D'Amico G, Gentile MG, Manna G, Fellin G, Ciceri R, Cofano F, et al. Effects of vegetarian soy diet on hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992;339:1131–4.
- [45] Spitalowitz S, Porush JG, Cattran D, Wright N. Treatment of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome: the effects of pravastatin therapy. *Am J Kidney Dis* 1993;22:143–50.
- [46] Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 1993;44:1124–9.
- [47] Wheeler DC. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: the therapeutic role of statins. *J Nephrol* 2001;14(suppl4):S70–5.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com