

PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE

J.-M. KRZESINSKI (1), B. DUBOIS (2), G. RORIVE (3)

RÉSUMÉ : L'insuffisance rénale chronique est une maladie méconnue, insidieuse, qui présente souvent peu de symptômes au début et face à laquelle les médecins de famille sont souvent trop passifs. Cet article veut insister sur le repérage des patients à risque, sur la détection précoce des anomalies, sur le suivi après application des règles de bonne pratique pour freiner l'évolution vers une forme plus grave, prévenir les complications de l'urémie mais aussi cardio-vasculaires, préparer si nécessaire le malade au traitement de suppléance.

PREVENTION OF CHRONIC RENAL FAILURE IN THE ADULT
SUMMARY : Chronic renal failure is an unrecognised disease, with an insidious and rather silent development, for which the general practitioners are too often passive. This review would like to insist on the detection of people at risk or with early abnormalities, on the optimal guidelines to slowdown the evolution to more severe and irreversible stages, on the prevention of uremic and cardiovascular complications and on the preparation to end stage renal treatments.

KEYWORDS : *Chronic renal failure - Prevention - risk factors - Renal disease - Dialysis - Transplantation*

INTRODUCTION

Depuis plus de 40 ans, le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par les techniques de dialyse ou de transplantation rénale ne fait qu'augmenter. Ceci peut s'expliquer par l'allongement de l'espérance de vie de nos populations, mais surtout par le maintien en vie de ces patients grâce au développement de ces techniques de suppléance.

Les dernières données du registre du Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique (GNFB) indiquent, en décembre 2001, que 4.050 sujets sont traités dans les centres de la communauté française (2.116 en dialyse et le reste en transplantation rénale). La prévalence de l'insuffisance rénale terminale (traitée par dialyse) chez l'adulte s'élève ainsi à 492 par million d'habitants. L'incidence est, en 2001, de 178 par million d'habitants, avec une particulière

augmentation des formes liées au diabète de type 2, ces dernières années (fig. 1).

Cette évolution, identique dans les autres pays industrialisés, se répercute lourdement sur le budget de la sécurité sociale car les traitements proposés à ce stade sont fort coûteux. Le coût du traitement par hémodialyse d'un patient s'élève à minimum 50.000 €/an, ce qui représente globalement plus de 150 millions d'euros dans le budget de la sécurité sociale.

D'autre part, si la technologie de dialyse a largement réduit les incidents en séance et si la transplantation rénale a vu ses résultats en terme de survie du greffon et du patient remarquablement améliorés ces dernières années, la morbidité, en particulier cardiovasculaire, reste fort importante chez ces patients atteints d'une maladie rénale. La mortalité des patients traités par dialyse est 10 fois supérieure à celle d'une population non insuffisante rénale. Cette augmentation de la mortalité, surtout par affections cardio-vasculaires, apparaît déjà pour des insuffisances rénales légères.

De plus, si l'espérance de vie d'un patient insuffisant rénal est inférieure à la moyenne de la population, il en est de même pour la qualité de vie.

Il est donc utile de résumer les règles à respecter lors de tout contact avec un patient pour prévenir le développement de la maladie rénale et freiner l'évolution de celle-ci, une fois qu'elle est constituée.

La prévention en ce domaine peut se schématiser en 4 objectifs principaux :

- Primaire : mesures pour éviter l'apparition de la maladie rénale.
- Secondaire : moyens disponibles pour arrêter ou au moins ralentir la progression de la maladie rénale existante.
- Tertiaire : les moyens à mettre en œuvre pour limiter les complications potentiellement asso-

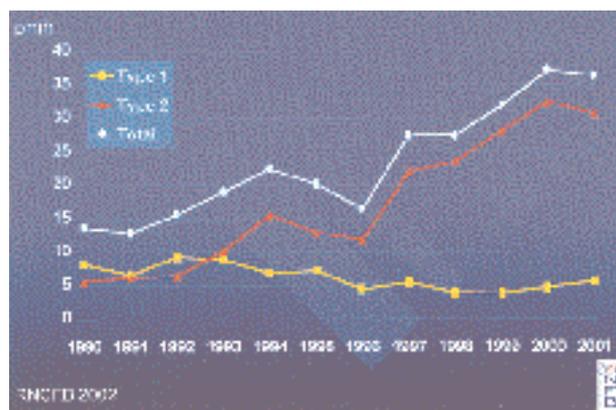


Fig. 1. Evolution du nombre de nouveaux patients diabétiques pris en traitement par dialyse en Belgique francophone (par million d'habitants).

(1) Professeur de Clinique, Agrégé, Service de Néphrologie et Hypertension Artérielle (Pr. G. Rorive). CHU Sart Tilman; Chef de Service, Médecine Interne, CHU Ourthe-Ambève.

(2) Résident spécialiste, Service de Néphrologie et Hypertension, CHU Sart Tilman.

(3) Chef de Service, Néphrologie et Hypertension, CHU Sart Tilman.

ciées à la maladie rénale (cardiovasculaire, ostéo-articulaire, neurologique...).

- Par ailleurs, le patient en insuffisance rénale grave doit être préparé physiquement et, aussi, psychologiquement au futur traitement de substitution.

PRÉVENTION PRIMAIRE (TABLEAU I)

Il existe des facteurs de risque de lésion rénale *non modifiables*, comme l'âge, une histoire familiale de maladie rénale, un petit poids à la naissance. D'autres sont *modifiables*, comme l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'usage de substances néphrotoxiques, certaines professions, diverses affections auto-immunes, le reflux vésico-urétéral ou encore la lithiase urinaire.

TABLEAU I. DÉPISTAGE DE L'ATTEINTE RÉNALE CHRONIQUE

Qui investiguer ? Patients à risque
- HTA
- Diabète
- Age > 60 ans
- Histoire familiale
- Infections urinaires à répétitions
- Exposition à certains toxiques
Comment investiguer ?
- Tigelette, sédiment urinaire
Si positif pour la protéinurie, dosage sur 1 échantillon /g créat.
Si positif pour le sang: échographie rénale, vésicale
- Créatinine sanguine et Cockcroft
- Micro-albuminurie chez le diabétique et l'hypertendu
A quelle fréquence ?
- Si l'investigation est négative, à répéter tous les ans.
- Si anomalie détectée, approche diagnostique thérapeutique

FACTEURS NON MODIFIABLES

- Le conseil *génétique* doit être fourni en présence de maladies rénales héréditaires (Alport, polykystose, cystinose...).

- Les sujets ayant une *histoire familiale* caractérisée par des maladies rénales doivent être conseillés et suivis (néphropathie diabétique, néphro-angiosclérose, glomérulonéphrite à IgA, hyalinose segmentaire et focale...). Les sujets de race noire semblent plus exposés au risque d'insuffisance rénale, en particulier secondaire à l'hypertension.

- L'âge est un facteur important. A partir de 40 ans, la filtration glomérulaire diminue d'environ 1 ml/min/1.73 m² par an (1).

- Un petit poids à la naissance s'accompagne d'un nombre réduit de néphrons, ce qui prédispose à l'hypertension artérielle, au diabète et à sa néphropathie, et à l'insuffisance rénale (2).

FACTEURS MODIFIABLES

Il convient d'effectuer un dépistage précoce des *malformations des voies urinaires* (pre-

mières causes de prise en dialyse chez l'enfant) et de l'infection urinaire. Un diagnostic anténatal est possible (uropathies malformatives, hypoplasies rénales, kystes rénaux congénitaux). Les infections répétées seront investiguées, avec recherche entre autre du reflux vésico-urétéral. Cette investigation est primordiale chez l'enfant, les cicatrices typiques de la pyélonéphrite chronique ne se développant que chez les sujets de moins de 5 ans atteints d'un tel reflux.

Certaines *professions* manipulant des solvants ou des métaux lourds seront suivies et protégées. Le cadmium par exemple, peut s'accumuler dans divers organes dont les reins et les os. Ce métal provenant des industries des batteries, des fonderies à zinc ou entreprises de soudures, peut aussi être ingéré via champignons, crustacés, fibres alimentaires. Sa demi-vie d'élimination est de plus de 10 ans. Un taux toxique peut engendrer cancer (du poumon ou de la prostate), néphropathie (tubulopathie proximale, glomérulosclérose, insuffisance rénale chronique), ostéoporose mixte ou ostéomalacie fort douloureuse. Les travailleurs du plomb sont aussi exposés à développer une maladie rénale de type néphropathie tubulo-interstitielle, associée à une hyperuricémie. Remarquons que la pollution atmosphérique joue aussi un rôle, les enfants vivant près de fonderies pouvant présenter une atteinte rénale, glomérulaire et tubulaire, corrélée avec le taux sanguin de plomb (3).

Ces néphropathies interstitielles peuvent être dépistées, par exemple, en médecine du travail par le dosage urinaire de marqueurs de lésions du tubule proximal (bêta-2-microglobuline, "retinol binding protein", N-acétylbêtaglucosaminidase, etc.).

D'autres substances, comme les hydrocarbures inhalés, peuvent être responsables de certaines formes de glomérulonéphrite (4).

Chez les patients *diabétiques*, du type 1 ou 2, un contrôle strict de l'équilibration glycémique, avec pour objectif un taux d'hémoglobine glycosylée inférieur à 7 % permet de prévenir ou de retarder l'apparition d'une micro-albuminurie, premier marqueur de l'atteinte rénale utilisable en clinique. Celle-ci doit être recherchée au moins une fois par an.

L'histoire naturelle de la néphropathie dans le diabète de type 1 est bien connue et conduit à l'insuffisance rénale terminale chez un nombre élevé de sujets, en moyenne après 20 à 25 ans d'évolution. Certains ont pensé que le pronostic rénal dans le diabète de type 2 était meilleur. Les études de ces dernières années ont démontré le contraire. Selon la célèbre étude anglaise

UKPDS, 25 % des patients diabétiques de type 2 vont développer, après 10 ans, une micro-albuminurie et évoluer vers des stades plus évolués d'atteintes rénales à raison de 2 à 3 % par an (5). Ceci explique que cette pathologie représente actuellement la fraction la plus importante parmi les causes de nouvelles prises en charge en dialyse (fig. 1). A ce stade, il faut mentionner que, contrairement au diabète de type 1 où la glomérulosclérose est la principale atteinte, chez les diabétiques de type 2, il peut s'agir soit d'insuffisance rénale terminale sur glomérulosclérose diabétique, soit sur insuffisance cardiaque sévère post-infarctus, sur sténose artérielle rénale bilatérale ou embolies de cholestérol à partir du carrefour aortique, néphro-angiosclérose ou encore pyélonéphrite chronique. Les diabétiques cumulent souvent de nombreux facteurs de risque d'athérosclérose.

A côté du contrôle glycémique, la prévention de l'atteinte rénale chez le diabétique repose sur un contrôle aussi strict que possible de la pression artérielle. Ceci a été bien illustré dans l'étude UKPDS (6) et est encore plus évident en prévention secondaire, chez le diabétique avec néphropathie lors du recours aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine (7-11).

Les patients à risque de développer le diabète (hérédité, corticothérapie, obésité ...) doivent être conseillés (activité physique, frein à la prise pondérale, inhibiteur du système rénine-angiotensine, metformine...).

L'hypertension artérielle, par elle-même, en dehors du diabète, est également une cause d'atteinte rénale.

Les patients dont la PA est normale haute, ou qui ont une hérédité hypertensive, sont les futurs hypertendus. A eux, il faudra donner force conseils et encouragements sur l'adoption d'un style de vie et d'une alimentation freinant la progression vers l'hypertension, avec un suivi tensionnel étroit.

Si l'hypertension artérielle maligne, grosse pourvoyeuse d'insuffisance rénale il y a 50 ans, a presque disparu dans nos régions, l'hypertension artérielle légère à modérée reste un facteur de risque de maladie rénale, en particulier chez le sujet de race noire, chez les personnes nées avec un petit poids (probabilité d'un nombre réduit de néphrons), chez l'obèse ou après néphrectomie partielle (12). Dans ces situations, à côté de lésions de néphro-angiosclérose, on observe souvent une hyalinose segmentaire et focale (1), marqueur de la surcharge fonctionnelle du glomérule. Ici, si l'avantage pour la protection du rein protéinurique avec ou sans diabète est aux inhibiteurs

du système rénine angiotensine; par contre, dans la néphro-angiosclérose, il n'y a pas de classes qui se distinguent en terme de protection rénale supérieure. Tout réside surtout dans le niveau de pression artérielle obtenu sous traitement, sauf peut-être chez le sujet de race noire où la récente étude AASK a démontré une supériorité du ramipril sur l'amlodipine (13).

La prévention et le traitement de la *maladie lithiasique* représentent également un moyen efficace de prévenir la maladie rénale.

A côté de l'incitation à des boissons abondantes qui constituent la part principale des conseils les plus efficaces, des mesures plus spécifiques, individuelles, seront prescrites en fonction de l'anomalie biochimique détectée (hypercalciurie, hyperuricosurie, hyperoxaliurie, cystinurie).

La réponse ici n'est pas univoque et réclame un diagnostic élaboré.

Rappelons que la lithiasie qui affecte le plus la fonction rénale est le calcul coralliforme, constitué de phosphate amoniac-magnésien et se développe dans les urines infectées par des germes sécrétant des enzymes uréolytiques. Une désinfection urinaire prolongée est requise.

L'usage des *antalgiques et des anti-inflammatoires* doit être parcimonieux. On se souviendra des presque 20 % d'insuffisance rénale terminale sur abus d'analgésiques dans les années 1970, principalement suite à l'ingestion de doses élevées de phénacétine, associée à d'autres antalgiques. L'usage de paracétamol semble moins dangereux de ce point de vue.

Les anti-inflammatoires, qu'ils soient non sélectifs ou sélectifs pour la cyclo-oxygénase 2, peuvent présenter un risque pour la fonction rénale en présence de déshydratation, absolue ou relative. Dans ces conditions, les prostaglandines rénales sont indispensables au maintien d'une perfusion rénale (14).

Il faut aussi se garder de toute consommation excessive d'*alcool et tabac*, substances surtout incriminées dans l'aggravation d'une insuffisance rénale déjà présente (15, 16).

Le recours à des *médicaments ou produits néphrotoxiques* doit être réfléchi et associé à une hydratation abondante, sous haute surveillance et pendant la période la plus courte possible. A propos de substances dites naturelles, rappelons ici la triste histoire des herbes chinoises où une erreur vraisemblable de transcription dans le nom d'une de celles-ci a été la source d'une des plus grandes catastrophes observées dans le domaine néphrologique. Une véritable épidémie

d'insuffisance rénale par fibrose interstitielle a été observée principalement chez des femmes jeunes, dans la région bruxelloise au début 1990, avec secondairement une incidence élevée de cancers des voies urinaires (17). Dans ce contexte de prise de plante aux vertus "naturelles", signalons que le millepertuis, possédant quelques propriétés antidépressives, donné chez le transplanté rénal traité par cyclosporine, peut s'accompagner de rejet du greffon suite à une interférence avec la pharmacocinétique de l'immunosuppresseur.

Le dogme établissant que les *néphropathies glomérulaires* primitives ne sont pas accessibles au traitement doit être revu. Un traitement adéquat peut obtenir une rémission de la protéinurie et préserver la fonction rénale à long terme.

PRÉVENTION SECONDAIRE

Il faut dépister les maladies rénales avant le stade de l'insuffisance rénale chronique.

L'étape essentielle repose ici sur le diagnostic précoce de la néphropathie dont on ne répétera jamais assez l'importance fondamentale. L'usage régulier de la tigelette urinaire permet une identification d'anomalies urinaires, par exemple lors de l'inspection médicale scolaire, en médecine du travail, mais aussi, de manière annuelle, en médecine générale. Ce geste est d'une importance majeure dans les populations à risque de néphropathie, telles que rapportées plus haut en insistant surtout sur les pathologies liées au diabète, à l'hypertension artérielle, aux maladies inflammatoires chroniques ou chez les patients porteurs d'un seul rein.

Il faut toutefois rappeler que l'analyse urinaire par tigelette classique ne permet pas de dépister une micro-albuminurie (intéressante chez le diabétique ainsi que chez l'hypertendu présentant une hypercholestérolémie (18)) ou encore les chaînes légères.

En présence d'une anomalie à la tigelette, un dosage quantitatif de protéine urinaire ramené au gramme de créatininurie est indispensable. Garg et coll., étudiant près de 15.000 sujets américains, ont constaté que, pour identifier un patient souffrant d'albuminurie, il faut tester 3 personnes diabétiques, 7 hypertendus non-diabétiques et 6 personnes de plus de 60 ans. Dans ces 3 populations, le rendement du dépistage est donc fort élevé (19).

De même, en présence d'une hématurie à la tigelette, la réalisation d'un sédiment urinaire à la recherche de cylindres hématiques permettrait d'identifier une atteinte glomérulaire, nécessitant

une approche diagnostique par biopsie rénale. La recherche d'une cause métabolique ou immunitaire, d'une allergie médicamenteuse, d'une infection systémique ou d'une néoplasie doit aussi être entreprise. Une échographie, éventuellement complétée par une tomodynamométrie abdominale sans contraste, doit être demandée.

Il convient, à chaque biologie testant le taux de créatinine, de vérifier la *clairance de créatinine* en ayant recours à la formule classique de Cockcroft et Gault, ramenée à 1,73 m² de surface corporelle. Ceci est particulièrement utile chez la personne âgée, celle de petite taille ou de sexe féminin.

En effet, dans ces situations, la masse musculaire est souvent faible et un taux dit "normal" de créatinine peut s'accompagner d'une insuffisance rénale déjà évoluée. Delanaye et coll. (20) ont récemment rappelé les différentes méthodes de mesure de la filtration glomérulaire et leurs limites. Quoi qu'il en soit, la détermination de cette filtration selon la formule de Cockcroft est la plus largement acceptée. Elseviers et coll. ont présenté sur une population belge de plus de 11.000 sujets âgés de 25 à 75 ans la distribution en percentiles de la filtration glomérulaire calculée selon Cockcroft selon le sexe et l'âge (21).

On propose aujourd'hui de classer l'évolution des néphropathies en 5 stades (tableau II) : stade 1 (> 90 ml/min/1,73 m², fonction normale mais atteinte parenchymateuse), stade 2 (entre 90 et 60 ml/min, atteinte légère), stade 3 (entre 60 et 30 ml/min, atteinte modérée), stade 4 (entre 30 et 15 ml/min, insuffisance rénale sévère) et stade 5 (< 15 ml/min ou stade de pré-dialyse) auxquels correspondent des mesures préventives spécifiques (22).

L'atteinte rénale initiale peut donner des manifestations cliniques variées, allant d'une hématurie ou protéinurie asymptomatique à une insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse.

Certains signes orientent directement vers les reins : hématurie massive ou douleur au point costo-musculaire ou encore apparition d'une hypertension avec oedèmes, ou même parfois, signes d'urémie. Beaucoup de ces maladies rénales sont longtemps asymptomatiques, la découverte étant faite par hasard, sur la base d'une anomalie urinaire ou d'une élévation des taux sanguins des déchets azotés ou parfois simplement d'une anémie. En effet, pendant un certain temps, peu de changements se produiront malgré un certain degré d'atteinte, les néphrons encore sains, hyperfiltrant, prenant le relais. Le prix à payer au long cours sera leur épuisement

TABLEAU II. STADES DE DYSFONCTION RÉNALE (ADAPTÉ DE A. LEVEY, *N ENGL J MED*, 2002)

Stade	Description	Clairance de créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Signes	Que faire?
1	Sujets à risque	≥ 90		Investiguer les sujets à risque Rechercher protéinurie, hématurie, HTA
2	Atteinte légère	60-89	↑ parathormone	Diagnostiquer et traiter la cause de l'atteinte
3	Atteinte modérée	30-59	↓ absorption calcium anémie (↓ érythropoïétine) malnutrition	Estimer la vitesse de progression
4	Atteinte sévère	15-29	↑ phosphatémie acidose métabolique ↑ potassium	Evaluer et traiter les complications Préparer pour la dialyse et la transplantation
5	Urémie	< 15	Azotémie	Recours aux techniques de suppléance

plus rapide, selon la célèbre théorie de B. Brenner (23).

Lorsque le fléchissement est brusquement plus rapide, après une phase de détérioration relativement lente, il faut éliminer une cause intercurrente comme une déshydratation aiguë absolue ou relative, l'usage d'un toxique, l'introduction d'un médicament, la présence d'un obstacle à l'élimination urinaire.

Lorsque la maladie rénale s'est accompagnée d'une perte fonctionnelle de > 25 % (ou que la filtration glomérulaire est < 60 ml/min/1,73 m², stade 3 de l'atteinte rénale, dite modérée), elle devient habituellement autonome et évolue de façon assez systématique vers l'insuffisance rénale chronique, même si la cause de l'atteinte rénale initiale est corrigée.

Cette évolution varie selon l'étiologie de départ et aussi, pour une même cause, d'un sujet à l'autre.

Le moyen le plus facile est l'utilisation, pour suivre la fonction rénale d'un patient, du rapport 1/créatinine en fonction du temps. D'autres approches sont plus sophistiquées.

Il faut rappeler qu'à partir du stade 3 d'atteinte rénale, la détermination de la clairance de créatinine par la formule de Cockcroft ou par mesure sur urine de 24 h surestime la réelle valeur de la filtration glomérulaire, le pourcentage d'élimination de créatinine urinaire via les tubules ne faisant qu'augmenter plus la fonction rénale se dégrade. Une détermination de la filtration glomérulaire par tests isotopiques (chrome EDTA, DTPA) ou iothalamate est plus précise, mais plus difficile et plus coûteuse à organiser de façon itérative. Un compromis, basé sur l'étude "Modification of Diet in Renal Disease", est celui utilisant la formule simplifiée dite MDRD : $186 \times (\text{créatinine sérique en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge en ans})^{-0,203} \times 0,742$ chez la femme $\times 1,21$ chez le noir (22). Cette formule est validée sauf dans des conditions alimentaires

exceptionnelles comme un régime enrichi en créatinine, une alimentation végétarienne ou encore une masse musculaire très réduite.

Au plus tard à ce stade 3, le patient doit impérativement être référé en milieu spécialisé. Il faudra tenter en effet de freiner l'évolution de la maladie, de mettre le patient dans les meilleures conditions pour l'avenir. Les raisons de cette évolutivité autonome sont imparfaitement connues et certainement multiples : théorie de l'hyperfiltration des néphrons restants, augmentation du transit des protéines au niveau du mésangium, intervention de cytokines inflammatoires (en particulier le TNFβ), avec activation de la fibrose interstitielle (24, 25).

C'est à partir de ces hypothèses que les tentatives de prévention secondaire ont été menées (tableau III).

Brièvement, passons en revue quelques items (1, 26).

a) La limitation d'apport alimentaire en protéines, associée à un apport calorique élevé (min 35 Kcal/kg de poids idéal) sous forme de lipides et de sucres complexes, a été recommandée de longue date dans le traitement de l'insuffisance rénale. Cette approche permet une réduction de

TABLEAU III. RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

1. Contrôler la PA : 130/80 mmHg si protéinurie < 1 g/j
125/75 mmHg si protéinurie ≥ 1 g/j
2. Utiliser les inhibiteurs du système RA quand micro-albuminurie ou protéinurie
3. Restreindre les protéines (au minimum 0,8 g/kg de poids/j protéines à haute valeur biologique avec apport calorique > 35 Kcal/kg poids/j)
4. Corriger toute acidose métabolique (bicarbonate < 22 mmol/l)
5. Corriger une anémie par fer, EPO et viser > 11 g%
6. Corriger la tendance à l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie par suppléments calciques, sévélamer, vit D (si PTH > 3 x les valeurs N)
7. Lutter contre l'hyperlipémie : régime + statine
8. Arrêter le tabac et l'usage de toxiques
9. Préserver le capital veineux et rechercher les contacts viraux antérieurs (SN vacciner).
10. Soutien psychologique, conseils pour le meilleur choix de technique de suppléance

la production d'urée et, dès lors, une diminution de son taux sérique. On sait, par ailleurs, que certains acides aminés entraînent une augmentation du flux sanguin rénal et de la pression glomérulaire. Cette particularité des protéines est utilisée au laboratoire des épreuves fonctionnelles rénales pour mesurer ce qui est appelé la réserve fonctionnelle rénale. Si, dès lors, on accepte l'hypothèse selon laquelle le glomérule hyperfiltrant jouerait un rôle majeur dans l'évolution des néphropathies chroniques, on pourrait espérer que la réduction de l'apport en protéines permette d'en ralentir l'évolution. Plusieurs études, certaines randomisées, ont été publiées sans que la preuve formelle de l'efficacité de cette restriction protéique ait pu être apportée de manière définitive. Elle a cependant le mérite de freiner l'hyperphosphatémie accompagnant l'insuffisance rénale.

La référence la plus citée dans ce domaine est certes l'étude MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Cette étude comprenait 840 sujets atteints d'insuffisance rénale d'étiologies diverses. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, recevant soit un apport en protéines normal (1,3 g/kg/j soit 0,6 g/kg/j), complétés par des suppléments en céto-analogues des acides aminés. La restriction protéique a accéléré dans les premiers mois la vitesse de dégradation fonctionnelle rénale suite à des problèmes vraisemblablement hémodynamiques, puis cette mesure diététique a freiné le processus, mais de manière limitée. Il ne faut donc pas s'attendre à des changements favorables avant quelques mois. Selon Locatelli et coll. (27), ce bénéfice permet tout au plus de retarder le début de la dialyse d'un an, indépendamment de la fonction rénale initiale. Par contre, il semble que ce sont surtout les patients de sexe masculin atteints de pathologie glomérulaire (donc protéinurique) qui tirent le plus grand bénéfice de cette mesure. Chez les patients avec protéinurie, Klahr et coll. (28) ont constaté que la réduction alimentaire en protéines réduisait la vitesse de progression de près de 50 %.

Il faut attirer l'attention sur le fait du danger de dénutrition qu'un tel régime peut engendrer si l'apport en calories ne peut être important; ceci affecte l'autonomie du patient ayant une plus faible masse musculaire et l'expose à un surcroît de mortalité. Le taux d'albumine et l'état nutritionnel définissent le pronostic à long terme des patients dialysés ou transplantés.

b) Le traitement de l'hypertension artérielle

Dans l'étude MDRD, le bénéfice du traitement de l'HTA apparaît plus important que celui lié à la restriction protéique. Locatelli et Del

Vecchio chiffrèrent le bénéfice de cette mesure de correction de PA par un recul de 3 ans quant à la prise en dialyse (29).

Dans la néphropathie diabétique, un bénéfice tout particulier a été démontré en faveur des inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans le diabète de type 1 comme de type 2 (8). Ce bénéfice est corrélé tant à la diminution de la PA qu'à l'importance de la protéinurie initiale.

Toutes les recommandations internationales s'accordent pour débiter un traitement anti-hypertenseur chez le diabétique pour toute forme d'élévation de PA, même modeste. La cible sous traitement est d'obtenir une PA inférieure à 130/85 mmHg, voire même 80 mmHg. Il en est de même pour les patients présentant une néphropathie en l'absence de protéinurie >1 g/jour et cette cible est même de 125/75 mmHg si cette protéinurie est plus importante.

Les études en dehors de la néphropathie diabétique sont plus rares. La plupart confirment le bénéfice du traitement de l'hypertension, à la fois sur le risque cardiovasculaire et, aussi, généralement, sur l'évolutivité de la fonction rénale. Comme dans la néphropathie diabétique, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont été plus efficaces, surtout dans les néphropathies protéinuriques (30). Ce bénéfice est corrélé à la baisse de la PA mais aussi à la réduction de la protéinurie.

Dans une étude comparant un traitement anti-hypertenseur dit classique, basé sur un bêta-bloquant, à l'énalapril, Hannedouche et coll. (31) observent que le risque d'insuffisance rénale à 4 ans est 3,5 fois plus élevé dans le groupe bêta-bloquant; mais, il est rappelé la nécessité de surveiller la kaliémie chez les patients sous inhibiteur de l'enzyme de conversion et, ici, il convient d'éviter l'usage concomitant des anti-inflammatoires.

La question de savoir si les inhibiteurs des flux calciques qui augmentent le flux plasmatique rénal jouissent de la même efficacité sur l'évolutivité de la fonction rénale est loin d'être résolue. Pour Bakris et Williams (32), les antagonistes calciques non dihydropyridine (vérapamil et diltiazem) fournissent le même bénéfice que les IEC chez les patients diabétiques. Par contre, les agents de type dihydropyridine (amlodipine, félodipine, nifédipine, etc.) utilisés en monothérapie semblent moins protecteurs, peut-être par le biais de l'augmentation de pression glomérulaire induite par une vasodilatation afférente glomérulaire préférentielle (27). Ces auteurs, comme d'autres, insistent sur le fait que le bénéfice est avant tout lié à la diminution de

la PA et que, pour atteindre les objectifs recommandés, des associations thérapeutiques comportant un diurétique correctement dosé sont pratiquement toujours nécessaires.

D'autres mesures

Un certain nombre d'autres facteurs sont incriminés dans l'évolutivité de la maladie rénale. Ils sont repris dans le tableau III.

Citons l'hyperlipémie.

Le mésangium possède, en effet, des récepteurs pour le LDL cholestérol et certains ont souligné l'analogie entre la pathogénie de l'athérosclérose et celle de la glomérulosclérose (33). Fried et coll. (34) ont effectué une méta-analyse des données concernant l'usage de statines dans la maladie rénale et ont constaté un léger bénéfice dans le frein de l'évolutivité de l'insuffisance rénale lors de l'usage de ces médicaments. Par ailleurs, ce type de traitement pourrait avoir un impact très favorable sur le risque cardiovasculaire élevé des insuffisants rénaux.

L'acidose métabolique entraîne une augmentation de production d'ions NH₄⁺ dans la médullaire rénale, favorisant la fibrose interstitielle. Bien abordée sur le plan expérimental, cette relation n'a pas été testée sur le plan clinique. Une acidose favorise cependant le catabolisme musculaire et, donc, le risque de dénutrition.

De même, un débat existe sur l'intérêt de la correction de l'anémie, anomalie classique chez l'insuffisant rénal, quant à un effet protecteur sur la fonction rénale. Si le bénéfice d'un traitement par érythropoïétine peut être mesuré au niveau de la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche, son intérêt en terme de mortalité ou de morbidité n'a pas été encore démontré. Il en est de même de son effet sur la progression de la maladie rénale. Ce que l'on peut dire actuellement, c'est que la correction de l'anémie n'accélère pas l'évolution des néphropathies (27).

L'interruption du tabac, utile sur le plan cardiovasculaire et respiratoire, pourrait aussi apporter un bénéfice sur le plan rénal (15).

En outre, un travail récent (35) suggère que l'exposition au plomb devrait être recherchée dans les formes d'insuffisance rénale chronique de diagnostic incertain et un traitement par chélateur proposé pour freiner la dégradation chez ceux chez qui une surcharge tissulaire est constatée. On peut cependant se demander si ce travail réalisé à Taïwan est transposable dans nos régions.

La correction du métabolisme phosphocalcique, et tout particulièrement la normalisation du taux de phosphates a démontré son intérêt en

expérimentation animale. Chez le patient dialysé, les anomalies du produit phosphocalcique sont également des éléments défavorables en terme de survie, probablement en aggravant la sévérité des lésions vasculaires et en favorisant les calcifications ectopiques. Ce paramètre doit être corrigé dès les stades les plus précoces de l'atteinte rénale. L'impact de leur correction sur l'évolution de la néphropathie est cependant encore mal précisé.

PRÉVENTION TERTIAIRE (tableau IV) (36)

La cause de décès la plus fréquente lors des traitements de suppléance est l'accident cardiovasculaire.

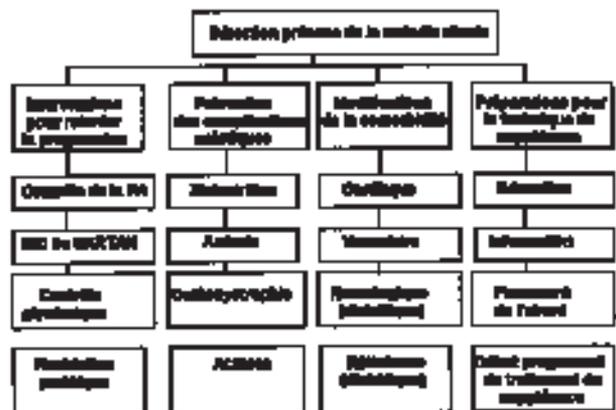
Dès le début de l'évolution de la maladie rénale, on sera particulièrement vigilant à corriger les facteurs de risque classiques : correction de la PA, arrêt du tabac, contrôle lipidique, mais aussi certains facteurs plus spécifiques de la maladie rénale : l'hyperhomocystéinémie (à améliorer par des suppléments en vitamine B et en acide folique), le produit phosphocalcique qui doit être maintenu en dessous de 55 en corrigeant l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie (par supplément de calcium et de vitamine D et chélateurs des phosphates), ce qui permet de freiner au mieux l'hyperparathyroïdie et l'ostéodystrophie rénale qui en est souvent le corollaire tout en empêchant la précipitation phosphocalcique tissulaire et vasculaire.

L'état nutritionnel, influençant fortement la mortalité lors des traitements de suppléance, sera apprécié par le pli cutané, le poids et le taux d'albuminémie (36).

L'anémie sera corrigée par des suppléments en fer, vitamines et érythropoïétine dès que l'hématocrite sera en dessous de 35 %.

Dès que la filtration glomérulaire est très altérée (< 30 ml/min/1,73 m³), il faut être très vigilant en ce qui concerne le bilan hydrosodé et le

TABLEAU IV. SOINS OPTIMAUX AVANT LE STADE TERMINAL D'IRC



risque d'hyperkaliémie. A ce stade, les reins ont perdu toute possibilité de s'adapter. Le patient est donc exposé tant aux déshydratations qu'aux surcharges salines et hydriques. Les diurétiques de l'anse sont les seuls à garder, à ce stade, suffisamment d'efficacité. Ils seront utilisés en cas d'HTA et/ou d'oedèmes.

La cure de diurèse n'a pas sa place à ce stade d'évolution, le rein étant incapable d'assurer ses fonctions normales de dilution ou de concentration, ceci étant encore majoré en cas de prise de diurétique de l'anse. Il faut laisser boire le patient à sa soif.

Les diurétiques d'épargne potassique sont aussi à éviter, de même que les anti-inflammatoires non stéroïdiens; même les héparines devront être utilisées prudemment (outre un risque majoré de saignement) en raison de leurs capacités d'élever le potassium sérique par déficit d'excrétion potassique.

Beaucoup de sels diététiques contiennent du potassium à la place du sodium et sont donc aussi à proscrire à ce stade.

PRÉPARATION AUX TECHNIQUES DE SUPPLÉANCE

Le patient sera informé en temps utile de la nécessité de recourir aux techniques de suppléance de la fonction rénale.

C'est lorsqu'il sera au stade 4 avancé ou 5 débutant de sa maladie (clairance de créatinine $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que le choix d'une technique de suppléance devra être fait (hémodialyse ou dialyse péritonéale, plus inscription éventuelle sur une liste de transplantation rénale). Bien informé, le patient doit prendre lui-même cette décision ce qui augmente le pourcentage d'acceptation et donc d'adhésion au futur traitement et à ses contraintes. L'expérience démontre que, confronté en urgence à ce choix, le patient choisit presque toujours la dialyse en centre, la formule la plus onéreuse qui limite le plus la réinsertion professionnelle et perturbe l'organisation familiale.

Pendant cette période d'attente, certains gestes doivent être réalisés pour bien préparer le patient au traitement choisi. Une période de 3 mois est idéale pour que l'abord pour l'hémodialyse, sous la forme d'une fistule artério-veineuse, soit créé et ait le temps de bien se développer. L'abord vasculaire reste le véritable tendon d'Achille du traitement par hémodialyse et il est donc capital de préserver préalablement le capital veineux d'un sujet potentiellement insuffisant rénal terminal. Pendant cette période, le patient sera, si néces-

saire, vacciné contre l'hépatite B et exploré de façon complète pour être inscrit sur une liste de transplantation avant le début du traitement par dialyse. La pose d'un cathéter de dialyse péritonéale peut être plus tardive, mais nécessite au moins 2 à 3 semaines pour que ce cathéter puisse être utilisé sans incident.

CONCLUSIONS

Du fait du vieillissement de notre population, l'insuffisance rénale chronique a cessé d'être une affection exceptionnelle.

Les maladies rénales peuvent toucher 8 à 10 % de la population, évoluer vers l'insuffisance rénale, exposer à un risque cardiovasculaire accru, mais aussi au spectre des techniques de suppléance.

L'identification des patients à risque (histoire familiale, hypertension, diabète, affections inflammatoires chroniques, etc.) permet d'augmenter la rentabilité du dépistage, pour une affection qui peut rester relativement silencieuse pendant les premiers stades. Ces derniers sont heureusement souvent réversibles. La présence d'une anomalie urinaire ou sanguine suggérant une telle pathologie doit impérativement conduire à un complément d'investigations mené par le médecin généraliste aidé par le néphrologue.

Lorsque la maladie rénale est déjà plus avancée, avec perte fonctionnelle $> 25 \%$, des mesures générales sont à appliquer de manière à freiner l'évolution (surtout le contrôle de l'hypertension), à réduire le risque cardio-vasculaire (tabac, hyperlipémie, etc.) et les complications en rapport avec l'urémie (hyperphosphatémie, anémie, acidose...). Un suivi prolongé permet au patient d'être mieux préparé physiquement ainsi que psychologiquement pour affronter les traitements de suppléance et comme l'a bien rappelé Jungers (37), le patient conserve le maximum de chance de recevoir des soins optimaux et la société, de dépenser moins d'argent.

Le registre des néphrologues francophones a bien illustré le fait d'une mortalité de l'ordre de 30 % la première année si le patient arrive dans les unités de dialyse sans suivi préalable (référence dite tardive) contre 18 % si le suivi est de 6 mois avant la prise en traitement de suppléance et seulement de 7 % en cas de suivi supérieur à 5 ans. Certes, les pathologies ne sont pas nécessairement identiques dans ces différents groupes de patients mais ces chiffres suggèrent l'importance d'un diagnostic précoce et d'un suivi attentif qui impliquent une étroite collaboration entre le généraliste et le néphrologue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hebert L, Wilmer W, Falkenhain M. et al.— Renoprotection : one or many therapies? *Kidney Int*, 2001, **59**, 1211-1226.
2. Tulassoy T and Vasarhelyi B.— Birth weight and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, **11**, 347-352.
3. Staessen J, Nawrot T, Den Hond E. et al.— Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants : a feasibility study of biomarkers. *Lancet*, 2001, **357**, 1660-1669.
4. Ravnkov U, Lundström S and Norden A.— Hydrocarbon exposure and glomerulonephritis : evidence from patients' occupations. *Lancet*, 1983, 1214-1216.
5. Adler A, Stevens R, Manley S, et al.— Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003, **63**, 225-232.
6. UK Prospective Diabetes Study Group.— Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 1998, **317**, 703-713.
7. Parving H-H, Andersen A, Smidt U, Svendsen P.— Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, 1983, 1175-1179.
8. Lewis E, Hunsicker L, Bain R, Rohde R.— The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1456-1462.
9. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al.— The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 870-878.
10. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al.— Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 851-860.
11. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al.— Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 861-869.
12. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, et al.— Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int*, 2000, **58**, 2111-2118.
13. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al.— Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 2719.
14. Krzesinski J-M, Piront P.— Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 582-586.
15. Orth S, Ritz E.— The renal risks of smoking : an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, **11**, 483-488.
16. Parekh R and Klag M.— Alcohol : role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, **10**, 385-390.
17. Vanherweghem J-L, Depierreux M, Tielemans C, et al.— Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women : association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*, 1993, **341**, 387-391.
18. de Jong P, Hillege H, Joan Pinto-Sietsma S, et al.— Screening for microalbuminuria in the general population : a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 10-13.
19. Garg A, Kiberd B, Clark W, et al.— Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening : results from the NHANES III. *Kidney Int*, 2002, **61**, 2165-2175.
20. Delanaye P, Chapelle J-P, Ferir A-M, et al.— La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 95-100.
21. Elsevier M, Verpooten G, De Broe M.— Interpretation of creatinine clearance. *Lancet*, 1987, 457.
22. Levey A.— Non diabetic kidney disease. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1505-1511.
23. Brenner B, Meyer T, Hostetter T.— Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, 1982, 652-659.
24. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I.— The progression of renal disease. *N Engl J Med*, 1988, **318**, 1657-1666.
25. Noronha I, Fujihara C, Zatz R.— The inflammatory component in progressive renal disease – are interventions possible? *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 363-368.
26. Rossert J, Wauters J-P.— Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17** (suppl 1), 19-28.
27. Locatelli R, Del Vecchio L, Pozzoni P.— The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, (suppl 1), 2-7.
28. Klahr S, Levey A, Beck G, et al.— The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 877-884.
29. Locatelli R, Del Vecchio L.— How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant*, 1999, **14**, 1360-1364.
30. Taal M, Brenner B.— Renoprotective benefits of RAS inhibition : from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int*, 2000, **57**, 1803-1817.
31. Hannedouche T, Landais P, Esper N, et al.— Randomised controlled trial of enalapril and β blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ*, 1994, **309**, 833-837.
32. Bakris G, Williams B.— Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists alone or combined : does the progression of diabetic renal disease differ? *J Hypertension*, 1995, **13** (suppl 2), S95-S101.
33. Wanner C, Quaschnig T.— Dyslipidemia and renal disease : pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, **10**, 195-201.
34. Fried L, Orchard T, Kasiske L (for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group).— Effect of lipid reduction on the progression of renal disease : a meta-analysis. *Kidney Int*, 2001, **59**, 260-269.
35. Lin J-L, Lin-Tan D, Hsu K-H, Yu C-C.— Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 277-286.
36. Pereira B.— Optimization of pre-ESRD care : the key to improved dialysis outcomes. *Kidney Int*, 2000, **57**, 351-365.
37. Jungers P.— Late referral : loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**, 371-375.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Médecine interne CHU Ourthe-Ambève, Rue Grandfosse 31, 4130 Esneux.