



ELSEVIER

RECOMMANDATION



## Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

## Treatment strategies to slow the progression of chronic renal failure in adults

Service des recommandations professionnelles

### Comité d'organisation

Dr Jean-Louis Acquaviva, médecin généraliste, Le Cannet-des-Maures, France  
Dr Pierre-Louis Caraman, néphrologue, Thionville, France  
Dr Évelyne Carre, médecin généraliste, Reims, France  
Pr Jacques Chanard, néphrologue, Reims, France  
Dr Raymond Frayssinet, néphrologue, Aix-en-Provence, France  
Pr Maurice Laville, néphrologue, Lyon, France  
Pr Bruno Moulin, néphrologue, Strasbourg, France  
Pr Pierre Ronco, néphrologue, Paris, France

### Groupe de travail

Pr Claude Jacobs, néphrologue, Paris, président du groupe de travail  
Dr Cécile Couchoud, épidémiologiste, Paris, chargée de projet  
Dr Taraneh Shojaei-Brosseau, chef de projet, Anaes, Saint-Denis La Plaine  
Dr Michel Laurence, chef de projet, Anaes, Saint-Denis La Plaine  
Dr Jean-Louis Acquaviva, médecin généraliste, Le Cannet-des-Maures  
Dr Jean-Louis Bouchet, néphrologue, Bordeaux  
Dr Bernard Charra, néphrologue, Tassin

---

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de : Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), Service communication, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis-La-Plaine cedex, France. © 2004. Anaes

Cet article a été publié sous l'égide de l'Anaes. © 2004 Anaes. Publié par Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Dr Geneviève Demoures, gériatre, Annesse-et-Beaulieu

Mme Marie-Paule Dousseaux, diététicienne, Paris

Dr Nathalie Dumarcet, Afssaps, Saint-Denis

Pr Gérard Frielandier, Physiologiste, Paris

Pr Thierry Hannedouche, néphrologue, Strasbourg

Dr Patrick Hermann, médecin généraliste, Erbersheim

Dr Bertrand Prouff, médecin généraliste, Anglet

Pr Philippe Zaoui, néphrologue, Grenoble

## Groupe de lecture

Pr Michel Aparicio, néphrologue, Bordeaux

Dr Chérif Badid, néphrologue, Le-Port-Marly

Dr Georges Badoc, endocrinologue, Paris

Pr Joël Belmin, gériatre, Ivry-sur-Seine

Mme Jocelyne Bertoglio, diététicienne, Nice

Dr Michel Beruard, néphrologue, Villeurbanne

Dr Pascal Bindi, néphrologue, Verdun

Dr Guillaume Bobrie, néphrologue, Paris

Dr Georges Brillet, néphrologue, Châteauroux

Dr Jean-Pierre Charmes, gériatre, néphrologue, Limoges

Dr Bruno Coevoet, néphrologue, Saint-Quentin

Pr Christian Combe, néphrologue, Bordeaux

Dr Christophe d'Ivernois, cardiologue, Limoges

Dr Philippe de Chazournes, médecin généraliste, Saint-Denis-la-Réunion

Dr Gérard Derrien, interniste, cardiologue, Arras

Dr Jean-François Dézier, biologiste médical, Bain-de-Bretagne

Dr Éric Drahi, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye

Dr François Dumel, médecin généraliste, Audincourt

Pr Michel Godin, néphrologue, Rouen

Dr Samy Hadjadj, diabétologue, Poitiers

Dr Alain Kanfer, néphrologue, Paris

Pr Michèle Kessler, néphrologue, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr Jean-Louis Lacombe, néphrologue, Toulouse

Dr Étienne Larger, endocrinologue-diabétologue, Paris

Dr Catherine Lasseur, néphrologue, Bordeaux

Dr Sylvie Lavaud, néphrologue, Reims

Dr Jacques Maire, interniste, Dijon

Mme Evelyne Matheron, diététicienne, Rennes

Pr Françoise Mignon, néphrologue, Paris

Dr Joseph Pollini, néphrologue, Avignon

Pr Muriel Rainfray, gériatre, Pessac

Pr Jérôme Rossert, néphrologue, Paris

Dr Emmanuel Roubertie, médecin généraliste, Vendôme

Dr Roland Serval, médecin généraliste, Vitry-le-François

Dr Pierre Simon, néphrologue, Saint-Brieuc

Dr Paul Stroumza, néphrologue, Marseille

Dr Philippe Vanhille, néphrologue, Valenciennes

Les recommandations professionnelles ci-dessous ont été élaborées sous l'égide de l'Anaes, à la demande du Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Elles font suite aux recommandations sur le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, publiées par l'Anaes en septembre 2002.

Elles ont été établies selon la méthode décrite dans le guide méthodologique « Les recommandations pour la pratique clinique-base méthodologique pour leur réalisation en France », publié par l'Anaes en 1999.

Les sociétés savantes suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

- Société de néphrologie ;
- Société francophone de dialyse ;
- Collège national des généralistes enseignants ;
- Société française de médecine générale ;
- Société de formation thérapeutique du généraliste ;
- Centre de documentation et de recherche en médecine générale.

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Taraneh Shojaei-Brosseau et le Dr Michel Laurence, chefs de projet, sous la direction du Dr Patrice Dosquet, responsable du service des recommandations professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par Mlle Mireille Cecchin, documentaliste, avec l'aide de Mlle Renée Cardoso, sous la direction de Mme Rabia Bazi, responsable du service de documentation.

Le secrétariat a été réalisé par Mlle Laetitia Gourbail.

L'Anaes tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

## Recommandations

### Introduction

#### Thème des recommandations

*Ces recommandations portent sur les moyens thérapeutiques permettant de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez des patients adultes atteints d'IRC modérée, c'est-à-dire avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 60 ml/min.*

Les domaines suivants ne sont pas abordés :

- le dépistage de l'IRC à un stade précoce ;
- le dépistage des situations à risque de dégradation de la fonction rénale ;
- le traitement de la cause de l'IRC ;
- le traitement des complications de l'IRC ;
- la prévention des complications extrarénales ;
- l'IRC chez les transplantés rénaux ;
- l'IRC chez l'enfant.

Dans les recommandations précédentes sur « le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » finalisées par l'Anaes en septembre 2002, l'IRC a été définie par une diminution permanente du DFG, secondaire à une maladie rénale. L'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le DFG chez tous les patients a été préconisée en pratique clinique courante. La formule est la suivante :

$$\text{DFG} = \left[ \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \right] \times K$$
avec DFG en ml/minute, âge en années, poids en kilogrammes, créatininémie en  $\mu\text{mol/l}$  et  $K = 1,23$  pour les hommes et  $1,04$  pour les femmes.

La performance de la formule de Cockcroft et Gault est peu évaluée chez le sujet de plus de 75 ans. Il est donc nécessaire d'avoir des données complémentaires de mesure du DFG pour définir avec précision le seuil d'insuffisance rénale dans cette population (accord professionnel).

La classification de sévérité des maladies rénales présentée dans le Tableau 1 a également été proposée en septembre 2002.

### Cible des recommandations

Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé.

Tableau 1

Classification de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique, d'après l'Anaes<sup>a</sup>, 2002.

Stades	Définitions	DFG (ml/minute par 1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique <sup>b</sup> avec DFG $\geq 60$	$\geq 60$
2	IRC modérée.	30-59
3	IRC sévère	15-29
4	IRC terminale <sup>c</sup>	< 15

<sup>a</sup> « Recommandations pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » ;

<sup>b</sup> anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques persistant pendant plus de trois mois ;

<sup>c</sup> le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que le traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) soit débuté ou non.

### Critiques méthodologiques des études disponibles

Ces recommandations ont été élaborées à partir d'une analyse de la littérature limitée aux études de niveau de preuve élevé (métaanalyses d'essais randomisés, essais randomisés) et aux recommandations existantes, françaises ou étrangères.

Il n'y a pas à ce jour de consensus pour définir le ralentissement de la progression de l'IRC. La revue de la littérature montre une grande hétérogénéité dans :

- les critères de jugement utilisés (mort rénale, estimation de la dégradation de la fonction rénale fondée sur des mesures répétées de créatininémie ou des clairances de substances exogènes, utilisation de critères combinés) ;
- les durées de suivi.

Les études avec un suivi de plus de un an et utilisant comme critère de jugement principal la progression vers l'insuffisance rénale terminale ont été privilégiées.

Les biais possibles (de classement, de sélection, de confusion et d'information) ont été pris en compte dans l'analyse de la littérature. Il a été parfois nécessaire d'extrapoler (avec accord professionnel) les résultats des études publiées aux patients non inclus dans les travaux de recherche, avec toutes les incertitudes que cela comporte.

### Échelle de gradation des recommandations

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou métaanalyse d'essais randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés bien menés, études de cohortes ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précisions, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel entre les groupes de travail et de lecture.

## Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique : stratégie thérapeutique

### Introduction

L'IRC est une maladie progressive et longtemps silencieuse, qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou une transplantation rénale. Les principaux facteurs modifiables de progression de l'IRC sont la protéinurie et l'hypertension artérielle (HTA). La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de l'IRC principalement dans les atteintes glomérulaires chroniques (grade A).

Les moyens thérapeutiques évalués ont été le traitement de l'HTA, le régime restreint en protéines, le traitement des dyslipidémies, le traitement de l'anémie, le traitement de l'obésité et le sevrage tabagique. À ce jour, chez les patients ayant une IRC modérée avec une hypertension artérielle (PA > 130/80 mmHg) et une protéinurie supérieure à 0,5 g/jour, seuls les antagonistes du système rénine-angiotensine ont un effet néphroprotecteur (c'est-à-dire permettant de ralentir la progression de l'IRC). Les autres moyens thérapeutiques indiqués ci-dessus sont cependant justifiés dans le cadre de la prévention du risque cardiovasculaire.

Le but de la prise en charge de l'IRC modérée est de retarder le début du traitement de suppléance tout en maintenant le patient dans un état de santé satisfaisant.

Les principaux objectifs de cette prise en charge sont :

- d'assurer un état nutritionnel satisfaisant (albuminémie  $\geq 35$  g/l) ;
- d'assurer un équilibre du bilan hydrosodé (absence d'œdème) ;
- de maintenir la phosphorémie  $\leq 1,3$  mmol/l ;
- de maintenir la kaliémie  $\leq 5,5$  mmol/l ;
- de maintenir un équilibre acidobasique satisfaisant : bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/l ;
- de réaliser une réévaluation critique régulière des prescriptions (médicaments néphrotoxiques, adaptation posologique selon le DFG, etc.) ;
- de maintenir un taux d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dl.

### Stratégie thérapeutique (Fig. 1)

La stratégie thérapeutique proposée par le groupe de travail s'appuie sur les données disponibles et la pratique médicale actuelle, et s'intéresse aux deux principaux facteurs modifiables de la progression de l'IRC.

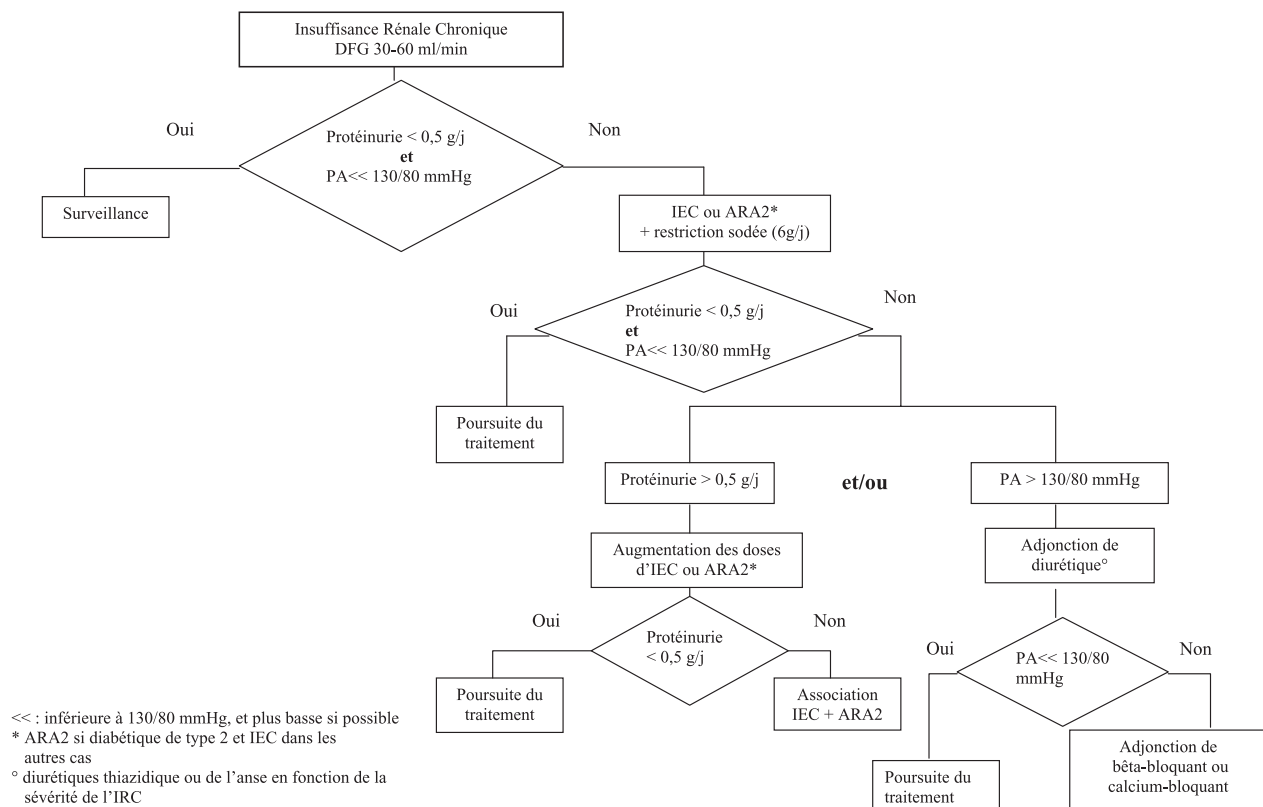


Figure 1  
Stratégie thérapeutique

### **Cibles thérapeutiques**

Les cibles thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC (seuils consensuels extrapolés à partir d'essais randomisés) sont à la fois :

- une pression artérielle : inférieure à 130 /80 mmHg, et plus basse si possible ;
- une protéinurie résiduelle la plus basse possible, au maximum 0,5 g/jour.

### **Prescription en première intention**

Il est recommandé de prescrire en première intention :

- en cas de protéinurie < 0,5 g/jour et de PA < 130/80 mmHg : une simple surveillance clinique et biologique (accord professionnel) ;
- dans tous les autres cas :
  - une restriction sodée à 100 mmol/jour (6 g/jour) [accord professionnel] ;
  - un ARA2 (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) pour les patients diabétiques de type 2 (grade A) ;
  - un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) pour les autres patients (grade A pour les non-diabétiques et grade B pour les diabétiques de type 1).

### **Modalités de prescription d'un traitement par antagoniste du système rénine-angiotensine (IEC-ARA2)**

- Il est recommandé de débiter par une posologie basse, puis d'augmenter progressivement par paliers d'au moins quatre semaines, d'autant plus que le patient est âgé et la fonction rénale altérée. L'augmentation des doses se fait jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques (accord professionnel).
- Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie est recommandé après 7 à 15 jours de traitement initial et après chaque modification de la posologie du fait du risque de baisse (fonctionnelle) de la fonction rénale sous antagoniste du système rénine-angiotensine :
  - en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 %, arrêter temporairement les IEC, qui pourront être réintroduits progressivement après avoir écarté une sténose d'artère rénale (accord professionnel) ;
  - l'arrêt temporaire du traitement est envisagé pour une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/l. Pour une kaliémie comprise entre 5 et 6 mmol/l, un écart diététique est recherché puis un traitement diurétique hypokaliémiant (thiazidique ou diurétique de l'anse) est conseillé (accord professionnel).
- À posologie stable, une surveillance clinique et biologique d'un traitement par antagoniste du

système rénine-angiotensine est conseillée à la fin du premier mois, comprenant notamment la mesure de la pression artérielle, le dosage de la protéinurie des 24 heures, de la kaliémie et de la créatininémie (voir Modalités de surveillance).

### **Stratégie thérapeutique recommandée en fonction de l'atteinte ou non des cibles**

- *Les cibles thérapeutiques sont atteintes :* poursuite du traitement et de la surveillance. En cas d'effets secondaires spécifiques des IEC, notamment une toux gênante, remplacer l'IEC par un ARA2 (accord professionnel) ;
- *Si PA > 130/80 mmHg :* vérifier l'observance du traitement et de la restriction sodée. Au besoin, un diurétique thiazidique ou de l'anse en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale peut être prescrit en complément des IEC (grade C). En cas d'échec, associer une autre classe thérapeutique (bêtabloquant ou calcium-bloquant) et demander un avis spécialisé néphrologique (accord professionnel) ;
- *Si protéinurie > 0,5 g/jour :* augmenter progressivement la posologie de l'antagoniste du système rénine-angiotensine prescrit (jusqu'à la dose maximale autorisée par l'AMM) à condition d'une bonne tolérance clinique et biologique (accord professionnel). En cas de persistance d'une protéinurie élevée (> 0,5 g/jour), le groupe de travail recommande d'associer un IEC à un ARA2 (grade B).

### **Spécificité de la prescription chez les diabétiques**

La prise en charge des patients diabétiques insuffisants rénaux s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (généraliste, néphrologue, diabétologue, cardiologue, ophtalmologue, diététicienne).

L'incidence de l'hyperkaliémie étant accrue du fait de l'insuffisance rénale et de l'acidose, elle nécessite d'être surveillée étroitement en cas de l'utilisation d'un antagoniste du système rénine-angiotensine.

La surveillance du diabète et sa prise en charge sur le plan thérapeutique ne font pas partie des présentes recommandations. Le groupe de travail rappelle toutefois que chez les patients diabétiques, l'insuffisance rénale modifie le métabolisme de l'insuline et des antidiabétiques oraux, nécessitant de moduler ces traitements en fonction de l'évolution de l'insuffisance rénale afin d'éviter leurs effets iatrogènes, et que les valeurs cibles de l'hémoglobine glyquée ne sont pas modifiées par l'insuffisance rénale.

**Mesures hygiénodététiques**

Les mesures hygiénodététiques conseillées sont :

- un apport modérément restreint en protéines de 0,8 g/kg par jour (grade B) ;
- le traitement d'une éventuelle dyslipidémie selon les recommandations existantes (accord professionnel) ;
- un apport liquidien de base, ni restreint, ni forcé, proche de 1,5 l/jour (accord professionnel) ;
- l'arrêt du tabac selon les recommandations existantes (accord professionnel). Les patchs nicotiniques ne sont pas contre-indiqués ;
- un apport énergétique de 30 à 35 kcal/kg par jour (accord professionnel). En cas d'obésité, l'apport énergétique doit être adapté.

Ces prescriptions requièrent un suivi diététique régulier. Le groupe de travail recommande le remboursement de la consultation de diététique.

**Modalités de surveillance**

- Une surveillance clinique et biologique de l'IRC et des traitements est conseillé tous les trois à six mois. La périodicité de cette surveillance (en mois) peut s'envisager en divisant le DFG estimé par dix (par exemple, un patient ayant un DFG à 40 ml/minute sera surveillé tous les quatre mois). Les prélèvements veineux sont à faire préférentiellement sur le dos de la main pour préserver le capital veineux.
- La surveillance sur le plan biologique :
  - estimation de la filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft et Gault afin d'évaluer la progression de l'IRC ;
  - ionogramme plasmatique comportant kaliémie, natrémie et bicarbonates ;
  - phosphorémie, calcémie ;
  - hémogramme ;
  - protides plasmatiques ;
  - albuminémie ;
  - protéinurie des 24 heures ;
  - urée, sodium et créatinine sur les urines de 24 heures.

**Fiche de synthèse des recommandations**

Les dix points clés des recommandations sont les suivants :

- l'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie progressive et longtemps silencieuse

qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par dialyse ou une transplantation rénale ;

- les principaux facteurs de progression de l'IRC modifiables sont la protéinurie et l'hypertension artérielle. La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de l'IRC ;
- la cible à atteindre pour ces deux principaux facteurs de progression est :
  - pression artérielle < 130/80 mmHg, et plus basse si possible ;
  - protéinurie < 0,5 g/jour.
- les antagonistes du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2), sont les médicaments recommandés pour ralentir la progression de l'IRC.
- les ARA2 sont recommandés chez les diabétiques de type 2 et les IEC dans les autres cas. Il est recommandé d'associer une restriction sodée à 100 mmol/jour (6 g/jour) à ces traitements.
- en cas de cible(s) non atteinte(s) :
  - si la cible de la pression artérielle n'est pas atteinte : associer un diurétique thiazidique ou de l'anse ;
  - si la cible de la protéinurie n'est pas atteinte : l'association IEC + ARA2 est recommandée ;
  - si les cibles de la pression artérielle et de la protéinurie ne sont pas atteintes : ajouter aux schémas précédents une autre classe d'antihypertenseurs.
- un apport protidique de 0,8 g/kg par jour est recommandé. Un encadrement diététique spécialisé est recommandé ;
- la périodicité de la surveillance clinique et biologique doit être adaptée en fonction du niveau de la progression de l'IRC (par exemple : en mois, le DFG divisé par 10 ; un patient ayant un DFG à 40 ml/minute sera surveillé tous les 4 mois) ;
- moduler avec précision en fonction du niveau de la fonction rénale la posologie des médicaments, particulièrement ceux néphrotoxiques (aminosides, AINS, produits de contraste iodés) ;
- une collaboration multidisciplinaire est recommandée, tout particulièrement chez les patients diabétiques.