

# I nsuffisance rénale chronique

*Etiologies, moyens  
de diagnostic précoce,  
prévention ?*



## Présentation de l'expertise collective

L'expertise collective INSERM est une modalité de partage et de transfert des connaissances issues des résultats de la recherche, activité qui trouve sa place naturelle au sein du Département pour le développement du partenariat économique et social.

La présente expertise collective *Insuffisance rénale chronique: étiologie, moyens de diagnostic précoce, prévention ?* a été réalisée par le service commun INSERM n° 15 à la demande du Haut comité de la santé publique saisi par le ministre chargé de la Santé.

Après un découpage de la question posée et le choix des questions à traiter selon un chemin critique étayé au cours de discussions successives, les experts ont analysé, commenté et critiqué la littérature pertinente, et les informations de terrain disponibles.

Selon la méthodologie de l'expertise collective et à partir d'un corpus de littérature scientifique, médicale, sociologique de plus de 2 800 articles généraux, spécialisés, ouvrages spécialisés et compte rendus de congrès et travaux français et étrangers, un groupe pluridisciplinaire d'experts scientifiques et cliniciens rassemblant plusieurs compétences, principalement en néphrologie, ainsi qu'en diabétologie, en cardiologie, en génétique et en épidémiologie a été constitué par l'INSERM. Les experts avertis du domaine considéré et des domaines contributifs qui constituent le groupe permanent ainsi que les experts auditionnés et les grands lecteurs ont contribué à clarifier les thèmes et les attentes.

Le groupe d'experts permanents a notamment rassemblé et analysé de façon critique les données cliniques et épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique et les principales atteintes rénales qui en sont la cause les néphropathies glomérulaires, vasculaires et diabétiques, les affections héréditaires et la néphrotoxicité, ainsi que les données expérimentales permettant de dégager l'apport des modèles animaux à l'homme pour la compréhension des mécanismes de progression de l'insuffisance rénale. Les néphropathies tubulo-interstitielles n'ont pas fait l'objet d'une étude individualisée mais ont été partiellement abordées dans le cadre des affections héréditaires et de la néphrotoxicité.

En mars 1997, le groupe permanent d'expertise collective a remis le rapport qui fait l'objet du présent ouvrage. Ce travail fait l'analyse des connaissances les plus récentes disponibles, en s'attachant à dégager les résultats scientifiques pertinents et à envisager, pour chaque chapitre, des actions de santé permettant de freiner la progression vers l'insuffisance rénale terminale. En fin de rapport, la synthèse comporte des recommandations élaborées collectivement et des propositions en vue d'améliorer le diagnostic précoce et la prévention de l'insuffisance rénale chronique.

Le Haut comité de la santé publique a réalisé des travaux sur la base de l'analyse et de la synthèse scientifique et a conclu ses travaux par la publication d'une plaquette à destination du corps médical.

Un avis du Haut comité de la santé publique a été adopté et rendu public le 21 avril 1997 avec un communiqué de presse.

Le présent ouvrage a donc pour objet de porter à la connaissance des acteurs de santé, du corps médical, et des étudiants les données scientifiques et leur analyse. La synthèse représente l'expression de l'ensemble du groupe des experts.

le 17 juillet 1997

## **Stratégies de recherche documentaire**

### **La recherche documentaire a porté sur:**

- les publications des experts
- l'épidémiologie et l'étiologie de l'insuffisance rénale chronique
- la néphrotoxicité d'origine iatrogène environnementale et professionnelle
- les marqueurs biologiques précoces, les facteurs prédictifs, le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique
- l'insuffisance rénale dans l'hypertension artérielle, le diabète
- la pathologie rénovasculaire
- les affections rénales mono et multigéniques, les glomérulopathies
- les modèles expérimentaux
- la diététique et la prévention

### **Interrogation des bases de données:**

- depuis 1989, 1992 ou 1994, suivant les domaines
- en langues françaises et anglaise dans les bases de données Medline, Pascal, Excerpta Medica, Biosis

### **Mots-clés utilisés:**

MEDLINE

#### Stratégie 1

Kidney failure chronic  
End-stage renal failure  
Albuminuria  
Diabetic nephropathies  
Diabetic retinopathy  
Glomerulonephritis  
Glomerulonephritis IgA  
Hypertension  
Hypertension renal  
Hypertension renovascular  
Microalbuminuria  
Proteinuria  
Biological markers  
Chemically induced  
Definition  
Disease progression  
Diet  
Diet therapy  
Early diagnosis  
Stratégie 2  
Epidemiology

Etiology  
 Genetics  
 Incidence  
 Mortality  
 Morbidity  
 Pathogenesis  
 Prevalence  
 Prevention and control  
 Protective factor\$  
 Registry  
 Registries  
 Risk factor\$  
     Stratégie I et 2

EXCERPA MEDICA  
     Stratégie I  
 Kidney failure chronic  
 End-stage renal failure  
     Stratégie 2  
 Human  
     Stratégie 3  
 Etiology  
     Stratégie 1, 2 et 3  
  
     Stratégie 4  
 Ochratoxin\$  
     stratégie 4 et 2

BIOSIS  
 Ochratoxins and human

PASCAL (base de données Santé Publique)  
     Stratégie I  
 Insuffisance rénale et chronique ou stade terminal  
     Stratégie 2  
 Épidémiologie  
 Enquête  
 Incidence  
 Mortalité  
 Statistique  
 Registre  
 Prévalence  
 Stratégie I et 2

**Nombre de références transmises au SC15:**

- publications des experts	1 287
- étiologie	200
- épidémiologie	491
- progression des maladies rénales vers l IRC	51
- marqueurs biologiques de l'IRC	55

- génétique	65
- néphrotoxicité	191
- ochratoxines	46
- facteurs prédictifs de l'IRC	16
- facteurs de risque de l'IRC	51
- glomérulonéphrite à Ig A	104
- hypertension rénale	75
- modèles expérimentaux	61
- diététique	45

A la bibliographie ainsi obtenue ont été ajoutées, dans certains domaines plus spécifiques :

- la documentation personnelle des experts du groupe permanent en ce qui concerne les aspects juridiques, épidémiologiques, expérimentaux, ...
- les documents des experts auditionnés en ce qui concerne les aspects de pharmacovigilance, de néphrotoxicité, de registre en épidémiologie, ...
- les articles, revues et livres sélectionnés par les participants aux travaux du SC 15 concernant les domaines de la néphrologie, de la cardiologie, ...

### **Groupe d'experts et auteurs**

Pr Michel APARICIO, président du groupe d'expertise, chef du Service de néphrologie, Hôpital Pellegrin Tripode, Bordeaux

Dr Francois ALHENC-GELAS, directeur de recherche INSERM, U 367, Paris

Pr Tilman B DRUEKE, directeur de l'Unité INSERM 90, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Pr Gérard FRIEDLANDER, chef du Service des explorations fonctionnelles, directeur de l'Unité INSERM 426, Hôpital Bichat, Paris

Pr Alain GAUDRIC, chef du Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

Dr Marie-Claire GUBLER, directeur de l'Unité INSERM 423, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Pr Maurice LAVILLE, chef du Service de néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Dr Micheline LÉVY, directeur de recherche INSERM, U 155, Paris

Pr Michel MARRE, Service de diabétologie, hypertension, risque vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire, Angers

Pr Jean RIBSTEIN, Service de médecine interne et hypertension artérielle, Hôpital Lapeyronie, Montpellier

Pr Pierre RONCO, chef du Service de néphrologie, directeur de l'Unité INSERM 64, Hôpital Tenon, Paris

Dr Pierre SIMON, chef du Service de néphrologie, Centre Hospitalier Général Lebauché, Saint-Brieuc

Dr Bénédicte STENGEL, chargée de recherche INSERM, U 170, Villejuif

### **Experts consultés ou auditionnés**

Michel BLOUR, Pharmacovigilance, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Francois BERTHOUX, Registre de l'European Dialysis and Transplant Association, Paris

Pr Marc DE BROE, University Hospital, Anvers

Claude CARBON, directeur de l'Unité INSERM 13, Hôpital Bichat, Paris

Pr Daniel CORDONNIER, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble

Dr Pierre FENDER, Médecin Conseil CNAM/CRAM/IDF

Pr Alain MEYRIER, Hôpital Avicenne, Bobigny  
Pr Patrick NIAUDET, Hôpital Necker, Paris  
Pr Pierre-Francois PLOUIN, Hôpital Broussais, Paris

### **Grands lecteurs qui ont été consultés par l'INSERM pour la constitution initiale du groupe d'experts**

Claude AMIEL  
Jean-Pierre BONVALET  
Jean-Paul FILLASTRE  
Alain GRUNFELD  
Alain LEROUX-ROBERT  
Françoise MIGNON

### **Équipe INSERM qui a réalisé l'expertise collective**

Pierre J BIRKUI, chef de projet  
Paul JANIAUD, directeur du Service commun d'expertise collective (SC 15)  
Hélène CARTERON, documentaliste  
Anne CHABANEL, assistante

**Edition** Claudine GEYNET, éditions INSERM, Département information et communication

**Remerciements** L'accès aux informations bibliographiques, en dehors des recherches ponctuelles du SC 15, a été en grande partie réalisé par Denise GALLY, DIC-DOC, Kremlin-Bicêtre, que nous remercions pour son aide et ses avis.

Nous remercions, pour leur contribution technique, Philippe GUILLAUMET, directeur du Service commun Signalement et Microfiches (INSERM SC2), Le Vésinet, et ses collaborateurs pour la fourniture documentaire et le service de reprographie de l'INSERM.



## Introduction

MICHEL APARICIO

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale ne cesse de croître en France comme dans les autres pays industrialisés et on estime actuellement que 20 à 25 000 patients bénéficient en France d'un traitement dialytique de suppléance auxquels on doit ajouter environ 8 000 transplantés rénaux. Ce nombre ne peut être mieux précisé car les différents systèmes d'information sont défaillants, aussi bien l'EDTA Registry dont le taux d'exhaustivité varie de 50 à 100 % selon les pays (61 % pour la France en 1994) que le registre de la Société de néphrologie, qui a cessé de fonctionner depuis 1993 et dont l'exhaustivité était très variable d'une région à l'autre. A fortiori, aucune donnée épidémiologique n'existe concernant l'insuffisance rénale débutante ou modérée.

Même si le nombre de patients dialysés n'est pas exactement connu, on sait par contre que leur traitement représente un poids financier considérable, estimé à près de 2 % du budget de la dépense nationale de santé. Cette situation tend à s'aggraver régulièrement, la progression de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse étant de 4,2 % en 1992. Parmi les principales causes de la progression de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale, on retrouve l'allongement de l'espérance de vie dans la population générale, la progression de l'insuffisance rénale chronique terminale d'origine vasculaire ou diabétique, le vieillissement de la population dialysée et les échecs de greffe.

Les maladies rénales évoluent en trois phases. Pendant la première phase, les signes sont propres à la structure du rein initialement lésée (glomérules, vaisseaux, tubes et interstitium). C'est la phase du diagnostic histologique et étiologique et du traitement spécifique de la maladie rénale, visant à prévenir l'apparition de l'insuffisance rénale. Combien d'insuffisances rénales seraient évitables si la maladie avait été dépistée à temps et un traitement approprié entrepris! Une politique intelligente de prévention a déjà fait ses preuves dans les insuffisances rénales aiguës obstétricales et les glomérulonéphrites d'origine infectieuse qui ont pratiquement disparu en France. La deuxième phase est celle de l'insuffisance rénale constituée. Les manifestations cliniques et biologiques de l'insuffisance rénale chronique ne sont habituellement perceptibles qu'après la destruction d'environ 75 % des néphrons. L'heure du traitement spécifique de la maladie rénale est souvent passée, mais différents traitements médicamenteux et diététiques peuvent ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique et la comorbidité qui l'accompagne, d'autant plus efficacement, semble-t-il, qu'ils sont mis en route précocement. La plupart des données thérapeutiques disponibles ont été fournies au cours de ces dernières années par les travaux expérimentaux. On a observé que dans des modèles de néphropathie spontanée ou acquise, en particulier murins, l'insuffisance rénale qui en résultait, évoluait sur un mode relativement stéréotypé indépendamment des mécanismes initiateurs. Toutefois cette évolution pouvait être ralentie, voire stabilisée, par divers agents médicamenteux et/ou des modifications des apports alimentaires en particulier protéiques. Il était évidemment souhaitable de vérifier si ces constatations expérimentales étaient applicables à l'homme, l'intérêt médical se doublant d'un intérêt socio-économique évident. La troisième phase est celle de l'insuffisance rénale chronique terminale, nécessitant la dialyse ou la transplantation, qui sort du cadre de ce rapport.

L'importance relative des différentes pathologies à l'origine d'une insuffisance rénale doit être précisée, et il convient, pour chacune d'elles, de la replacer par rapport aux principaux

facteurs de risque, d'examiner les moyens d'éviter leur apparition (prévention primaire) ou de les dépister à un stade précoce, afin de prévenir ou de ralentir leur évolution vers l'insuffisance rénale (prévention secondaire).

Le Haut Comité de la Santé Publique a estimé que, dans un premier temps, il convenait de faire le point sur les principales maladies rénales à l'origine d'une insuffisance rénale chronique et sur les moyens de prévenir ou de ralentir leur évolution vers le stade terminal de l'insuffisance rénale. Pour ce faire, le Haut Comité de la Santé Publique a demandé à l'INSERM de réaliser une expertise collective.

Un groupe pluridisciplinaire de 13 experts comportant des cliniciens appartenant à la néphrologie, ainsi qu'à des spécialités " pourvoyeuses " d'insuffisance rénale telles que la diabétologie et la cardiologie, des généticiens et des épidémiologistes, a été réuni pour la première fois le 12 avril 1997.

Plusieurs sous-groupes de travail ont été constitués (certains experts appartenant à plusieurs groupes), pour aborder les thèmes suivants:

- épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique état des lieux et perspectives;
- néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale: épidémiologie, marqueurs précoces et prévention;
- glomérulopathies;
- hypertension artérielle, pathologie rénovasculaire;
- diabète
- affections héréditaires;

(Ces quatre groupes d'affections représentent plus de 75 % des causes connues d'insuffisance rénale chronique.)

- Application à l'homme des modèles expérimentaux progression et prévention de l'insuffisance rénale.

Au cours de huit réunions communes, les experts ont fait le point sur chacun des thèmes qui leur avaient été confiés, aidés en cas de besoin par des intervenants extérieurs, invités du fait de leur compétence sur certains points des thèmes retenus. Un texte, accompagné des principales références s'y rapportant, a été rédigé par chacun des membres des différents sous-groupes, puis soumis à la critique des autres membres du groupe d'expertise, discuté, amendé. Ces documents constituent la partie analytique de l'ouvrage. Pour chaque grand chapitre, des groupes de recommandations ont été proposées.

Enfin, le groupe a élaboré des conclusions et recommandations tant sur le plan de l'exploitation des connaissances scientifiques que des orientations cliniques. Cette partie constitue le chapitre " Synthèse " qui propose, dans plusieurs domaines, les pistes d'action et de recherche paraissant les plus pertinentes dans la situation présente des acquis scientifiques et cliniques.

# 1

---

## Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique

---

Bénédicte Stengel, Micheline Levy, Pierre Simon

Introduction

.....

### Épidémiologie descriptive

#### Evaluation de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique

On souhaiterait connaître la fréquence de l'insuffisance rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique terminale, mais on ne mesure généralement que des substituts de ces deux indicateurs de morbidité. Les sources de données sont constituées d'enregistrements systématiques et d'enquêtes *ad hoc*.

#### ENREGISTREMENTS SYSTÉMATIQUES

Les statistiques de décès indiquent chaque année les taux de mortalité par âge et sexe pour chaque cause de décès codée selon la classification internationale des maladies (CIM 9). Elles ont pour avantage d'être exhaustives et d'exister depuis longtemps à l'échelon international. Toutefois, elles reflètent mal la morbidité rénale, la cause immédiate du décès chez les insuffisants rénaux chroniques étant rarement la maladie rénale elle-même (Perneger 1993). En 1989, en France, les néphrites et insuffisance rénales (codes 580 à 586 de la CIM 9) représentaient la cause principale du décès chez 4 873 personnes, soit un taux brut de mortalité pour cette affection de 87 par million d'habitants (pmh), mais étaient indiquées comme première cause associée au décès chez 4 878 autres personnes et comme deuxième cause associée chez 1442, portant à 200 pmh le nombre de sujets atteints au moment du décès. Il est cependant impossible de vérifier l'exhaustivité de l'enregistrement des cas d'insuffisance rénale ou de préciser s'il s'agit de patients au stade terminal ou non de cette affection.

Les affections de longue durée (ALD) ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur sont systématiquement enregistrées par les caisses d'assurance maladie, avec le sexe, l'âge et le lieu d'affiliation

des patients (CNAMTS 1993). L'ALD 19 correspond aux « néphropathies chroniques graves et aux syndromes néphrotiques purs primitifs ». Pour obtenir une prise en charge au titre de l'ALD 19, le patient doit présenter au moins un critère de gravité parmi une liste préétablie composée de cinq critères. Ces données ne permettent pas d'évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale car, pour différentes raisons, L'enregistrement des sujets concernés n'est pas exhaustif

- Les ALD ne concernent que les assurés sociaux du régime général, soit 80 % de la population;
- Les malades pris en charge à 100 % antérieurement pour une autre ALD (diabète, polyopathie ou invalidité) n'ont pas tendance à déclarer la survenue d'une insuffisance rénale, car ils n'ont pas de refus de l'assurance maladie de remboursement à 100 % des actes liés à cette complication;
- certains patients refusent de déclarer une insuffisance rénale, par volonté de confidentialité (en particulier vis-à-vis de l'employeur) ou parce qu'ils disposent d'une couverture complémentaire satisfaisante;
- l'oubli des médecins de déclarer l'affection ou le comportement de certains médecins-conseils qui n'incitent pas à la déclaration, ce qui conduit à des variations régionales importantes de la fréquence de plusieurs affections.

Par ailleurs, l'ALD 19 ne tient pas compte des patients greffés qui sont inclus dans le sous-groupe plus large des « suites de transplantation d'organe » (ALD 28) au sein duquel ils peuvent être repérés grâce au codage des maladies avec la CIM 9. Mais, il existe une sous-déclaration très importante des greffes rénales (moins d'un quart des patients déclarés en Bretagne, par exemple).

En 1985-1986 environ 3 000 patients ont eu une exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD 19, mais ils ont été plus de 5 000 en 1991, sans que l'on puisse faire la part entre un accroissement réel de l'incidence des maladies rénales, et le changement survenu dans l'intitulé de ce code en 1987 ou un meilleur enregistrement des patients à des stades plus précoces de l'insuffisance rénale (CNAMTS 1993).

Enfin, le recensement des patients dialysés et transplantés à travers le codage des actes médicaux, impossible à l'heure actuelle puisque ceux-ci ne sont pas codés, ne le sera pas plus dans le futur, ce codage ne concernant que le secteur privé, les actes effectués dans le secteur public étant compris dans un budget global.

Aucune des données enregistrées par les caisses d'assurance maladie ne peuvent, ni ne semblent pouvoir dans un avenir proche, servir à évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale ou à recenser de façon exhaustive les patients traités en vue de la constitution d'un registre.

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) enregistre de façon continue et exhaustive les séjours des patients et la production médicale des hôpitaux à des fins de gestion médicalisée des établissements. Dans sa conception actuelle, cet outil ne permet pas d'évaluer la fréquence de l'insuffisance rénale, pour deux raisons principales la limitation du recueil aux courts séjours hospitaliers, l'impossibilité de traiter les informations à l'échelle d'un individu (un même patient hospitalisé deux fois la même année pour une même pathologie est compté deux fois).

Des registres de l'insuffisance rénale terminale traitée ont été mis en place dans de très nombreux pays parallèlement au développement de la dialyse et de la transplantation. Les principales caractéristiques de ces registres sont indiquées dans le tableau 1-1, d'après D'Amico (1995). L'ensemble de ces registres se caractérisent par une grande diversité en termes de support financier et de ressources humaines de fonctionnement ainsi qu'en terme réglementaire, si l'on se réfère à la nature de l'organisme responsable ou au caractère volontaire ou obligatoire de l'enregistrement. Ils se différencient également de façon importante par la taille de la population couverte et le nombre de centres de traitement par million d'habitants qui varient d'un taux inférieur à 1 pmh dans trois pays affiliés au registre européen à plus de 20 pmh au Japon (Valderrabano 1996). Cette diversité des supports et des effectifs à gérer explique en partie les variations importantes de taux

registres	Année de début	Organisme responsable	Taux d'enregistrement	Participation au registre
United States Renal Data System	1976	National Health Service (NIDDKD)	94%	obligatoire
Canadian Organ Replacement Register	1981	Ministères de la Santé Fédéral et Provinciaux	98%	volontaire
Registre de dialyse japonais	1983	Société japonaise de dialyse	95-99%	volontaire
Registre japonais de transplantation rénale	1968	Société japonaise de transplantation	100%	volontaire
Australia and New Zeland Dialysis and Transplant Registry	1977	Gouvernements Australiens et Néo-zélandais et Fondation du rein australienne	99%	volontaire
European Dialysis and Transplant Association Registry	1964	Association Européenne de Dialyse et de Transplantation	>90% (8 pays) 80-90% (7 pays) 50-80% (11 pays) <50% (autres pays)	volontaire

D'après D'Amico G Comparability of the different registres on renal replacement therapy. Proceedings from the symposium on Renal replacement Therapy throughout the world the Registries. Milan, Italy, December 9 11, 1993. *Am J KidneyDis* 1995 25:113 118

d'enregistrement des patients. Chaque registre publie annuellement l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale selon les différentes méthodes de traitement par dialyse ou transplantation. Toutefois, en dépit d'une importante collecte d'informations, l'exploitation épidémiologique de ces registres est d'une façon générale peu valorisée, à l'exception de l'United States Renal Data System (USRDS) qui a clairement défini ses objectifs en termes de surveillance et de recherche épidémiologique et mis en œuvre les moyens permettant de les atteindre (Agodoa 1995).

Le registre de l'European Dialysis and Transplant Association (EDTA) gère, depuis sa création, les dossiers qui lui sont directement adressés par les centres de dialyse et de transplantation des pays européens et des régions méditerranéennes. En 1965, il a reçu les dossiers de 300 patients en provenance d'une quarantaine de centres; il en reçoit actuellement près de 220 000 par an en provenance d'environ 3 000 centres répartis dans 34 pays (Valderrabano 1996). Chaque centre remplit un questionnaire centre qui indique le nombre total de patients traités et le nombre de nouveaux patients admis dans l'année, ainsi qu'un questionnaire patient pour chaque malade traité. Ce dernier concerne les nouveaux patients (40 000), mais également les anciens (180 000), déjà enregistrés afin d'en avoir le suivi (traitements successifs, décès). Le fonctionnement de ce registre est assuré par un comité scientifique composé de membres nommés pour trois ans représentant divers pays et une équipe permanente comprenant un directeur, un informaticien-programmeur, une secrétaire de direction et trois secrétaires. Toutefois, l'inadéquation qui existe entre le volume des informations à gérer et les moyens mis en œuvre a pour conséquence un manque de fiabilité des données enregistrées pour de nombreux pays, ce qui a conduit à stimuler le développement de registres nationaux (actuellement au nombre de sept) ou régionaux tels que ceux du Piedmont ou de Catalogne (Piccoli 1995). Les principaux défauts de ce registre, tel qu'il a fonctionné jusqu'en 1993, sont:

- de l'absence d'exhaustivité du recueil de l'information pour plus des deux-tiers des pays collaborateurs; le taux de réponse aux questionnaires centre n'a cessé de diminuer en France, passant de 99 % en 1976 à 85 % en 1993 (puis à 61 % en 1994, à l'occasion de la restructuration du registre), celui des questionnaires patient étant quant à lui toujours inférieur de 10 % environ au premier (Mallick 1995);
- le manque de validation des données (existence de doublons, informations non vérifiées);
- l'absence de standardisation des taux d'incidence et de prévalence publiés chaque année qui ne tiennent pas compte des différences de structure par âge des populations analysées, ce qui rend difficiles les comparaisons dans le temps et dans l'espace. Les mêmes taux

rapportés par l'USRDS sont systématiquement ajustés sur l'âge, le sexe et l'origine ethnique.

Ce registre est actuellement en pleine restructuration, redéfinissant en les précisant les objectifs et les moyens mis en œuvre: questionnaires plus simples et plus courts, modernisation du système informatique, emploi d'un biostatisticien (Bernheim 1996). Toutefois, ce registre n'a pas pour vocation d'analyser de façon détaillée les données à l'échelon régional de chaque pays et ne peut résoudre, sans un support national ou régional, le problème de l'exhaustivité du recueil de l'information et de la validation des données.

Le registre de la Société de néphrologie, qui a fonctionné en France de 1990 à 1993, avait pour base les questionnaires mis au point par l'EDTA, auxquels s'ajoutait un questionnaire médico-administratif propre à la France. Il a permis d'obtenir des informations plus précises que celui de l'EDTA à l'échelon national et régional quant à la distribution des caractéristiques des sujets et des causes d'insuffisance rénale. Cependant, si une amélioration significative a pu être apportée en matière de vérification des informations recueillies et d'élimination des doublons grâce à l'effort important déployé par les coordonnateurs national et régionaux, ce registre n'a pas atteint les objectifs espérés en termes d'exhaustivité dans le recensement des patients.

Enfin, le registre de dialyse péritonéale de langue française gère une base de données informatiques incluant près de 70 % des patients pris en charge en dialyse péritonéale et l'Association France-Transplant relayée par l'Etablissement français des greffes effectue l'enregistrement des patients transplantés (Société de néphrologie 1996).

#### ENQUÊTES AD HOC

Des enquêtes sur la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale ont été menées au cours des cinq dernières années par les directions régionales des affaires sanitaires et sociales (DRASS) ou les caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) de plusieurs régions Bretagne (1996), Ile de France (1995), Languedoc-Roussillon et Rhône-Alpes. Elles ont toutes le mérite d'avoir recensé de façon précise le nombre de patients dialysés, mais celui des patients transplantés l'a été plus rarement, ce qui ne permet pas d'évaluer l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée dans plusieurs régions. Par ailleurs, les informations recueillies concernent principalement les dispositifs de prise en charge (méthodes de traitement, structures, équipements, coûts, couverture sociale des patients) et apportent peu de renseignements sur les caractéristiques des sujets parfois même sur des critères aussi simples que le sexe. Les maladies rénales primaires sont rarement mentionnées. Enfin, le caractère transversal de la plupart de ces enquêtes, à quelques exceptions près, ne permet pas d'étudier les tendances évolutives de l'insuffisance rénale, et l'absence de standardisation dans la publication des résultats rend difficiles les comparaisons entre régions.

L'inspection générale des affaires sociales (IGAS) dans son rapport sur la dialyse rénale avait demandé aux 22 DRASS d'indiquer le nombre de patients dialysés dans leur région à la fin de 1992 et de 1993, ce qui fournit une vue d'ensemble des traitements de l'insuffisance rénale en France, malgré l'absence de données pour la région Île de France (IGAS 1994). Aucune mention n'est cependant faite dans ce rapport de la méthode employée pour obtenir ces résultats. Il semble qu'ils l'aient été par enquête téléphonique des médecins inspecteurs des DRASS auprès des centres de dialyse. Dans de nombreuses régions, ce sont manifestement les chiffres du registre de l'EDTA qui ont été transmis aux DRASS.

Des enquêtes sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique ont été menées principalement en Grande Bretagne, qui ont permis d'évaluer la fréquence de cette pathologie à un stade préterminal. Dans une étude portant sur deux régions, les auteurs ont identifié, à partir des laboratoires de biochimie (un par région), tous les sujets qui avaient une créatininémie  $> 500 \mu\text{mol/l}$  pour la première fois au cours d'une période de deux ans (Feest 1990). Au total 451 sujets ont été identifiés dont 210 avaient une insuffisance rénale chronique, ce qui a permis d'évaluer l'incidence à 148 pmh. Parmi eux, 78 patients pmh de moins de 80 ans ont été considérés comme nécessitant un traitement par dialyse, chiffre très nettement supérieur à l'incidence de l'insuffisance rénale traitée pour la même année, soit 55 pmh. Une étude du même type a porté quelques années plus tard sur l'incidence des créatininémies  $> 300 \mu\text{mol/l}$ , qui a été évaluée à 240 pmh dans la population âgée de moins de 80 ans (Khan 1994).

La réalisation de telles études en France nécessiterait la mise en œuvre de moyens considérables compte tenu du nombre de laboratoires d'analyse médicale existant dans chaque région (à titre d'exemple, il y a 100 laboratoires publics et 900 privés en Ile de France). De plus, les problèmes d'accès aux informations concernant les sujets qui auraient été repérés dans ces laboratoires, tout en respectant l'esprit de la loi sur l'informatique et les libertés, ne sont pas résolus. Un projet de cette nature mis en œuvre en Alsace s'est heurté à ces deux problèmes sans pouvoir les résoudre de façon satisfaisante.

Enfin des enquêtes sur la fréquence des néphropathies glomérulaires ont été réalisées, notamment en France, permettant d'évaluer l'incidence et la prévalence de ces affections qui sont la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale dans notre pays. Dans la région ouest, l'enregistrement sur une période de 15 ans de l'ensemble des biopsies rénales effectuées dans un centre hospitalier d'une région bien délimitée, a permis de montrer les tendances de l'incidence de ces néphropathies (Simon 1994a). Le seul inconvénient de ces enquêtes est que la mesure effectuée dépend de la politique des néphrologues en matière de biopsie rénale. Dans la région ouest, il semble que cette politique ait été relativement stable au cours des quinze années d'observation considérées, permettant une interprétation fiable des tendances observées, mais il pourrait être plus difficile de comparer ces résultats avec ceux d'autres régions ou pays dans lesquelles les pratiques seraient différentes (Tiebosch 1987; Abdulmassih 1990).



Plusieurs enquêtes sur la prévalence de la protéinurie ou de l'hématurie ont également été menées dans diverses populations professionnelles, scolaires, militaires (appelés du contingent) ou dans celles des centres de santé (Pettersson 1984; Simon 1994b).

### **Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée**

L'analyse des variations temporo-spatiales de la fréquence d'une maladie nécessite une stabilité dans le temps et dans l'espace du recueil et de l'analyse des informations. Celle des variations de l'incidence et de la prévalence des traitements de l'insuffisance rénale terminale est particulièrement complexe, car plusieurs facteurs liés à la nature de la population source (celle de malades traités) peuvent être à l'origine de variation importante de ces deux indicateurs.

Les facteurs de variation de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée sont:

- l'accès au traitement directement lié aux politiques de santé de chaque pays en matière de dialyse et de transplantation, il a largement évolué au cours du temps mais reste très variable entre pays; il est impossible à prendre en compte dans l'analyse des données mais doit être discuté au moment de l'interprétation des résultats;
- l'exhaustivité du recueil de l'information;
- la structure par âge, sexe et origine ethnique de la population celle-ci devrait être systématiquement prise en compte par standardisation des mesures au moment de l'analyse;
- les variations d'incidence des pathologies à l'origine de l'insuffisance rénale;
- l'accroissement de l'espérance de vie dans la population générale.

Les facteurs de variation de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée incluent, outre les facteurs déterminants de l'incidence, la survie des patients dont l'amélioration accroît le nombre total de patients traités. L'accès à la greffe et les échecs de la greffe influencent quant à eux le ratio de patients dialysés par rapport aux patients greffés parmi l'ensemble des patients traités et ne modifient la prévalence qu'en raison des différences de taux de survie entre ces deux groupes.

#### **VARIATIONS DANS LE TEMPS DE L'INCIDENCE ET DE LA PRÉVALENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE TRAITÉE**

En 1992, on disposait de trois sources d'information pour évaluer l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale à l'échelon national (Tableau 1-2). La différence entre les mesures des registres européen et français s'explique par le fait que la première repose sur les questionnaires centre et la seconde sur les questionnaires patient pour lesquels les taux de réponse sont toujours plus faibles. Ces deux mesures sont très nettement inférieures à celles obtenues par l'IGAS (1994). Toutefois, s'il est certain que les taux des deux registres sont sous-estimés, en raison de leur manque d'exhaustivité, il est impossible d'affirmer, en l'absence d'informations précises concernant les méthodes employées par l'IGAS dans son enquête, que les taux de ce rapport sont un meilleur reflet de la réalité. Le fait

que certains taux régionaux, en particulier ceux de Franche-Comté, Midi-Pyrénées et Provence-Alpes-Côte d'Azur, soient manifestement surestimés, permet d'en douter. Par la suite, dans ce rapport, les taux bruts calculés à partir des questionnaires centre du registre de l'EDTA seront pris comme référence, en dépit de leur imprécision, car ce sont les seuls pour lesquels on dispose de données longitudinales. En 1993, l'incidence et la prévalence ont été évaluées par ce registre respectivement à 79,6 pmh et 541 pmh et, en 1994, à 69,9 pmh et 628 pmh, mais le taux de réponse particulièrement bas pour cette dernière année (61 %) rend ininterprétable l'analyse des tendances au-delà de 1993.

**Tableau 1-2 Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en France en 1992, selon différentes sources de données**

Sources de données	Incidence (pmh)	Prévalence totale de l'IRCT traitée pmh (N*)	Prévalence de la dialyse pmh (N**)	Taux de réponse des centres %
Registre de l'EDTA <sup>1</sup>	74	409	289	84
Registre de la Société de néphrologie <sup>2</sup>	61	378	262	7
Rapport de l'IGAS <sup>3</sup>	94	=500	351	?

IRCT insuffisance rénale chronique terminale

\*N nombre total de patients dialysés et greffés

\*\* N nombre de patients dialysés

1.d'après Geerlings W et al 1994

2.Registre National des insuffisants Rénaux Chroniques, 1992

3.inspection Générale des Affaires Sociales 1994

Si l'on s'en tient donc aux taux bruts d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale basés sur les questionnaires centre du registre de l'EDTA, on observe une augmentation régulière de ces deux indicateurs en France (Tableau 1-3). L'incidence et la prévalence ont pratiquement doublé en 10 ans, passant respectivement de 44,3 pmh et 255 pmh en 1983 (avec un taux de réponse de 94 %) à 79,6 pmh et 541 pmh en 1993 (avec un taux de réponse de 85 %). En 1992, la progression de la prévalence a été évaluée en France à + 4 % environ pour l'année par l'IGAS et à + 6,4 % par le registre français qui indique une prévalence de 355 pmh en 1991 contre 378 en 1992 (Registre national des insuffisants rénaux chroniques 1992; IGAS 1994). L'évolution de l'incidence est plus difficile à évaluer depuis 1990, mais il semble exister toujours une certaine progression si l'on considère que les taux d'incidence de 1991 à 1993 paraissent stables, voire en légère augmentation, alors que les taux de réponse baissent. Ces taux de progression doivent être considérés avec prudence compte tenu des problèmes d'enregistrement, mais il est vrai que cette tendance à l'augmentation de l'insuffisance rénale terminale est constatée dans la plupart des pays industrialisés (Port 1995).

**Tableau 1-3 Évolution de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en France d'après les questionnaires centre du registre de l'EDTA**

années	Incidence	Prévalence	Taux de réponse
--------	-----------	------------	-----------------

	(pmh)	(pmh)	Des centres
1975	31,1	102	97 %
1976	33,2	125	99 %
197	33,5	147	95 %
1978	-	155	97 %
1979	-	188	98 %
1980	42,6	229	95 %
1981	42,3	260	95 %
1982	42,0	206	97 %
1983	44,3	255	94 %
1984	49,2	289	86 %
1985	42,9	291	87 %
1986	44,0	303	86 %
1987	58,1	333	91 %
1988	-	-	-
1989	69,8	366	83 %
1990	56,5	310	77 %
1991	77,1	417	89 %
1992	74,1	409	84 %
1993	79,6	541	85 %
1994	69,9	628	61 %

En l'absence de données françaises sur l'incidence, au cours du temps, de l'insuffisance rénale par tranche d'âge, il est difficile de savoir si cette augmentation intéresse toutes les tranches d'âge ou seulement les plus élevées. A l'échelon européen, une relative constance de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée a été enregistrée chez les sujets de moins de 55 ans depuis les années 1980, tandis qu'une augmentation continue était observée au-delà de cet âge, tendance comparable à celle observée dans le registre australien (Wing 1988; Stewart 1994a). Au Canada, on enregistre toujours une augmentation de l'incidence dans toutes les tranches d'âge, à l'exception de celle des moins de 15 ans. Dans ce pays, l'augmentation sur la période 1982-1992 a été de + 38 % chez les 15-44 ans, + 63 % chez les 45-64 ans, + 146 % chez les 65-74 ans et + 261 % chez les plus de 75 ans (Fenton 1995), sans qu'aucune stabilisation ne soit enregistrée pour les dernières années. Aux États-Unis, la progression globale du taux d'incidence s'effectue au rythme de + 8 % par an, variant de + 4 % avant 45 ans à + 14 % après 75 ans (The 1993 USRDS). Force est de constater que la prédiction faite au début des années 1970 d'une stabilisation de l'incidence de l'insuffisance rénale traitée dans les années 1980, grâce à l'atteinte d'un équilibre entre l'offre et la demande de traitement de suppléance, ne se confirme pas. Il est cependant difficile de faire la part de l'élargissement des indications des traitements de suppléance et de l'augmentation réelle de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale notamment chez les plus âgés. En tout état de cause, le vieillissement constant de la population des insuffisants rénaux traités, comme en témoignent l'augmentation de 10 ans en France de l'âge moyen de cette population entre 1980 et 1994 et la multiplication par trois de la proportion des plus de 65 ans et des plus de 75 ans parmi les nouveaux patients, qui sont passées,

respectivement, de 11 % et 5 % en 1982 à 30 % et 15 % en 1992, ne peut qu'accroître l'incidence globale (Mignon 1993; Jacobs 1995).

La progression de la prévalence s'explique quant à elle à la fois par l'augmentation de l'incidence, mais également par celle de la survie des patients traités qui a globalement augmenté.

#### VARIATIONS DANS LE MONDE DE L'INCIDENCE ET DE LA PRÉVALENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE TRAITÉE

En 1992, les taux d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée en France sont inférieurs de plus de la moitié à ceux observés aux États-Unis et au Japon qui sont particulièrement élevés, mais supérieurs à ceux de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande, surtout si l'on tient compte des différences de taux de réponse (Tableau 1 -4). Ils sont également supérieurs à la moyenne européenne, mais celle-ci est calculée sur un ensemble de pays dont le niveau économique et le développement des traitements de suppléance sont très variables. La comparaison avec les pays européens économiquement comparables est difficile en raison de la variabilité importante de leurs taux de réponse, mais il semble qu'il existe une relative similitude des taux français avec ceux de l'Italie, de l'Autriche et de l'Allemagne (ouest) qui seraient en revanche plus élevés que ceux de Grande-Bretagne qui a adopté une politique plus restrictive en matière de dialyse au-delà de 65 ans (Brunner 1992).

**Tableau 1-4 Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée dans le monde en 1992**

Pays	Incidence Pmh	Prévalence Pmh	% de patients > 65 ans	Taux de réponse %
<b>Japon</b> <sup>1</sup>	181	996	42 (>60 ans)	95-99
<b>Etats-unis</b> <sup>2</sup>	178	659	38	94
<b>Canada</b> <sup>3</sup>	98	519	38	98
<b>France</b> (EDTA)	74	409	44	84
<b>Australie</b> <sup>4</sup>	61	403	31	99
<b>Nouvelle- zélande</b> <sup>5</sup>	69	390	17	99
<b>Europe</b>	46	251	34	73

1 d'après D'Amico 1995

2 The 1993 USRDS annual data report

3 d'après Fenton S et al, 1995

4 d'après Geerlings W et al 1994

5 d'après Disney A et al, 1995.

En France, il semble exister des différences régionales importantes des taux d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale traitée (Tableau 1-5). Si l'on s'en tient, en 1992, aux seules régions pour lesquelles le taux de réponse des centres est de 100 %, on observe des différences aussi importantes qu'un doublement de la prévalence entre les Pays-de-Loire (333 pmh) et le Languedoc-Roussillon (661 pmh). Ces différences pourraient être la conséquence du développement inégal des centres de dialyse et de transplantation

entre régions, le nombre de patients traités étant plus important dans celles dont le développement est le plus ancien. Toutefois, elles s'accompagnent de variations importantes du pourcentage de malades greffés entre régions et pourraient également s'expliquer par un défaut d'enregistrement de ces patients dans certaines régions. En revanche, ces deux causes ne peuvent expliquer les variations d'incidence surprenantes observées dans deux régions contiguës, la Lorraine (49 pmh) et l'Alsace (137 pmh), qui ne semblent pas non plus avoir pour origine une différence de structure par âge des populations traitées, l'âge moyen des cas incidents étant de 59,8 ans en Lorraine et de 55,7 ans en Alsace. Ces différences régionales mériteraient d'être confirmées et analysées du point de vue des modalités de prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique ainsi que de la distribution par âge, sexe, origine géographique et type de néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale.

### Facteurs de risque sociodémographiques associés à l'insuffisance rénale chronique terminale

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée augmente avec l'âge. Malheureusement, les taux d'incidence par âge ne sont pas publiés par le

**Tableau 1-5 Prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée selon les régions, en 1992. Données du Registre national de la Société de néphrologie, Vol 111, 1992**

Régions	Population (en million)	Taux de réponse des centres %	Prévalence totale pmh	Prévalence de la dialyse (N)* pmh	Prévalence de la greffe (N)* pmh	Prévalence de la greffe N***		
Alsace	1,62	100	621	(1 013)	434	(703)	191	(310)
Aquitaine	2,83	50	439	(1 242)	414	(1 173)	25	(69)
Auvergne	1,32	67	159	(210)	133	(175)	26	(35)
Bourgogne	1,61	67	207	(333)	170	(273)	37	(60)
Bretagne	2,79	100	424	(1 185)	254	(710)	170	(475)
Centre	2,37	75	269	(641)	181	(428)	90	(213)
Champagne	1,35	100	493	(664)	334	(451)	158	(213)
Corse	0,25	67	442	(111)	296	(74)	148	(37)
Franche-Comté	1,10	100	424	(466)	217	(239)	206	(227)
Ile-de-France	10,66	79	401	(4302)	224	(2388)	180	(1914)
Languedoc-Roussillon	2,00	100	661	(1414)	495	(989)	213	(425)
Limousin	0,72	100	475	(343)	300	(216)	176	(127)
Lorraine	2,31	100	449	(1034)	263	(608)	184	(426)
Midi-Pyrénées	2,46	54	158	(387)	125	(307)	33	(80)
Nord pas-de-Calais	3,97	100	368	(1460)	294	(1166)	74	(294)
Basse Normandie	1,37	100	381	(532)	212	(290)	177	(242)
Haute Normandie	1,75	33	90	(158)	63	(110)	27	(48)
Pays de Loire	3,06	100	333	(1024)	242	(741)	92	(283)
Picardie	1,81	88	257	(468)	244	(442)	14	(26)
Poitou-Charentes	1,60	100	380	(607)	268	(429)	112	(178)
Provence-Alpes- Cote-d'Azur	4,37	84	478	(2051)	321	(1402)	149	(649)
Rhone-Alpes	5,35	91	341	(1839)	291	(1556)	53	(283)

N\*: nombre total de patients dialysés et greffés

N\*\*: nombre de patients dialysés

N\*\*\* nombre de patients greffés

registre européen, calcul qui nécessiterait de rassembler chaque année les distributions par tranche d'âge des différents pays collaborant au registre. Au Canada, ces taux varient de 8,4 pmh chez les moins de 15 ans à 49,3 pmh chez les 15-44 ans, 178 pmh chez les 45-64 ans, 362 pmh chez les 65-74 ans et 262 pmh chez les 75 ans et plus (Fenton 1995).

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale, plus élevée chez les hommes que chez les femmes, est constatée par tous les registres. Dans le registre européen, le ratio des sexes (rapport hommes/femmes) varie de 1,1 en Belgique à 1,7 au Portugal, celui de la France étant égal à 1,4 (Broyer 1986); il est de 1,4 aux Etats-Unis (Silbiger 1995). Ce ratio varie selon la pathologie à l'origine de l'insuffisance rénale. Cette inégalité des sexes face à l'insuffisance rénale est la conséquence de l'incidence plus élevée de certaines causes d'insuffisance rénale chez l'homme, telle que la néphropathie à IgA, mais plus encore, à pathologie égale, à la progression plus rapide des maladies rénales chez les hommes par rapport aux femmes. Le fait que cette susceptibilité liée au sexe soit également observée chez le rat, suggère un rôle important des facteurs physiologiques d'origine génétique et des facteurs hormonaux. Toutefois, plusieurs travaux épidémiologiques récents tendent à montrer le rôle de facteurs toxiques, en particulier d'origine professionnelle, dans la détérioration de la fonction rénale, les hommes étant plus souvent soumis que les femmes à des expositions toxiques dans leur milieu de travail (Nuyts 1995; Stengel 1995). Ces hypothèses mériteraient d'être confirmées, d'autant qu'il s'agit de causes potentiellement évitables d'insuffisance rénale. Compte tenu de l'importance de la prise en charge précoce des maladies rénales dans la prévention de l'évolution vers l'insuffisance rénale, une autre hypothèse pourrait être soulevée liée aux différences de comportement des deux sexes, les femmes étant d'une façon générale plus réceptives que les hommes aux conseils de prévention et de traitement (Saurel-Cubizolles 1996).

L'origine ethnique est un facteur déterminant de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale. Aux Etats-Unis, la population noire américaine a un taux d'incidence (ajusté sur l'âge et le sexe) 4 fois plus élevé (480 pmh) que celui de la population blanche (123 pmh), et les populations asiatiques et natives d'Amérique, respectivement 1,3 fois (156 pmh) et 3,2 fois (391 pmh) plus élevés (The 1993 USRDS). En France, l'origine ethnique des patients n'est relevée ni par le registre de l'EDTA, ni par celui de la Société de néphrologie, et seul le lieu de résidence au moment de l'entrée en dialyse est connu. En 1990, la prévalence de l'insuffisance rénale terminale dans les départements et territoires d'outre-mer était de 555 pmh, soit 1,55 fois supérieure à celle de la métropole (357 pmh) (Cordonnier 1993). Peu d'études se sont intéressées au rôle des facteurs socio-économiques dans la survenue d'une insuffisance rénale et sa progression vers le stade terminal. Certaines ont analysé les relations entre les revenus du ménage, pris comme indicateur de statut socio-économique, et la survenue d'une insuffisance rénale, afin de

déterminer si ce facteur pouvait être un facteur de confusion dans l'association observée aux Etats-Unis entre origine ethnique et insuffisance rénale (Byrne 1994; Perneger 1995b). Elles ont montré qu'un bas niveau socio-économique était un facteur de risque important d'insuffisance rénale, en particulier pour celle d'origine diabétique ou hypertension, mais que celui-ci n'expliquait qu'une partie seulement de l'excès de risque d'insuffisance rénale de la population noire américaine par rapport à la population blanche.

Les variations d'incidence de l'insuffisance rénale selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique montrent à l'évidence l'importance de la standardisation des taux sur ces facteurs dans l'analyse et l'interprétation des variations temporospatiales observées.

### **Distribution des maladies rénales à l'origine de l'insuffisance rénale terminale**

L'étude des variations dans le temps et dans l'espace de la fréquence des maladies rénales primaires à l'origine de l'insuffisance rénale (Tableau 1-6) suppose, outre une bonne comparabilité des facteurs déterminants de la fréquence de l'insuffisance rénale dans son ensemble (cf. § p. 12), une stabilité dans le temps et une concordance dans l'espace du codage de ces pathologies. On peut d'emblée dire que cela n'est pas le cas et que l'absence de consensus à l'échelon international concernant les critères de diagnostic de plusieurs d'entre elles peut être à l'origine de variations d'incidence importante simplement parce qu'une même néphropathie ne sera pas codée de la même façon selon les pays. Ceci est particulièrement vrai pour les néphropathies glomérulaires, tubulo-interstitielles, vasculaires et diabétiques et peut être illustré par les deux exemples suivants.

Le rapport du registre de l'EDTA pour l'année 1989 indique pour 16 pays européens la proportion de nouveaux cas d'insuffisance rénale par néphropathies glomérulaires (ce qui permet de calculer l'incidence de ces cas par pays) ainsi que le pourcentage d'entre elles qui ont fait l'objet d'un examen histologique (Fasshinder 1991). On constate qu'il existe une corrélation négative parfaite entre ces taux d'incidence et les pourcentages de néphropathies histologiquement identifiées, le taux d'incidence le plus faible étant observé au Danemark (8,1 pmh) avec un pourcentage de glomérulopathies biopsiées de 83 % et le plus élevé en Grèce (20,9 pmh) avec un pourcentage de 6 %. Il est très probable que dans les pays où le pourcentage de biopsie rénale est faible cette cause d'insuffisance rénale a tendance à être surestimée, la sensibilité du diagnostic étant privilégiée aux dépens de la spécificité, tandis que dans ceux où ce pourcentage est élevé, une plus grande spécificité dans le codage de cette affection conduit, à l'inverse, à la sous-estimer.

De la même manière, l'absence de critères précis de diagnostic pour le groupe hétérogène que constituent les néphropathies dites vasculaires ou hypertensives peut conduire à des erreurs de classification et à des biais, notamment

dans l'étude des relations entre l'origine ethnique et ce diagnostic. Des auteurs ont en effet pu montrer que la connaissance de l'origine ethnique influençait le diagnostic, celui de néphropathie hypertensive

étant plus souvent porté, pour une même histoire clinique, chez les patients noirs américains que chez les blancs (Perneger 1995c). Cette pratique a pour conséquence de surestimer la relation entre l'origine ethnique et la survenue d'une néphropathie vasculaire. De même, l'âge semble influencer le diagnostic, celui de maladie rénale vasculaire non spécifiée ou associée à une hypertension est beaucoup plus fréquent après 50 ans que celui d'une néphropathie vasculaire déterminée (Valderrabano 1995).

Par ailleurs, les tendances évolutives de l'incidence des différentes pathologies à l'origine d'une insuffisance rénale sont souvent difficiles à interpréter, de même que les variations entre pays, plusieurs registres présentant leurs résultats sous forme de distribution de ces affections (en % de cas incidents ou prévalents) et non d'incidence ou de prévalence, mode de présentation qui ne tient pas compte de l'augmentation globale de ces deux indicateurs. Lorsque ces pourcentages sont indiqués en clair, il est possible de recalculer les incidences d'insuffisance rénale par pathologie, mais ce n'est pas toujours le cas.

Compte tenu de l'ensemble des difficultés évoquées, seules les grandes tendances peuvent être interprétées sans risque d'erreur à partir des données des registres existants. D'autres informations sur ces tendances proviennent d'études *ad hoc*.

En France, en 1992, les principales maladies rénales qui évoluent vers l'insuffisance rénale terminale sont les néphropathies glomérulaires et les néphropathies vasculaires, puis les néphropathies diabétiques et interstitielles et la polykystose rénale, ces cinq pathologies étant à l'origine de 70 % de la totalité des cas d'insuffisance rénale. Les 30 % restants sont pour les deux tiers d'étiologie indéterminée et, pour l'autre tiers, en relation avec une variété de maladies rénales primaires telles que les néphropathies héréditaires, les hypoplasies et dysplasies rénales congénitales et les tumeurs du rein, ou de maladies rénales secondaires entrant dans le cadre d'une maladie de système. Si l'on pondère l'incidence de l'insuffisance rénale terminale pour l'année 1992, obtenue par les questionnaires centre du registre de l'EDTA, soit 74 pmh, par la distribution des causes d'insuffisance rénale rapportée par le registre de la Société de néphrologie, en supposant que cette distribution établie sur la base des questionnaires patient est bien représentative de celle de l'ensemble des patients, on obtient les estimations d'incidence données dans le tableau 1-6.

De cette façon, on observe que:

- Les taux d'incidence d'insuffisance rénale par néphropathies glomérulaires sont à peu près comparables entre les différents pays à l'exception du Japon qui enregistre un taux près de quatre fois plus élevé que les autres ;
- Les insuffisances rénales par néphropathies vasculaires sont deux fois 20 plus fréquentes aux Etats-Unis (parmi la population blanche) qu'au

#### **1-6 Maladies rénales à l'origine d'une insuffisance rénale terminale traitée**



Pays (année)	incidence	néphropathie				polykystose	Cause Inconnue Ou autre
	Totale (pmh)	Glomé- rulaire	Inter- stitielle	Vascu- laire	Diabé- tique		
USRDS (1990) <sup>1</sup>	181	22(12%)	NP	52(29%)	62(34%)	5(3%)	20(11%)
Population blanche	123	18(15%)	NP	30(24%)	41(33%)	5(4%)	NP
Canada (1992) <sup>2</sup>	98	18(19%)	7(8%)	17(10%)	24(24%)	5(5%)	26(26%)
Japon (1992) <sup>3-4</sup>	181	76(42%)	NP	11(6%)	51(28%)	5(3%)	NP
Australie(1992) <sup>5</sup>	61	23(38%)	NP	5(9%)	9(14%)	5(8%)	NP
Nouvelle-zélande (1992) <sup>6</sup>	69	21(31%)	NP	10(15%)	17(25%)	4(6%)	NP
Europe (1992) <sup>3</sup>	51	12(23%)	NP	6(12%)	8(15%)	4(8%)	NP
France (1992) <sup>6</sup>	74	12(20%)	7(10%)	14(19%)	10(14%)	5(7%)	22(30%)

NP: non précisé

(1)The 1993 USRDS, 1993

(2)d'après Fenton et al.1995

(3)d'après D'Amico G et al. 1995

(4)d'après Teraoka S et al. 1995

(5)d'après Disney A, 1995

(6)d'après Registre National des Insuffisants Rénaux Chroniques, 1992

Canada et en France, et trois fois plus qu'au Japon et en Nouvelle-Zélande, l'Australie enregistrant le taux d'incidence le plus faible;

- L'insuffisance rénale par néphropathie diabétique est cinq fois plus fréquente au Japon et quatre fois plus aux États-Unis (parmi la population blanche) qu'en France, qui enregistre un des taux les plus faibles dans le monde avec l'Australie;

- la polykystose rénale, la plus fréquente des maladies génétiques à l'origine d'une insuffisance rénale, a une incidence remarquablement constante entre les différents pays.

Toutefois, ces différences doivent être interprétées avec prudence, compte tenu notamment des variations importantes du pourcentage de causes inconnues d'insuffisance rénale qui, lorsqu'il est élevé, tend à sous-estimer l'incidence de certaines néphropathies, comme, par exemple, celles de type glomérulaire, tubulo-interstitielle et vasculaire.

L'analyse de l'évolution au cours du temps de l'incidence de ces différentes pathologies rénales est beaucoup plus complexe, car il existe peu de données françaises fiables et qu'il paraît difficile d'extrapoler les tendances observées dans les autres pays à la population française compte tenu des différences importantes entre pays notées ci-dessus. Les variations du taux d'exhaustivité des réponses au registre de l'EDTA rendent difficile l'interprétation de variations faibles d'incidence, mais ce sont les seules disponibles à l'échelon national.

Si l'on se base sur les taux bruts d'incidence calculés à partir des questionnaires centre du registre de l'EDTA, soit environ 43 pmh en 1980 et 74 pmh pour 1992, et sur les distributions par causes fournies par le registre de l'EDTA pour 1980 et par le registre national pour 1992, on peut calculer l'incidence de l'insuffisance rénale terminale selon la maladie rénale primaire (Tableau 1-7).

**Tableau 1-7 Incidence de l'insuffisance rénale terminale selon la cause, en 1980 et 1992. Données du registre de l'EDTA et du registre national de la Société de néphrologie**

Maladie rénale primaire	1980		1992	
	pmh	(%)	Pmh	%
Néphropathie glomérulaire	10	23	15	20
Néphropathie interstitielle	6	15	7	10
Néphropathie vasculaire	5	11	14	19
Néphropathie diabétique	3	7)	10	14
Polykystose rénale	4	8	5	7
Inconnue ou autre	15	36	22	30
Total (pmh)	43	100	74	100

On voit d'emblée que si la distribution des causes d'insuffisance rénale parmi les nouveaux cas s'est modifiée au cours de cette période de 12 ans, il n'en est pas de même de l'ensemble des taux d'incidence par cause.

L'augmentation apparente de l'incidence des néphropathies glomérulaires sur ces données ne semble pas être confirmée par des données régionales, qui, bien que basées sur de petits échantillons donc plus sensibles aux fluctuations d'échantillonnage, sont de meilleure qualité. Celles-ci enregistrent une relative constance de cette cause d'insuffisance rénale qui varie de 13,5 pmh pour la période 1976-1980 à 16,5 pmh pour celle de 1986-1990 (Simon 1994a). Parmi ces néphropathies glomérulaires conduisant à l'insuffisance rénale, 40 % sont des néphropathies à IgA, 18 % des hyalinoses segmentaires et focales, 12 % des glomérulonéphrites prolifératives avec croissants et 9 % des glomérulonéphrites extramembraneuses. Si l'incidence globale des néphropathies glomérulaires semble avoir diminué au cours de cette même période, passant de 93 pmh pour la période 1976-1980 à 67 pmh pour celle de 1986-1990, il n'en n'est pas de même pour les principaux types histologiques conduisant à l'insuffisance rénale (Simon 1994a). Aux Etats-Unis, l'incidence des insuffisances rénales par glomérulonéphrite paraît stable au cours de la période 1980-1990, tandis qu'en Australie elle a augmenté de 75 % durant cette période (The 1993 USRDS; Disney 1995).

De même, l'incidence des insuffisances rénales par néphropathies tubulo-interstitielles ou par polykystose paraît stable au cours des dix dernières années.

L'augmentation de l'incidence globale de l'insuffisance rénale est donc principalement liée en France à une augmentation de l'incidence des néphropathies vasculaires et diabétiques qui a été multipliée par trois au cours de la période 1980-1992. L'augmentation de ces deux types de néphropathie est enregistrée dans tous les pays. Elle serait la conséquence d'un accès plus large aux traitements de substitution des patients atteints de ces pathologies, notamment des plus âgés, mais également de l'augmentation de l'incidence des complications rénales du diabète et de l'hypertension artérielle, qui serait pour certains en rapport avec le recul de la mortalité cardio-vasculaire (Stewards 1994b; Lippert 1995; Port 1995). Il semble que l'essentiel de

l'augmentation de l'insuffisance rénale par néphropathie diabétique soit lié à une augmentation des atteintes rénales du diabète de type II, non insulino-dépendant, une certaine diminution de l'incidence des néphropathies par diabète de type I étant même enregistrée par certains (Bojestig 1994). En France, la fréquence la plus élevée d'insuffisance rénale par néphropathie diabétique est observée dans les DOM-TOM où la prévalence est de trois à quatre fois plus élevée qu'en métropole (Cordonnier 1993). En dépit de l'absence d'informations précises sur la distribution selon l'origine, antillaise ou métropolitaine, des malades dans les DOM-TOM, ce résultat peut être mis en parallèle avec l'observation aux Etats-Unis d'une fréquence multipliée par trois de cette cause d'insuffisance rénale dans la population noire par rapport à la population blanche (The 1993 USRDS). Il est difficile de prédire la tendance évolutive de l'insuffisance rénale associée au diabète. Toutefois, si le nombre absolu de diabétiques insulino-dépendants de moins de 25 ans est stable, voire en diminution en raison de la baisse de la natalité, celui des diabétiques non insulino-dépendants devrait croître de façon importante à partir de l'an 2000, la génération dite du baby-boom née entre 1945-1950 atteignant l'âge critique à ce moment-là (Delcourt 1996). L'augmentation du nombre de diabétiques a été estimée à environ 10 % en 10 ans dans la population générale française (Delcourt 1996). Si le risque pour un diabétique d'évoluer vers l'insuffisance rénale ne diminue pas durant cette période, ceci devrait se traduire par une augmentation du nombre absolu de cas d'insuffisance rénale terminale. Compte tenu des variations régionales importantes de la prévalence du diabète avec des taux plus élevés au sud et à l'est qu'à l'ouest, cette augmentation du nombre total de cas devrait être plus prononcée dans ces deux dernières zones (Vauzelle-Kervrnedan 1993).

Enfin, il faut noter la proportion élevée et variable de cas pour lesquels la maladie rénale primaire est inconnue. Deux fois plus élevée en France qu'aux Etats-Unis, elle a pour conséquence de sous-estimer l'incidence des principales causes d'insuffisance rénale, à l'exception de la polykystose rénale dont le diagnostic prête moins à confusion. Seul un recours précoce au néphrologue afin d'établir un diagnostic de la néphropathie primaire avant le stade terminal de l'insuffisance rénale permettra de diminuer cette proportion.

### **Cas particulier de l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant'**

L'insuffisance rénale chronique de l'enfant est relativement rare mais son incidence est mal connue. Celle évaluée par le registre de l'insuffisance rénale terminale traitée est sous-estimée puisque ne sont répertoriés que les enfants traités, certains en insuffisance rénale chronique n'arrivant au stade terminal qu'à l'âge adulte.

En France et dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, les premiers traitements par hémodialyse ou dialyse péritonéale chroniques chez l'enfant datent des années 1969-1970 et les premières transplantations rénales de 1970-1973.

La France comme l'Angleterre, l'Espagne, l'Italie, sont des pays à forte population pédiatrique (9 à 11,5 millions d'enfants de moins de

15 ans). La France en 1991 comptabilisait le plus grand nombre d'enfants (1 697) ayant débuté un traitement par dialyse et transplantation devant l'Allemagne, la Grande-Bretagne et l'Italie. Le nombre d'enfants de moins de 15 ans traités en France en 1991 était de 428, soit une prévalence de 37 pmh dans cette tranche d'âge. Les chiffres correspondants étaient de 23 en Allemagne de l'Ouest, 22 en Grande-Bretagne, 18 en Espagne, 17 en Italie et 14,4 pour la totalité du registre de l'EDTA.

Le nombre de nouveaux patients rapportés au Registre de l'EDTA comme débutant un traitement de suppléance rénale avant l'âge de 15 ans a augmenté régulièrement jusqu'en 1989, puis a diminué. La diminution des nouveaux patients en 1990-1991 a été observée essentiellement chez les enfants âgés de 10 à 14 ans, et à un moindre degré chez les enfants âgés de 6 à 9 ans. Le nombre de nouveaux malades âgés de moins de 6 ans est resté stable.

Cette diminution peut être due à une baisse des taux de réponse des centres. Il est également possible que l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints d'uropathies ou d'autres causes d'insuffisance rénale chronique, différant le stade d'insuffisance rénale terminale après l'âge de 15 ans, contribue à la diminution de nouveaux cas dans les dernières années.

En tenant compte des variations liées au pays et aux périodes, on peut estimer que le nombre d'enfants de moins de 15 ans qui relèvent d'un traitement par dialyse et transplantation rénale est d'au moins 4 à 6 pmh de moins de 15 ans, mais qu'il peut atteindre 9 pmh ou plus.

(I D'après Loirat, 1994a)

Une augmentation impressionnante du nombre de très jeunes enfants traités est observée. Entre 1968-1973 et 1986-1991, le nombre d'enfants débutant un traitement de suppléance a été multiplié par 79 chez les enfants âgés de moins de 2 ans, par 15 chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, par 6,4 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans et par 3,5 chez les enfants de 10 à 15 ans. La miniaturisation du matériel, l'amélioration des techniques et du savoir-faire des équipes expliquent cette acceptation croissante de très jeunes enfants dans un programme de dialyse, transplantation.

En France, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale chez l'enfant a augmenté régulièrement entre 1973 et 1988 pour atteindre le chiffre le plus élevé de 9,3 par million d'enfants en 1988, puis il a diminué à 6 en 1990 et à 4 en 1992. Les chiffres correspondants étaient de 3 pour l'Allemagne de l'Ouest, 3 pour l'Italie, 4 pour l'Angleterre et 3 pour la totalité du registre (Loirat 1994b).

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans les 4 départements lorrains estimée dans les années 1986-1990 est de 7,5 par million d'enfants (Deleau 1994).

La distribution des maladies ayant conduit à l'insuffisance rénale terminale montre que le groupe le plus important est constitué par les uropathies obstructives et /ou hypoplasie-dysplasie rénale et /ou pyélonéphrite qui représentent 36 % des étiologies. Les glomérulopathies représentent 26 % des étiologies, la néphrose corticorésistante avec hyalinose segmentaire et focale étant la plus fréquente (9,4 %). Les néphropathies héréditaires constituent 16,3 % des étiologies, la néphronophtose (4,7 %) et la cystinose (3,5 %) étant

le plus souvent en cause. La distribution est similaire dans les différentes tranches d'âge; cependant, les glomérulopathies sont plus rares chez l'enfant de moins de 2 ans (13 % vs 24,30 % chez les enfants plus âgés) et le syndrome hémolytique est plus fréquent chez les enfants de moins de 9 ans (7,8 % vs 2 % chez les enfants plus âgés). Cette répartition est similaire à celle du Registre d'Amérique du Nord.

En dehors d'une diminution du pourcentage de glomérulonéphrites primitives (37 % en 1972-1976 vs 26 % en 1987-1991), il n'y a pas eu de changement significatif des différentes catégories au cours des 20 dernières années. Cette absence de modification de la distribution peut surprendre car on s'attendait à une diminution du nombre des uropathies, compte tenu de leur meilleure prise en charge. Mais si l'on considère par exemple, les valves de l'urètre postérieur qui bénéficient d'une prise en charge médicale dès la naissance, l'âge de mise en dialyse a été retardé mais l'incidence de l'insuffisance rénale n'a pas été réduite.

---

## **Épidémiologie étiologique**

La prévention de l'insuffisance rénale terminale repose sur une connaissance approfondie des facteurs de risque qui déterminent sa fréquence.

On distingue trois niveaux de prévention de l'insuffisance rénale terminale: la prévention primaire qui a pour objectif la diminution de l'incidence des maladies rénales; la prévention secondaire qui a celui de dépister précocement les maladies rénales afin d'éviter ou de ralentir leur évolution vers l'insuffisance rénale terminale; la prévention tertiaire qui vise à améliorer la survie et la qualité de vie des patients traités et à diminuer la co-morbidité.

Cette classification des niveaux de prévention conduit à distinguer les facteurs de risque des maladies rénales primaires des facteurs de progression de ces maladies vers l'insuffisance rénale. Si les premiers sont propres à chaque néphropathie, il semble que plusieurs parmi les seconds puissent être communs à différentes pathologies. Parmi les facteurs de risque étudiés, on peut citer

- les facteurs sociodémographiques (âge, sexe, race, éducation, classe sociale);
- les facteurs liés aux modalités de prise en charge médicale (qualité, précocité);
- les facteurs génétiques;
- l'hypertension artérielle, le diabète;
- les facteurs de risque exogènes exposition toxique d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale, consommation de tabac.

Les premiers sont plus des marqueurs de risque, dans le sens où ils définissent des populations à risque plus que des facteurs de risque au sens causal du terme pouvant faire l'objet d'une action de prévention (cf § p. 16).

Le rôle de la prise en charge précoce des maladies rénales pour ralentir la progression vers l'insuffisance rénale est bien connu des néphrologues, mais a été peu étudié du point de vue épidémiologique. Deux études ont cependant montré l'importance de cette prise en charge notamment en termes de diminution de la morbidité associée à l'insuffisance rénale et d'augmentation de la survie (Jungers 1993; Khan 1994).

Le rôle des facteurs de risque génétiques tant dans la survenue que dans la progression des différentes pathologies rénales est abordé pour chacune d'entre elles dans les chapitres correspondants.

En revanche, il faut souligner ici le rôle important joué par l'hypertension artérielle, le diabète et les facteurs de risque exogènes dans l'insuffisance rénale chronique. Celui-ci dépasse en effet l'évaluation qui peut en être faite dans les registres par la simple observation de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale par néphropathies vasculaire, diabétique ou toxique. En effet, cette évaluation ne rend pas compte de la totalité des cas d'insuffisance rénale attribuable à ces facteurs de risque, mais seulement de ceux directement attribuables à l'un d'entre eux et à lui seul. Cette conception monofactorielle du risque d'insuffisance rénale exclut la notion de facteur de risque, dans laquelle, si l'exposition à de faibles doses d'une substance néphrotoxique, par exemple, ne permet pas à elle seule de provoquer des lésions rénales, la coexistence chez un même sujet de plusieurs facteurs de risque, d'origine exogène ou constitutionnelle, peut conduire à une insuffisance rénale. Cette conception plurifactorielle du risque se traduit par le fait que, dans une population exposée au diabète ou à une substance toxique, seule une fraction des sujets présentera une atteinte rénale, fraction qui augmente avec la gravité du diabète ou le niveau d'exposition.

#### **Evaluation de la fraction de risque attribuable à un facteur de risque dans l'insuffisance rénale chronique: aspect méthodologique**

Par définition, la fraction de risque attribuable mesure la proportion de cas d'une pathologie (insuffisance rénale) dans la population qui peut être imputée à un facteur de risque (hypertension, diabète, médicament ou toxique). Cet indice est particulièrement intéressant du point de vue de la santé publique puisqu'il représente également la fraction de malades qui pourrait être évitée en supprimant le facteur de risque, si le lien de ce facteur avec la maladie est bien de nature causale (Bouyer 1995).

L'approche classique, qui suppose une atteinte rénale d'étiologie monofactorielle, consiste à compter les cas d'insuffisance rénale dus au facteur de risque et à rapporter ce nombre à l'ensemble des cas d'insuffisance rénale.

Dans le cas d'une atteinte plurifactorielle, ce type de comptage est impossible, mais on peut estimer le nombre de cas d'insuffisance rénale attribuable à un facteur de risque donné, si l'on connaît le risque relatif (RR) liant ce facteur à l'insuffisance rénale ainsi que le pourcentage de sujets exposés dans la population (PE). Le risque attribuable (RA) est en effet égal à

$$RA = \frac{PE(RR - 1)}{PE(RR - 1) + 1}$$

Toute la difficulté réside dans l'évaluation sans biais des risques relatifs associés à chaque facteur et dans l'estimation du pourcentage de sujets exposés. En effet, très peu d'études de type cohorte ont porté sur la morbidité par insuffisance rénale terminale de populations exposées, principalement en raison de l'incidence faible de cette pathologie qui nécessite le suivi d'un très grand nombre de personne-années.

#### **Évaluation de la fraction de risque attribuable à l'hypertension et au diabète dans l'insuffisance rénale chronique**

Peu d'études de cohorte ont permis d'évaluer les risques relatifs d'insuffisance rénale terminale associés à l'hypertension ou au diabète (Moss 1991; Klag 1996; Llyod 1996). Dans une enquête cas-témoins réalisée aux Etats-Unis, les auteurs ont évalué, par le odds-ratio, le risque relatif d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale des diabétiques par rapport à la population générale (Pernegger 1994). Si l'on admet que ces risques relatifs sont applicables à la population française, soit  $RR = 33$  pour le diabète insulino-dépendant (type I) et  $RR = 7$  pour le diabète non insulino-dépendant (type II), on peut calculer le risque attribuable au diabète dans notre pays, en considérant une prévalence pour le type I de 0,3 % (Sermet 1994), soit un RA (type I) de 8,8 %, et pour le type II de 2,16 %, soit un RA (type II) de 11,5 %, la fraction de risque attribuable au diabète dans son ensemble étant égal à 20,3 %. On voit d'emblée que cette proportion de cas attribuables au diabète est supérieure à celle indiquée par le registre de l'insuffisance rénale, qui est de 14 % (Tableau 1-7).

#### **Évaluation de la fraction de risque attribuable aux médicaments et aux toxiques dans l'insuffisance rénale chronique: aspect méthodologique**

Dans le domaine des facteurs de risque d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale, le risque attribuable aux toxiques dans l'insuffisance rénale ne peut être estimé car il existe très peu d'évaluations précises et sans biais des risques relatifs associés aux expositions médicamenteuses ou toxiques. Par ailleurs, la fréquence de ces expositions dans la population est généralement inconnue, aucun enregistrement systématique ne pouvant fournir de telles informations qui doivent nécessairement provenir d'enquêtes *ad hoc*. On verra toutefois dans le chapitre consacré à la néphrotoxicité que de nombreux arguments plaident en faveur d'un rôle non négligeable de ces facteurs dans la survenue et /ou l'aggravation des pathologies rénales (voir chapitre 8).

#### **Rôle du tabac dans l'insuffisance rénale chronique**

Plusieurs études ont montré que la consommation de tabac était associée à un risque accru d'apparition d'une microalbuminurie chez les sujets diabétiques et de progression de la néphropathie diabétique

vers l'insuffisance rénale quel que soit le type du diabète (Stegmayr 1990; Chase 1991; Olivarius 1993; Sawicki 1994). Le rôle du tabac dans les autres néphropathies a été peu étudié. Dans une étude cas-témoins portant sur 272 cas d'insuffisance rénale chronique, aucune association n'a été observée avec la consommation de tabac (Nuyts 1995). Toutefois, parmi les 332 544 hommes âgés de 35 à 57 ans inclus dans le projet Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) et suivis pendant 16 ans en moyenne, la mortalité et la morbidité par insuffisance rénale augmentent de façon significative avec la quantité de tabac fumé, le risque relatif le plus élevé ( $RR = 1,69 [1,31-2,16]$ ) étant observé chez les fumeurs de 30 à 39 cigarettes par jour (Whelton 1995).

## **Évaluation des actions de santé**

Si l'on exclut les études portant sur l'effet du contrôle de la glycémie dans la prévention de la progression des néphropathies diabétiques ou de celui de la tension artérielle dans celle de la plupart des autres maladies rénales, qui sont plus proches d'essais thérapeutiques que d'essais d'évaluation de mesures de prévention et sont discutées à ce titre dans les chapitres suivants, cet axe épidémiologique est particulièrement peu développé en néphrologie. A notre connaissance, seuls, l'effet de la suppression de la phénacétine du marché et celui de la modification de la législation sur la consommation des analgésiques ont fait l'objet d'une certaine évaluation, notamment en Belgique et en Australie particulièrement touchées par le problème (McCredie 1988; Noels 1995).

## **Conclusion et perspectives**

Le constat qui vient d'être dressé montre à l'évidence l'insuffisance des données épidémiologiques sur les maladies rénales.

Du point de vue descriptif, il n'existe aucune évaluation fiable de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique en France et il est très difficile sur la base des données existantes de prévoir l'évolution du nombre de malades qui nécessiteront un traitement de suppléance. Aucun des enregistrements systématiques actuellement disponibles (statistiques de mortalité, caisses d'assurance maladie, PMSI) n'est en mesure de fournir ces informations. Le registre de l'insuffisance rénale terminale de la Société de néphrologie n'a pas atteint les objectifs espérés en terme d'exhaustivité dans le recensement des malades traités, et celui de l'European Dialysis and Transplant Association n'a, quant à lui, pas la vocation de produire des données épidémiologiques suffisamment détaillées pour répondre aux besoins de chacun des 34 pays qui y participent.

Pourtant, des données épidémiologiques descriptives de qualité sont indispensables:

- à l'administration sanitaire pour la planification des structures de soin;
- aux cliniciens pour évaluer leur activité et leurs méthodes de travail;



- à la recherche pour accroître les connaissances sur les maladies rénales et évaluer la mise en œuvre de mesures de prévention.

L'intérêt de disposer d'information sur l'insuffisance rénale avant le stade terminal est certes indiscutable, mais les difficultés pratiques liées à l'identification de ces patients sont telles qu'un recueil de données ne peut être raisonnablement basé que sur les patients traités, plus facilement repérables. Ceci ne signifie pas que l'ensemble des travaux épidémiologiques doivent porter sur cette population, mais seulement que l'étude des tendances évolutives de cette affection doit reposer sur cette population. Au contraire, les études épidémiologiques visant à mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque des maladies rénales ont tout intérêt à porter sur des patients à des stades plus précoces de l'atteinte rénale.

La question peut se poser de l'intérêt de disposer d'un enregistrement continu des cas d'insuffisance rénale terminale plutôt que d'enquêtes transversales à intervalles réguliers, comme celles menées dans le domaine périnatal par exemple. Plusieurs arguments plaident en faveur d'un enregistrement continu des patients

- la nécessité, soulignée par de nombreux experts (IGAS 1994), pour l'administration sanitaire de connaître de façon précise le nombre de patients traités et leur localisation, ainsi que les flux d'entrée et de sortie selon les différentes méthodes de traitement de l'insuffisance rénale terminale;
- l'intérêt de suivre l'évolution des différentes causes de l'insuffisance rénale afin de définir les priorités en matière de prévention;
- la faisabilité d'un tel enregistrement en raison de la concentration des patients dans des structures facilement identifiables (environ 300).

Toutefois, les difficultés rencontrées par les registres européen et français incitent à une réflexion approfondie visant à éclaircir les objectifs d'un tel enregistrement et à étudier de façon pragmatique les modalités de recueil de ces informations compte tenu des moyens disponibles. La Société de néphrologie, consciente de ces problèmes, a largement entamé cette réflexion, dans le cadre d'une vaste enquête menée auprès des professionnels (Société de néphrologie 1996). La première des douze propositions issues de cette concertation concerne la mise en place d'un enregistrement exhaustif des patients traités, une majorité de néphrologues étant favorables à l'organisation d'un registre à deux niveaux, national et régional, ce qui permettrait d'établir une connexion avec les activités régionales qui se mettent en place notamment au sein des observatoires de santé de certaines régions.

Il paraît cependant indispensable de faire au préalable un bilan précis des informations nécessaires à chacun des partenaires administration sanitaire (Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux ainsi que les DRASS et les organismes d'assurance maladie), spécialistes de la dialyse et de la transplantation, néphrologues (Société de néphrologie) et scientifiques. En effet, si les différents partenaires ont pour intérêt commun de connaître le nombre exact des patients traités ainsi qu'un nombre limité d'informations les concernant, leurs intérêts peuvent diverger selon qu'ils ont pour tâche

de gérer au mieux la planification des équipements ou celle, plus scientifique, d'effectuer l'analyse épidémiologique de ces 30 données. Dans ce dernier cas, il n'est pas obligatoire que les informations recueillies portent sur l'ensemble de la population traitée, un échantillon représentatif de malades de taille suffisamment grande pouvant suffire. Les méthodes de recueil et de traitement de ces informations ne peuvent quant à elles être envisagées qu'en fonction d'objectifs clairement définis, de même que les moyens à mettre en œuvre pour les atteindre. Plusieurs scénarios peuvent ainsi être envisagés, qui doivent être évalués en terme de faisabilité et de coût

- l'enregistrement national exhaustif des patients traités pour insuffisance rénale terminale;
- un système mixte couplant un dénombrement de tous les patients traités avec un recueil d'informations limité à la date de naissance, au sexe, au lieu de résidence et à la méthode de traitement, et la création d'un (ou plusieurs) registre(s) régional(aux) recueillant des informations démographiques et médicales détaillées;
- un (ou plusieurs) registre(s) régional(aux).

Le nombre actuel de nouveaux cas par an en France (environ 4 à 5 000) et la nécessité de tenir à jour le fichier des cas prévalents conduisent pour des raisons pratiques à favoriser plutôt les scénarios 2 ou 3. Dans l'hypothèse de la mise en place d'un registre de l'insuffisance rénale terminale, qu'il soit régional ou national, celui-ci devra être en conformité avec les souhaits du comité national des registres et fournir des données pouvant être intégrées dans un réseau européen, voire international, pour permettre des comparaisons.

Quel que soit le scénario envisagé, il est souhaitable que ces recueils d'informations soient mis en œuvre et coordonnés à l'échelon régional. Toutefois, la nécessité de dégager une vision d'ensemble de la morbidité rénale en France rend indispensable l'harmonisation des recueils de données entre les régions, concernant en particulier la nature et la définition des variables enregistrées. La Société de néphrologie à travers sa commission d'épidémiologie a là un rôle essentiel à jouer.

Du point de vue de la recherche, il est important de développer l'approche épidémiologique des maladies rénales, tant à visée étiologique que d'évaluation, la première afin d'identifier et de quantifier l'impact des facteurs de risque de l'insuffisance rénale dans la population et la seconde pour évaluer l'efficacité de la mise en œuvre de mesures de prévention. Comme pour la recherche fondamentale, il est important de distinguer les facteurs de risque des néphropathies de ceux qui favorisent la progression vers l'insuffisance rénale, une certaine priorité devant être accordée à l'étude des facteurs pouvant faire l'objet d'une action de prévention tels que les expositions toxiques ou certains comportements comme la consommation de tabac, ainsi qu'à celle des facteurs socio-démographiques et des filières de soins.

Le rôle de la commission d'épidémiologie de la Société de néphrologie et du comité d'interface INSERM est essentiel pour animer la recherche et favoriser le développement d'études collaboratives associant néphrologues et épidémiologistes.

## RÉFÉRENCES

ABDULMASSIH Z, MAKDASSI R, BOVE N *et al.* Epidemiology of primary glomerulonephritis in Picardie. *Ann Med Interne (Paris)* 1990 141: 129-133.

AGODOA LY, EGGERS PW. Renal replacement therapy in the United States: data from the United States renal data system. *Am J Kidney Dis* 1995 25: 119-133.

BERNHEIM J. Introduction by Prof Jacques Bernheim, president of the EDTA-ERA. *Nephrol Dial Transplant* 1996 11 (Suppl. 1): 1.

BOJESTIC, M, ARNQVIST HJ, HERMASSON G *et al.* Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994 330: 15-18.

BOUYER J, HEMON D, CORDIER S *et al.* *Épidémiologie - Principes et Méthodes Quantitatives*.

Les Éditions INSERM, Paris, 1993, 498 p.

BROYER M, BRUNNER FP, BRYNGER H *et al.* Demography of dialysis and transplantation in Europe, 1984. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1986 1: 1-8.

BRUNNER FP, SELWOOD H. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int Suppl* 1992 42: 4-15.

BYRNE C, NEDELMAN J, LUKE RG. Race, socioeconomic status, and the development of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994 23: 16-22.

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Exonérations du ticket modérateur pour affections de longue durée. Nouvelles déclarations de 1990-1991. Juillet 1993.

Caisse Régionale de l'Assurance Maladie de Bretagne. Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en Bretagne. 1996, 120 p.

CHASE HP, GARG, SK, MARSHALL G *et al.* Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991 265: 614-617.

CORDONNIER DJ, ZMIROU D, BENHAMOU PY *et al.* Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 36 1109-1112.

D'AMICO G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995 25 113-118.

DELEAU J, ANDRE JL, BRIANCON S *et al.* Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol* 1994 8: 472-476.

DELGOURT C, PAPOZ L. *Le diabète et ses complications dans la population française*. Editions INSERM, 1996, 106 p.

Direction Régionale de l'Administration Sanitaire et Sociale. *Le dispositif de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en Ile de France*. 1995, 155 p.

DISNEY APS. Demography and survival of patients receiving treatment for chronic renal failure in Australia and New Zealand report on dialysis and renal transplantation treatment from the Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Am J Kidney* 32Dis 1995 25: 165-175.

FASSBINDER W BRUNNER FP BRYNGER H *et al.* Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XX 1989. *Nephrol Dial Transplant* 1991 6 (Suppl. 1): 5-35.

FEEST TG, MISTRY CD, GRIMES DS *et al.* Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *Br Med J* 1990 301: 897-900.

FENTON S DESMEULES M, COPLESTON P *et al.* Renal replacement therapy in Canada: a report from the canadian organ replacement register. *Am J Kidney Dis* 1995 25 134-150.

GEERLINGS W TUFVESON G, EHRICH JHH. Report on management of renal failure in Europe XXI11 1992. *Nephrol Dial Transplant* 1994 9 (Suppl. 1): 6-25.

Haut Comité de Santé Publique. *La Santé en France. Rapport général*. La Documentation Française 1994, 333 p.

HOY W, WATKINS M. Renal disease epidemiology: an underdeveloped discipline. *Am J Kidney Dis* 1988 12: 454-457.

Inspection Générale des Affaires Sociales. *Enquête sur la dialyse rénale*. Rapport n 94.092.1994.

JACOBS C, SELWOOD NH. Renal replacement therapy for end-stage renal failure in France: current status and evolutive trends over the last decade. *Am J Kidney Dis* 1995 25 188195.

JUNGERS P ZINGRAFF J PAGE B *et al.* Detrimental effects of late referral in patients with chronic renal failure: a case-control study. *Kidney Int* 1993 41 (Suppl.): S170-173.

KHAN IH, CATTO GRD, EDWARD N *et al.* Chronic renal failure: factors influencing nephrology referral. *Q J Med* 1994 87: 559-564.

KLAC MJ, WHELTON PK, RANDALL BL *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 334: 13-18.

LIPPERT J RITZ E SGHARZECK A *et al.* The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II-an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 462-467.

LLOYD CE, BECKER D, ELUIS D *et al.* Incidence of complications in insulin-dependant diabetes mellitus a survival analysis. *Am J Epidemiol* 1996 143: 431-441.

LOIRAT C. Traitements par dialyse et transplantation rénale. Évolution au cours des dix dernières années. *Journées parisiennes de pédiatrie* 1994a. Flammarion Médecine-Sciences Ed.

LOIRAT C, EHRICH JHH, GEERLINGS W *et al.* Report on management of renal failure in children in Europe XXIII 1992. *Nephrol Dial Transplant* 1994b 9 (Suppl. 1): 26-40.

MALLICK NP IONES E SELWOC)D N. The European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association registry. *Am J Kidney Dis* 1995 25 176-187.

MCCREDIE M STEWART JH, MATHEW TH *et al.* The effect of withdrawal of phenacetincontaining analgesics on the incidence of kidney and urothelial cancer and renal failure. *Clin Nephrol* 1989 31 35-39.

MIGNON F, Michel C MENTRE F *et al.* Worldwide demographics and future trends of the management of renal failure in the elderly. *Kidney Int* 1993 41 (Suppl.): 18-26.

Moss SE, KLEIN R KLEIN B. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* 1991 81: 1155-1162.

NOELS LM, ELSEVIER(S MM DE BROE ME. Impact of legislative measures on the sales of analgesics and the subsequent prevalence of analgesic nephropathy: a comparative study in France Sweden and Belgium. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 167-174.

NUYTS GD VAN VLEM E, TEEYS J *et al.* New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet* 1995 346: 7-11.

OLEVARIUS N de F, ANDREASEN AH, KEIDING N *et al.* Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study « Diabetes care in general practice » Denmark. *Diabetologia* 1993 36: 1007-1016.

PERNEGER TV KLAG MJ WHELTON PK. Cause of death in patients with end-stage renal disease death certificates vs registry reports. *Am J Public Health* 1993 83 1735-1738.

PERNEGER TV BRANCATI FL WHELTON PK *et al.* End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994 121: 912-918.

PERNEGER TV BRANCATI FL WHELTON PK *et al.* Studying the causes of kidney disease in humans a review of methodologic obstacles and possible solutions. *Am J Kidney Dis* 1995a 25: 722-731.

PERNEGER TV, WE EELTC)N PK, KLAG MJ. Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors. *Arch Intern Med* 1995b 155: 1201 -1208.

PERNEGER TV WEEELTON PK KLAC MJ *et al.* Diagnosis of hypertensive end-stage renal disease effect of patient's race. *Am J Epidemiol* 1995c141: 10-1 5.

PETTERSSON E VON BONSDORFF M TORNROTH T *et al.* Nephritis among young Finnish men. *Clin Nephrol* 1984 22(5) 217-222.

PICCOLI M SALOMONE M QUARELLO F *et al.* Regional registry of dialysis and transplantation of Piedmont Italy (RPDT): thirteen years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 444-447.

PORT FK. End-stage renal disease: magnitude of the problem, prognosis of future trends and possible solutions. *Kidney Int Suppl* 1 995 50: 3-6.

Registre National des Insuffisants Rénaux Chroniques. Société de Néphrologie. Volume III. 1992.

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BLONDEL 13. *La santé des femmes.* Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1996, 386 p.

SAWICKI PT, DIDJURGETT- U, MUHALHAUSER I *et al.* Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994 17: 126-131.

SERMET C. De quoi souffre-t-on? Description et évolution de la morbidité déclarée 1980/1991. *Solidarité Santé* 1994 1: 37-56.

SILBINGER SR NEUGARTEN J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1 995 25: 515-533.

SIMON P, RAMÉE MP ANG KS *et al.* Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique traitée par dialyse dans une région française. Évolution sur une période de 12 ans. *Presse Med* 1988 42 2225-2228.

SIMON P RAMÉE MP AUTULY V *et al.* Epidemiology of primary glomerular diseases in a french region variations according to period and age. *Kidney Int* 1994a46: 1192-1198.

SIMON P OLIVIER C. La fréquence de la protéinurie isolée ou associée à une hématurie est plus élevée dans la population hypertendue que dans la population normotendue. *Néphrologie* 1994b 15: 259.

Société de Néphrologie-SanESCO. IRC 2000 Le livre blanc de la néphrologie. *Néphrologie* 1996 17: 1-103

STECMAYR BG. A study of patients with diabetes mellitus (type 1) and end-stage renal failure: tobacco, usage may increase risk of nephropathy and death. *J Internal Med* 1990 228: 121-124.

STENCEL B, CÉNÉE S, LIMASSET JC *et al.* Organic solvent exposure may aggravate the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure. *Int J Epidemiol* 1995 24: 427-434.

STEWART JH, MCCREDIE M, DISNEY APS *et al.* Trends in incidence of end-stage renal failure in Australia, 1 972-1 991. *Nephrol Dial Transplant* 1994a 9: 1377-1382.

STEWART JH, DISNEY APS, MATHEW TH. Trends in the incidence of end-stage renal failure due to hypertension and vascular disease in Australia 1972-1991. *Austr NZ J Med* 1994b 24: 696-700.

TAI LEC A (Rapporteur). Les grandes pathologies. In Haut Comité de Santé Publique: (eds.): *La Santé en France. Annexe: Travaux des groupes thématiques*. La Documentation Française, 1994 pp. 265-352.

TERAOKA S, TOMA H, NIHEI H *et al.* Current status of renal replacement therapy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1995 151-164.

The 1993 USRDS Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1993 22 (Suppl. 2): 30-37.

TIEBOSCH AT, WOLTERS J, FREDERIK PF *et al.* Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 1 987 32: 112-116.

VALDERRABANO F, JONES EHP, MALLICK NP. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10 (Suppl. 5): 1-25.

VALDERRABANO F, BERTHOUX FC, JONES EHP *et al.* Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. *Nephrol Dial Transplant* 1996 11: 2-21.

VAUZELLE-KERVROEDAN F, FORHAN A, PAPOZ L. Prévalence régionale du diabète traité par les hypoglycémifiants oraux. *Diabète et Métabolisme* 1993 19 291-295.

WHELTON PK, RANDALL B, NEATON J *et al.* Cigarette smoking and ESRD incidence in men screened for the MRFIT (Abstract). *JASN* 6, San Diego, California, 1995.

WING, AJ, BROYER M, BRUNNER FP *et al.* Demography of dialysis and transplantation in Europe in 1985 and 1986: Trends over the previous decade. *Nephrol Dial Transplant* 1988 3: 714-727.

## Glossaire

**Étude de cohorte:** a pour principe de comparer l'incidence d'une maladie chez des sujets exposés à un facteur de risque à celle de sujets non exposés à ce facteur.

**Étude cas-témoins:** a pour principe de comparer la fréquence de l'exposition antérieure à un facteur de risque entre un groupe de sujets atteints d'une maladie (cas) et un groupe de sujets non atteints (témoins).

**Prévalence:** proportion de malades présents dans une population à un instant donné.

**Taux d'incidence:** rapport du nombre de nouveaux cas survenant dans une population au cours d'une période donnée sur le nombre total de personnes-temps d'observation (l'unité de mesure la plus fréquente étant le nombre de personnes-années, on parle alors de taux d'incidence annuel).

**Risque attribuable:** proportion de cas dus à un facteur de risque, si le facteur a un rôle causal.

**Risque relatif:** rapport du risque de survenue d'une maladie dans un groupe exposé à un facteur de risque sur celui d'un groupe non exposé à ce facteur.





## 2

# Néphropathies glomérulaires graves de l'adulte

(En dehors du diabète)

PIERRE RONCO

Les néphropathies glomérulaires (NG) constituent une entité extrêmement hétérogène par les lésions qui les définissent, par leurs causes et par leur potentiel évolutif très différent d'une néphropathie à l'autre. Ne seront discutées dans ce chapitre que les glomérulonéphrites qui évoluent avec une fréquence élevée vers l'insuffisance rénale, d'où l'adjectif grave utilisé pour les définir.

Les NG ont une prévalence dans la population générale de 5 à 6 cas/1000 habitants, environ trois fois plus élevée que celle de la principale néphropathie héréditaire qu'est la polykystose rénale (1/500). L'incidence annuelle du diagnostic est d'environ 8/100 000 habitants et le risque global d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale touche 1 patient sur 4 (Simon 1994).

En Europe, la prévalence des NG parmi les causes d'insuffisance rénale traitée est de 23 %. Elle est de 20 % en France où l'incidence globale des maladies rénales à l'origine d'insuffisance rénale terminale est de 74 par million d'habitants (cf. Tableau 1-6, p. 21). Les NG représentent la première cause d'insuffisance rénale terminale à égalité avec les néphropathies vasculaires (19 %), avant la néphropathie diabétique (14 %), les néphropathies interstitielles (10 %) et la polykystose rénale (7 %) (Tableau 1-6, p. 21). Il existe une relative stabilité de cette cause d'insuffisance rénale dont l'incidence a varié de 1 3,5 pmh pour la période 1976-1980 à 16,5 pmh pour la période 1986-1990 (Simon 1994).

La répartition des variétés de NG conduisant à l'insuffisance rénale terminale est variable selon les continents, ce qui plaide en faveur de facteurs génétiques et/ou environnementaux. Par exemple, la prévalence et l'incidence des glomérulonéphrites à dépôts d'IgA sont beaucoup plus élevées en Asie où les NG représentent environ 40 % des causes d'insuffisance rénale terminale. Les NG d'origine infectieuse représentent encore une cause importante d'insuffisance rénale dans les pays en voie de développement alors qu'elles ont pratiquement disparu en France en raison de l'utilisation large des traitements antibiotiques. Cependant, on voit apparaître en France de nouvelles causes infectieuses de NG au potentiel évolutif sévère, l'hépatite C et l'infection par le VIH. Toutefois, cette évolution épidémiologique n'affecte pas la prévalence des causes

principales de néphropathies glomérulaires conduisant à l'insuffisance rénale. Parmi celles-ci, 40 % sont des néphropathies à IgA, 18 % des hyalinoses segmentaires et focales, 12 % des glomérulonéphrites prolifératives avec croissants, et 9 % des glomérulonéphrites extra-membraneuses (Simon 1994). Nous examinerons successivement ces quatre étiologies.

## **Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA (Maladie de Berger)**

### **Épidémiologie**

C'est la plus fréquente des glomérulonéphrites dans le monde, sauf en Afrique (Julian 1988). Elle touche tous les âges. Sa prévalence dans la population générale est de 1,9 pour 1000 habitants (Simon 1994). Il s'agit de la prévalence des formes symptomatiques puisque les études autopsiques ont montré que la prévalence des dépôts d'IgA dans les glomérules était de 4 à 5 % dans la population générale (Sinniah 1983; Waldberr 1989). La forme symptomatique est trois fois plus fréquente chez l'homme (3,3/1 000) que chez la femme (1/1 000). Cette prédominance masculine des formes symptomatiques est retrouvée dans la plupart des études publiées. Dans l'étude prospective conduite en Bretagne au cours des 15 dernières années, il n'a pas été observé de variation significative de l'incidence annuelle des formes symptomatiques de GN à IgA (Simon 1994). Enfin, cette néphropathie glomérulaire primitive est celle qui donne le plus grand nombre de formes familiales (Lévy 1993).

Initialement, son pronostic était considéré bénin. En réalité, certaines formes évoluent vers l'insuffisance rénale. La prévalence de l'insuffisance rénale est controversée. Chez l'enfant, la plus grosse série est celle de Wyatt et coll. (1995) portant sur 103 patients. La survie rénale à 20 ans n'est que de 70 %. Chez l'adulte, l'évolution à long terme a été récemment étudiée par Ibels et Gyory (1994) dans une revue de 6 séries portant sur 1 087 patients la survie rénale à 20 ans est comprise entre 50 et 83 %.

Ces pourcentages sont bien reflétés par les études de prévalence des causes d'insuffisance rénale chez les malades en insuffisance rénale terminale dans les pays développés. La néphropathie à IgA représente, en effet, 10 % des causes d'insuffisance rénale terminale dans ces pays.

### **Présentation clinique**

Le dépistage de la glomérulonéphrite à IgA est réalisé dans 60 % des cas (Simon 1984) par les organismes de médecine préventive (médecine du travail, médecine scolaire, médecine militaire pour l'incorporation aux Armées, centre d'examen de santé de la Sécurité sociale) qui demandent alors au patient de consulter le médecin généraliste. L'hématurie microscopique ou macroscopique est souvent le seul symptôme qui soit reconnu au stade initial de la maladie, ce qui explique qu'au moins 2

patients sur 3 sont d'abord adressés à l'urologue avant d'être adressés au néphrologue (Simon 1984).

Au moment du diagnostic histologique, l'hématurie microscopique est généralement associée à une faible protéinurie, laquelle est mise en évidence soit par l'urologue, soit par le néphrologue, soit par le médecin généraliste. La collaboration étroite entre les médecins généralistes, les urologues et les néphrologues paraît donc essentielle dans le dépistage précoce de la glomérulonéphrite à IgA, le dosage de la protéinurie des 24 heures étant l'élément déterminant pour poser l'indication de la biopsie rénale. L'intérêt diagnostique du dosage de la micro-albuminurie chez les patients jeunes qui n'ont qu'une hématurie microscopique isolée est en cours d'évaluation.

L'intérêt d'une biopsie rénale chez un jeune patient qui a le syndrome protéinurie-hématurie est illustré par de nombreux travaux de la littérature (D'Amico 1992 et 1993; Widstam-Attorps 1992). Le risque d'évolution péjorative vers l'insuffisance rénale terminale peut, en effet, être évalué au moment du diagnostic devant l'existence de certains signes histologiques tels que des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires.

### **Prédicteurs de mauvais pronostic**

Les prédicteurs de mauvais pronostic (Bailey 1994; Hogg 1994; Ibels 1994; Simon 1994; Wyatt 1995) sont

- un débit de protéinurie élevé, à fortiori un syndrome néphrotique;
- l'hypertension artérielle;
- des lésions rénales sévères, en particulier interstitielles et vasculaires, identifiées par la biopsie rénale;
- le sexe 7 hommes pour 1 femme atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale, et le risque d'une telle évolution défavorable est quatre fois plus élevé chez l'homme (1/2) que chez la femme (1/8).

### **Progrès récents**

#### **PHYSIOPATHOLOGIE**

La physiopathologie de cette néphropathie reste inconnue. Il existe de rares formes familiales, mais pas d'association clairement démontrée au complexe majeur d'histocompatibilité (Luger 1994; Berthoux 1995; Raguenes 1995; Fennessy 1996). Les progrès récents dans la pathogénie impliquent un défaut de galactosylation des IgA1 et un hypothétique récepteur mésangial (Glassock 1994; Galla 1995). Il semble cependant acquis qu'il existe une stimulation polyclonale des IgA, peut-être couplée à des anomalies structurales de ces anticorps. Aucune retombée thérapeutique n'est à prévoir dans l'immédiat.

#### **PRÉDICTEURS**

Dans une glomérulonéphrite aussi fréquente, il est essentiel de disposer de prédicteurs permettant de définir une sous-population de patients à haut risque de mort rénale.

Les progrès les plus importants concernent la mise en évidence d'une association entre le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et l'évolution de la néphropathie. Deux études récentes (Yoshida 1995; Hunley 1996) portant sur 53 et 64 patients ont montré que le génotype DD était significativement plus fréquent chez les malades dégradant leur fonction rénale. Dans l'étude de Hunley et coll. (1996), l'association du génotype DD avec la progression était encore plus marquée après exclusion des malades ayant d'autres facteurs de progression (hypertension et /ou protéinurie importante). Ces résultats doivent être confirmés sur des plus grandes séries car la valeur prédictive péjorative du génotype DD n'a pas été retrouvée dans une autre étude (Schmidt 1995). La portée thérapeutique de ces données est importante parce que les taux d'ECA sont plus élevés chez les sujets ayant le génotype DD. La prescription d'inhibiteurs de l'ECA (IEC) est, par conséquent, logique chez les malades ayant un génotype DD. Yoshida et coll. (1995) ont d'ailleurs montré que 48 heures après l'administration d'un IEC, la protéinurie était réduite de façon significative chez les malades ayant un génotype DD alors qu'elle était inchangée chez ceux ayant un génotype ID ou II.

Les autres prédicteurs d'individualisation récente ont une portée moindre. L'antigène HLA DQB1 \* 0301 serait associé à une évolution défavorable (Raguenes 1995), la présence de cellules T ayant un récepteur  $\gamma \delta$  et infiltrant l'interstitium ne serait observée que chez les progressseurs (Falk 1995).

## **Traitement**

Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité, qu'il s'agisse des corticoïdes, des huiles de poisson dont les effets controversés ont été à l'origine d'un essai en cours les associant aux corticoïdes (Donadio 1994; Hogg 1995), des immunoglobulines intraveineuses dont l'efficacité potentielle a été mise en évidence dans les formes sévères au cours d'un essai discutable car non contrôlé, sans placebo (Rostoker 1994).

Mais comme dans toutes les néphropathies, le contrôle de l'HTA est essentiel pour freiner la progression (Bergstrom 1986).

## **Résumé**

La maladie de Berger est la glomérulonéphrite primitive la plus fréquente. Sa pathogénie est inconnue. Elle comporte un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale. Il existe un déficit de dépistage lié à la latence de la maladie. Ce déficit pourrait être en grande partie comblé par l'utilisation systématique de bandelettes urinaires à certains âges en médecine scolaire, au service militaire ou de façon systématique à l'âge de 20 ans, puis si possible tous les ans jusqu'à 50 ans. Le suivi régulier des patients en milieu spécialisé (ponction-biopsie rénale, validation des prédicteurs) conjointement avec le médecin généraliste (dépistage précoce de l'hypertension artérielle, suivi du traitement antihypertenseur et néphroprotecteur) est indispensable pour espérer ralentir l'évolution de cette

néphropathie vers l'insuffisance rénale terminale. Si la valeur pronostique du génotype DD de l'ACE était confirmé dans des plus grandes séries, l'intérêt du génotypage systématique devrait être discuté, avec pour corollaire l'administration d'IEC même chez les malades non hypertendus. Cette mesure thérapeutique semble justifiée chez les malades ayant une protéinurie supérieure à 2 g/24 h, mais elle doit être validée.

## **Glomérulonéphrites extra-membraneuses**

### **Épidémiologie et étiologies**

C'est la deuxième glomérulonéphrite « primitive » dans le monde après la glomérulonéphrite mésangiale à dépôts IgA, et la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique en occident. En Europe et aux Etats-Unis, elle est près de trois fois plus fréquente chez le sujet âgé de plus de 60 ans que chez l'adulte jeune. Ses étiologies sont variées, mais la plupart des cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse n'ont pas de cause reconnue si bien que cette néphropathie est considérée comme « idiopathique » chez 50 à 75 % des patients, selon les études (Glassock 1992). En Bretagne, l'incidence annuelle des formes idiopathiques est de 0,8/100 000 habitants (Simon 1994).

Les formes secondaires de glomérulonéphrites extra-membraneuses se rencontrent essentiellement chez les femmes et après 60 ans (Glassock 1992). A cet âge, les médicaments (sels d'or, D-pénicillamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont en cause 1 fois sur 2, une neoplasie 1 fois sur 5, une maladie auto-immune environ 1 fois sur 5. Alors que les causes médicamenteuses touchent essentiellement la population féminine, les cancers affectent plutôt la population masculine. Il est possible que les causes médicamenteuses progressent, ce qui expliquerait la fréquence croissante des glomérulonéphrites extra-membraneuses dans la population âgée (Simon 1994).

Le pronostic rénal de cette néphropathie est difficile à quantifier. Quatorze à 50 % des malades évoluent vers l'insuffisance rénale, et 10 à 25 % atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale (Durin 1990; Schieppati 1993; Honkanen, 1994; Simon, 1994; Winearls 1994). La progression vers l'insuffisance rénale terminale est habituellement lente, sur dix à vingt ans. Les autres patients ont une maladie rénale non ou peu évolutive, avec des rémissions inopinées du syndrome néphrotique ou une protéinurie isolée. Cependant, les rémissions cliniques ne sont pas forcément corrélées à une guérison anatomopathologique, si bien qu'une surveillance prolongée de la fonction rénale est indispensable.

### **Présentation clinique**

Le mode de révélation de ces glomérulonéphrites permet souvent au médecin généraliste de faire rapidement le diagnostic. En effet, 7 à 8 malades sur 10 consultent pour des œdèmes dus au développement d'un syndrome néphrotique. Ceci motive généralement la consultation néphrologique.

## **Prédicteurs de mauvais pronostic<sup>1</sup>**

Ce sont:

- un syndrome néphrotique sévère et persistant (risque x 2,6 Durin 1990)];
- le sexe (risque x 2,1 chez l'homme [Durin 1990; Simon 1994]); des lésions interstitielles étendues;
- des signes de progression, en particulier des accès d'insuffisance rénale ou une détérioration rapide de la fonction rénale, qui doivent faire rechercher une thrombose des veines rénales et sa complication majeure, l'embolie pulmonaire;
- une excrétion urinaire persistante du complexe d'attaque membranaire du complément (Kon 1995).

## **Physiopathologie**

La nature de l'antigène impliqué dans la formation des dépôts extra-membraneux reste inconnue (Ronco 1989). Il pourrait s'agir soit d'un antigène exprimé par la cellule épithéliale glomérulaire (podocyte), soit d'un antigène circulant « planté » dans la paroi du capillaire glomérulaire pour des raisons physicochimiques.

(1. Cf Durin 1990; Honkanen 1994; Winearls 1994)

## **Traitement**

Le pronostic global relativement favorable des GN extra-membraneuses idiopathiques nécessite de cibler les projets thérapeutiques vers le seul groupe de patients dont l'évolution se fait à long terme vers l'insuffisance rénale chronique terminale. L'identification de meilleurs prédicteurs est indispensable (Ronco 1992). Des études du polymorphisme du gène de l'ACE devraient être entreprises.

L'efficacité de la corticothérapie seule et /ou des immunosuppresseurs, reste controversée (revue dans Winearls 1994; Imperiale 1994), probablement parce que ces traitements lourds ont généralement été appliqués à l'ensemble des malades atteints d'une GN extra-membraneuse idiopathique. Des essais prospectifs randomisés appliqués à la population de patients à haut risque de mort rénale devraient être entrepris, comparant le protocole de Ponticelli (Ponticelli 1984 et 1989) à l'abstention thérapeutique, ou à la prescription d'un IEC ou de ciclosporine.

## **Résumé**

Cette glomérulonéphrite fréquente dans sa forme idiopathique, comporte un risque certain (mais de fréquence controversée) d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Il serait nécessaire de mieux définir les critères de mauvais pronostic rénal (génotype de l'ECA?) et de mettre en route des essais thérapeutiques contrôlés réservés aux malades à haut risque de mort rénale.

## **Hyalinoses segmentaires et focales**

### **Épidémiologie et étiologies**

Il s'agit d'une entité hétérogène définie par des lésions caractéristiques du glomérule affectant initialement les podocytes. Il est impossible de donner la moindre estimation de l'incidence de cette maladie, car elle s'observe dans des circonstances très diverses dont beaucoup ne conduisent pas à la biopsie rénale. C'est notamment le cas des lésions de hyalinose qui apparaissent dans les néphrons restants au cours de l'évolution des néphropathies, quelle qu'en soit l'origine, à un stade avancé d'atteinte rénale.

Les HSF peuvent être classées en trois catégories (Glasscock 1996)

- Les hyalinoses primaires sont associées à des lésions glomérulaires dites minimales (effacement des pieds des podocytes) responsables d'un syndrome néphrotique et dans certains cas, à des lésions mésangiales prolifératives. Elles représentent une variante de la néphrose lipoïdique, et leur existence représente incontestablement un élément de gravité car elles sont beaucoup moins sensibles aux corticoïdes que la néphrose à lésions glomérulaires minimales. Elles évoluent dans au moins 50 % des cas vers l'insuffisance rénale terminale (Simon 1994).

- Les hyalinoses secondaires surviennent principalement dans deux circonstances d'une part, chez des malades infectés par le virus VIH ou héroïnomanes qui évoluent souvent rapidement vers l'insuffisance rénale terminale; d'autre part, dans les situations pathologiques où les glomérules sont contraints de s'adapter à une situation d'hyper filtration, d'hyperpression capillaire et /ou d'hypertrophie: réduction néphronique secondaire à toutes les formes de néphropathie (voir chapitre 9), en l'absence de réduction néphronique, diabète, obésité, hypertension artérielle avec lésions vasculaires intrarénales, drépanocytose, cardiopathie congénitale... Les HSF de la grossesse entrent dans ce cadre.

- Enfin, des lésions de hyalinose peuvent apparaître à titre de cicatrice séquellaire de glomérulonéphrites immunologiques et /ou inflammatoires (maladie de Berger, lupus...).

Les patients de race noire ont un risque accru de développer une hyalinose, et les hyalinoses de l'infection VIH s'observent pratiquement exclusivement chez eux.

Quoiqu'il en soit, les HSF représentent environ 20 % des néphropathies glomérulaires conduisant à l'insuffisance rénale. Ce pourcentage ne tient pas compte des formes induites par la réduction néphronique qui représentent un mécanisme d'auto-aggravation important de l'atteinte rénale alors même que le processus pathogène initial est le plus souvent éteint.

### **Présentation clinique<sup>2</sup>**

La néphrose avec lésions de HSF ne pose pas de problème diagnostique dans la plupart des cas car les malades ont des œdèmes dans le cadre d'un



syndrome néphrotique qui les amènent à consulter un médecin généraliste, puis un néphrologue. Dans le recrutement clinique du service de néphrologie du Guy's Hospital à Londres, le seul service de néphrologie en Europe qui reçoit des enfants et des adultes, la moyenne d'âge à la découverte du syndrome néphrotique est de 21 ans, et 60 % des malades de plus de 15 ans ont présenté un syndrome néphrotique avant l'âge de 40 ans.

La HSF sans syndrome néphrotique est beaucoup plus insidieuse car elle se révèle par une protéinurie isolée, souvent le seul signe avant l'apparition de l'insuffisance rénale. L'hypertension artérielle est fréquente. Ce tableau clinique est généralement celui des HSF secondaires (en dehors du sida). Les patients qui ont une protéinurie isolée sont rarement adressés en première intention au néphrologue et sont habituellement suivis par le spécialiste de la pathologie dominante (hypertension artérielle, diabète, obésité...). Malheureusement, le néphrologue n'est amené à donner un avis qu'à un stade tardif de l'évolution. Une enquête menée à Saint-Brieuc a montré que l'incidence annuelle de la protéinurie isolée était de 41/ 100 000 habitants. Une biopsie rénale n'est pratiquée dans une telle situation que chez 1,6/100 000 habitants, soit un patient sur 25 environ (Simon 1994), si bien que nombre de maladies glomérulaires ne sont pas diagnostiquées aux stades précoces où elles devraient l'être!

La HSF a un pronostic réservé puisqu'un patient sur trois évolue vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai de 10 ans, le potentiel évolutif semblant plus élevé chez l'homme que chez la femme (Simon 1994).

La HSF liée à l'infection par le VIH est un cas particulier car elle se présente habituellement sous la forme d'un syndrome néphrotique sévère avec insuffisance rénale rapidement progressive.

### **Prédicteurs de mauvais pronostic**

De nombreuses études ont été consacrées à ce sujet, et le lecteur pourra se reporter pour une revue détaillée de la littérature au chapitre consacré aux maladies glomérulaires primitives dans l'ouvrage de Brenner (Glasscock 1996). Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont:

- la présence d'un syndrome néphrotique dans la série de Korbet et coll. (1994), la survie rénale cumulée à 10 ans était de 25 à 55 % en cas de syndrome néphrotique, et de 85 à 90 % en son absence;
- sa corticorésistance;
- l'hypertension artérielle persistante;
- la présence d'une insuffisance rénale au stade initial;
- la sévérité des lésions glomérulaires (prolifération mésangiale, collapsus des anses capillaires) ou leur association à des lésions vasculaires et à une fibrose interstitielle;
- la race noire;
- le sexe mâle.

### **Physiopathologie**

La physiopathologie de la HSF est mal connue (revue dans D'Agati 1994).

Les lésions podocytaires semblent constituer le dénominateur commun à l'ensemble des causes de HSF. Elles peuvent être engendrées par:

- des facteurs circulants qui augmentent la perméabilité du capillaire glomérulaire et sont responsables de la récurrence de la maladie chez environ 30 % des malades transplantés pour HSF;
- des facteurs de croissance comme le *fibroblast growth factor* basique (Ray 1994);
- les modifications de l'hémodynamique intraglomérulaire ou du volume glomérulaire qui entraînent une distorsion des podocytes (réduction néphronique, diabète...);
- des facteurs génétiques, comme le suggèrent la plus forte incidence de la maladie chez les sujets de race noire et le modèle expérimental des souris ROP/Os + (voir chapitre 9).

## Traitement

On dispose de peu d'études contrôlées permettant d'apprécier l'efficacité des traitements chez l'adulte. Dans les formes avec syndrome néphrotique, les glucocorticoïdes n'induisent une rémission que dans environ 50 % des cas (Banfi 1991; Korbet 1994). Ces études et d'autres suggèrent que le syndrome néphrotique de la HSF nécessite une corticothérapie plus prolongée et à doses plus fortes que le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Quatre à six mois de traitement au moins ont été recommandés (Ponticelli 1994). Les résultats des traitements immunosuppresseurs sont difficiles à évaluer. Ils ne semblent pas supérieurs à la corticothérapie intense et prolongée. La ciclosporine peut être efficace sur le syndrome néphrotique mais n'empêche pas la progression des lésions rénales qu'elle peut, au contraire, accélérer (Meyrier 1994).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) réduisent le débit de protéinurie de 40 à 60 % chez la majorité des patients avec une HSF (revue dans Glasscock 1996). Le mécanisme de cet effet fait probablement intervenir des modifications hémodynamiques rénales aboutissant à une diminution de la pression capillaire. La réduction de la protéinurie pourrait améliorer les lésions podocytaires et tubulo-interstitielles. En outre, les IEC sont susceptibles de diminuer la production du *transforming growth factor- $\beta$* , principale cytokine fibrogène dont la synthèse est stimulée par l'angiotensine II. Enfin, ils ont un effet favorable sur la pression artérielle systémique. L'administration prolongée d'IEC pourrait donc être bénéfique chez les malades avec un débit de protéinurie élevé, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale progressive. Des essais contrôlés s'avèrent indispensables.

Les mesures adjuvantes visant à réduire une éventuelle obésité ou à contrôler l'hypercholestérolémie peuvent avoir des effets favorables.

## Résumé

Cette glomérulonéphrite dont l'incidence est difficile à apprécier comporte un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale. Le dépistage des formes avec protéinurie isolée devrait être amélioré, conduisant à une prise en charge conjointe par le généraliste, les divers spécialistes (diabétologue, cardiologue, interniste...) et le néphrologue. Il est indispensable de mettre en route des essais thérapeutiques nationaux, voire internationaux, visant à apprécier l'effet de certaines thérapeutiques non seulement sur la protéinurie ou le syndrome néphrotique mais surtout sur l'évolution des lésions rénales surveillée par des biopsies.

## **Glomérulonéphrites prolifératives avec croissants**

### **Épidémiologie et étiologies**

Ce sont des maladies rares (moins de 1 nouveau cas/an/100 000 habitants) mais graves, qui rendent compte de 12 % des insuffisances rénales terminales d'origine glomérulaire (Andrassy 1991; Simon 1994). Elles touchent surtout les sujets âgés, leur incidence entre 60 et 80 ans étant deux fois plus élevée qu'entre 40 et 60 ans, et huit fois plus élevée qu'entre 20 et 40 ans (Simon 1994).

L'examen en immunofluorescence de la biopsie rénale, confronté aux données cliniques et biologiques, permet de classer ces glomérulonéphrites en trois catégories.

*Les formes avec dépôts linéaires d'immunoglobuline* sont souvent associées à une atteinte pulmonaire dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture et sont dues à la production d'anticorps dirigés contre les membranes basales du glomérule rénal et de l'alvéole pulmonaire. Elles peuvent avoir une origine toxique (produits utilisés pour le nettoyage des fours de type « Décapfour », D-pénicillamine, pollution) et sont favorisées par le tabagisme. Elles sont observées surtout chez l'adulte jeune. Elles représentent actuellement une faible minorité des glomérulonéphrites prolifératives à croissants, probablement moins de 15 %.

*Les formes avec dépôts granuleux d'immunoglobuline* s'observent principalement au cours d'affections systémiques telles que le lupus érythémateux aigu disséminé, le purpura rhumatoïde, les infections sévères et certains cancers. Elles peuvent aussi compliquer l'évolution d'une glomérule néphrite primitive telle qu'une maladie de Berger ou une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Elles représentent environ un tiers des cas de glomérulonéphrites prolifératives avec croissants.

*Les formes sans dépôt d'immunoglobuline ou avec des dépôts de faible abondance, dites pauci-immunes*, sont actuellement les plus fréquentes. Ce sont des maladies du sujet âgé (moyenne d'âge = 62 ans) (Bindi 1993). Elles représentent la localisation rénale d'une maladie inflammatoire systémique des vaisseaux appelée vascularite (Ronco 1993), et sont associées à la présence d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires. Dans certains cas, la vascularite sous-jacente est une granulomatose de Wegener (Bindi 1993; Ronco 1993). Ces maladies semblent plus fréquentes chez les sujets exposés à des toxiques inhalés, silice en particulier. Dans une étude cas-contrôles portant sur 16 cas de granulomatose de Wegener et sur 32 contrôles

appariés pour l'âge et le sexe, l'inhalation de silice multipliait par 7 le risque de granulomatose de Wegener (Nuyts 1995).

Dans toutes ces formes, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est quasi-inéluctable en l'absence d'un traitement approprié et urgent.

### **Présentation clinique<sup>3</sup>**

Dans les cas les plus typiques, le tableau réalisé est celui d'une glomérulonéphrite rapidement progressive responsable d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, le caractère glomérulaire de l'insuffisance rénale qui conduit impérativement à la biopsie rénale pour confirmation diagnostique et décision thérapeutique, n'est pas toujours reconnu d'emblée dans les services de médecine où ces patients âgés sont souvent hospitalisés. En outre, le médecin qui prend en charge ces patients ne connaît pas toujours l'intérêt diagnostique et thérapeutique d'une biopsie rénale réalisée en urgence.

Dans certains cas, la symptomatologie se réduit à une hématurie, souvent macroscopique, associée à une insuffisance rénale modérée. Le risque est grand de méconnaître la valeur de ces signes qui traduisent l'existence de lésions glomérulaires évolutives conduisant inéluctablement à l'insuffisance rénale terminale.

Quelle que soit la présentation clinique, force est de constater un retard anormal du diagnostic et de la thérapeutique, expliqué principalement par la méconnaissance de ces maladies dans les milieux non néphrologiques. Dans notre étude publiée en 1993 portant sur 38 cas (Bindi 1993), les manifestations extrarénales précédaient de 17 mois en moyenne la découverte de la maladie rénale chez 32 patients. Dans bien des cas, l'analyse de l'urine à l'aide d'une bandelette au début de l'évolution de la vascularite aurait permis de faire le diagnostic de l'atteinte rénale et de mettre en route un traitement approprié.

### **Physiopathologie**

Les croissants qui obstruent la chambre urinaire du glomérule, empêchant la filtration de l'urine, sont constitués principalement des cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowman et de macrophages qui envahissent le glomérule quand la capsule est rompue. L'objet de ce rapport n'est pas de détailler les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la prolifération des cellules (le lecteur pourra se reporter au chapitre correspondant dans le supplément du journal *Néphrologie* édité par J.M. Suc et P. Ronco en 1992). Il faut souligner que les phénomènes de coagulation intraglomérulaire dont témoignent les dépôts de fibrine jouent vraisemblablement un rôle important dans la formation des croissants.

(3. Cf Bindi, 1993)

### **Traitement**

Les glomérulonéphrites prolifératives pauci-immunes avec croissants sont remarquablement sensibles à la thérapeutique reposant sur les corticoïdes seuls ou associés au cyclophosphamide, pourvu que le traitement soit mis en route précocement. A titre d'exemple, dans notre série publiée en 1993 (Bindi), 16 des 25 malades qui avaient une insuffisance rénale sévère (définie par une créatininémie  $> 250 \mu\text{mol/l}$ ) ont amélioré voire normalisé leur fonction rénale. Huit malades ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale en raison d'un traitement trop tardif.

La précocité du traitement spécifique est également un élément essentiel du pronostic dans les formes avec dépôts linéaires ou granuleux d'immunoglobuline.

## **Résumé**

Ces glomérulonéphrites sont sévères avec un diagnostic souvent trop tardif alors qu'un traitement efficace est disponible. Il faut faire connaître ces affections dans les milieux non néphrologiques, l'association hématurie-insuffisance rénale progressive devant conduire à l'hospitalisation en milieu néphrologique pour la réalisation d'une biopsie rénale, même chez les sujets très âgés auxquels on pourra ainsi éviter la dialyse.

## **Propositions**

### **Diffuser les connaissances**

Les néphropathies glomérulaires non diabétiques sont, à égalité avec les néphropathies vasculaires, la première cause d'insuffisance rénale terminale en France, responsables d'au moins 20 % des cas.

Quatre néphropathies glomérulaires seulement sont responsables de 80 % des insuffisances rénales d'origine glomérulaire la maladie de Berger (40 %), les hyalinoses segmentaires et focales (18 %), les glomérulonéphrites prolifératives avec croissants (12 %), les glomérulonéphrites extra-membraneuses (9 %).

Leur dépistage repose sur la bandelette urinaire.

Leur diagnostic est impératif, même dans les formes apparemment latentes, car elles peuvent évoluer à bas bruit vers l'insuffisance rénale.

Leur diagnostic repose sur la biopsie rénale qui doit être faite en milieu néphrologique pour diminuer au maximum l'incidence des complications et pour permettre une lecture appropriée de la biopsie utilisant les techniques d'analyse les plus récentes.

Elles nécessitent une prise en charge spécifique en collaboration avec le médecin généraliste. Des traitements efficaces sont disponibles, mais les indications de certains d'entre eux restent à définir.

Le traitement ne peut être réellement efficace qu'avant le stade d'insuffisance rénale (plus de 75 % des néphrons sont alors détruits!).

Les glomérulonéphrites rapidement progressives sont généralement très sensibles à la corticothérapie à forte dose, y compris chez le sujet âgé.

### **Améliorer le dépistage**

Sachant qu'une maladie glomérulaire est pratiquement toujours responsable d'une protéinurie et /ou d'une hématurie

Une étude des urines à l'aide de bandelettes réactives devrait être systématique pendant la vie scolaire, et devrait être réalisée très régulièrement à partir de l'âge de 20 ans. Elle devrait faire partie des bilans de santé et des visites de médecine du travail. Un dépistage annuel serait idéal.

En outre, elle devrait être systématiquement effectuée quand il existe des signes d'une maladie pouvant comporter une atteinte glomérulaire (hypertension artérielle, obésité, vascularite, infection par le VIH,...).

### **Organiser des essais thérapeutiques multicentriques**

Compte tenu des effets délétères de l'angiotensine II sur l'hémodynamique glomérulaire et de son rôle fibrogène potentiel, des essais thérapeutiques visant à tester l'efficacité des IEC dès la découverte des NG devraient être entrepris. De tels essais sont tout à fait réalisables en particulier dans la maladie de Berger en raison de sa forte incidence.

### **Favoriser des programmes de recherche sur:**

- les facteurs génétiques de progression (polymorphisme de l'ACE, de l'inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène, du collagène de type I,...);
- l'identification de nouveaux prédicteurs de l'insuffisance rénale par exemple, évaluation quantitative de la production des collagènes de type I et de type III (qui sont les principaux constituants de la fibrose) par l'étude de biopsies cutanées;
- les mécanismes moléculaires de la fibrose (différenciation et prolifération des fibroblastes, facteurs de transcription contrôlant l'expression tissu-spécifique du collagène de type 1, rôle des métalloprotéases matricielles dans l'accumulation de matrice extracellulaire...).

### **RÉFÉRENCES**

ANDRASSY K, KUSTER S, WALDHERR R *et al.* Rapidly progressive glomerulonephritis: Analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991 59: 206-212.

BAILEY RR, LYNN KL, ROBSON RA *et al.* Long term follow-up of patients with IgA nephropathy. *NZ Med J* 1994 107: 142-144.

BANFI G, MORIGGI M, SABADINI E *et al.* The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerule sclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991 36: 53-59.

BERGSTROM J, ALVESTRAND A, BUCHT H *et al.* Progression of chronic renal failure in man is retarded with more clinical follow up and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986 25: 1 -6.

BERTHOUX P, EL DEEB S, BOULHAROUZ R *et al.* HLA molecules and genes in primary IgA nephritis with end-stage renal failure. *Contrib Nephrol Basel Karger* 1995 111: 24-28.

BINDI P, MOUGENOT B, MENTRE Fetal. Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits: a clinical and serological study. *Q J Med* 1993 86: 55-68.

D'AGATI V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994 46: 1223-1241.

D'AMICO G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranous proliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992 20: 315-323.

D'AMICO G, RAGNI A, GANDINI E *et al.* Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. In Bene MC, Faure GC, Kessler M (eds): IgA nephropathy: the 25th year. *Contrib Nephrol, Basel Karger*, 1993, vol 104, pp. 6-13.

DONADIO JV Jr, BERGSTRALLI ES, OFFORD UP *et al.* A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994 331 1194-1199.

DURIN S, BARBANEL C, LANDAIS P *et al.* Évolution à long terme des glomérulonéphrites extra-membraneuses idiopathiques. *Néphrologie* 1990 11: 67-71.

FALK MC, NG G, ZHANG GY *et al.* Infiltration of the kidney by ab and gd T cells Effect on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995 47: 177-185.

FENNESSY M, HITMAN GA, MOORE RH *et al.* HLA-DQ gene polymorphism in primary IgA nephropathy in three European populations. *Kidney Int* 1996 49: 477-480.

GALLA JH. IgA Nephropathy. *Kidney Int* 1995 47: 377-387.

GLASSOK RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992 7 (Suppl 1) 64-71.

GLASSOK R. J. IgA nephropathy: report of a symposium down under. *Nephrol Dial Transplant* 1994 9: 1341 -1343.

GLASSOK RJ, COHEN AH, ADLER SG. Primary glomerular diseases. In Brenner B (ed) *The Kidney (Saunders)*. Vol II, 1996: 1392-1497.

HOGG RJ, SILVA FG, WYATT RJ *et al.* Prognostic indicators in children with IgA nephropathy - Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994 8: 15-20.

HOGG, RJ. A randomized, placebo-controlled, multicenter trial evaluating alternate-day prednisone and fish oil supplements in young patients with immune globulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995 26 792-796.

HONKANEN E, TORNROTH T, GRONHAGEN-RISKA C et al. Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol* 1994 41: 127-134.

HUNLEY TE, JULIAN BA, PHILLIPS III JA et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: Potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996 49: 571-577.

IBELS LSA, GYORY Z. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994 73: 79-102.

IMPERIALE TF, GOLDFARDS S, BERNIS JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995 5: 1553-1558.

JULIAN B, WALDO F, REFAI A et al. IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. *Am J Med* 1988 84: 129-132.

KON SP, COUPES B, SHORT CD et al. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 48: 1953-1958.

KORBET SM, SCHWARTZ MM, LEWIS EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994 23: 773-783.

LEVY M. Multiplex families in IgA nephropathy. 1993. In Bene MC, Faure GC, Kessler M (eds): IgA nephropathy the 25th year. *Contrib Nephrol Basel Karger* 104 46-53.

LUGER AM, KOMATHIREDDY G, WALKER REW et al. Molecular and serologic analysis of HLA genes and immunoglobulin allotypes in IgA nephropathy. *Autoimmunity* 1994 19: 1 -5.

MEYRIER A, NOEL L-H, AURICHE P, CALLARD P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994 45 1446-1456.

NUYTS GD, VAN VLEM E, DE VOS A et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 1162-1165.

PONTICELLI C, PASSERINI R Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994 46: 595-604.



PONTICELLI C, ZUCCHELLI P, IMBASCIATI E et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984 310: 946-950.

PONTICELLI C, ZUCCHELLI P, PASSERINI P et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989 320: 8-13.

RAGUENES O, MERCIER B, CLEDES J et al. HLA class II typing and idiopathic IgA nephropathy (IgAN): DQB1\* 0301, a possible marker of unfavorable outcome. *Tissue Antigens* 1995 45: 246-249.

RAY PE, BRUGGEMAN LA, WEEKS BS et al. FGF and its low affinity receptors in the pathogenesis of HIV-associated nephropathy in transgenic mice. *Kidney Int* 1994b 46 759-772.

RONCO P-M. Faut-il traiter les glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques? *Néphrologie* 1992 13: 189-191.

RONCO P GENITEAU M VAN LEER E et al. Les glomérulonéphrites extramembraneuses: un modèle d'étude des antigènes néphrotigènes. *Med Sci* 1989 5 293-302.

RONGO P MOUGENOT B BINDI P et al. Les glomérulonéphrites extracapillaires “ idio-pathiques ” sans dépôt immun sont des vascularites analyse clinique et sérologique. *Bull Acad Nat Méd* 1993 177: 481-498.

ROSTOKER G DESRAUX-BELGHITI PILATTE Y et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 1994 120: 476-484.

SCHIEPPI A , MOSCONI L PERNA A et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 329: 85-89.

SCHMIDT S STIER E HARTUN R et al. No association of converting enzyme insertion/ deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995 26: 727-731.

SIMON P ANG KS BAVAY P et al. glomérulonéphrite à immunoglobulines A. Épidémiologie dans une population de 250 000 habitants. *Presse Méd* 1984 13: 257-260.

SIMON P RAMEE MP AUTULY V et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a french region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994 46: 1192-1198.

SIMON P OLIVIER C. La fréquence de la protéinurie isolée ou associée à une hématurie est plus élevée dans la population hypertendue que dans la population normotendue. *Néphrologie* 1994b 12 259.

SINNIAH R. Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol* 1983 36: 276-278.

SUC JM RONCO P. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP): des croissants à l'activation des polynucléaires. *Néphrologie* 1992 241-242.

WALDHERR R RAMBAUSEK M *et al.* Frequency of mesangial IgA deposits in a non selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989 4: 943-948.

WIDSTAM-ATTORPS U BERG U BOHMAN SO *et al.* Proteinuria and renal function in relation to renal morphology: a clinicopathological study of IgA nephropathy at the time of kidney biopsy. *Clin Nephrol* 1992 38: 245-253.

WINEARLS CG SANDERSON F. Treatment of aggressive idiopathic membranous glomerulonephritis. *Q J Med* 1994 87 199-201.

WYATT RJ KRITCHEVSKY SB WOODFORD SY *et al.* IgA nephropathy long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995 127: 913-919.

YOSHIDA H MITARAI T KAWAMURA T *et al.* Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995 96: 2162-2169.

---

## 3

# Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique

FRANGOIS ALHENC-GELAS

## Position du problème

L'effet délétère sur la fonction rénale d'une pression artérielle élevée est bien documenté depuis des décennies, et l'effet bénéfique du traitement est bien établi depuis les premiers essais d'intervention concernant l'hypertension sévère, où l'insuffisance rénale terminale était l'un des événements graves prévenus par le traitement antihypertenseur (Pettinger 1989; Rostand 1989; Shulman 1989; Whelton 1989; Perera 1995; Perry 1995). A partir de ces observations il est logique de penser que, comme pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, le niveau de pression artérielle dans la population est un déterminant de la morbidité rénale et de l'insuffisance rénale.

Les données obtenues aux États-Unis, en particulier celles calculées à partir de l'US Renal Data System pour la fin des années 1980 (Renal Data System USRDS 1994) tendraient à indiquer que l'hypertension artérielle est une cause majeure de passage en hémodialyse dans la population générale, la deuxième après le diabète et avant les glomérulonéphrites primitives. Les noirs américains sont fortement touchés (Whittle 1991; Renal Data System USRDS 1994; Perry 1995).

Ces données ont amené certains à proposer que l'incidence de l'insuffisance rénale terminale due à l'hypertension s'est accrue pendant les dix dernières années et continuera de le faire au-delà de l'an 2000 (Brazy 1993; Gordon Walker 1993; Epstein 1994). Cela serait en contraste évident avec l'évolution de la mortalité cardiovasculaire liée à la pression artérielle dans les mêmes groupes d'âge, qui tend à diminuer grâce à la généralisation de la prise en charge et du traitement de l'hypertension. Il faut donc analyser ces données et ces opinions de façon critique, en rappelant qu'il est très difficile d'apprécier à l'heure actuelle la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale liée à l'hypertension artérielle essentielle et ce, pour plusieurs raisons.

## Mécanismes associant l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale

L'hypertension artérielle peut être associée à l'insuffisance rénale par plusieurs mécanismes:

- effet délétère direct de l'hyperpression à l'intérieur de la circulation rénale, qui entraîne une atteinte vasculaire et glomérulaire;
- effet indirect de l'hypertension artérielle surtout si elle est associée à d'autres facteurs de risque en tant que facteur favorisant l'athérosclérose avec ses localisations aortiques et rénales, phénomène pourvoyeur d'insuffisance rénale par le biais de l'occlusion et des embolies;
- rôle des atteintes de la fonction rénale, quelle qu'en soit la cause, qui peuvent entraîner une élévation secondaire de la pression artérielle;
- coexistence fortuite entre une pression artérielle élevée, fréquente dans la population, et une insuffisance rénale d'autre origine.

Ces deux dernières associations peuvent amener à surestimer la prévalence de l'insuffisance rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle. Cependant une notion importante qui émerge actuellement est que l'abaissement de la pression artérielle dans ces circonstances est capable de ralentir la dégradation de la fonction rénale, ce qui unifie le concept thérapeutique de prévention de l'insuffisance rénale terminale par le traitement antihypertenseur.

### **Prise en charge et traitement de l'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est actuellement de mieux en mieux prise en charge et traitée, (ce qui a entraîné, entre autres, une régression considérable des cas de néphroangiosclérose maligne, la persistance de cette pathologie dans certains groupes ethniques génétiquement prédisposés à l'hypertension sévère, socialement défavorisés et insuffisamment traités, pouvant peut-être expliquer pour une part les chiffres de l'US Renal Data System), ce qui rend difficile l'extrapolation à l'avenir des données épidémiologiques obtenues dans les dernières décennies.

### **Vieillissement de la population et fréquence de l'hypertension artérielle modérée**

Le vieillissement de la population amène à soigner de plus en plus de sujets âgés chez lesquels l'hypertension artérielle modérée est fréquente et pourrait entraîner une accélération du vieillissement rénal.

En ce qui concerne l'hypertension artérielle essentielle modérée, il n'existe pas d'études de cohortes ayant suivi des patients jusqu'à ce qu'un nombre suffisant d'insuffisances rénales terminales apparaisse pour que l'on puisse affirmer qu'à tous les niveaux de pression artérielle dans la population est 56 associé un risque rénal croissant avec les chiffres de pression. Il n'y a pas non plus d'essais d'intervention ciblés sur la fonction rénale pour les niveaux de pression artérielle peu élevés.

Une étude réalisée entre 1958 et 1981 chez un petit groupe de sujets de différents âges montrait de fait une association entre la pression artérielle moyenne et le déclin de la fonction rénale avec l'âge, mais concluait aussi que cet effet était dû seulement à l'inclusion de sujets ayant une pression artérielle élevée (Lindeman 1984). Récemment,

l'incidence de l'insuffisance rénale terminale a été analysée après 16 ans chez des sujets qui avaient été examinés en vue d'inclusion dans l'étude MRFIT en 1973–1975 (Klag 1996). Plus de 360 000 sujets ont pu être examinés; un peu plus de 800 cas d'insuffisance rénale ont été répertoriés parmi lesquels 173 ont été attribués à l'hypertension comme cause principale, un nombre similaire à celui des glomérulonéphrites primitives ou du diabète. De façon intéressante, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, toutes causes confondues, était directement liée au niveau de pression artérielle à l'entrée dans l'étude et ceci même pour des niveaux de pression artérielle dits normaux, situés en-dessous du seuil d'intervention recommandé par l'OMS pour l'hypertension artérielle essentielle.

## **Éléments de réflexion**

### **Le niveau de pression artérielle dans la population est-il un déterminant de la dégradation de la fonction rénale avec l'âge?**

Pour les niveaux de pression artérielle élevés, reconnus et traités, le niveau de pression artérielle est lié à la dégradation de la fonction rénale, cela est certain. Cette relation est peut-être continue tout au long de la distribution de la pression artérielle, quoique cette hypothèse ne soit pas démontrée. Bien qu'il n'y ait pas de données prouvant la prévention de l'insuffisance rénale terminale par le traitement des niveaux de pression artérielle modérément élevés, entre autres, en raison d'une plus faible incidence d'insuffisance rénale terminale que d'accidents cardiovasculaires, il est logique d'espérer que le traitement de l'hypertension artérielle prévient et préviendra un certain nombre d'insuffisances rénales.

A l'heure actuelle et d'un point de vue pratique, on ne dispose pas de données suffisantes pour permettre de proposer, par la prévention de l'insuffisance rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle, un seuil d'intervention sur la pression artérielle inférieur à celui recommandé pour la prévention cardiovasculaire. Les efforts doivent porter sur l'amélioration du dépistage, de la prise en charge et du traitement de l'hypertension.

### **Effets délétères de l'hypertension artérielle modérée du sujet âgé**

Les possibles effets délétères de l'hypertension artérielle modérée du sujet âgé (dont la fréquence s'accroît dans la population) sur l'accélération du vieillissement rénal restent encore inconnus. Néanmoins, les essais d'intervention tendent à montrer un bénéfice du traitement de ce type d'hypertension pour la prévention de la mortalité cardiovasculaire. Il est donc probable que ces sujets seront de toutes façons traités.

### **Traitement d'une hypertension artérielle et progression de l'insuffisance rénale**

Le traitement d'une pression artérielle élevée chez les sujets en insuffisance rénale réduit la progression de leur maladie. Par extrapolation on doit rechercher si les traitements vasodilatateurs, ou

du moins certains d'entre eux qui agissent directement sur la vasomotricité glomérulaire, peuvent avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale même en présence d'une pression artérielle basse.

Les points qui seront ensuite analysés dans ce chapitre sont les suivants:

- le dépistage de l'atteinte rénale lors de la prise en charge des hypertendus;
- les divers traitements proposés dans l'hypertension artérielle essentielle ont-ils un effet équivalent pour la prévention de l'insuffisance rénale?

## **Dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle**

En théorie, le dépistage de l'atteinte rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle ne devrait pas poser de problème puisque l'OMS recommande dans le bilan initial de l'hypertension artérielle, d'une part, une mesure de la créatinine plasmatique, d'autre part, un dépistage de la protéinurie sur un échantillon urinaire avec une bandelette réactive.

Ces deux examens font partie du bilan étiologique, de celui du retentissement de l'hypertension, et enfin permettent de rechercher s'il y a lieu de respecter certaines précautions dans l'emploi des médicaments, en particulier les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les diurétiques. Ces examens sont peu coûteux.

Il est nécessaire de rappeler et d'expliquer ces recommandations dans le cadre de l'enseignement universitaire et post-universitaire.

La valeur prédictive de la recherche d'une microalbuminurie, ou du dosage de certains marqueurs tubulaires dans l'urine, au cours de l'hypertension artérielle, en l'absence de diabète, reste actuellement un sujet de recherche

## **Traitement antihypertenseur, classes pharmacologiques et prévention de l'insuffisance rénale chronique**

### **Arguments théoriques et expérimentaux**

Certains arguments théoriques et expérimentaux suggèrent que tous les traitements antihypertenseurs ne seraient pas équivalents dans la prévention de la mortalité cardiovasculaire et de l'insuffisance rénale. Ainsi, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et, peut-être, les inhibiteurs calciques pourraient apporter un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres traitements dans la prévention des complications de l'hypertension. Au niveau rénal, ces arguments reposent sur les effets physiologiques connus de l'angiotensine II sur l'hémodynamique glomérulaire, qui tendent à élever la pression intraglomérulaire, effet bénéfique pour le maintien de la filtration, mais source possible à long terme de glomérulosclérose (Simons 1994). Plusieurs arguments expérimentaux obtenus chez le rat au cours de l'hypertension ou du diabète vont dans ce sens (Anderson 1995).

D'autres études expérimentales ont aussi suggéré un effet bénéfique possible des inhibiteurs calciques sur les paramètres du fonctionnement rénal au cours de l'hypertension artérielle génétique ou expérimentale chez l'animal, quoique toutes les études ne soient pas concordantes (Epstein 1994; Bidani 1995).

Ces concepts donnent lieu à de multiples études de comparaison de traitements auxquels l'industrie pharmaceutique participe activement aux côtés des investigateurs académiques. La plupart des études sont expérimentales (chez le rat) et il est souvent difficile de dissocier les effets propres au médicament de ceux, non spécifiques, liés à l'amplitude et à la durée de l'abaissement de la pression artérielle.

Néanmoins, cette voie de recherche est intéressante par son impact possible non seulement sur les stratégies de traitement de l'hypertension artérielle mais aussi sur celles du traitement des néphropathies sans hypertension, en particulier au cours du diabète, et probablement des autres types de glomérulopathies (voir chapitre 3).

## **Hypertension artérielle essentielle**

Le concept d'un effet bénéfique spécifique du blocage du système rénine-angiotensine, en sus de son effet antihypertenseur, sur la protection de la fonction rénale au cours de l'hypertension et au cours des néphropathies non-hypertensives repose, à l'heure actuelle, sur des arguments théoriques et expérimentaux qui relèvent de la physiologie et de la pathologie expérimentale, auxquels, récemment, vient s'ajouter la possibilité évoquée par plusieurs études que le niveau d'activation constitutive du système rénine-angiotensine puisse être un facteur de risque pour la dégradation de la fonction rénale. Ceci semble être le cas, en particulier en intrarénal où l'action de l'enzyme de conversion est probablement très limitante dans la production locale d'angiotensine II et où le polymorphisme génétique des taux circulants et cellulaires de cette enzyme a été associé à la vitesse de dégradation de la fonction rénale au cours de plusieurs types de glomérulopathies (Marre 1994; Yoshida 1995; Van Essen 1996). La recherche de facteurs constitutifs de prédisposition à la dégradation de la fonction rénale au cours de l'hypertension, du diabète et des autres maladies rénales, en particulier de polymorphismes génétiques, doit être développée et étendue à d'autres gènes candidats et d'autres systèmes biologiques, car elle peut amener à terme à reconnaître de nouveaux mécanismes physiopathologiques et à dégager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## **Effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I**

Les études contrôlées de l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, au cours de l'insuffisance rénale modérée chez l'homme, tendent à suggérer un effet favorable sur l'évolution de la fonction rénale (Maschio 1996). Au cours du diabète de type I avec atteinte rénale débutante (microalbuminurie), cet effet bénéfique a été constamment retrouvé (Lewis 1993; Marre 1993).

A l'heure actuelle, au cours de l'hypertension artérielle essentielle, la démonstration d'un bénéfice supplémentaire d'un type de traitement par rapport à un autre, en termes de prévention de la mortalité cardiovasculaire (et rénale), n'est pas faite mais la démonstration d'un tel effet ne peut être non plus exclue.

## **Conclusion**

A l'heure actuelle, l'incidence de l'insuffisance rénale due à l'hypertension artérielle essentielle est probablement en diminution, en particulier chez les sujets d'âge moyen, en raison de la prise en charge et du traitement de l'hypertension. Ces notions doivent être tempérées, d'une part, par l'émergence de lésions rénales dues à l'athérome artériel favorisé par l'hypertension, et d'autre part, par le vieillissement de la population et les effets délétères rénaux potentiels de l'hypertension modérée, fréquente, du sujet âgé.

L'hypertension artérielle est un signe d'appel pour la recherche d'une anomalie rénale par la mesure de la créatinine plasmatique et le dépistage de la protéinurie. Il faut l'enseigner et le rappeler. Au cours de l'insuffisance rénale de cause non hypertensive, plusieurs observations suggèrent qu'un bon contrôle de la pression artérielle prévient la dégradation de la fonction rénale. Ces notions unifient le concept important de prévention de l'insuffisance rénale par le dépistage de l'hypertension, sa prise en charge et le traitement antihypertenseur.

La question de savoir si certains traitements, en particulier ceux inhibant le système rénine angiotensine, ont un effet spécifique de prévention cardiovasculaire ou rénale est importante et passionnante. Elle va plus loin que le problème du traitement de l'hypertension artérielle essentielle puisqu'elle permet de rechercher de possibles stratégies de prévention de la dégradation de la fonction rénale au cours de diverses maladies rénales, en particulier glomérulaires. D'ailleurs, c'est plutôt dans ce cadre, en particulier dans celui de la néphropathie diabétique, que les effets bénéfiques de ces traitements pourront être reconnus, plutôt qu'au cours de l'hypertension artérielle essentielle où la nécessité du traitement antihypertenseur est démontrée, et où la faible incidence des complications rénales sous traitement rend probablement illusoire des études de thérapeutique comparée.

## RÉFÉRENCES

ANDERSON S, VORA JP. Current concepts of renal hemodynamics in diabetes. *J Diabetes Complic* 1995 9: 304-307

BIDANI AK, GRIFFIN KA. Calcium channel blockers and renal protection is there an optimal dose? *J Lab Clin Med* 1995 125 553-555.

BRAZY PC. Epidemiology and prevention of renal disease. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 1993 2: 211-215.

EPSTEIN M. Calcium antagonists and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 24 (Suppl. A) S18-24.

EPSTEIN M. Hypertension as a risk factor for progression of chronic renal disease. *Blood Press* 1994 3 (Suppl. 1) 23-28.



GORDON WALKER W. Hypertension related renal injury a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993 22: 1 64-173.

KLAG MJ, WHELTON PK, RANDALL BI *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 334: 13-18.

LEWIS EJ, HUNSIKER LG, BAIN RP *et al.* for the collaborative study group. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 329: 1456-1462.

LINDEMAN RD, TOBIN JD, SHOCK NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984 26: 861 -864.

MARRÈ M, BERNADET P, GALLOIS Y *et al.* Relationships between ACE gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994 43 384-388.

MARRE M, CHATELLIER G, LEBLANC H *et al.* Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1993 306: 175-182.

MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G *et al.* ACE inhibition in progressive renal insufficiency Study Group Effect of the ACE inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 334: 939-945.

PERERA GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1995 1 33-42.

PERRY HM, MILLER JP, FORNOFF JR *et al.* Early predictors of 15 year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995 25 (part 1): 587-594.

PETTINGER WA, LEE HC, REISCH J *et al.* Long-term improvement in renal function after short-term strict blood pressure control in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension* 1989 13: 766-772.

Renal Data System. USRDS 1994 annual data report. Bethesda. Md, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1994 (NIH publication no. 94-3176).

ROSTAND SG, BROWN G, KIRK KA et al. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989 320: 684-688.

SHULMAN NB, FORD CE, HALL DW et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989 13 (Suppl. 1): 80-93.

SIMONS JL, PROVOOST AP, ANDERSON S et al. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 1994 46: 396-404.

VAN ESSEN GG, RENSMA PL, DE ZEEUW D et al. Association between ACE gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 1996 347: 94-95.

WHELTON PK, KLAC, MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* 1989 13 (Suppl. 1) 19-27.

WHITTLE JC, WHELTON PK, SEIDLER AJ et al. Does racial variation in risk factors explain black-white differences in the incidence of hypertensive endstage renal disease? *Arch Intern Med* 1991 151 1359-1364.

YOSHIDA H, MITARAI T, KAWAMURA T et al. Role of the deletion polymorphism of the ACE gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995 96: 2162-2169.

## 4

# Néphropathies vasculaires

JEAN RIBSTEIN

Plusieurs caractéristiques font des causes vasculaires d'insuffisance rénale un sujet de préoccupation et un thème d'actualité. Mais des difficultés de tous ordres tendent à en obscurcir l'approche, dont en premier lieu l'imprécision de la terminologie et de la quantification. Selon le registre américain du United States Renal Data System (USRDS 1990), quand l'incidence de l'insuffisance rénale terminale augmentait de 5,7 % par an entre 1983 et 1987, l'accroissement de la part liée à la néphropathie hypertensive était de 8,3 % par an, ce qui en faisait la deuxième cause de "mort rénale". Il est notoire qu'aux Etats-Unis, l'insuffisance rénale terminale attribuée à l'hypertension artérielle concerne avant tout une proportion excessive d'hommes noirs (Rostand 1989); mais si l'on en croit le registre de l'European Dialysis and Transplantation Association (EDTA), l'insuffisance rénale terminale était également imputée à l'hypertension artérielle dans 20 % des cas à la même époque en Europe (Brunner 1992). Or, que l'on se base sur les résultats des grands essais thérapeutiques de l'hypertension artérielle ou sur les données des rares - et pour ce qui est du long terme, anciennes - études de cohortes (Luke 1993), il ne semble pas que l'insuffisance rénale chronique progressive soit une complication fréquente de l'hypertension artérielle sans autre spécification, autrement dit essentielle ou commune. A titre d'exemple, les études cliniques descriptives des années 1950 (c'est-à-dire avant l'ère des traitements antihypertenseurs) font état d'un taux d'urémie terminale de 5 à 15 % en dehors de toute "malignisation" de l'hypertension artérielle.

Divers facteurs peuvent probablement expliquer les discordances "comptables" entre les diverses évaluations des néphropathies vasculaires assimilées aux néphropathies hypertensives, et d'abord, le fait que son diagnostic est souvent basé sur les seuls arguments

cliniques, alors que l'antériorité de l'hypertension artérielle sur les témoins de l'atteinte rénale (protéinurie, élévation de la créatininémie) est rarement formelle. D'autre part, et comme cela est rappelé ailleurs, l'hypertension artérielle est un marqueur irremplaçable pour nombre de maladies rénales; dans ces cas, le rein est dit “ coupable ”, par la néphropathie causale, autant que “ victime ” de l'hypertension artérielle, cette dernière restant un des facteurs majeurs de progression de l'insuffisance rénale. A quoi il faut rajouter un petit nombre de situations, telle l'exposition au plomb (Batuman 1983), au cours desquelles hypertension artérielle et insuffisance rénale semblent avoir une cause commune, et le rein passe pour “ victime ” d'une hypertension artérielle considérée comme essentielle.

Il sera supposé ici que la fréquence importante et croissante des causes vasculaires d'insuffisance rénale terminale renvoie, au-delà du cadre en pratique assez vague de la néphropathie hypertensive, à un ensemble hétérogène (et peut-être incomplètement catalogué) d'atteintes touchant des vaisseaux de diverses dimensions, des plus gros (maladie rénovasculaire) à ceux de moindre calibre (Néphroangiosclérose, embolies de cristaux de cholestérol, ...). Certaines de ces atteintes sont facilitées par la coexistence de pathologie autres que l'hypertension artérielle, en particulier diabète sucré et dyslipidémies. Toutes voient leur prévalence augmenter avec l'âge.

Il faut noter que, dans la littérature, le terme de néphropathie ischémique est employé selon les auteurs comme synonyme de maladie rénovasculaire proprement dite (Jacobson 1988), de néphropathie athéromateuse combinant maladie rénovasculaire et embolies de cristaux de cholestérol (Meyrier 1988), ou d'insuffisance rénale consécutive à n'importe quelle cause vasculaire (Abuelo 1995). Le terme peut ainsi évoquer un tableau clinique chronique autant qu'aigu, et faire appel à un concept physiopathologique lésionnel autant que fonctionnel.

## **Maladie rénovasculaire**

La maladie rénovasculaire est habituellement définie par la présence d'une sténose significative d'une ou plusieurs artères rénales. Si elle représente classiquement moins de 5 % des cas d'hypertension artérielle, elle est maintenant une cause de plus en plus souvent évoquée d'insuffisance rénale (Jacobson 1988; Kremer Hovinga 1990; Rimmer 1993; Abuelo 1995; Meyrier 1996). Il faut

bien admettre cependant que la plupart des affirmations concernant la maladie rénovasculaire en tant que cause d'insuffisance rénale chronique demandent encore à être établies, qu'il s'agisse des critères même de sa définition (qui restent élusifs) ou des possibilités de préservation et /ou d'amélioration de la fonction rénale par la revascularisation (qui ne sont pas quantifiées).

### **Mécanismes supposés de l'insuffisance rénale chronique terminale d'origine rénovasculaire**

Toute réduction d'un diamètre artériel de plus de 60-70 % est susceptible de réduire de façon importante le débit sanguin d'aval, au niveau rénal, la réduction du débit sanguin va affecter diverses fonctions, dont le débit de filtration glomérulaire. En toute rigueur, c'est la correction de cette altération fonctionnelle après revascularisation qui devrait définir - rétrospectivement - l'insuffisance rénale ischémique, comme la normalisation de la pression artérielle par revascularisation peut définir à posteriori l'hypertension rénovasculaire.

L'insuffisance rénale d'origine rénovasculaire est logiquement le fait d'une atteinte artérielle rénale bilatérale ou sur rein fonctionnellement unique. Divers mécanismes intermédiaires, impliquant notamment des systèmes vasomoteurs, participent à l'adaptation hémodynamique intrarénale en aval des sténoses et à l'évolution de la maladie rénovasculaire. Il est ainsi admis que la stimulation du système rénine-angiotensine a pour première " finalité " de maintenir la filtration glomérulaire (en augmentant les résistances post-glomérulaires de façon à rétablir la pression de filtration, entre autres effets). De fait, c'est en bonne partie la constatation d'une relation d'allure causale entre administration de médicaments antihypertenseurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en particulier) et insuffisance rénale aiguë (réversible à l'arrêt des traitements) qui a été à l'origine de la redécouverte de la néphropathie ischémique dans les années récentes (Hricik 1990).

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré sur la base d'études morphologiques (radiologiques, ultrasoniques, autopsiques) qu'une atteinte artérielle rénale peut exister chez des sujets normotendus et à fonction rénale normale. De plus, une altération de la fonction rénale peut apparaître chez des patients porteurs de lésions artérielles rénales en l'absence d'hypertension. Ceci laisse penser que les conséquences intrarénales et systémiques de l'ischémie

peuvent être dissociées et que des mécanismes compensatoires différents peuvent s'opposer à l'impact de la baisse du débit sanguin rénal sur le niveau de filtration glomérulaire et le contrôle de la pression artérielle systémique.

Les tenants et aboutissants de l'ischémie rénale chronique restent donc mal connus, et l'approche expérimentale de l'ischémie chronique est à ce jour rudimentaire (Kellerman 1996; Shanley 1996). Seules les conséquences tubulaires et vasculaires de l'hypoperfusion expérimentale aiguë ont été étudiées expérimentalement. Il a été constaté une grande hétérogénéité dans la distribution loco-régionale de l'oxygène à l'intérieur du rein et dans les réponses à l'hypoxie des différents segments du néphron. La chronicité de l'atteinte chez l'homme (l'insuffisance rénale se développe en règle générale sur plusieurs mois à années) implique que les processus de détérioration sont persistants mais limités, laissant la place à des ajustements fonctionnels et /ou structurels marqués (Shanley 1996).

L'interprétation des observations anatomiques reste aussi difficile que celle des données expérimentales. Le développement d'une circulation collatérale témoigne d'une adaptation compensatoire locale et probablement d'une angiogenèse en réponse à un processus sténotique progressif. Mais l'atrophie tubulaire (comme la baisse de la filtration glomérulaire) peut être interprétée aussi bien comme une souffrance tissulaire que comme un processus adapté d'épargne métabolique et /ou de remodelage. Il est d'ailleurs fréquent que coexistent des lésions considérées comme atrophiques et hypertrophiques. Et c'est vraisemblablement la combinaison de processus variés (athérome, thrombose, sclérose artérielle, artériolaire ou glomérulaire, atteinte tubulo-interstitielle sévère, ...) qui conduit à la néphrosclérose cicatricielle.

S'il est considéré que l'hypertension rénovasculaire dépend de lésions artérielles rénales qui sont trois fois sur quatre de nature athérosclérose, c'est la quasi totalité des insuffisances rénales imputées à la maladie rénovasculaire qui touche des patients athéroscléreux. L'analyse d'ensemble des études angiographiques et ultrasonographiques des sténoses artérielles rénales significatives suggère que l'atteinte athérosclérose est bilatérale dans près de la moitié des cas. Lorsqu'une athérosclérose des artères rénales est patente, il existe une atteinte athéromateuse extrarénale dans plus de quatre cas sur cinq. Il est donc possible que les facteurs en cause dans la genèse et le développement de la maladie athérosclérose générale puissent s'ajouter aux déterminants hémodynamiques des

lésions artérielles rénales pour contribuer à la progression de l'insuffisance rénale. C'est ainsi que l'hypertension artérielle (pré-existante ou secondaire) et l'embolisation de cristaux de cholestérol d'origine aortique peuvent accélérer l'évolution de la néphropathie ischémique rénovasculaire. Enfin, il est intéressant de noter qu'il existe une analogie entre les déterminants supposés de l'athérosclérose et ceux de la glomérulosclérose segmentaire et focale (lésions endothéliales, infiltrations de macrophages, hyperlipidémie, hypertension artérielle) (Diamond 1988). Quelle qu'en soit l'explication d'ailleurs, il a été rapporté que l'augmentation de la proportion de glomérulosclérose associée à l'âge est nettement majorée en présence d'athérosclérose extrarénale (Kasiske 1987).

### **Aspects épidémiologiques et présentation clinique**

La prévalence de la maladie rénovasculaire athéromateuse dans la population générale n'est pas connue. Dans une étude autopsique déjà ancienne (Holley 1964) portant sur 295 sujets âgés de 61 ans en moyenne, une sténose de l'artère rénale est trouvée une fois sur quatre; la fréquence des lésions anatomiques augmente avec l'âge (deux fois sur trois au-delà de 70 ans) et le niveau de pression artérielle (une fois sur deux en cas d'hypertension). Ces valeurs ont été confirmées par certaines mais pas la totalité des autres séries. Une étude récente portant sur 5 194 autopsies (225 sténoses, soit une prévalence de 4,3 %) suggère que le risque de sténose est triplé en présence d'un diabète sucré non insulino-dépendant (Sawick 1991).

Dans une étude déjà ancienne portant sur environ 400 patients de plus de 50 ans explorés par aortographie (généralement pour artériopathie des membres inférieurs), une sténose de l'artère rénale est identifiée chez un tiers des normotendus et deux tiers des hypertendus (Eyler 1962). Diverses études ultérieures (Vetrovec 1989) concourent à suggérer que la prévalence des sténoses de l'artère rénale est environ de 30 % chez des patients explorés par artériographie des membres inférieurs et de 5 % à 29 % chez des patients hypertendus (avec ou sans insuffisance rénale) explorés par coronarographie. Dans la plus large et la plus récente des séries réalisées en milieu cardiologique, une sténose de plus de 50 % est notée chez 15 % (11 % de façon unilatérale et 4 % bilatérale) de 1 235 patients étudiés à l'occasion d'une coronarographie (Harding 1992); parmi les porteurs de sténose, 47 % des patients étaient

normotendus et 78 % avaient une créatininémie normale, ce qui souligne l'absence de relation immédiate et nécessaire entre une anomalie de l'imagerie et une altération de la fonction rénale. De façon générale, une sténose potentiellement significative (supérieure à 50 %) de l'artère rénale est notée chez près de 20 % des patients explorés pour maladie vasculaire; du quart à la moitié de cette population pourrait avoir une créatininémie élevée (supérieure à 130  $\mu\text{mol/l}$ ).

Parmi les atrophies rénales unilatérales découvertes chez l'adulte, deux tiers auraient pour origine une maladie rénovasculaire athéromateuse où il peut être mis en évidence une sténose de l'artère rénale. Fait notable, une lésion artérielle controlatérale au petit rein existerait dans plus d'un tiers de ces cas (Geyskes 1988).

La maladie rénovasculaire est une maladie évolutive. L'analyse rétrospective d'explorations angiographiques répétées a permis à Schreiber et coll.(1984) d'objectiver une progression des lésions athéroscléreuses chez 37 des 85 patients suivis, allant jusqu'à l'occlusion (14/85, dont 39 % des sténoses de plus de 75 % en l'espace de 13 mois); par opposition, les lésions de fibrodysplasie étaient peu évolutives. Plusieurs études angiographiques et ultrasonographiques ultérieures ont confirmé le caractère évolutif de l'atteinte athéromateuse des artères rénales. La réduction du calibre artériel se majore de plus de 25 % chez environ un patient sur deux, et une occlusion survient chez environ un patient sur six (Rimmer 1993).

De façon générale, les lésions détectées au départ progressent une fois sur deux (Tollefson 1991) et près de la moitié des artères apparemment indemnes initialement seront affectées au cours du suivi. La vitesse de progression paraît constante (environ 20 % par an) au fil des ans, peut-être plus importante pour les lésions de haut grade (Meaney 1968). Deux études ultrasonographiques prospectives du groupe de Seattle ont montré qu'une sténose estimée à moins de 60 % progressait dans 23 % et 42 % des cas, à un an et deux ans respectivement (Zierler 1994), mais qu'aucune réduction significative du volume parenchymateux rénal n'était détectable à un an (Guzman 1994); une réduction de taille de rein de 1 cm ou plus était observée chez 19 % des patients dont la sténose était estimée à plus de 60 %.

Il reste que la connaissance de la prévalence des lésions artérielles rénales dans ces populations et la démonstration de leur évolutivité ne suffit pas à définir la place de la néphropathie ischémique parmi



les causes d'insuffisance rénale terminale. Dans une petite étude prospective, la réalisation (quasi-systématique) d'une angiographie au moment de la prise en charge en dialyse a permis d'identifier une maladie rénovasculaire chez 10 sujets (14 %) de plus de 50 ans (Scoble 1989). Dans une autre étude britannique, 85 des 530 (soit 16 %) nouveaux cas d'insuffisance rénale (aiguë ou chronique) étaient imputés à une maladie rénovasculaire (Kalra 1990). Une série américaine portant sur 185 nouvelles prises en charge au début des années 1980 estimait à 16,5 % la prévalence de la maladie rénovasculaire, une valeur nettement supérieure à celle (6,7 %) observée dans le même centre au cours des dix années antérieures (Mailloux 1988); les auteurs attribuent cette différence au vieillissement de la population parvenant au stade ultime. Dans une étude récente portant sur 53 prises en charge consécutives chez des patients de plus de 50 ans, l'exploration ultrasonographique (qui était possible chez cinq patients sur six) permettait de constater une sténose de plus de 60 % dans 10 cas (soit 22 % des cas explorés), tous blancs (soit une prévalence de 40 % dans ce groupe) et presque tous (9/10) fumeurs (Appel 1995).

### **Détection et diagnostic**

Quelle qu'en soit l'incidence, l'origine rénovasculaire d'une insuffisance rénale (une néphropathie ischémique) mérite d'être reconnue parce qu'il s'agit d'une maladie évolutive et d'une des rares causes potentiellement accessibles à un traitement. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë après administration d'un antagoniste du système rénine-angiotensine, notamment inhibiteur de l'enzyme de conversion (Hricik 1990), et à un moindre degré d'un autre antihypertenseur (Ying 1984), est un mode de révélation qui n'est pas exceptionnel (Conolly 1994). Dans les cas les plus typiques, la dégradation de la fonction rénale (majoration de la créatininémie de plus de 150  $\mu\text{mol/l}$ ) survient dans un délai de 2 jours à 2 semaines après le début du traitement, elle est potentialisée par la déplétion sodée, et en règle générale réversible après suppression du médicament. La suspicion de maladie rénovasculaire est particulièrement grande quand la créatininémie s'élève sans que la pression artérielle systémique ne baisse de façon significative après administration d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë touche jusqu'à un tiers des patients porteurs d'une sténose artérielle rénale significative; inversement, l'absence de dégradation de la

fonction ne permet pas d'exclure l'existence d'une sténose artérielle rénale significative.

---

**Présentation clinique de l'insuffisance rénale ischémique**

---

- Insuffisance rénale aiguë après administration d'un traitement antihypertenseur (notamment par antagoniste du système rénine-angiotensine)
  - Rétention azotée progressant chez un patient avec hypertension artérielle rénovasculaire formelle ou probable
  - Œdème aigu du poumon associé à une hypertension artérielle mal contrôlée et une insuffisance rénale
  - Insuffisance rénale chez un sujet âgé et athéroscléreux (maladie coronarienne, artériopathie chronique des membres inférieurs)
  - Insuffisance rénale chez un sujet âgé hypertendu récent et /ou mal contrôlé
  - Insuffisance rénale inexplicée chez un sujet âgé
- 

La survenue ou l'aggravation progressive d'une insuffisance rénale chez un patient avec hypertension artérielle rénovasculaire formelle ou probable évoque la progression de la néphropathie ischémique. L'analyse angiographique rétrospective (Schreiber 1984) ou prospective (Dean 1981) et le suivi ultrasonographique (Strandness 1994) de tels patients recevant un traitement médical montrent que la progression des lésions vasculaires est associée à une réduction de taille des reins en aval et /ou une élévation de la créatininémie. Mais la progression (angiographique) des lésions artérielles est mal corrélée avec le niveau de pression (spontané ou sous traitement antihypertenseur) (Schreiber 1984). La pression artérielle ne semble donc pas être en soi un facteur important de progression, elle n'est peut-être même pas un marqueur intéressant dans le suivi de la néphropathie ischémique par maladie rénovasculaire. L'analyse rétrospective d'une cohorte de patients chez qui est survenue une occlusion artérielle rénale unilatérale suggère que l'effet de l'occlusion sur la pression artérielle est très modeste; l'occlusion passe volontiers inaperçue (Postma 1989). Mais dans certains cas, la thrombose d'une artère rénale peut s'accompagner d'une protéinurie éventuellement massive, sensible à la suppression du système rénine et à la néphrectomie (Zimble 1987); quelques observations privilégiées et l'analogie avec des modèles animaux suggèrent que l'angiotensine pourrait avoir un effet toxique sur le rein non thrombosé.

Les présentations cliniques de la néphropathie ischémique étant diverses et peu spécifiques dans l'ensemble, une attitude systématique doit la faire rechercher à partir de critères de suspicion (Greco 1996): âge avancé; présence d'une athérosclérose extrarénale, d'un souffle abdominal; faible durée, mauvais contrôle ou évolution accélérée d'une hypertension artérielle; récurrence d'œdèmes aigus du poumon en présence d'une hypertension artérielle mal contrôlée, d'une insuffisance rénale et d'une fonction ventriculaire gauche peu compromise.

La suspicion de néphropathie ischémique reste essentiellement clinique et ne peut guère être renforcée par la mise en évidence de critères complémentaires simples, si ce n'est une asymétrie de taille des reins (en l'absence d'uropathie) qui doit être objectivée par une étude ultrasonographique soigneuse. La fonction globale de la masse résiduelle rénale doit être étudiée par clairance de la créatinine ou mieux, de marqueurs plus précis (inuline, isotopes ou autres) de la filtration glomérulaire. L'évaluation de l'évolution de la taille des reins et de la fonction rénale est un élément important de la décision de poursuite des investigations plus invasives et / ou onéreuses.

L'asymétrie de fonction peut être suggérée par l'aspect de la néphrographie isotopique (Hippuran ou Mag) (Wilcox 1996). Mais, à la différence de ce qui est rapporté pour l'hypertension rénovasculaire par sténose unilatérale (où le rein controlatéral fait référence), la valeur de ce type d'exploration fonctionnelle reste pauvre dans le cas de l'insuffisance rénale, que l'exploration s'accompagne ou non d'une mesure de la rénine et/ou d'une administration aiguë de captopril, de furosémide, d'aspirine ou d'un effort. Aucune épreuve fonctionnelle n'a été évaluée pour sa capacité à prédire le résultat de la revascularisation sur la fonction rénale.

Enfin, seules sont disponibles actuellement les premières évaluations de quelques méthodes d'imagerie peu ou non invasives angiographie par tomodensitométrie spiralée (qui permet une visualisation en trois dimensions du lit vasculaire et de la masse rénale mais nécessite un contraste iodé), angiographie par résonance magnétique (dont les développements sont à faire), et surtout ultrasonographie (appréciant des critères directs, au niveau des artères rénales, et surtout indirects, au niveau du parenchyme, et bénéficiant de diverses améliorations récentes comme les

variantes doppler couleur ou énergie et l'administration de produits de contraste de type microbulles). Mais là encore, il faut souligner qu'aucune technique ultrasonographique n'a été évaluée prospectivement dans le cadre précis de la néphropathie ischémique.

### **Intervention de revascularisation**

La justification de la revascularisation comme moyen de prévention de l'insuffisance rénale ischémique ou de récupération d'une fonction altérée reste à établir. Plus précisément, aucune étude prospective avec répartition au hasard des groupes comparés n'a à ce jour démontré de supériorité de la revascularisation sur le traitement médical conservateur. Cependant, une étude datant de plus de vingt ans suggère que les patients traités chirurgicalement survivent mieux que les patients traités médicalement (Hunt 1974). Plusieurs autres arguments indirects suggèrent un bénéfice de la revascularisation qui est le traitement logique (en même temps qu'il est le critère de référence pour l'établissement du diagnostic). Ainsi, il est démontré que le traitement médical antihypertenseur ne peut entièrement prévenir la progression des lésions athéroscléreuses rénales (Dean 1981). Le traitement antihypertenseur peut même parfois, au moins chez l'animal, aggraver l'atrophie rénale, par majoration de l'hypoperfusion (probablement) et par effet antitrophique (éventuellement). Deux courtes séries cliniques (Novick 1996), dont il est difficile d'identifier les biais, laissent penser qu'une revascularisation peut rétablir une fonction suffisante pour interrompre la dialyse chez des patients parvenus au stade ultime par néphropathie ischémique, un résultat d'autant plus intéressant que le pronostic vital de ces patients est particulièrement mauvais par rapport à l'ensemble des prises en charge (Mailloux 1988). De même, quelques observations privilégiées font état de récupération de fonction chez des patients se présentant avec une occlusion artérielle rénale totale. Mais les mêmes auteurs tendent à dire que la récupération de fonction est rare au-delà de 350  $\mu\text{mol/l}$  de créatininémie (Novick 1996).

Une analyse d'ensemble de plusieurs séries de revascularisations, portant sur environ 350 patients suggère que la revascularisation chirurgicale permet une amélioration de la fonction rénale (estimée par une diminution de la créatininémie de plus de 50  $\mu\text{mol/l}$ ) dans un peu plus d'un cas sur deux, une aggravation (estimée par une

majoration de la créatininémie de même amplitude) dans un cas sur cinq, et une stabilisation (à un an) dans le reste des cas. La mortalité opératoire globale varie de 2 à 6 % selon les séries. Les résultats de l'angioplastie, portant sur des patients en nombre similaire mais avec des fonctions rénales sensiblement moins altérées, sont un peu moins favorables en termes d'amélioration de fonction. Un progrès sensible, encore en cours d'évaluation cependant, est apporté par l'utilisation des prothèses endo-luminales (stents), qui permettent de réduire l'incidence des réocclusions après dilatation de sténoses athéromateuses notamment proximales, c'est-à-dire sous-tendues par des plaques aorto-rénales. L'impact de ce progrès sur les récupérations de fonction rénale reste controversé, une amélioration étant notée dans 8/22 (Van de Ven 1995) à 4/16 (MacLeod 1995) des cas. Lorsque les lésions sont complexes, ce qui est assez fréquent chez les patients athéromateux, la chirurgie est probablement plus adaptable. Cependant, l'angioplastie est mieux acceptée par les patients (Ribstein 1993) et, sur la base d'une évaluation économique dans le traitement de l'hypertension rénovasculaire, discrètement moins coûteuse que la chirurgie (Weibull 1991). Par ailleurs, les échecs (thrombose, réocclusion), et les accidents (athéroemboliques surtout) sont en partie communs aux deux options de revascularisation.

Quelle que soit la technique, il semble que l'évolutivité clinique, radiologique/sonographique et/ou biologique observée avant intervention soit le meilleur gage d'une amélioration après revascularisation (Dean 1991). Il est proposé par certains, sur la base d'un niveau de preuves III/ IV (Sackett 1995), c'est-à-dire faible, de tenter une revascularisation chez des patients avec insuffisance rénale avancée et maladie rénovasculaire de tous grades, des patients avec insuffisance rénale légère à modérée et maladie rénovasculaire sévère ( $\geq 85$  ou 90 %) bilatérale ou sur rein fonctionnel unique. Pour les patients dont la fonction rénale est peu altérée et la sténose bilatérale mais modérée, en plus grand nombre, le choix thérapeutique reste encore moins tranché. Mais il est important de souligner que les chiffres retenus pour estimer les risques coûts et bénéfices de ces interventions renvoient aux résultats d'équipes rompues aux techniques de diagnostic et de traitement de la maladie rénovasculaire; ils ne sont donc pas directement généralisables.

**Conclusion** Une logique intuitive et un ensemble d'arguments indirects plaident en faveur de la revascularisation rénale pour prévenir et rétablir la fonction rénale compromise par la progression de la néphropathie ischémique. Mais le bénéfice des techniques de revascularisation n'a pas été établi formellement, le niveau de preuve pouvant être considéré comme pauvre - c'est-à-dire III-IV (Sackett 1995) - en l'absence d'essai randomisé<sup>1</sup>. Les facteurs prédictifs de succès/échec, permettant de définir les sous-populations susceptibles d'en bénéficier au mieux, n'ont pas été clairement identifiés. Il n'est donc pas légitime que se généralise une pratique de “ revascularisation à visée néphro-protectrice ”, comme il n'est pas totalement justifié que se multiplient les explorations vasculaires rénales. Il paraît, à contrario, impératif de promouvoir un programme de recherche clinique sur les moyens de diagnostic et de pronostic ainsi que les choix techniques vis-à-vis de la néphropathie ischémique.

## **Embolies de cholestérol**

La pathologie liée à l'embolisation de cristaux de cholestérol, reconnue dès 1844 et bien définie en 1945 par CM Flory, correspond à l'occlusion d'artérioles (diamètre 50-500  $\mu$ m) par des cristaux provenant de plaques athéromateuses ulcérées situées en amont (Saleem 1996). Le terme d'athéro-embolie, parfois utilisé dans la littérature anglo-saxonne, reste ambigu dans la mesure où certains auteurs entendent par là une obstruction de vaisseaux de plus gros calibre alors que d'autres en font l'équivalent strict des embolies de cholestérol (Thadhani 1995).

Sa fréquence réelle reste inconnue. La mise en place d'un fichier exhaustif des analyses anatomo-pathologiques aux Pays-Bas montre que ce diagnostic est retenu sur 3,1‰ autopsies (lesquelles concernent 7 % de la population) et 0,07 ‰ biopsies, soit une incidence de 6,2 par million et par an (Moolenaar 1994). La comparaison de séries basées sur la clinique et sur l'histologie montre d'importantes discordances (Fine 1987), et la fréquence de cette pathologie est en tout état de cause sous-estimée dans la pratique

1. Une tentative ancienne n'a pas été menée à son terme (Dean 1981), un essai est actuellement en cours aux États-Unis (PoLI 1991).

Les embolies de cholestérol surviennent électivement dans un contexte d'athérome aorto-rénal (typiquement chez un homme blanc âgé de plus de 60 ans), mais les facteurs déclenchants restent incertains; toute approche vulnérante sur le plan vasculaire (chirurgie ou cathétérisme), comme la mise en route d'un traitement anticoagulant (antivitamine K) ou fibrinolyrique, peut être associée (dans un délai de une à plusieurs semaines) à la survenue de symptômes cutanés (livedo, orteils bleus), musculaires, digestifs et d'une altération insidieuse de la fonction rénale. L'atteinte rénale - plus insidieuse et plus tardive que l'atteinte liée à la néphrotoxicité des produits de contraste (Rudnick 1994) - prédomine dans la plupart des séries. L'existence d'un syndrome inflammatoire marqué, d'une éosinophilie et /ou éosinophilurie est inconstante.

Aucun traitement n'a montré son efficacité. L'évolution tend à se prolonger sur un à deux mois, parfois plus, sans facteur prédictif évident. La fonction rénale peut se détériorer jusqu'au stade ultime ou récupérer, au moins partiellement (Manesse 1991). La mortalité reste significative. Aucune mesure préventive simple n'est actuellement identifiable. Il convient d'évaluer au mieux l'incidence exacte d'une pathologie que l'on peut considérer comme essentiellement iatrogène, et qui survient de façon retardée (donc potentiellement inapparente) par rapport à des interventions médicales (imagerie, angioplastie) qui devraient continuer à se multiplier dans les prochaines années.

## **Néphroangiosclérose**

Comme il a été dit plus haut, les statistiques globales assimilent la néphropathie hypertensive à la néphrosclérose. Les problèmes soulevés par les vascularites, les atteintes vasculaires de la sclérodermie, ... ne sont pas strictement superposables à ceux liés à la néphroangiosclérose maligne, mais leur relative rareté permet de les négliger ici.

## **Néphroangiosclérose maligne**

Dans les années 1950, c'est-à-dire avant l'ère des traitements antihypertenseurs efficaces, l'hypertension artérielle accélérée ou maligne était cause d'urémie chez plus de 5 % des sujets hypertendus. Ainsi était désignée une présentation clinique avec valeurs élevées de pression (diastolique > 130mmHg) et atteinte des petits vaisseaux identifiable au fond d'œil (stades III et IV de la classification de Keith, Wagener et BarLer) ou sur une biopsie (éventuellement rénale). Il est bien établi qu'un traitement antihypertenseur précoce peut enrayer la progression de ce type d'atteinte rénale, et même faire régresser une insuffisance rénale déjà avancée dans un nombre non négligeable de cas. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont particulièrement efficaces, même si leur maniement n'est pas simple. Malgré quelques suggestions discordantes, la généralisation des traitements antihypertenseurs semble avoir réduit de façon majeure l'incidence de la néphroangiosclérose maligne.

### **Néphroangiosclérose bénigne**

Comme cela a été souligné ailleurs, la néphroangiosclérose ne résume pas la néphropathie hypertensive des registres et séries statistiques. Les lésions vasculaires caractéristiques de la néphrosclérose bénigne (hypertrophie myo-intimale des artères interlobulaires, hyalinose / sclérose des artérioles afférentes) ne semblent pas précoces au cours de l'hypertension artérielle essentielle, et sont volontiers associées à une atteinte glomérulaire hétérogène d'allure ischémique et une fibrose interstitielle (Kashgarian 1995). Sur la base d'études nord-américaines anciennes (Sommers 1990), il est admis que l'incidence et la sévérité des lésions augmentent avec la durée et la sévérité de l'hypertension artérielle. Une étude autopsique suggère que l'artériosclérose est mieux corrélée avec les niveaux de pression au cours des derniers mois de vie qu'avec les niveaux antérieurs (Tracy 1981). Mais l'efficacité du traitement antihypertenseur dans la prévention de la néphrosclérose reste controversée (Ruilope 1990; Birkenhager 1992; Hannedouche 1992). Plusieurs raisons, non mutuellement exclusives, ont été avancées pour expliquer les échecs du traitement (Luke 1991; Weisstuch 1992) traitement mal suivi, trop tardif, niveau de pression artérielle sous traitement trop élevé, persistance d'une hypertension intraglomérulaire, effet paradoxal de la protection contre les accidents coronariens et cérébrovasculaires, existence d'une anomalie intrarénale primitive.



De plus, la place des atteintes liée à l'hypertension et /ou à l'hyperperfusion glomérulaires dans l'initiation ou surtout la progression de la néphrosclérose reste imprécise, malgré l'importance théorique de cette question sur le plan thérapeutique. Il est intéressant de noter que chez le rat spontanément hypertendu, modèle expérimental le plus proche de l'hypertension artérielle humaine, le traitement est également incapable de prévenir la survenue de l'atteinte rénale (Feld 1981).

De fait, des aspects histologiques très voisins sont observés dans le cadre de diverses néphropathies, en particulier de nombre d'insuffisances rénales terminales (Luke 1991). Quelques arguments morphologiques laissent penser que les lésions de la néphrosclérose hypertensive pourraient être distinguées de celles qui sont liées à l'âge (Tracy 1988). Mais il existe de nombreuses circonstances au cours desquelles le développement de la néphroangiosclérose est clairement dissocié de toute histoire antérieure d'hypertension artérielle comme du niveau de pression (Meyrier 1996). Il a donc été suggéré que des mécanismes locaux, dont les processus de l'inflammation, et divers types d'agressions vasculaires directes pourraient être impliqués dans la survenue de la néphrosclérose (Alexander 1995; Freedman 1995).

**Conclusion** Le risque fonctionnel rénal lié à la néphro(angio)-sclérose demande à être réévalué, notamment en ce qui concerne le risque lié à l'hypertension artérielle essentielle (qui n'est pas quantifié dans les études de population) et les critères du diagnostic (qui reste imprécis). Il est intéressant de noter que dans une étude prospective incluant 56 patients avec insuffisance rénale progressive sans autre cause apparente qu'une hypertension artérielle ancienne, le diagnostic de néphrosclérose d'origine hypertensive n'était confirmé que dans 26 cas (Zucchelli 1994); une maladie rénovasculaire était retrouvée dans 19 cas.

## **Vieillessement rénal**

Comme cela a été souligné à diverses reprises au long de cette expertise, les tranches d'âge élevé sont en expansion. Malgré les difficultés qu'il peut y avoir à étudier les caractères physiologiques du vieillissement rénal en l'absence de pathologie(s) spécifique(s) surajoutée(s), il est admis que l'avancée en âge s'accompagne d'une réduction de la masse fonctionnelle rénale et de modifications de la

microvascularisation rénale, associées à une réduction du flux sanguin rénal et, bien que de façon très variable d'un sujet à l'autre, de la filtration glomérulaire (Levi 1993; Baylis 1996).

L'allongement de la durée de vie associée à l'importance de la prise en charge médicale entraînent une augmentation du nombre de malades à traiter, et parmi eux une proportion de sujets atteints de plusieurs maladies qui croît avec leur âge. D'ailleurs, cette avancée en âge peut permettre la progression de maladies lentement évolutives parmi lesquelles certaines formes d'insuffisance rénale chronique. De plus, il est possible que l'hyperfiltration puisse accélérer la progression de la glomérulosclérose dans le rein vieillissant (Anderson 1986). Enfin, une caractéristique de la population âgée est la grande variabilité inter-individuelle, entre les sujets à grande longévité et ceux qui survivent à des pathologies autrefois plus souvent mortelles. Il est ainsi possible qu'une meilleure prise en charge des maladies coronariennes et une prévention plus efficace des accidents vasculaires cérébraux favorisent de façon paradoxale le développement des atteintes rénales liées à la maladie athéromateuse. Il n'est pas inconcevable d'un autre côté que l'administration d'agents hypolipidémiants puisse avoir un impact favorable sur l'évolution des lésions et de la fonction rénale chez l'homme, comme cela a été démontré chez le rat obèse Zucker, qui présente plusieurs analogies avec le diabète sucré non insulino-dépendant (Schmitz 1989).

En pratique, la baisse de filtration glomérulaire communément associée à l'avancée en âge ne s'exprime pas par une augmentation de la créatininémie, du fait de la réduction concomitante de la masse musculaire, et la fonction rénale est communément surestimée par la créatininémie s'il n'est pas fait appel au calcul d'une clairance corrigée de la créatinine (par la formule de Cockcroft et Gault, par exemple) (Cockcroft 1976). Ce calcul est impératif pour ajuster la posologie des médicaments à élimination rénale, d'autant plus que des observations cliniques et expérimentales suggèrent une prédisposition du rein âgé aux atteintes toxiques comme aux atteintes ischémiques.

Outre les fausses réassurances découlant des valeurs peu élevées de créatininémie, le médecin qui veut aborder l'insuffisance rénale chronique du sujet âgé, doit savoir que sa présentation clinique peut être trompeuse (défaillance viscérale extrarénale par

décompensation d'une pathologie pré-existante par exemple), et, qu'au-delà des atteintes vasculaires, ses causes sont multiples, parmi lesquelles le diabète sucré, l'adénome de la prostate et les uropathies obstructives, peut-être les infections urinaires torpides.

## **Propositions**

### **Constatations générales**

Tout porte donc à penser que dans une population dont la fraction âgée est en expansion, la part des néphropathies liées à une pathologie vasculaire va continuer à croître (NHBP HCRF 1991; Oldrizzi 1993). De nombreuses incertitudes empêchent de quantifier et hiérarchiser de façon définitive les rôles respectifs des facteurs hémodynamiques, métaboliques, génétiques, et des mécanismes propres (?) du vieillissement. Citons parmi les nombreux points qui demandent à être précisés, la place de l'hypertension artérielle en soi, les mécanismes de l'ischémie chronique, la synergie entre les différents facteurs hémodynamiques ou métaboliques et la iatrogénie.

Sur un plan pratique, il est peut-être temps de mettre en avant la notion de risque (et donc de facteurs de risque) d'insuffisance rénale pour appréhender dans son ensemble une pathologie clairement multifactorielle et pour dégager les perspectives destinées à permettre des actions d'envergure en terme de prévention.

### **Pratique clinique. Besoins de recherche**

La suspicion de néphropathie ischémique est de nature clinique; le degré de conviction, basé essentiellement sur la clinique (probabilité, évolutivité apparente) est actuellement le critère décisif pour rechercher l'origine vasculaire éventuelle à une insuffisance rénale.

La rentabilité diagnostique d'un examen echodoppler des artères rénales dépend, avant tout, de la probabilité à priori de l'existence d'une maladie rénovasculaire (donc d'une présélection clinique) et de l'expérience de l'examineur.

Il est nécessaire d'obtenir les résultats d'une étude contrôlée (au moins) pour faire des recommandations thérapeutiques en ce qui concerne les patients avec une sténose bilatérale modérée et une altération légère ou conservation de la fonction; les recommandations diagnostiques (chez qui chercher, et comment) ne pourront être modifiées qu'ultérieurement; l'utilisation de stents doit être considérée comme appartenant au domaine de la recherche clinique et, compte tenu des coûts, pourrait faire l'objet d'une sorte d'évaluation permanente (registre avec suivi?).

L'éventualité d'une embolie de cholestérol doit être anticipée (au même titre que le risque de néphrotoxicité des produits de contraste) au moment de toute mise en œuvre de manœuvre vasculaire vulnérante.

Le cadre d'interprétation de la néphro(angio)sclérose doit être réexploré en intégrant une évaluation précise de la pression artérielle systémique et des éléments du système rénine-angiotensine (y compris les polymorphismes des gènes impliqués), ainsi que des déterminants plus récents (stress oxydatif, inflammation, ...) des atteintes vasculaires.

Une recherche clinique imaginative doit être promue en ce qui concerne les facteurs de risque vasculaire de l'insuffisance rénale chronique du sujet âgé. Mais dès à présent, un travail éducatif destiné aux généralistes et gériatres (diplômés ou occasionnels) est justifié en ce qui concerne la nécessité d'évaluer la fonction rénale et de rechercher les témoins simples de lésions rénales chez le sujet âgé.

## **RÉFÉRENCES**

- ABUELO JG. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med* 1995 123: 601 -614.
- ALEXANDER RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis, oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response a new perspective. *Hypertension* 1995 25 155-161.
- ANDERSON S, BRENNER BM. Effect of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986 80: 435-442.

-APPEL RG, BLEYER AJ REAV;S S *et al.* Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapie. *Kidney Int* 1995 48: 171 -176.

BATUMAN V, LANDY E, MAESAKA JK *et al.* Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 1983 309 17-21.

BAYHS C, SCHMIDT. The aging glomerulus. *Semin Nephrol* 1996 16 265-276.

BIRKENHAGER WH, DE LEEUW PW. Hypertension, antihypertensive treatment, and the kidney. *High Blood Press* 1992 1: 201-207.

BRUNNER FP, SELWOOD HH, on behalf of the EDTA Registration Comittee. Profile of patients in RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992 42 (Suppl. 38): s4-s15.

COGKROPT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 16 31-41.

CONOLLY JO, HIGGINS RM, WALTERS HL *et al.* Presentation, clinical features and out come in différent patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Q J Med* 1994 87: 413-421.

DEAN RH, KIEEFER RW, SMITH BL *et al.* Renovascular hypertension anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg* 1981 116: 1408-1415.

DEAN RH, TRIBBLE RW, HANSEN KJ *et al.* Évolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. *Ann Surg* 1991 213: 446-456.

DIAMOND JR, KARNOVSKY MJ. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988 33: 917-24.

EYLER WR, CLARK MD, GARMAN JE *et al.* Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenoses in patients with and without hypertension. *Radiology* 1962 78: 879-891.

FELD LG, VAN LIEW JB, BRENTJENS JR *et al.* Renal lesions and proteinuria in the spontaneous hypertensive rat made normotensive by treatment. *Kidney Int* 1981 20: 606.

FINE MJ, KAPOOR W, FALANGA V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the english literature. *Angiology* 1987 38: 769-784.

FREEDMAN BI, ISKANDAR SS, APPEL RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995 25 207-221.

GEYSKES GG, OEI HY, KLINGE J *et al.* Renovascular hypertension: the small kidney updated. *Q J Med* 1988 66 203-217.

GRECO BA, BREYER JA. Natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996 16: 2-11.

GUZMAN RP, ZIERLER RE, ISAACSON JA *et al.* Progressive renal atrophy with renal artery stenosis a prospective evaluation with duplex ultrasound. *Hypertension* 1994 23: 346-350.

HALIMI JM, RIBSTEIN J, DUCAILAR G *et al.* Albuminuria predicts renal functional outcome after intervention in atheromatous renovascular disease. *J Hypertens* 1995 13: 1335-1342.

HANNEDOUCHE T, ALBOUZE G, CHAUVEAU P *et al.* Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993 21 (Suppl.2) 131-137.

HARDING MB, SMITH LR, HIMMELSTEIN SI *et al.* Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 1992 2: 1608-1616.

HOLLEY KE, HUNT JC, BROWN AL *et al.* Renal artery stenosis, a clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964 37: 14-22.

HRICIK D, DUNN MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced renal failure: causes, consequences, and diagnostic use. *J Am Soc Nephrol* 1990 1: 845-858.

HUNT JC., SHEPS SG, HARRISSON EG *et al.* Renal and renovascular hypertension a reasoned approach to diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1974 133: 988-999.

JACOBSON HR. Ischemic renal disease an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988 34: 729-43.

KALRA PA, MOMTORA H, HOLMES AM *et al.* Renovascular disease and renal complications of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *QJ Med* 1990 77: 1013-1018.

KASHGARIAN M. Hypertensive disease and kidney structure. In Laragh JH, Brenner BM (eds.) *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. New York, Raven Press, 1995 pp. 433-443.

KASISKE BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987 31 1153.

KELLERMAN PS. Cellular and metabolic consequences of chronic renal ischemia on kidney function. *Semin Nephrol* 1996 16 33-42.

KINCAID-SMITH P. Malignant hypertension. *J Hypertens* 1991 9: 839-899.

KREMER HOVINGA TK, DE JONG PE, VAN DER HEM GK et al. Relief of renal artery stenosis: a tool to improve or preserve renal function in renovascular disease? *Nephrol Dial Transplant* 1990 5: 481-488.

LEVI M, ROWE JW. Aging and the kidney. In Schrier RW & Gottschalk CW (eds.) *Diseases of the kidney*. Boston, Little, Brown & Co, 1993 pp. 2405-2432.

LUKE RG. Can renal failure due to hypertension be prevented? *Hypertension* 199 18 (Suppl.1): 139-142.

LUKE RG. Nephrosclerosis. In Schrier RW & Gottschalk CW (eds.) *Diseases of the kidney*, Boston, Little, Brown & Co, 1993 pp. 1433-1450.

MACLEOD M, TAYLOR AD, BAXTER G et al. Renal artery stenosis managed by Palmaz stent insertion: technical and clinical outcome. *J Hypertens* 1995 13: 1791-1795.

MAILLOUX LU, BELLUCCI AG, MOSSEY RT et al. Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1988 84: 855-862.

MANESSE CK, BLANKESTIJN PJ, MAN IN'T VELD AJ et al. Renal failure and cholesterol crystal embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1991 36 240-245.

MEANEY TF, DUSTAN HP, MCGORMAGK LJ. Natural history of renal artery disease. *Radiology* 1968 9 877-87.

MEYRIER A, BUCHET P, SIMON P et al. Atheromatous renal disease. *Am J Med* 1988 85: 139-46.

MEYRIER A, SIMON P, MONTSENY JJ et al. Néphropathies artérielles et néphroangiosclérose. *Epidémiologie et physiopathologie. Actual Néphrol* 1996: 145-183.

MOOLENAAR W, LAMERS CBHW. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. A review of 842 cases filed in the Dutch National Pathology Information System from 1973 through 1994. *Arch Intern Med* 1996 156: 653-657.

National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on Hypertension and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1991 151: 1280-1287.

NOVICK AC. Options for therapy of ischemic nephropathy: role of angioplasty and surgery. *Semin Nephrol* 1996 16: 53-60.

OLDRIZZI L RUGIU C DEBIASE V et al. The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993 21 (Suppl. 2): 119-123.

POHL MA HORNER C GOORMASTIG M et al. Does renal revascularization preserve renal function on in patients with atherosclerotic renal artery stenosis? An ongoing prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1991 2: 242 (abstract).

POSTMA C.T HOEFNAGELS WHL BARENTSZ JO et al. Occlusion of unilateral stenosed renal arteries-relation to medical treatment. *J Hum Hypertens* 1989 3: 185-190.

RIBSTEIN J ENNOUCHI JM MIMRAN A. Langioplastie transluminale percutanée peut-elle aider à préserver la fonction rénale? *Sang Thromb Vaisseaux* 1993 5: 393-402.

RIMMER JM GENNARI FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993 118: 712-719.

ROSTAND SG BROWN G KIRK KA et al. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *N Engl J Med* 1989 320: 684-688.

RUDNICK MR BERNIS JS COHEN RM et al. Nephrotoxic risks of renal angiography contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism - a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994 24 713-727.

RUILOPE LM ALCAZAR JM HERNANDEZ E et al. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens* 1990 8: 525-531.

SACKETT DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1995 95 (Suppl): 2s-4s.

SALEEM S LAKIS FG MARTINEZ-MALDONADO. Atheroembolic renal disease. *Semin Nephrol* 1996 16: 309-318.

SAWICKI PT KAISER S HEINEMANN L et al. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus - an autopsy study. *J Int Med* 1991 229: 489-492.

SCHMITZ PG KASISKE BL O DONNEIL MP. et al. Lipids and progressive renal injury. *Semin Nephrol* 1989 9: 354.

SCHREIBER MJ POHL MA NOVICK AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984 11: 383-392.

SCOBLE JE MAHER ER HAMILTON G et al. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment - a case for treatment. *Clin Nephrol* 1989 31: 119-122.



SHANLEY PF. The pathology of chronic renal ischemia. *Semin Nephrol* 1996 16: 21-32.

SOMMERS SC MELAMED J. Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990 3: 583-587.

STRANDNESS DE. Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* 1994 24: 630-635.

THADHANI RI CAMARGO CA XAVIER RJ *et al.* Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine* 1995 74: 350-358.

TOLLEFSON DFJ ERNST CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg* 1991 14: 327-331.

TRACY RE VELEZ-DURAN M HEIC LE T *et al.* Two variants of nephrosclerosis separately related to age and blood pressure. *Am J Pathol* 1988 131 270-282.

TRACY RE. Hypertension and arteriolar sclerosis of the kidney pancreas adrenal gland and liver. *Virchows Arch* 1981 91: 91.

United States Renal Data System. *USRDS 1990 Annual data report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Bethesda* 1990.

VAN DE VEN PJG BEUTLER JJ KAATEE R. *et al.* Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. *Lancet* 1995 346: 672-674.

WEIBULL H BERGQVIST D JENDTEG S *et al.* Clinical outcome and health care costs in renal revascularization - percutaneous transluminal renal angioplasty versus reconstructive surgery. *Br J Surg* 1991 78 620-624.

WEISSTUCH JM DWORKIN LD. Does essential hypertension cause end-stage renal disease? *Kidney Int* 1992 41 (Suppl. 36): 33-37.

WILCOX CS. Ischemic nephropathy: noninvasive testing. *Semin Nephrol* 1996 1 43-52.

YING CY TIFFT CP, GAVRAS H *et al.* Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. *N Engl J Med* 1984 311: 1070-1075.

ZIERLER RE BERGELIN RO ISAACSON JA *et al.* Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis a prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1994 19: 205-208.

ZIMBLER MS PICKERING TG SOS TA *et al.* Proteinuria in renovascular hypertension and the effects of renal angioplasty. *Am J Cardiol* 1987 59: 406-8.

ZUCCHELLI P ZUCCALA. Primary hypertension - how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994 9: 223-225.

## 5

### **L'atteinte rénale chez le diabétique**

MICHEL MARRE

Le diabète est réputé être la seule cause croissante d'insuffisance rénale chronique. Les statistiques des États-Unis et du nord de l'Europe suggèrent que 25 à 40 % des sujets en insuffisance rénale chronique terminale traitée sont diabétiques (American Diabetes Association 1996). Or, les pourcentages rapportés pour la France, en particulier la France métropolitaine (Cordonnier 1993) sont considérablement plus faibles puisque seulement 14 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale, en 1992, sont liés à une néphropathie diabétique (Jacobs 1995). Cependant, on peut se demander si l'incidence des cas d'insuffisance rénale chronique terminale chez les diabétiques, qui ne cesse d'augmenter depuis 1980, progressera jusqu'à rejoindre les chiffres les plus spectaculaires observés dans le nord de l'Europe. La confrontation des données des enquêtes UREMIDIAB 1 et 2 corrobore cette hypothèse (voir Annexe 1).

Le terme néphropathie diabétique désigne une maladie glomérulaire secondaire à la microangiopathie diabétique; elle s'observe typiquement chez les diabétiques insulino-dépendants. Ceux-ci sont environ 150 000 personnes en France. Mais en réalité plus de la moitié des diabétiques en insuffisance rénale sont des diabétiques non insulino-dépendants, de type II (insulino-traités ou pas). Chez ces sujets, l'atteinte du rein n'est exclusivement secondaire au diabète que dans une minorité de cas. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une néphropathie constituée sous l'effet conjugué des différents facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, obésité, dyslipidémie).

Enfin, c'est la pathologie cardiovasculaire (coronarienne en premier) qui menace d'abord le pronostic vital des diabétiques, et tout particulièrement celui des diabétiques non insulino-dépendants. Chez ces derniers, les marqueurs précoces d'atteinte rénale (microalbuminurie) ont d'abord une signification pronostique cardiovasculaire bien plus que rénale. Dans ces conditions, toute stratégie de dépistage et de traitement précoce de la pathologie rénale chez les diabétiques, et surtout les diabétiques de type II, doit intégrer cette dimension des risques cardiovasculaires (Marre 1996).

## Physiopathologie

La néphropathie diabétique, au sens strict du terme, est causée par une élévation de la pression hydrostatique intra-capillaire glomérulaire secondaire à une vasodilatation capillaire généralisée, provoquée par le diabète mal contrôlé, faisant face aux résistances glomérulaires constitutives. En clinique, les seuls marqueurs détectables de cette anomalie causale sont une élévation de la filtration glomérulaire, une élévation du débit plasmatique rénal et une augmentation de la fraction de filtration. Cette anomalie de l'hémodynamique glomérulaire va conduire à une glomérulosclérose et à une hypertension artérielle secondaire (Marre 1996). Il est à noter que tous les diabétiques insulino-dépendants ne sont pas à risque d'atteinte rénale, alors que tous sont à risque d'atteinte rétinienne (voir chapitre 7). Il y a un pic d'incidence de la néphropathie diabétique situé entre 15 et 25 ans après le début du diabète insulino-dépendant, et une diminution de cette incidence au-delà de cette durée du diabète, alors que l'incidence de la rétinopathie est constante (Krolewski 1987). Ceci suggère que des éléments de nature non diabétique modulent le risque de néphropathie induit par l'hyperglycémie. Une voie de recherche importante est donc d'identifier les éléments constitutifs des résistances rénales totales qui font face à la vasodilatation capillaire induite par l'hyperglycémie. C'est une recherche qui implique les physiopathologistes et les généticiens de l'atteinte glomérulaire. Elle peut déboucher sur des stratégies nouvelles de dépistage et de traitement.

En ce qui concerne le diabète de type II, les mécanismes précédemment mentionnés peuvent fonctionner et induire une glomérulosclérose. Un moyen clinique commode d'attribuer une atteinte glomérulaire au diabète, chez un diabétique de type II, est d'examiner s'il existe ou non une rétinopathie (voir chapitre 7). Cependant, selon certaines études anatomopathologiques, l'atteinte glomérulaire n'est en rapport avec une glomérulopathie diabétique que dans un tiers des cas, en rapport avec une glomérulopathie non spécifique dans un autre tiers, et le résultat d'une atteinte mixte avec une prédominance d'artériosclérose dans le dernier tiers des cas (Gambara 1993).

Autrement dit, les anomalies hémodynamiques glomérulaires liées à l'hyperglycémie, constatées dans le diabète de type I, ne sont sans doute qu'une composante minoritaire dans le déterminisme de l'atteinte rénale chez les diabétiques de type II. Mais il existe des arguments expérimentaux pour suggérer que l'obésité, l'hypercholestérolémie ou d'autres dyslipidémies les anomalies de l'hémostase et l'hypertension artérielle essentielle en soi, peuvent induire de façon indépendante une hypertension intraglomérulaire et conduire à une glomérulosclérose (Marre 1994). Or, ces différents facteurs de risque cardiovasculaire composent ce qui est souvent appelé le syndrome d'insulino-résistance (Reaven 1988). Le diabète non insulino-dépendant (et l'intolérance au

glucose qui le précède) constitue un élément de ce syndrome. Certains épidémiologistes suggèrent la microalbuminurie comme élément supplémentaire dans la description de ce syndrome. En effet, une microalbuminurie peut précéder l'apparition d'un diabète non insulino-dépendant chez les sujets ayant une intolérance au glucose (Mykkanen 1994). La contribution effective de chacun des facteurs de risque cardiovasculaire dans la constitution d'une microalbuminurie d'un diabète de type II reste donc à établir. Les relations exactes de causalité entre ces différents éléments impliqués représentent un sujet de recherche en physiopathologie et en génétique qui, ici encore, pourrait déboucher sur des applications cliniques utiles pour le malade.

## **Données épidémiologiques**

Les sources épidémiologiques sont essentiellement américaines et européennes. Certaines données françaises spécifiques sont disponibles (Cordonnier 1993 et données de l'enquête UREMIDIAB 2 en Annexe 1).

Pour un diabétique insulino-dépendant américain, le risque relatif d'insuffisance rénale terminale est de 33 % et le risque attribuable est de 19 %. Pour un diabétique de type II, le risque relatif est de 7 %, et le risque attribuable de 21 % (American Diabetes Association 1996). Il y a environ dix fois plus de diabétiques de type II que de type I en France comme aux États-Unis.

Les résultats des études de prévalence des différents stades de l'atteinte rénale chez les diabétiques, aussi bien de type I que de type II, menées en France depuis plus d'une dizaine d'années (Marre 1995) sont comparables aux résultats d'études semblables menées dans des pays où le nombre de diabétiques en insuffisance rénale terminale est élevé, tel le Danemark. Y a-t-il réellement une discordance, en France, entre une source de malades identiques et une incidence d'insuffisance rénale terminale pour les diabétiques plus faible? Les données comparatives des enquêtes UREMIDIAB 1 et 2 et des statistiques américaines rapportées dans l'annexe 1, suggèrent que la proportion de diabétiques parmi des sujets en insuffisance rénale terminale croît selon une pente semblable en France et aux États-Unis. La seule interrogation qui persiste concerne la valeur du plateau qui sera atteint dans les deux pays sera-t-elle moindre en France (20-30 % ?) qu'aux États-Unis (30-50 % ?) ? On ne peut pas répondre avec certitude à ce jour. Plusieurs éléments sont à prendre en compte.

Il semble bien que les conditions d'environnement qui prévalent en France, en particulier la consommation régulière de vin rouge, divisent par 2 à 3 le risque cardiovasculaire absolu. Ce *French paradox* (Renaud 1992), acceptable en pathologie cardiovasculaire peut également jouer en pathologie rénale mais, même s'il réduisait par 3 l'incidence attendue, il ne suffirait pas à expliquer les données manquantes.

Cependant, il est intéressant de noter que la prévalence de l'anomalie rénale qu'est la microalbuminurie (et aussi la protéinurie clinique) est identique dans la population générale française à ce qu'elle est dans d'autres populations, danoise et anglo-saxonnes en particulier (Marre 1994; Tichet 1994); les déterminants de la microalbuminurie sont rapportés comme étant également semblables pression artérielle, obésité, hypertriglycémie, tabagisme, consommation excessive d'alcool et de cholestérol, etc.

Une autre explication pourrait être une épidémiologie insuffisante, mais il est peu probable que l'on ne sache pas compter de façon suffisamment précise les diabétiques en épuration extrarénale en France. L'explication la plus vraisemblable est malheureusement que les sujets en question meurent prématurément entre le moment où l'atteinte rénale (en particulier protéinurie) est observable et celui où ils devraient arriver entre les mains des néphrologues. Si l'on veut éviter ce gâchis médical (et ses tragédies personnelles), il faut favoriser une information et une collaboration beaucoup plus en amont entre médecins généralistes, diabétologues, néphrologues et cardiologues.

L'intérêt pronostique identique d'une microalbuminurie dans le diabète de type II et dans la population générale mérite d'être souligné, puisqu'il s'agit du pronostic cardiovasculaire (Marre 1994). L'existence d'une microalbuminurie précède celle d'une protéinurie (Mykkanen 1994). Or, il est connu depuis fort longtemps que cette anomalie de la fonction rénale qu'est une protéinurie indique avant tout un risque de surmortalité cardiovasculaire. Dans l'étude de Framingham, cette valeur pronostique a bien été établie, indépendamment de l'effet des facteurs de risque cardiovasculaire (Kannel 1984). En matière de santé publique, la recommandation faite par les sociétés savantes nationales et internationales (recommandations ALFEDIAM (Bauduceau 1996)); de l'ADA (American Diabetes Association 1993, de l'OMS (*Guidelines for the management of mild hypertension* 1993)) de rechercher systématiquement l'existence d'une microalbuminurie (et pas seulement d'une protéinurie) dans le bilan d'un diabétique de type II ou d'un hypertendu (même non diabétique) est basée sur des observations prospectives indiquant le risque prédictif de ces marqueurs. Intrinsèquement, la valeur de ce marqueur de risque intermédiaire qu'est la microalbuminurie, chez ces sujets, est identique à celle de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Cependant, comme pour l'hypertrophie ventriculaire gauche, il n'y a pas de stratégie thérapeutique validée, basée sur l'identification d'une microalbuminurie chez les diabétiques de type II et dans la population générale (ce n'est d'ailleurs pas plus le cas en ce qui concerne la protéinurie). Pour ces groupes de sujets, transformer la microalbuminurie (et la protéinurie) de marqueur de risque en facteur de risque demande, de façon urgente, des essais thérapeutiques basés sur l'identification de ces marqueurs.

## Histoire naturelle

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique a été décrite par Mogensen en cinq stades (Mogensen 1994).

- 
- Stade 1: hyper-débit sanguin et hyperfiltration glomérulaire, en rapport avec un diabète non contrôlé
  - Stade 2: diabète contrôlé et absence d'anomalies rénales
  - Stade 3: néphropathie diabétique débutante avec une micro-élévation de l'excrétion urinaire d'albumine (microalbuminurie) et élévation proportionnelle et progressive de la pression artérielle
  - Stade 4: protéinurie et début de la dégradation de la filtration glomérulaire
  - Stade 5: néphropathie avancée avec insuffisance rénale installée
- 

Notons que la vitesse de dégradation de la filtration glomérulaire dans la néphropathie diabétique est la plus rapide de toutes celles observées en pathologie rénale. Le sujet ayant une néphropathie établie a une microangiopathie maligne généralisée avec occlusion de la circulation capillaire conduisant à la survenue de nécroses au niveau des membres inférieurs, du myocarde et du cerveau. Il est en général aveugle. Il va donc mourir *prématurément* bien avant qu'il n'atteigne le stade de l'urémie terminale.

Pour les diabétiques non insulino-dépendants, l'évolution peut être semblable des anomalies de débit sanguin rénal et de filtration glomérulaire ont été décrits au moment du diagnostic du diabète non insulino-dépendant et sont réductibles avec la normalisation de la glycémie. Il n'est malheureusement pas rare qu'un diabétique de type II, âgé, insuffisant rénal, ait aussi une rétinopathie diabétique sévère. Néanmoins, le tableau est souvent aspécifique et intriqué avec une hypertension qui a pu préexister au diabète dans la moitié des cas, et avec une obésité et une dyslipidémie.

## Traitement

Les stratégies thérapeutiques recommandées dans la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale chez les diabétiques ont été établies chez les diabétiques insulino-dépendants. Chez les diabétiques de type II, non insulino-dépendants (insulino-traités secondairement ou non), le niveau de preuve démontrant l'efficacité de telle ou telle stratégie de dépistage ou de traitement est actuellement nul. En premier lieu, il n'est toujours pas démontré que la réduction de l'hyperglycémie réduit le risque conféré par le diabète chez les diabétiques de type II. Les recommandations des sociétés savantes sont basées sur ce qui a été démontré, soit dans la population générale, soit dans le diabète de type I.

En conséquence, les éléments qui vont être exposés ont été démontrés et ne s'appliquent avec un certain degré de confiance qu'aux diabétiques de type I.

Il y a deux stratégies d'intervention sur la néphropathie diabétique : interventions sur la glycémie ou interventions non glycémiques, et parmi celles-ci, seule l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) a démontré un certain niveau d'efficacité.

### **Prévention primaire**

Par les études expérimentales, de suivi de cohortes (Pirart 1977), et des essais thérapeutiques randomisés, il est démontré qu'une insulinothérapie intensifiée, à la recherche d'une correction aussi stricte que possible de l'hyperglycémie, permet la prévention primaire des complications rénales du diabète (ainsi que de toutes les complications du diabète).

Dans le DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993), la réduction du risque de développer une microalbuminurie ou une protéinurie a été de 50 à 70 % sur une période de 5 à 10 ans, en réduisant la glycémie moyenne de 2,31 à 1,55 g/l et l'hémoglobine glycosylée de 9,0 à 7,1 %. La seule question encore en suspens réellement utile est de savoir quel niveau d'hyperglycémie on peut tolérer. Une étude récente suggère que le risque de développer une microalbuminurie est quasi nul si l'hémoglobine glycosylée est toujours inférieure à 8,1 % (Krolewski 1995). Cette notion de valeur-seuil explique peut-être qu'il soit plus difficile de démontrer l'efficacité d'une stratégie anti-hyperglycémique chez les diabétiques de type II qui sont en moyenne moins hyperglycémiques que les diabétiques de type I.

### **Prévention secondaire**

En cas de microalbuminurie (accompagnée de chiffres tensionnels dans les limites des valeurs normales - lorsqu'une microalbuminurie s'accompagne d'une hypertension artérielle, ceux-ci indiquent que le rein est victime et non cause de l'hypertension), l'intensification de l'insulinothérapie permet de stabiliser cette excrétion urinaire d'albumine et parfois de la normaliser (Feldt-Rasmussen 1991). Cependant, en cas d'échec, la mise sous IEC permet de réduire le risque de progression vers la néphropathie diabétique établie d'au moins 70 % (Marre 1988; Viberti 1994; Laffel 1995).

Est-il légitime de recommander, maintenant, l'utilisation des IEC dès le stade de microalbuminurie. En théorie, la réponse est négative. Aucun essai thérapeutique n'a utilisé comme critère de jugement principal l'évolution de la filtration glomérulaire.



En pratique, étant donné que l'on sait que le traitement de la néphropathie diabétique est complexe et que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale n'est que très difficilement réversible, cette stratégie thérapeutique est d'ores et déjà recommandée et souvent appliquée dans les milieux spécialisés.

### **Prévention tertiaire (stade de protéinurie)**

Il n'a pas été démontré qu'un excellent équilibre de la glycémie permet de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Par contre, des essais thérapeutiques randomisés contre placebo ou un traitement conventionnel notent que l'utilisation de l'énalapril ou du captopril réduit de 50 % le risque d'évolution vers la mort rénale (Bjork 1992; Lewis 1993).

Le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale chez les diabétiques est difficile étant donné les conditions de survie de ces patients; la transplantation y est envisagée d'autant plus facilement que les sujets sont jeunes. En ce qui concerne une double transplantation (rein - pancréas au lieu de rein seul), les données actuelles ne permettent pas de soutenir que les malades en tirent un avantage.

### **Marqueurs précoces**

C'est dans le diabète que les marqueurs précoces de dysfonctionnement rénal ont établi leur intérêt pronostique le plus tôt. Le plus important est la microalbuminurie l'élévation modérée de l'excrétion urinaire d'albumine est comprise entre 30 et 300 mg/24 h ou 20 à 200 µg/min, ou 20 à 200 mg/l. Les recommandations techniques pour son dépistage abondent (Marre 1994).

Rappelons que la microalbuminurie indique une néphropathie diabétique déjà débutante dans le diabète insulino-dépendant, alors qu'elle indique un risque de mortalité global, et en particulier cardiovasculaire, trois fois plus élevé qu'en son absence chez les diabétiques de type II, où sa valeur pronostique pour l'insuffisance rénale n'est établie que de façon marginale. Les marqueurs tubulaires (bêta-2-microglobuline et NAG urinaire en particulier) ont été testés dans le diabète et n'ont pas de valeur pronostique.

La mesure de la pression artérielle par holter tensionnel, sur 24 heures, est intéressante car elle montre que c'est surtout l'absence de baisse tensionnelle nocturne qui est associée à l'atteinte glomérulaire, mais celle-ci n'est cependant pas spécifique au diabète.

L'hyperfiltration glomérulaire a, chez les diabétiques insulino-dépendants jeunes, une valeur pronostique quant à l'évolution vers la néphropathie diabétique. Pour la dépister, plusieurs techniques de mesure de la clairance de substances radiomarquées sont disponibles. La décroissance plasmatique d'un produit est facile à

utiliser en routine et apporte des informations utiles sur la valeur exacte de la filtration glomérulaire.

L'hémoglobine glycosylée est évidemment un marqueur pronostique, mais non spécifique de l'atteinte rénale.

Les marqueurs génétiques, en particulier le polymorphisme d'insertion / délétion de l'enzyme de conversion sont actuellement l'objet de recherches. Il est possible que le diabète soit leur premier champ d'application clinique.

## **Recherche**

Les stratégies thérapeutiques sont aujourd'hui assez correctement établies dans le diabète de type I. Dans le diabète de type II, tout reste à faire, et en particulier tester l'utilité clinique de stratégies thérapeutiques dérivées de ce qui a été constaté dans le diabète de type I (normalisation de la glycémie, utilisation précoce des IEC).

La nature du lien entre hyperglycémie et hypertension capillaire glomérulaire reste à préciser. Comme ce lien a certainement une composante génétique, il n'est pas étonnant que la première étude publiée ayant trait aux relations entre polymorphisme de l'enzyme de conversion et risque rénal ait été publiée dans la néphropathie du diabétique insulino-dépendant (Marre 1994).

## **Conclusion - Propositions**

En ce qui concerne les diabétiques insulino-dépendants (150 000 personnes en France), les stratégies de dépistage précoce et de traitement ont, pour l'essentiel, été établies aujourd'hui. Il s'agit de veiller à leur application. En particulier, il faut savoir que l'intensification du traitement du diabète ne permettra pas l'extinction de la néphropathie diabétique au Danemark, l'incidence de celle-ci est restée constante au cours des vingt dernières années, alors même que l'insulinothérapie intensifiée est une technique de soins de routine dans ce pays, comme elle l'est en France depuis le même laps de temps (Rossing 1995). Malheureusement, pour des raisons techniques jusqu'à maintenant non surmontées, la normalisation de la glycémie n'est obtenue que dans une minorité de cas chez les diabétiques insulino-dépendants. Il faut donc susciter auprès des diabétologues, des médecins généralistes et des néphrologues, l'intérêt d'un dépistage précoce et d'une surveillance appropriée. Les stratégies de traitement précoce doivent être précisées, validées et diffusées. Cependant, on peut raisonnablement pronostiquer que le nombre de diabétiques insulino-dépendants arrivant au stade d'insuffisance rénale chronique terminale va augmenter chaque année pendant les dix années à venir malgré l'amélioration du traitement, en particulier du traitement précoce des sujets atteints de néphropathie diabétique. Simplement, on peut espérer qu'une prise en charge meilleure permettra de voir arriver

au stade d'épuration extrarénale des sujets en meilleur état général, avec une qualité de vie acceptable. Les stratégies de traitement " héroïques " (transplantation ou non, rein et /ou pancréas) doivent faire l'objet de protocoles prospectifs, randomisés, multicentriques et, éventuellement, multinationaux. Enfin, en ce qui concerne la recherche, elle doit porter avant tout sur la physiopathologie et la thérapeutique en examinant de façon systématique la contribution des différents facteurs de risque au développement d'une glomérulopathie, en particulier les facteurs innés. L'étude de la relation entre les variants génétiques et la fonction rénale ne fait que débiter. Il est envisageable qu'elle soit particulièrement fructueuse dans le diabète insulino-dépendant. L'intérêt de l'étude de tels marqueurs génétiques pour le pronostic individuel est évident.

En ce qui concerne le diabète non insulino-dépendant, on peut pronostiquer aisément que le nombre de diabétiques de type II arrivant en insuffisance rénale terminale va augmenter de façon spectaculaire pour plusieurs raisons. Premièrement, la source des diabétiques non insulino-dépendants va augmenter, puisque celle-ci provient des comportements défavorables et du vieillissement de la population. Les comportements favorisant l'éclosion du diabète non insulino-dépendant sont la sédentarité et la suralimentation. L'incidence du diabète non insulino-dépendant augmente chez les sujets de moins de 30 ans. Il est à noter que le syndrome d'insulino-résistance a une incidence plus forte chez les sujets non-causasiens. Cela est particulièrement important pour établir une politique de prévention et de dépistage précoce en France d'Outre-mer et en région parisienne, en particulier. Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne d'une incidence accrue du diabète et de tous les facteurs de risque vasculaire, et le vieillissement de la population générale ne fait que débiter. Deuxièmement, l'absence de preuve concernant les stratégies thérapeutiques utilisées chez les diabétiques non insulino-dépendants laisse craindre que l'inefficacité médicale qui prévaut favorise une augmentation de l'incidence des complications, dont les complications rénales. En effet, il n'est pas démontré que la réduction de l'hyperglycémie chronique des diabétiques non insulino-dépendants diminue l'excès de mortalité qui caractérise ces sujets - voir les résultats de l'essai UGDP (The University Group Diabetes Program 1970) en attendant ceux, promis en 1998, de l'essai UKPDS. De même, les recommandations des sociétés savantes de diabétologie qui incitent à traiter précocement les facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension, dyslipidémie, obésité) associés au diabète non insulino-dépendant, reposent sur des études d'observation (étude MRFIT, Stamler 1993) et sur les résultats d'essais thérapeutiques (médicaments hypotenseurs et hypocholestérolémiants) dans la population générale, mais pas sur des essais thérapeutiques conçus pour la population particulière des diabétiques de type II.

La physiopathologie de l'atteinte rénale est plurifactorielle dans le diabète non insulino-dépendant et rejoint les questions posées à ce

sujet à propos des néphropathies vasculaires en général. Une recherche physiopathologique orientée par les découvertes récentes sur la génétique des facteurs de risque cardiovasculaire est à promouvoir et trouvera probablement ses premières applications dans le diabète non insulino-dépendant.

L'incidence des nouveaux cas de diabète non insulino-dépendant arrivant en insuffisance rénale terminale ne va certainement pas diminuer avant longtemps. On ne peut conceptualiser de recherche thérapeutique dans ce domaine que si l'on prend en compte le risque cardiovasculaire majeur qui caractérise ces sujets. A cet égard, la valeur pronostique d'une microalbuminurie, marqueur de dysfonctionnement rénal, pour le risque cardiovasculaire, est illustratif.

Dès maintenant, des stratégies thérapeutiques nouvelles (un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II pour qui, quand, comment?) doivent être validées par des essais thérapeutiques (Marre 1995). La vérification de l'efficacité d'une stratégie de traitement est une étape préalable indispensable à toute considération médico-économique éventuellement rentable.

Pour tous les aspects qui ont été évoqués dans ce chapitre (identification des marqueurs de risque, épidémiologie, physiopathologie, stratégies thérapeutiques et voies de recherche), il paraît impossible de dissocier risque rénal et risque cardiovasculaire. Cette réflexion est applicable à l'ensemble de la population, et pas seulement aux diabétiques.

## RÉFÉRENCES

- Amerian DiaLetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular diseases in diabetes. *Diabètes Care* 1993 16 (Suppl. 2): 72-78.
- American Diabetes Association. *Diabetes* 1996 - Vital Statistics.
- BAUDUCEAU B CHATELLIER CJ, CORDONNIER D *et al.* Hypertension artérielle et diabète. *Diabète et Métabolisme* 1996 22 64-76.
- BJÖRK S, MULE H, JOHNSEN SA M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992 304: 339-343.
- CORDONNIER D ZMIROU D BENHAMOU PY *et al.* Epidemiology development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993 36: 1109-1112.
- FELDT-RASMUSSEN B MATHIESEN ER JENSEN T *et al.* Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991 34: 164-170.
- GAMBARA V MECCA G REMUZZI G *et al.* Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993 3: 1458-1466.

Guidelines for the Management of Mild Hypertension. Memorandum from a World Health Organisation/international Society of Hypertension Meeting. *Hypertension* 1993 22: 392-403.

JACOBS C SELWOOD NH. Renal replacement therapy for end-stage renal failure in France: current status and evolutive trends over the last decade. *Am J Kidney Dis* 1995 25: 188-195.

KANNEL WB STAMPFER MJ CASTELLI WP et al. The pronostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 1984 102: 1347-1352.

KROLEWSKI AJ WARRAM JH RAND LI KAHN CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl Med* 1987 317 1390-1398.

KROLEWSKI AS LAFFEL LM KROLEWSKI M et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 332: 1251-1255.

LAFFEL LBM Mc GILL JB GANS DJ (on behalf of the North American Microalbuminuria Study Group) The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995 99: 497-504.

LEWIS EJ HUNSIKER LG BAIN RP et al. (for the Collaborative Study Group). The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 329: 1456-1462.

MARRE M BERNADET P GALLOIS Y et al. Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism plasma levels and diabetic retinal and renal complication. *Diabètes* 1994 43: 384-388.

MARRE M BERRUT G. Physiopathologie de l'hypertension artérielle des diabétiques. *Médecine Thérapeutique* 1996 2 87-92.

MARRE M BOUHANICK B BERRUT G. Microalbuminuria. *Nephrol Hypertens* 1994 3: 558-563.

MARRE M CHATELLIER G LEBLANC H et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1988 297: 1092-1095.

MARRE M GIRAULT A VASMANT D (au nom du Comité Scientifique du groupe DIAB-HYCAR). Prevalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 français suivis par leur médecin généraliste. *Diabète et Métabolisme* 1995 21: 34-40.

MARRE M, PASSA PH. Prevalence of microalbuminuria in the diabetic clinic. In C.E.Mogensen (ed.): *The kidney and hypertension in Diabetes mellitus*. Boston, Martinus Nijhoff Publ., 1988, pp. 51-58.

MOGENSEN CE. Definition of diabetic renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus based on renal function tests. In Mogensen C.E. (ed.): *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 1994, pp.1 -14.

MYKKANEN L, HAFFNER SM, KUUSISTO J et al. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabètes* 1994 43: 552-557.

PIRART J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4 400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabete Metab* 1977 3: 97-107. *Diabete Metab* 1977 3: 173-182. *Diabete Metab* 1977 3: 245-256.

REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 37: 1595-1607.

RENAUD S, DELORGERIL M. Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992 339: 1523-1526.

ROSSING P, ROSSING K, JAGOBSEN *et al.* Punched incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabètes* 1995 44: 739-743.

STAMLER J, VACCARO O, NEATRON JD *et al.* For the Multiple Risk Factor Intervention Trial research group: diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993 16: 434-444.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 329: 977-986.

The University Group Diabetes Program: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970 19 (Suppl. 2): 785-830.

TICHET J, VOL S, HALLAB M, CACES E *et al.* Epidemiology of microalbuminuria in a French population. *J Diabetes Compl* 1994 8: 174-175.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly

allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995 310: 83-90.

VIBERTI GC, MOGENSEN CE, GROOP LC *et al.* (for the European Microalbuminuria Study Group). Effect of Captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994 271: 275-279.

## Glossaire

Diabète insulino-dépendant ou diabète de type I: diabète sucré dû à une carence absolue en insuline évoluant spontanément vers l'amaigrissement, l'émission excessive d'urines, le soif, la cétose et la mort en l'absence de traitement par insuline exogène. Autrefois qualifié de maigre et de juvénile parce que les sujets atteints sont, en majorité, jeunes et exempts d'obésité avant l'amaigrissement dû au diabète. Il rend compte de 15 % des cas de diabète environ en France.

Diabète non insulino-dépendant ou diabète de type II: diabète sucré dû à une résistance à l'action et/ou à une carence relative en insuline, il est en général asymptomatique. Il peut être traité par insuline exogène

si l'hyperglycémie n'est pas contrôlée par un régime alimentaire et une chimiothérapie appropriés. Autrefois qualifié de gras et de la maturité parce la majorité (environ 80 %) des sujets qui en sont atteints est obèse et que l'âge de découverte est en majorité supérieur à 40 ans. Il est souvent associé à une hypertension artérielle et /ou une hyperlipidémie. Il rend compte de plus de 80 % des cas de diabète en France.

Étude MFRIT: étude effectuée sur quelques dizaines de milliers d'hommes américains ayant testé une intervention sur tous les facteurs de risque cardiovasculaire. En 1993, Stamler et coll. ont rapporté l'incidence de la mortalité cardiovasculaire chez des diabétiques (principalement de type II) de la cohorte. Le risque absolu cardiovasculaire attribuable à la pression artérielle, au cholestérol, au tabagisme est 2 à 3 fois plus fort chez les diabétiques que chez les non diabétiques.

Étude UGDP (University Group Diabetes Program) à la fin des années 1960, aux États-Unis, un essai thérapeutique a été effectué chez des diabétiques non insulino-dépendants nouvellement diagnostiqués dans des cliniques universitaires. Cet essai comparait 5 stratégies régime + placebo, régime + sulfamide hypoglycémiant (tolbutamide), régime + biguanide (phenformine), régime + insuline à dose fixe et régime + insuline à dose variable. L'incidence des complications du diabète et de la mortalité cardiovasculaire et globale n'a pas été différente entre les groupes régime + placebo et les groupes traités par insuline, mais les sujets sous insuline avaient pris plus de poids. Bien que le contrôle de la glycémie ait été meilleur sous insuline à dose variable que sous insuline à dose fixe, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sous insuline. L'essai a été interrompu pour les groupes sulfamide et biguanide à cause d'un excès de mortalité cardiovasculaire dans le groupe sulfamide et globale dans le groupe biguanide par rapport au groupe placebo (*Diabetes* 1970).

Étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) étude actuellement en cours au Royaume Uni, dont le protocole est assez proche de celui de l'UGDP. Cette étude a débuté en 1977, avec plusieurs vagues successives de recrutement, et on ne connaît de résultats que pour des critères de jugement intermédiaires (glycémie, poids) à 6 ans. Les résultats sur les critères de jugement cliniques devraient être révélés en 1998.

Microangiopathie diabétique: atteinte des petits vaisseaux due au diabète. Sa sévérité est proportionnelle à la durée du diabète et à la qualité de son contrôle. Les trois principaux organes cibles de la microangiopathie diabétique sont la rétine, les nerfs et les glomérules.

## Annexe 1

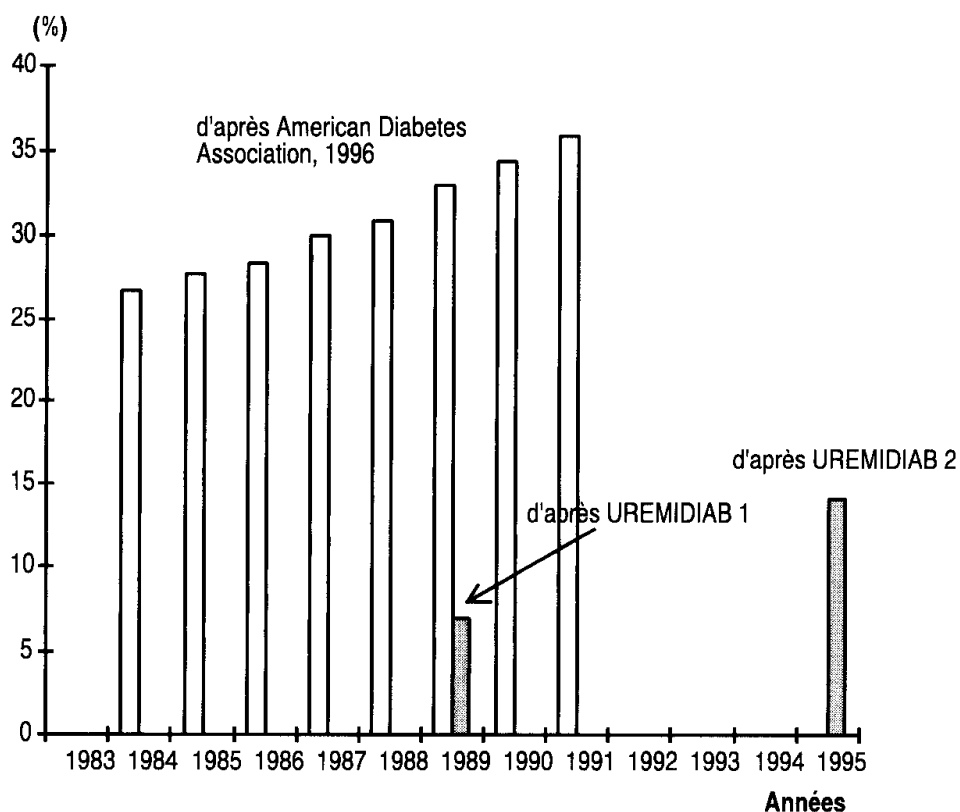
### Résultats préliminaires de l'enquête UREMIDIAB 2 (communication personnelle de Daniel Cordonnier)

A partir de 243 centres d'épuration extrarénale contactés, 15 101 patients ont été déclarés par 167 centres. Parmi ces patients, 2 113 étaient diabétiques (13,99 %). Cette prévalence était différente en France métropolitaine 12,95 % et aux DOM-TOM: 25,69 %.

En France métropolitaine, il existe, grosso modo, un gradient nord-est (forte prévalence) vers sud-ouest (faible prévalence), avec deux exceptions notables la Corse où la prévalence est voisine de 25 %, et la Bretagne où la prévalence est de 6 % environ.

Sur 4 428 nouveaux cas en 1995, 771 étaient diabétiques incidence annuelle 17,41 %.

Selon l'enquête UREMIDIAB I menée en 1989, la prévalence des cas de sujets diabétiques parmi les sujets en épuration extrarénale était de 6,9 %.



**Figure 5-1 Comparaison des résultats notifiés aux USA et de ceux mentionnés au cours des enquêtes UREMIDIAB 1 et 2. Il apparaît**



que les pentes de progression ne sont pas différentes, même si elles sont décalées dans le temps. D'après American Diabetes Association, *Diabetes Vital Statistics, 1996*.

## 6

### **Néphropathie et rétinopathie diabétiques**

ALAIN GAUDRIC:

S'il est clair qu'il existe une relation entre la rétinopathie diabétique et l'insuffisance rénale chronique comme complications tardives du diabète (Klein 1996), il y a peu de renseignements quant à l'éventuelle valeur prédictive d'une rétinopathie sur la survenue d'une néphropathie. En outre, les critères retenus, quant aux stades de la rétinopathie diabétique ou de la néphropathie, diffèrent d'une publication à l'autre.

#### **Diabète de type I**

Dans la population de diabétiques de type 1, la prévalence de la rétinopathie diabétique va de 50 % à 95 % selon l'ancienneté moyenne du diabète tandis que la protéinurie est présente dans seulement 20 à 50 % des cas (Jerneld 1987; Billault 1991; Hauner 1995).

Chez ces mêmes patients, 60 à 90 % de ceux qui ont une protéinurie ont une rétinopathie diabétique, tandis que 20 à 40 % seulement de ceux qui ont une rétinopathie diabétique ont une protéinurie (Kofoed-Enevoldsen 1987; Jerneld 1987; Billault 1991). La survenue ou l'aggravation de la rétinopathie diabétique précède en général l'apparition de la protéinurie (Kofoed-Enevoldsen 1987).

Dans cette population, on peut admettre

- que la rétinopathie précède la néphropathie;
- que les rétinopathies proliférantes sont plus à risque de néphropathie que les rétinopathies non proliférantes;

- qu'environ un tiers des rétinopathies, même proliférantes, n'ont pas et peut-être n'auront pas de néphropathie alors que presque toutes les néphropathies diabétiques ont une rétinopathie diabétique plus ou moins grave (Agardh 1987; Cruickshanks 1993).

Le rôle prédictif, aggravant pour la rétinopathie, de la micro et de la macroalbuminurie a été mis en évidence (Cruickshanks 1993; Klein 1993). En sens inverse, il est bien connu que ce sont les patients qui présentent une rétinopathie diabétique proliférante qui sont principalement à risque de développer une néphropathie diabétique mais l'examen du fond d'œil ne permet pas de prévoir la gravité de cette néphropathie, ni quels patients seront épargnés par la néphropathie.

## **Diabète de type II**

A propos des diabétiques de type II, il existe moins de publications. Dans une étude sur cette population (Eggertsen 1993), 42 % des patients ont une rétinopathie diabétique de degré variable et la prévalence de la micro-albuminurie est de 34 %.

Dans une autre étude avec un suivi de plus de 5 ans (Writa 1995), la prévalence de la néphropathie clinique est de 7 % et celle de la rétinopathie diabétique est de 31 %.

La Wisconsin Epidemiologic Study (Klein 1984) incluant 1 370 diabétiques diagnostiqués dès l'âge de 30 ans, montre une prévalence de rétinopathie diabétique variant de 28 à 77 % selon que le diabète a duré depuis l'âge de 5 ou de 15 ans. La sévérité de cette rétinopathie est rapportée au taux d'hémoglobine glycosylée, à l'élévation de la pression systolique et à la présence d'une protéinurie.

## **Propositions**

Dans le diabète de type II, comme dans le diabète de type I, la rétinopathie et la néphropathie diabétiques sont associées. Certains points ne sont cependant pas résolus les diabétiques de type II peuvent, en effet, présenter d'autres causes de néphropathie que le diabète.

Chez les diabétiques de type II (Grenfell 1988), l'étiologie diabétique d'une néphropathie pourrait être établie cliniquement

devant l'association d'une protéinurie et d'une rétinopathie diabétiques. Cette hypothèse se trouve confirmée par une étude de biopsie rénale chez les diabétiques de type II avec protéinurie (Parving 1992).

Notons que d'autres études (Biesenbach 1994) trouvent constamment une rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type II entrant en dialyse.

Avant ce stade et en l'absence de rétinopathie diabétique, l'insuffisance rénale pourrait être due à une autre cause que le diabète dans la moitié 98 des cas (Parving 1982), justifiant la biopsie rénale.

Bien que l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique et de la macro-albuminurie soient liées au taux de l'hémoglobine glycosylée (Klein 1996), d'autres facteurs sont à rechercher pour expliquer la différence d'incidence entre ces deux types de complications du diabète.

## RÉFÉRENCES

AGARDH E, TALLROTH G, BAUER B *et al.* Retinopathy and nephropathy in insulin-dependent diabetics: an inconsistent relationship? 1987 4: 248-250.

BIESENHAGH G, ZAZGORNIK J. High mortality and poor quality of life during predialysis period in type II diabetic patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail* 1994 16: 263-272.

BILLAULT BM, PASSA PL. Factors associated with diabetic microangiopathy: a study of 157 type I (insulin-dependent) diabetic patients. *J Diabet Complications* 1991 5: 238-243.

CRUICKSHANKS KJ, RITTER LL, KLEIN R *et al.* The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993 100: 862-867.

EGGERTSEN R, KALM H, BLOHME G. The value of screening for retinopathy and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes in primary health care. *Scan J Prim Health Care* 1993 11: 135-140.

GRENFELL A, BEWICK M, PARSONS V *et al.* Non-insulin-dependent diabetes and renal replacement therapy. *Diabet Med* 1988 5: 172-176.

HAUNER H, SCHUBERT J, PFEIFFER EF. Prevalence of secondary complications in patients with type I diabetes mellitus.

Results of a retrospective analysis of 549 type I diabetic patients of the Ulm University Clinic. *Med Klin Ger* 1990 85: 690-695.

JERNELD B, ALGVERE P. Proteinuria and blood glucose levels in a population with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1987 104 283-289.

KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE *et al.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984 102: 527-532.

KLEIN R, KLEIN BE, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996 124: 90-96.

KLEIN R, MOSS SE, KLEIN BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993 100 1140-1146.

KOFOED-ENEVOLDSEN A, JENSEN T, BORCH-JOHNSSEN K *et al.* Incidence of retinopathy in type I (insulin-dépendent) diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabet Complications* 1987 1 96-99.

PARVING HH, GALL MA, SKOTT P *et al.* Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992 41: 758-762.

PARVING HH, OXENINOLL B, SVENDSEN PA *et al.* Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982 100 550-555.

WIRTA OR, PASTERNAK AL, OKSA HH *et al.* Occurrence of late specific complications in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Diabet complications* 1995 9: 177-185.

## 7

# Néphropathies héréditaires

MICHELLE LÉVY, MARIE-CLAIRE GUBLER

Les progrès de la génétique moléculaire au cours des dernières années ont permis de jeter un nouveau regard sur ces néphropathies qui, selon leur mode héréditaire, comprennent des mutations autosomiques dominantes, autosomiques récessives ou liées au chromosome X. D'une manière paradoxale, certaines de ces néphropathies demeurent mal connues des praticiens, leur fréquence mal nu non estimée, alors que des progrès considérables dans l'identification des gènes impliqués ont été réalisés.

Les tableaux 7-1 et 7-2 présentent les résultats des différentes études épidémiologiques permettant une appréciation de leur prévalence (qu'il s'agisse de prévalence à la naissance ou non). Devant le petit nombre d'études conduites en France, on peut se demander si les ordres de grandeur de fréquences sont comparables à ceux des autres pays et si ces données sont suffisantes pour planifier la politique de santé dans le domaine de ces maladies. Enfin, le tableau 7-3 rappelle les néphropathies pour lesquelles la prévalence a été estimée sans étude épidémiologique.

**Tableau 7-1 Etudes épidémiologiques permettant une estimation du risque d'être malade et de la prévalence à la naissance**

Néphropathie	Mode héréditaire	Risque d'être malade et prévalence à la naissance (pays de l'étude et auteurs)
Polykystose rénale dominante autosomique	AD	1 (Danemark, Dalgaard 1957)
Syndrome d'Alport	XD et AR	0,2 (Finlande, Pajari 1996)**

Cystinose	AR	0,03 (France sauf Bretagne)** 0,4 (Bretagne, Bois 1976)** 0,09 (Danemark, Ebbes 1976)** 0,06 (Allemagne, Ma 1985)**
Syndrome néphrotique de type finlandais	AR	1,2 Finlande, Huttunen 1976)*

A: autosomique; l'X; D: récessif  
\* estimation du risque d'être malade depuis l'âge de 15 ans pour 1000 personnes  
\*\* estimation de la prévalence à la naissance pour 10 000 naissances vivantes

**Tableau 7-2 Etudes épidémiologiques permettant une estimation de la prévalence**

Néphropathie	Mode Héritaire	Prévalence pour 100 000 personnes (pays de l'étude et auteurs)
Polykystose rénale dominante autosomique	AD	41*(Angleterre, Davies 1991) 90*(France, Simon 1996)
Sclérose tubéreuse Bourneville	AD	3,7 (Ecosse, Sampson 1989) 6,9 (Etats-Unis, Shepherd 1991) 2,9 (Angleterre, Osborne 1991) 7,8 (Suède, Ahlsen 1994)
Maladie de von Hippel-Lindau	AD	1,9* (Angleterre, Maher 1991) 2,6 (Allemagne, Neumann 1991) 1,2*(Angleterre, Maddock 1991)
Syndrome de Bardet-Bled	AR	1,5 (Koweït, Farag 1988) 5,9 (Canada, Green 1989)
Hyperoxalurie	AD	0,1 (France, Cochat 1995) 0,2 (Suisse, Kopp 1995)

A: autosomique; X: à l'X; D: dominant, R: récessif

\* prévalence des hétérozygotes, c'est-à-dire des sujets porteurs de l'anomalie génétique qu'ils soient ou non symptomatiques

**Tableau 7-3 Estimations de prévalence ne reposant pas sur une étude épidémiologique**

<b>néphropathie</b>	<b>Mode Héréditaire</b>	<b>prévalence</b>
Néphronophytose	AR	Aucune estimation
Polykystose rénale nécessaire autosomique	AR	0,25 pour 10 000 naissances* (Zerres 1984)
Syndrome d'Alport	XD et AR	20 pour 100 000 personnes** (Etats-Unis, Atkin 1988)
Maladie de Fabry	XR	2,5 pour 100 000 personnes** (Desrick 1995)
Ostéo-onychodysplasie	AD	0,5 à 2,2 pour 100 000 personnes (Renwick 1965)*

\*Estimation reposant sur les données de la littérature: \*\* estimation reposant sur l'expérience personnelle

La fréquence de ces néphropathies dans les registres de patients en insuffisance rénale chronique terminale est autour de 10 %. Les patients ayant une polykystose rénale autosomique dominante en constituent la majorité. Les autres néphropathies sont rares, les plus fréquentes étant le syndrome d'Alport et la néphronophytose. Le plus souvent, l'insuffisance rénale chronique terminale survient à l'âge adulte. Mais, pour une série de néphropathies, la survenue de l'insuffisance rénale dans l'enfance implique la mise sur programme de dialyse-transplantation avant ou autour de l'âge de 10 ans.

Actuellement, ni le dépistage précoce, ni la prise en charge en service spécialisé ne permettent d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale. Mais pour certaines néphropathies (en particulier, parmi celles qui entraînent une insuffisance rénale terminale chez l'enfant), ils peuvent la retarder.



La mise en évidence des mutations délétères sur le plan moléculaire a montré que la plupart de ces maladies étaient complexes, cette complexité étant liée à l'hétérogénéité phénotypique (une même maladie pouvant se présenter sous des formes cliniques variées) et à l'hétérogénéité génétique intra-locus (une maladie pouvant être due à des mutations différentes d'un même gène) ou inter-locus (une maladie pouvant être due à des gènes mutés non alléliques, occupant des locus différents). Pour toutes ces pathologies, la compréhension des mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques est essentielle. On invoque actuellement trois groupes de phénomènes pouvant intervenir dans l'expression phénotypique d'une mutation : le type de la mutation, les gènes modificateurs (des gènes dont le polymorphisme joue sur l'expressivité d'une mutation d'un autre gène) et des phénomènes d'environnement (modification du régime alimentaire ou instauration d'un traitement médicamenteux, par exemple).

La prévention, reposant sur une surveillance médicale et sur des stratégies thérapeutiques visant à empêcher ou freiner le développement d'un processus pathologique, peut prendre des formes diverses. Elle demande, habituellement, des mesures au niveau de l'environnement. Lorsqu'il s'agit de maladies héréditaires, il faut envisager une approche et une réflexion éthique différentes. Des mesures préventives pourront s'appliquer à des individus, ou à des familles, que leurs caractéristiques génétiques désignent comme particulièrement susceptibles de développer une maladie ou de la transmettre à leur descendance. Ces examens, permettant d'identifier des sujets atteints avant même l'apparition des premiers symptômes, diffèrent des analyses biologiques habituelles, car ils fournissent des données qui, dépassant l'individu testé, concernent l'ensemble de sa famille et sa future descendance (Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé 1996). Il faudra, par conséquent, pour chaque néphropathie, s'interroger sur la pertinence de cette approche.

Le concept actuellement admis de thérapie génique est celui d'un apport d'un gène fonctionnel dans des cellules dont les gènes homologues ne sont pas fonctionnels. Compte tenu des considérables difficultés rencontrées, les perspectives de traitement par thérapie génique de l'immense majorité des maladies génétiques restent extrêmement lointaines (Kahn 1995). De plus, si les stratégies de thérapie génique sont applicables sur le plan théorique aux maladies récessives, elle ne le sont pas à toutes les maladies

dominantes. Actuellement, c'est la recherche de thérapeutiques alternatives qui paraît s'imposer. Le chemin du gène à la protéine, et celui de la protéine à la physiologie de la cellule, puis à celle de l'organe se révélant complexe, c'est par une interaction entre la génétique et les sciences médicales et biologiques (physiologie, pharmacologie...) que d'éventuels traitements spécifiques visant à prévenir l'insuffisance rénale pourraient être développés.

## **Néphropathies monogéniques responsables d'une insuffisance rénale chronique terminale à l'âge adulte**

Cette première partie s'intéresse essentiellement aux néphropathies les plus fréquentes, la polykystose rénale autosomique dominante et le syndrome d'Alport.

La distinction en deux groupes de néphropathies selon l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale est évidemment arbitraire; il y a, par exemple, des cas de polykystose rénale autosomique dominante évoluant à l'âge pédiatrique vers l'insuffisance rénale terminale et, inversement, des cas d'oxalose évoluant tardivement vers l'insuffisance rénale.

### **Polykystose rénale autosomique dominante (PKD)**

C'est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes, environ 5 millions de personnes dans le monde seraient porteurs de l'anomalie génétique. La maladie est caractérisée par la présence de multiples kystes rénaux bilatéraux qui compromettent progressivement le fonctionnement du rein. Les manifestations cliniques surviennent généralement chez l'adulte jeune.

Le mode de transmission est autosomique dominant. Deux gènes principaux, PKD1 ou PKD2, sont impliqués dans la pathologie par le biais de leurs mutations morbides (Harris 1996). Dans la population européenne, 85 % des cas sont dus au gène PKD1. La plupart des cas restants sont dus à PKD2. Il existe au moins un troisième gène impliqué.

Le gène PKD1 sur le chromosome 16 (Harris 1996) et le gène PKD2 sur le chromosome 4 (Mochizuki 1996) ont été identifiés. L'analyse de la structure du produit du gène PKD1, ou polycystine-1, suggère que cette protéine joue un rôle dans les interactions cellule-cellule et /ou cellule-matrice extracellulaire. La polycystine s'exprime dans les cellules épithéliales tubulaires de l'anse de Henlé et du tube distal dans

le rein adulte ainsi que dans le rein fœtal (bourgeon urétéral et cellules tubulaires). Quant au produit du gène PKD2, ou polycystine-2, il a une homologie avec un canal calcique (Ong 1997). La possibilité d'une action conjointe des deux polycystines est soulevée.

De façon singulière, les kystes touchent moins de 1 % des néphrons et se développent de façon focale à partir d'un segment tubulaire. La démonstration d'une perte d'hétérozygotie au sein des cellules d'un kyste a fait suggérer qu'il existait un second événement aléatoire, une mutation somatique, ne survenant que dans quelques cellules épithéliales tubulaires (Qiang 1996). Ces résultats, s'ils étaient confirmés, permettraient d'expliquer pourquoi seul un petit pourcentage de néphrons serait touché.

## EPIDÉMIOLOGIE

La fréquence estimée à 1/1 000 par Dalgaard en 1957 correspond en fait à une estimation du risque d'être malade. Cette estimation demeure la valeur de référence (Tableau 7-1 ). Les quelques études épidémiologiques effectuées ultérieurement diffèrent, non seulement par les populations étudiées, mais également par les sources de recensement des patients et le calcul de l'indice de morbidité (Iglesias 1983; Davies 1991; Simon 1996). L'étude recensant les patients des Côtes d'Armor (France) et prenant en compte, non seulement les patients, mais aussi leurs apparentés non-symptomatiques, a permis d'estimer la prévalence des hétérozygotes à 90 pour 100 000 personnes (Simon 1996) (Tableau 7-2). En extrapolant ces résultats, on arrive à 50 000 personnes environ porteurs de l'anomalie génétique en France. La PKD est la plus fréquente des néphropathies héréditaires conduisant à l'insuffisance rénale chronique terminale chez l'adulte. Elle est responsable de 8 % des causes d'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance ou une transplantation rénale dans le monde (D'Amico 1995) ou en France (Registre national des insuffisants rénaux chroniques, 1992). L'incidence (patients PKD arrivant en insuffisance rénale terminale) en France, relativement stable au cours du temps, est d'environ 5 par million d'habitants) (Tableau 7-4). Comme le montre le tableau 7-5, le pourcentage de patients pris en traitement de suppléance s'élève en fonction de l'âge et redescend après 65 ans.

Tableau 7-4 La PKD en France

	Année 1980	Année 1985	Année 1992
--	------------	------------	------------

Nombre total de patients pris en dialyse	13 303	17 964	21 484
% de patients PKD pris en dialyse	8,1	8,8	9,5
Nombre total de nouveaux patients pris en dialyse	2 196	2 505	3 450
% de nouveaux patients PKD pris en dialyse	8,2	7,1	7,3
Incidence de l'insuffisance rénale terminale (x 4			5

Tableau 7-5 Distribution de l'âge de prise en dialyse en Europe (années 1985-1987) (Wing 1992)

	Age au début du traitement de suppléance				
	Avant 15 ans	15-34 ans	35-54 ans	55-64 ans	>65 ans
Nombre total de nouveaux patients	1 429	10 767	22 058	16 447	15 365
% de patients PKD	0,5	1,1	9,6	7,9	3,8

## PROGRESSION VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE

La maladie rénale commence exceptionnellement dans l'enfance. Elle est détectée soit avant l'apparition de complications (douleurs, hématuries, calculs, hypertension artérielle), soit par la découverte de kystes rénaux sur une échographie rénale faite chez un sujet à risque, habituellement vers l'âge de 18-20 ans. La sensibilité de l'échographie comme mode de détection varie avec l'âge. Chez un sujet dont la probabilité d'avoir hérité du gène PKD1 est de 50 %, la sensibilité de l'examen est au moins de 80 % entre 20 et 30 ans et de 100 % au-delà (Parfrey 1990).

Les patients conservent généralement une fonction rénale normale jusqu'à l'âge de 40-50 ans (Churchill 1981; Parfrey 1990). Une fois l'insuffisance rénale installée, la progression vers l'insuffisance rénale terminale se fait habituellement en moins de 10 ans (Franz 1983). Le rythme de décroissance du débit de filtration glomérulaire est de 5,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> par an (Choukroun 1995; Modification of Diet in Renal Disease Study Group, MDRD, 1995). L'âge moyen de l'insuffisance rénale chronique terminale varie peu selon les séries. On estime que 60 % des patients environ sont en insuffisance rénale terminale entre 50 et 60 ans. Dans la série de Choukroun (1995), l'âge moyen était de 52,7 ± 0,9 ans. Si l'on compare ces données avec celles des décennies précédentes, on ne note qu'une faible variation de l'âge de survenue de l'insuffisance rénale terminale, ce qui fait penser que l'amélioration des traitements anti-infectieux et des traitements antihypertenseurs ne s'est accompagnée que d'un allongement très modeste de la durée de survie rénale.

Les études rapportées dans le tableau 7-6 permettent de souligner le fait qu'un grand nombre de patients n'évoluent pas vers l'insuffisance rénale terminale.

La date d'apparition de l'insuffisance rénale et sa vitesse de progression varient entre patients appartenant à des familles différentes et entre apparentés d'une même famille. Cette hétérogénéité fait suggérer que des facteurs liés à l'environnement et /ou des facteurs génétiques (autres que le défaut du gène PKD lui-même) (Feingold 1995) pourraient contribuer à la progression de la maladie rénale.

Tableau 7-6 Espérance de vie sans dialyse ou transplantation dans différentes

	Churchill 1981	Simon 1989	Parfrey 1990	Gabow 1992
Nombre de patients	140	889	166	580
% de patients sans traite de suppléance				
- à 50 ans	77	78	70	71
- à 58 ans	57	58	62	53
- à 73 ans	52	28	18	23

#### INDICATEURS DE PROGRESSION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Le gène PKD1 et le sexe masculin sont des indicateurs de progression. Les kystes se développent plus tôt et plus rapidement, l'insuffisance rénale progresse plus rapidement, l'âge moyen lors de l'observation de l'insuffisance rénale terminale est plus précoce dans la forme PKD1 que dans la forme PKD2 (Tableau 7-7).

Tableau 7-7 Caractéristiques comparées de la date de l'insuffisance rénale terminale entre les formes PKD1 et PKD2

Auteurs	Age à l'insuffisance rénale terminale ou au décès (moyenne en années)	
	PKD1	PKD2

Parfrey 1990	56,7	69,4
Ravine 1992	56,0	71,5
Gabow 1992	59,0	70,0

La progression est plus rapide et l'altération de la fonction rénale se manifeste plus précocement chez l'homme que chez la femme. Dans la série de Choukroun et coll. (1995), l'âge moyen à la prise en dialyse était de  $55,1 \pm 1,2$  chez les femmes vs  $50,6 \pm 1,2$  ans chez les hommes. Le déclin moyen de la filtration glomérulaire était de  $6,4 \pm 0,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> par an chez les hommes vs  $5,0 \pm 0,2$  chez les femmes. D'autres variables ont été diversement associées avec la progression. Ce sont

- le jeune âge au diagnostic, une hypertension artérielle, l'augmentation du volume ventriculaire gauche, des kystes hépatiques, un nombre de grossesses supérieur ou égal à 3, des infections urinaires chez l'homme,

107

une hématurie macroscopique, un volume rénal moyen augmenté pour Gabow et coll. (1992);

- Le jeune âge à l'entrée dans l'étude, un taux élevé de créatinine sérique (indépendamment de la filtration glomérulaire), une protéinurie élevée, une tension artérielle moyenne élevée, un taux élevé de cholestérol-HDL dans l'étude MDRD (1995);
- le jeune âge au début de l'insuffisance rénale et le niveau de la pression artérielle pour Choukroun et coll. (1995); dans cette série, ni la présence de kystes hépatiques, ni le niveau de protéinurie ne sont des indicateurs de progression;
- une histoire familiale d'hypertension artérielle pour Zeier et coll. (1991);
- l'origine ethnique les patients noirs américains étant en insuffisance rénale 10 ans avant les patients blancs et les porteurs du trait drépanocytaire ayant un début encore plus précoce pour Yium et coll. (1994);
- quant au sexe du parent transmetteur, il ne paraît pas affecter la progression de l'insuffisance rénale.

## FACTEURS DE PROGRESSION POTENTIELLEMENT ACCESSIBLES À UNE INTERVENTION DIÉTÉTIQUE OU THÉRAPEUTIQUE

Compte tenu des travaux ayant montré la possibilité de ralentir la progression de l'insuffisance rénale par une modulation de la pression artérielle et de l'apport protidique quotidien dans diverses néphropathies, il était légitime de chercher si une action diététique ou thérapeutique était susceptible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez des patients atteints de PKD.

Plusieurs études n'ont concerné que de petits nombres de patients, sans randomisation et sans mesure précise de la fonction rénale. L'étude rétrospective de Choukroun et coll. (1995) a concerné 157 patients européens caucasoïdes suivis dans le service de néphrologie de l'hôpital Necker (Paris), soit 109 patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale, et 48 patients ayant une créatinine de 50 à 60 mVmin/1,73 m<sup>2</sup> suivis pendant 4 ans et n'ayant pas évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Tous ces patients avaient reçu le conseil de réduire leur ration protidique et recevaient un traitement antihypertenseur si nécessaire. Au terme de l'étude, les auteurs ont conclu que la restriction protidique n'avait entraîné aucune amélioration et que le contrôle de l'hypertension artérielle avait une influence favorable, quoique modeste, sur la vitesse de progression de l'altération de la fonction rénale.

L'étude MDRD (1995) est une étude prospective, randomisée, portant sur 200 patients atteints de PKD provenant de nombreux départements de néphrologie des Etats-Unis, pendant un suivi de 2,2 années en moyenne.

Cette étude faisait partie d'un projet concernant 1 585 patients atteints de différentes maladies rénales chroniques. Le protocole était le suivant. Les 200 patients étaient dans un premier temps répartis dans 2 groupes selon leur niveau de filtration glomérulaire mesurée par la clairance de l'iothalamate. Ils étaient dans un second temps répartis au hasard entre différents groupes de restriction protidique (usuelle, basse et très basse) et de traitement antihypertenseur (permettant d'obtenir une pression artérielle moyenne usuelle ou basse). La restriction protidique était associée à une restriction phosphorée. Les patients recevant une restriction protidique très basse étaient supplémentés en cétoanalogues. Cette étude a montré que la vitesse de progression de l'insuffisance rénale était deux fois plus rapide chez les patients PKD

que chez les patients atteints d'autres néphropathies (5,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs. 3,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les patients PKD ayant une insuffisance rénale modérée (filtration glomérulaire entre 25 et 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ni la restriction protidique (inférieure à 1,3 g/kg/j) associée à la restriction phosphorée (inférieure à 1620 mg/kg/j), ni l'abaissement de la tension artérielle n'ont significativement réduit la vitesse de progression de la fonction rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale plus sévère (filtration glomérulaire entre 13 et 24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la progression a été plus rapide dans le groupe pression artérielle basse que dans le groupe pression artérielle usuelle (4,9 ml/min/an vs. 3,9 ml/min/an). Cet effet délétère ne paraît pas secondaire à un effet des antihypertenseurs. La mise à un régime hypoprotidique très bas (protéines 0,28 g/kg/j) apparaît comme modestement bénéfique.

En conclusion, que ce soit dans l'étude MDRD ou celle de Choukroun, la restriction protidique n'entraîne pas d'amélioration, ce qui est en contradiction avec le bénéfice constaté dans les autres néphropathies. Si l'on interprète les bons résultats comme dus à une amélioration de l'hémodynamique glomérulaire, l'absence d'amélioration dans la PKD, néphropathie caractérisée par une atteinte des tubes, de l'interstitium et des vaisseaux et non des glomérules, n'est pas étonnante. Ces résultats sont également en désaccord avec le bénéfice obtenu par la restriction protidique chez le rat Han SRPD-cy (modèle animal de PKD) chez qui on note une réduction du poids total, du volume rénal ainsi que du nombre et du volume de kystes, et un abaissement des taux de créatinine et d'urée (Ogborn 1995). Mais à la différence des patients déjà en insuffisance rénale modérée lors de la restriction protidique, ce régime était introduit précocement chez les rats (à 60 jours) alors que la filtration glomérulaire n'était pas encore anormale.

De même, les résultats de l'étude MDRD sur la tension artérielle dans la PKD sont en désaccord avec le bénéfice constaté dans les autres néphropathies. Mais les traitements antihypertenseurs avaient été donnés à des patients PKD en insuffisance rénale, ayant déjà des lésions vasculaires avancées. Cependant, l'étude rétrospective de Gonzalo et coll. (1996), portant sur des patients ayant initialement une fonction rénale normale, semblait montrer que l'hypertension artérielle est l'un des facteurs de la détérioration de la fonction rénale. Ces auteurs, de plus, se posaient des questions sur le contrôle de la pression artérielle, et en particulier celui de la pression diastolique.

Que ce soit dans l'étude MDRD ou dans l'étude de Choukroun, aucun bénéfice ne peut être rapporté aux inhibiteurs de l'enzyme de



conversion de l'angiotensine (IEC) comparés aux autres antihypertenseurs. Ces résultats sont contraires aux résultats obtenus dans les autres néphropathies. Mais dans l'une et l'autre étude, les IEC avaient été prescrits chez des patients PKD ayant déjà une insuffisance rénale modérée et présentant les hypertensions artérielles les plus sévères.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La compréhension de la kystogenèse repose sur différentes approches : étude des reins kystiques humains et animaux; culture des cellules kystiques et MDCK (*Madin Darby Canine Kidney*); biochimie du liquide intrakystique; expression de la polycystine dans les reins normaux, fœtaux et polykystiques (Wilson 1991; Aziz 1995; Carone 1995; Grantham 1995a; Grantham 1995b; Ward 1996). Le développement des kystes implique trois éléments centraux (prolifération des cellules épithéliales, accumulation de liquide dans les kystes, remodelage de la matrice extracellulaire), mais on ne sait quel est le défaut initial.

Pour certains auteurs, c'est la prolifération des cellules épithéliales bordant les cavités kystiques qui est responsable de la formation des kystes. Il est montré que seules une cellule ou un petit groupe de cellules tubulaires prolifèrent, que l'organisation de la prolifération est relativement ordonnée et que ces cellules ont une apparente immaturité, et diffèrent des cellules tubulaires normales. Ward et coll. (1996) suggèrent que la polycystine joue un rôle dans le maintien de la différenciation et l'organisation épithéliale normale et que c'est la rupture de ce maintien qui est responsable de la formation de kystes.

Une seconde hypothèse fait intervenir l'accumulation de liquide dans les kystes. Initialement, les kystes communiquent avec les tubes dont ils dérivent et sont remplis de liquide dérivé du filtrat glomérulaire. Secondairement, les connexions avec le tubule sont rompues. Seule la sécrétion transépithéliale peut, par conséquent, être responsable de l'accumulation de liquide. Cette accumulation avait été initialement expliquée par la localisation aberrante apicale de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase entraînant un transport actif de sodium dans la cavité kystique (Wilson 1991). Les travaux plus récents semblent privilégier un transport actif de chlorures en réponse à la stimulation de la production d'AMP cyclique par l'épithélium (Grantham 1995b). Particulièrement intéressant est le fait que les parois des kystes sont

capables in vitro de réabsorber du liquide. Enfin, la sécrétion de liquide par les cellules épithéliales pourrait être stimulée par des substances (lipides?) présentes dans le liquide intra-kystique, activant l'AMP cyclique, ce qui fait supposer l'existence d'une voie endogène de modulation de la sécrétion (Grantham 1995a).

Enfin, la troisième hypothèse fait intervenir le remodelage de la matrice extracellulaire. Au stade précoce de formation des kystes, des aspects de duplication, de lamination, de désorganisation des membranes basales tubulaires sont notés et des anomalies de la matrice sont démontrées par les études immunohistochimiques.

Pour expliquer la progression de l'insuffisance rénale qui n'est actuellement pas comprise, certains auteurs invoquent un processus inflammatoire de l'interstitium en l'absence d'infection. C'est ainsi que l'utilisation de méthylprednisolone dans deux modèles animaux a entraîné une diminution de la fibrose et une amélioration de la fonction rénale (Gattone 1995). Pour d'autres, la perte de tissu rénal serait due à l'apoptose (Woo 1995).

Au total, les différentes voies de recherche doivent permettre de répondre aux questions concernant

- les mécanismes régissant les relations génotype-phénotype, que ce soit par l'étude des mutations (les grandes délétions sont-elle associées à des formes sévères? existe-t-il des mutations des gènes PKD non-associées à une insuffisance rénale, non associées à la présence de kystes?), ou celle des facteurs génétiques (gènes modificateurs) et/ou des facteurs d'environnement (modification du régime alimentaire ou instauration d'un traitement médicamenteux, par exemple) capables de moduler l'action des gènes PKD. Pour progresser dans la compréhension des mécanismes, il faudra, bien entendu, disposer d'analyses cliniques correctement réalisées et homogènes entre les différents groupes d'études;
- le rôle joué normalement par les produits des gènes PKD1 et PKD2;
- le processus d'expansion des kystes;
- les processus de destruction du parenchyme rénal.

## TRAITEMENTS

Les traitements actuels sont fondés sur l'expérience clinique. Le patient PKD, quel que soit son âge, doit être pris en charge le plus précocement possible par un néphrologue. Comme dans toute

néphropathie, il faut éviter la surmédication, éviter l'excès de poids et favoriser l'exercice physique. L'état nutritionnel doit être soigneusement surveillé. Le régime de l'insuffisance rénale est un régime complexe qui devrait être expliqué en plusieurs étapes par un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) en fonction de l'âge du patient, de ses habitudes alimentaires et du contexte socio-économique du patient. Il est de plus possible d'intervenir sur:

- les infections rénales; leur traitement doit privilégier des antibiotiques liposolubles pénétrant à l'intérieur des kystes; toute instrumentation non absolument nécessaire des voies urinaires doit être proscrite;
- les hématuries; il faut éviter les traumatismes abdominaux, boire suffisamment, éviter la prise prolongée d'acide acétylsalicylique;
- l'hypertrophie ventriculaire gauche;
- le cholestérol total et le cholestérol-HDL;
- l'hypokaliémie.

Bien que les travaux mentionnés ci-dessus ne permettent pas d'espérer un ralentissement net de la progression de l'insuffisance rénale avec les traitements antihypertenseurs, le contrôle efficace des chiffres tensionnels est indispensable afin de prévenir la morbidité cardiovasculaire et la mortalité. Rappelons que selon Zeier et coll. (1993), la tension artérielle chez des sujets jeunes PKD asymptomatiques est dans des limites normales, mais cependant supérieure à celle de témoins normaux. Comme dans toutes les néphropathies, l'hypertension artérielle doit être rigoureusement définie pour le sexe et l'âge. Le traitement doit associer un régime limité en sel, un exercice régulier et des médicaments antihypertenseurs. Mais le traitement de choix n'est pas déterminé. Les IEC doivent être donnés avec précaution chez ces patients (Chapman 1991). Enfin, le tabac doit être proscrit.

Devant l'absence de résultats de la restriction protidique chez les patients ayant une filtration glomérulaire inférieure à 55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la ration protidique habituelle (en moyenne 1,3 g/kg/j) est maintenue. Un régime trop riche en protides et en phosphore doit être déconseillé. Chez le patient urémique, le régime est restreint en protides (niveau minimum acceptable de 0,6 g/kg/j) (Striker 1995)

Dans le futur, des études prospectives randomisées doivent permettre:

- d'évaluer les effets des antihypertenseurs donnés précocement (lorsque la tension artérielle est encore dans des valeurs maximales normales);

- de déterminer quels antihypertenseurs (IEC?) il convient de donner;
- de déterminer les valeurs de pression artérielle (diastolique, systolique) à maintenir efficaces et non délétères;
- d'évaluer éventuellement les effets d'un régime alimentaire restreint en protides et introduit précocement.

Bloquer la kystogenèse et la sécrétion de liquide intra-kystique est une possibilité qui doit être favorisée. En effet, limiter la vitesse d'expansion des kystes, même si le développement des kystes ne peut être prévenu, pourrait être un traitement effectif. L'utilisation d'agents pharmacologiques pourrait permettre de réduire la sécrétion de liquide, ou éventuellement de faire réabsorber du liquide par la paroi des tubes. Si le but est de prévenir la formation des kystes, cette intervention devrait survenir précocement, les kystes étant notés aussi tôt que 12 semaines de grossesse (Waldberr 1989).

Si un diagnostic présymptomatique s'avérait nécessaire pour la mise à un traitement précoce, il faudrait avoir recours à l'analyse de l'ADN des sujets à risque et de leur familles. Cela signifie qu'il faudrait créer en France des laboratoires capables de prendre en charge un tel nombre de sujets. Actuellement, les difficultés de typage génétique ne permettent pas de statuer dans la plupart des cas sur l'état d'atteint ou de non-atteint. Il est impossible de proposer chez un sujet à risque une recherche de mutations avec une probabilité forte de résultats. En cas de famille de petite dimension, l'étude de liaison est impossible. C'est seulement dans de grandes familles que l'on peut éventuellement affirmer la liaison avec l'un des locus et qu'il est possible théoriquement d'effectuer un dépistage présymptomatique.

La thérapie génique ne peut, théoriquement, concerner que certaines maladies autosomiques dominantes (Wilkie 1994). Si cependant dans le futur, la thérapie génique s'engageait dans la voie clinique, le développement de vecteur, viral ou non viral, pour obtenir un apport et une expression du gène ainsi qu'une sécurité maximale serait le point critique. Les préoccupations de sécurité sont essentielles, la PKD étant une maladie chronique non létale (Sukhatme 1996).

#### DIAGNOSTIC PRÉNATAL (voir Annexe)

Etant donné l'âge de début des manifestations cliniques liées aux kystes, beaucoup de patients ont des enfants avant de savoir qu'ils sont eux-mêmes atteints. Le caractère tardivement invalidant de la PKD, la possibilité de traitement par dialyse/transplantation, l'expression

variable de la maladie dans une famille font qu'il n'y a que peu de demandes de conseil génétique (Mac Nicol 1991). Il faut souligner le fait qu'il n'y a pas, actuellement, de laboratoire de génétique moléculaire capable en France de faire face à une forte demande de diagnostic prénatal.

### **Syndrome d'Alport**

Le syndrome d'Alport est défini par l'association d'une néphropathie glomérulaire hématurique familiale évoluant vers l'insuffisance rénale terminale, d'une surdité neuro-sensorielle et, moins fréquemment d'anomalies oculaires touchant le cristallin et /ou la macula (Atkin 1988). Il est caractérisé histologiquement par des anomalies ultrastructurales et immunohistochimiques de la membrane basale glomérulaire (Gubler 1992).

Le mode de transmission a longtemps été discuté. En fait, le syndrome d'Alport est génétiquement hétérogène (Feingold 1985). Il est secondaire à une anomalie de structure du collagène de type IV, constituant de la membrane basale (Tryggvason 1993). Dans environ 80 % des familles, la maladie, transmise selon le mode dominant lié à l'X, est secondaire à des mutations du gène COL4A5 situé sur le chromosome X et codant pour la chaîne  $\alpha 5$  du collagène IV (Antignac 1994). Dans 15 à 20 % des familles, la maladie est autosomique récessive et secondaire à des mutations des gènes COL4A3 ou COL4A4 situés sur le chromosome 2 et codant pour les chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 4$  (Gubler 1995). Il existe aussi une forme autosomique dominante, mais les cas sont exceptionnels ou peut-être encore mal caractérisés.

### **EPIDÉMIOLOGIE**

La prévalence couramment retenue de 1/5 000 avait été grossièrement estimée à partir de 300 malades suivis en Utah (Etats-Unis) (Atkin 1988) (Tableau 7-3). Une étude plus récente, en Finlande, a permis d'apprécier la prévalence à la naissance à 0,2 pour 10 000 naissances vivantes (Pajari 1996), valeur bien plus basse que l'estimation de Atkin (Tableau 7-1).

Selon les données de l'EDTA, le syndrome d'Alport représente 0,54 % des nouveaux patients atteignant le stade de l'insuffisance rénale chronique terminale (Wing 1992). D'après les rapports analysant les causes d'insuffisance rénale en Europe et aux Etats-Unis, le syndrome d'Alport est à l'origine de 1,5 à 2 % des insuffisances rénales

chroniques terminales de l'enfant traitées par dialyse ou transplantation (McEnery 1993; Loirat 1994).

L'insuffisance rénale chronique terminale survient précocement (Tableau 7-8). L'âge médian étant de 24,3 ans au début du traitement de suppléance chez le garçon et 31,5 ans chez la fille dans une étude portant sur 600 personnes (Gretz 1987); le rapport garçons/filles était dans cette étude de 4:1. En fait, les auteurs notaient d'énormes différences selon les pays, lices sans doute à la sous-estimation d'une néphropathie dont le diagnostic nécessite la reconnaissance de la surdité et l'étude en microscopie électronique de la biopsie rénale (ce qui est loin d'être fait).

Tableau 7-8 Distribution des cas de syndrome d'Alport selon l'âge en Europe (années 1985-1987) (Wing 1992)

	Age au début du traitement de suppléance				
	Avant 15 ans	15-34 ans	35-54 ans	55-64 ans	>65 ans
Nombre total de nouveaux patients	1 429	10 767	22 058	16 447	15 365
	1,6	2,2	0,3	<0,1	0,1

#### PROGRESSION VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE TERMINALE

La maladie rénale est constamment marquée par l'hématurie, présente en règle générale dès l'enfance, parfois détectée à la naissance. Dans la forme liée à l'X, l'atteinte rénale est inéluctablement progressive chez les sujets de sexe masculin. Elle est caractérisée par l'apparition et l'augmentation de la protéinurie qui précède toujours l'insuffisance rénale chronique. L'hypertension artérielle est un symptôme tardif. Selon la rapidité de l'évolution, on distingue schématiquement des formes dites juvéniles où l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique terminale autour de l'âge de 20 ans, et des formes de type adulte où l'insuffisance rénale chronique terminale survient après l'âge de 30 ans. L'évolution de la maladie chez les femmes hétérozygotes est variable, la majorité étant totalement asymptomatiques, alors que 10 à 30 % développent une insuffisance rénale chronique, le plus souvent après 40 ans (Gubler 1992).

Dans la forme autosomique récessive, l'évolution progressive vers l'insuffisance rénale se fait dans les deux sexes autour de l'âge de 20 ans (Gubler 1995).

## INDICATEURS DE PROGRESSION

L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale est inéluctable chez les sujets de sexe masculin dans la forme dominante liée à l'X et chez les sujets des deux sexes dans la forme autosomique récessive.

Un certain nombre de variables sont associées à une évolution rapidement défavorable, de type juvénile (Atkin 1988; Gubler 1992). Ce sont:

- une histoire familiale d'insuffisance rénale terminale précoce; e une protéinurie abondante ou augmentant rapidement;
- une surdité précoce;
- des signes oculaires.

En revanche, chez les femmes hétérozygotes pour la mutation du gène COL4A5 (forme dominante liée à l'X), aucun indicateur ne permet actuellement de prévoir l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale, qui est précédée comme chez l'homme d'une augmentation progressive de la protéinurie.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés grâce à la conjonction des efforts des cliniciens, biochimistes et généticiens. Au niveau de l'Europe, il existe une Action concertée qui favorise les échanges entre chercheurs et cliniciens travaillant sur le syndrome d'Alport.

Ces efforts ont permis de caractériser le syndrome d'Alport comme une maladie du collagène de type IV et d'en comprendre les manifestations diverses liées aux distributions spécifiques des chaînes de collagène correspondant aux gènes mutés (Kashtan 1996). Le collagène IV, constituant majoritaire des membranes basales, est composé, comme les autres collagènes, de trois chaînes  $\alpha$  enroulées en hélice. Six chaînes de collagène IV ont, à ce jour, été identifiées (Heikkila 1996). Les chaînes  $\alpha 1$  (IV) et  $\alpha 2$  (IV) sont présentes dans toutes les membranes basales tandis que les chaînes  $\alpha 3-6$  (IV) plus

récemment identifiées, ont une distribution sélective dans les tissus. En particulier, les chaînes  $\alpha 3-5$  (IV) sont exprimées dans les membranes basales glomérulaires et dans les membranes basales spécialisées de l'œil et de l'oreille interne.

Des mutations en grand nombre ont été identifiées dans le gène COL4A5 (Knebelmann 1996; Renieri 1996; Tryggvason 1996). Elles sont toutes (ou presque toutes) différentes à la fois dans leur type et leur localisation dans le gène. Les mutations des gènes codant pour ces chaînes sont responsables des anomalies de structure des membranes basales dans lesquelles elles sont distribuées. L'étude des corrélations entre phénotype et génotype a permis d'identifier comme indicateurs de progression:

- des anomalies immunohistochimiques de la MBG (co-absence des chaînes  $\alpha 3$  (IV),  $\alpha 4$  (IV) et  $\alpha 5$  (IV) (Gubler 1992);
- des mutations particulières, telles de larges délétions, retentissant gravement sur la structure de la protéine (Antignac 1994).

Mais les mécanismes conduisant à la sclérose progressive des glomérules restent à élucider.

## TRAITEMENTS

Aucun traitement autre qu'un traitement symptomatique n'est proposé. Récemment, la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez 3 malades modérément hypertendus, pendant une durée de 3 à 6 ans, a permis d'observer une diminution de la protéinurie et une stabilisation de la fonction rénale (Cohen 1996). La mise en œuvre d'essais thérapeutiques contrôlés utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez des malades non encore hypertendus peut être envisagée; cette étude nécessite une cohorte importante de sujets ayant un syndrome d'Alport dont le mode de transmission est bien défini.

Aucune étude n'a été entreprise pour identifier les facteurs génétiques ou environnementaux éventuellement accessibles à une intervention thérapeutique.

La possibilité, à moyen terme, de thérapie génique est envisagée (Tryggvason 1996) mais discutée (Fine 1996). Elle nécessite préalablement l'établissement de lignées d'animaux exprimant les gènes mutés, ce qui permettra de tester ces thérapies. Il existe une famille de chiens présentant un syndrome d'Alport spontané dû à une mutation du gène COL4A3 (Zheng 1994). De plus, différents groupes s'attachent à créer des modèles de souris transgéniques. L'inactivation du gène COL4A3 a permis d'obtenir des lignées de souris présentant un syndrome d'Alport récessif autosomique (Miner 1996).



## DIAGNOSTIC PRÉNATAL (voir Annexe)

Les attitudes des patients face au diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse sont complexes. Une étude d'opinion a pu montrer que l'information des patients devait être améliorée, certains n'ayant que peu de connaissances de la clinique et de la génétique de la maladie, connaissances sur lesquelles ils peuvent appuyer une décision aussi importante qu'une interruption de grossesse (Lévy 1995).

Dans les familles présentant un syndrome d'Alport de type juvénile, les demandes de conseil génétique augmentent progressivement. Cette demande croissante risque de poser à court-terme un problème pratique, puisque ces études sont longues et coûteuses et qu'il n'existe en France qu'un seul laboratoire qui les prenne actuellement en charge. Mais, ce diagnostic n'est possible dans une famille qu'à plusieurs conditions le syndrome d'Alport a été identifié avec certitude; le mode de transmission (dominant lié à l'X ou autosomique récessif) est bien précisé; le diagnostic est possible, soit parce que les études de liaison sont informatives, soit, et surtout, parce qu'une mutation a été identifiée.

## **Autres néphropathies**

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Ce sont des maladies rares (Tableaux 7-1,7-2 et 7-3). De plus, l'atteinte rénale n'est pas constante, mais sa fréquence n'a été que rarement estimée. On estime qu'environ 50 % des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville, de maladie de von Hippel-Lindau ou d'ostéo-onychodysplasie présentent une atteinte rénale. Cependant, si l'on prend l'exemple de la sclérose tubéreuse de Bourneville, beaucoup de patients décédaient d'atteinte neurologique avant que la maladie rénale ne s'exprime; en raison de l'amélioration des traitements neurochirurgicaux, on peut penser qu'un plus grand nombre de patients arriveront au stade de l'insuffisance rénale. Dans la maladie de Fabry, l'atteinte rénale est constante chez l'homme.

### PRISE EN CHARGE

Bien que des progrès importants aient été réalisés au cours des dernières années, beaucoup de patients échappent néanmoins à une prise en charge optimale. La faible fréquence de ces maladies fait que,

non seulement le médecin généraliste, mais souvent aussi le spécialiste, aura une probabilité faible de rencontrer au cours de sa carrière un nombre suffisant de sujets présentant une de ces pathologies pour considérer 1- qu'il sait les reconnaître, 2- qu'il peut en apprécier toutes les manifestations possibles, et 3- qu'il peut proposer un suivi ou un traitement adéquat.

Or, l'amélioration du suivi passe par un dépistage précoce et un diagnostic juste de la maladie en cause. Cela sous-entend un effort de sensibilisation et de formation des médecins de ville et une collaboration de qualité entre ceux-ci et les services hospitaliers ayant une bonne connaissance des patients. Les lacunes du système sont liées au manque d'informations sur ces maladies de la majorité des médecins (généralistes ou spécialistes), en raison de l'absence de formation médicale post-universitaire. La dissémination des connaissances vers les praticiens ne se fait pas assez vite.

La prise en charge passe par des consultations ou des centres spécialisés. Certains souhaitent une prise en charge intégrée pour des patients atteints d'une grande variété de symptômes touchant différents organes. Rappelons, par exemple, que la sclérose tubéreuse de Bourneville est caractérisée par la présence d'hamartomes dans la peau, le système nerveux central, les reins, le cœur et les poumons, que la maladie de von Hippel-Lindau est caractérisée par le développement de tumeurs variées affectant le cervelet, la moelle épinière et la rétine, les reins, les surrénales et le pancréas, que la maladie de Fabry est caractérisée par des manifestations cutanées, cardiovasculaires, rénales...

Actuellement, se développent des réseaux de prise en charge intégrée adaptés aux différentes pathologies. Cette prise en charge intégrée est réalisée par des spécialistes de ces maladies rares qui, par leur expérience, peuvent aborder les problèmes dans leur globalité. Parallèlement, il est nécessaire de créer un réseau multidisciplinaire de spécialistes d'organes (et en particulier du rein), sensibilisés à ces pathologies rares pour améliorer la qualité des soins. Seuls, des consultants spécialisés peuvent organiser un suivi rigoureux et codifié de ces patients, envisager des protocoles thérapeutiques et prendre en charge les apparentés. A signaler, par exemple, la mise en place d'un groupe d'études de la maladie de von Hippel-Lindau ayant des coordonnateurs régionaux dans les différentes régions françaises. Mais, on peut se demander comment ces consultations

multidisciplinaires pourront couvrir les besoins en France. De plus, ces consultations ne serviront pas si les médecins de ville et les spécialistes ne sont pas informés de leur existence et de leur fonctionnement. Il faut insister sur le rôle important des associations de malades pour fournir ces informations. Depuis 1988, existe en France

l'Association pour l'information et la recherche sur la polykystose rénale et les autres maladies rénales génétiques et, depuis 1995, fonctionne une association de malades atteints de maladie de von Hippel-Lindau. Il existe également une association de malades atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville et une association de malades atteints de maladies lysosomales.

Lorsque l'intérêt pour une prise en charge précoce est clairement démontré, comme dans la maladie de von Hippel-Lindau, le diagnostic génétique présymptomatique doit faire partie de la prise en charge des sujets à risque, même mineurs (Statement of the American Society of Clinical Oncology, 1996). Mais il n'existe en France qu'un ou deux laboratoires capables de prendre en charge ce diagnostic. Bien que la maladie soit rare, il est probable que ce nombre n'est pas suffisant.

Jugeant que certaines pathologies ne touchaient pas de patients en nombre suffisant pour intéresser les chercheurs et l'industrie pharmaceutique, une fondation de recherche pour les maladies orphelines (Association pour la fondation de recherche génétique) a été créée en 1996 en France. Rappelons que les médicaments orphelins, applicables au traitement des maladies rares (génétiques ou non), ont fait l'objet d'un rapport de l'INSERM déposé par la France au niveau de la Commission de santé publique à Bruxelles (Wolff 1994). Il existe en France une mission des médicaments orphelins et depuis 1995, l'Union européenne réfléchit à une politique en faveur des médicaments orphelins (comme l'ont fait précédemment les États-Unis et le Japon). En 1996, près de 150 associations de malades se sont mobilisées pour que soit définie une politique européenne permettant aux industries pharmaceutiques d'investir dans la recherche et de développer des médicaments pour ces maladies rares. C'est ainsi qu'est née l'European Organisation for Rare Disorders (EURODIS). De plus, le ministère de la Santé en France a mis en place une banque de données baptisée ORPHANET accessible par Internet et Minitel et contenant des informations épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, laboratoires de diagnostic, associations de malades.

## VOIES DE RECHERCHE

En raison de la faible fréquence de ces affections, il est indispensable que des actions de recherche soient coordonnées à l'échelon national ou international. Ces actions doivent permettre d'élucider les mécanismes déterminant la progression de l'insuffisance rénale. Or ces mécanismes, sans doute spécifiques à chacune des pathologies, sont inconnus. A signaler, cependant, la place à part de l'insuffisance rénale due à la réduction néphronique chirurgicale ou aux lésions tumorales dans la maladie de von Hippel-Lindau (kystes ou carcinomes rénaux) et dans la sclérose tubéreuse (kystes, angiomyolipomes ou cancers). Dans ces deux affections néanmoins, la place respective de la néphrectomie et de la chirurgie conservatrice dans le traitement demandent clarification (Richard 1995; Schillinger 1996).

Ces actions doivent également permettre d'élucider les mécanismes régissant la relation génotype/phénotype. Comme il a été dit, l'élucidation des phénomènes qui interviennent dans l'expression phénotypique d'une mutation devrait pouvoir conduire à suggérer des voies thérapeutiques spécifiques à chaque néphropathie. Il faut actuellement distinguer les néphropathies dont le(s) gène(s) est (sont) connu(s), comme le gène  $\alpha$ -Gal A de la maladie de Fabry (Desnick 1995), le gène VHL de la maladie de von Hippel-Lindau (Richard 1995) et le gène TSC2 de la sclérose tubéreuse de Bourneville (Wilson 1996) de celles pour lesquelles le(s) gène(s) n'est (ne sont) actuellement que localisé(s) comme le gène TSC1 de la sclérose tubéreuse de Bourneville, les 4 gènes BBS1-4 du syndrome de Bardet-Biedl (Beales 1997) et le gène NPS de l'ostéo-onychodysplasie (Campeau 1995).

## DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Avec les progrès dans l'identification des gènes et l'information des patients, le nombre de demandes augmentera. Une enquête d'opinion, analogue à celle menée précédemment sur le syndrome d'Alport, est en cours dans la maladie de von Hippel-Lindau.

## **Néphropathies monogéniques responsables d'une insuffisance rénale chronique terminale dans l'enfance**

Toute une série de néphropathies monogéniques, dont la transmission est autosomique récessive, ont une expression

précoce, parfois périnatale et évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale dans l'enfance ou l'adolescence. Elles impliquent une prise en charge précoce et prolongée du traitement de l'insuffisance rénale terminale. Cependant, comme il a été dit, l'hyperoxalurie peut parfois être responsable d'une insuffisance rénale terminale à l'âge adulte. Dans ce chapitre, nous ferons le point sur la néphropathie la plus fréquente, la néphronophtise, et discuterons globalement des problèmes posés par des néphropathies plus rares.

## Épidémiologie

Ces néphropathies sont rares (Tableaux 7-1, 7-2 et 7-3). Deux études effectuées en France ont permis d'apprécier la fréquence de la cystinose et de l'hyperoxalurie type. L'étude sur la cystinose montre des différences, non-expliquées, entre régions la prévalence à la naissance avait été trouvée égale à 0,4 pour 10 000 naissances en Bretagne vs 0,03 pour 10 000 naissances dans le reste de la France.

Dans les registres européens ou américains, ces néphropathies représentent 14 à 16 % des néphropathies évoluant vers l'insuffisance rénale terminale à l'âge pédiatrique (Tableau 7-9). Dans le registre de l'EDTA concernant les patients des années 1976 à 1989, les maladies kystiques et les néphropathies héréditaires étaient responsables d'environ 14 % des insuffisances rénales terminales survenant avant l'âge de 2 ans et de 17 % des insuffisances rénales terminales survenant entre 2 et 15 ans (Broyer 1993).

Tableau 7-9 Part en pourcentage des différentes maladies rénales monogéniques dans le traitement de l'insuffisance rénale terminale chez l'enfant en 1992.

	Europe n=2 735 (Loirat 1994)	Amérique du Nord N=2 033 (Mc Enery 1993)
Néphropathies héréditaires	16	13,9
Néphronophtise	4,7	2,9
Cystinose	3,5	2,2
Oxalose	1,6	0,7

Polykystose dominante		0,6	
Polykystose récessive		1,5	
Polykystose dominante ou récessive			2,6
Syndrome d'Alport			2,0
Syndrome néphrotique congénital			3,5
autres		2,6	
Uropathies/hypoplasies rénales	36		44
Glomerulopathies	26		26
Syndrome hémolytique et urémique	4,5		2,8

### Néphronophtise

La néphronophtise est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant toujours vers l'insuffisance rénale chronique terminale, en règle générale avant l'âge de 20 ans. Chez 15 à 20 % des patients, elle s'accompagne d'une dégénérescence tapéto-rétinienne, le plus souvent responsable d'une cécité précoce (Kleinknecht 1992). Histologiquement, elle est caractérisée par la présence de kystes de la médullaire et surtout par une atrophie progressive du parenchyme rénal où prédominent les altérations de membranes tubulaires. La pathogénie de la maladie n'est pas connue, mais des anomalies immunohistochimiques des membranes basales tubulaires ont été mises en évidence (Gubler 1987).

D'après les registres de l'EDTA (Loirat 1994), elle serait à l'origine de 4,7 % des insuffisances rénales terminales de l'enfant, chiffre probablement sous-estime, étant données les difficultés du diagnostic qui, jusqu'ici, repose sur un ensemble de critères cliniques et morphologiques.

Un gène (NPH1) a été localisé sur le chromosome 2 (Antignac 1993); de grandes délétions ont été identifiées chez plus de 70 % des patients (Konrad 1996). Mais la maladie paraît génétiquement hétérogène.

A l'heure actuelle, aucun traitement autre que les traitements symptomatiques n'est prescrit ou même envisagé pour ces patients. La connaissance du gène muté permettra peut-être d'envisager des thérapeutiques spécifiques.

Enfin, la connaissance des mutations offre la possibilité de diagnostic de la maladie et la possibilité de proposer un diagnostic prénatal aux familles ayant déjà un enfant atteint (Konrad 1996).

## **Autres néphropathies**

Si leurs manifestations sont extrêmement diverses, ces néphropathies ont en commun un début précoce, parfois anténatal, le plus souvent dans les premiers mois ou les premières années de la vie, une évolution progressive en quelques années vers l'insuffisance rénale terminale, et bien souvent des symptômes d'atteinte extrarénale qui aggravent considérablement la morbidité de la maladie.

### **PRISE EN CHARGE**

Une meilleure connaissance permet maintenant une prise en charge plus efficace qui évite les complications intercurrentes et, pour certaines d'entre elles, ralentit la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Ces malades doivent être suivis dans des centres où les soins les plus adaptés leur assureront la meilleure survie rénale en même temps qu'une qualité de vie, une croissance, une nutrition et un développement psychomoteur satisfaisants. L'objectif étant de pouvoir aborder la transplantation le plus tard possible et dans de bonnes conditions. A l'exception de l'oxalose qui pose des problèmes spécifiques, ces maladies ne récidivent pas sur le greffon rénal.

#### *Syndrome néphrotique de type finlandais*

La maladie est marquée par l'importance de la perte protéique urinaire et classiquement par l'évolution mortelle au cours des premiers mois. Les traitements prévenant la dénutrition et les infections ont transformé le pronostic vital immédiat (Holmberg 1996). On peut, par une prise en charge nutritionnelle lourde, obtenir une croissance et un développement normal autorisant une néphrectomie bilatérale (pour supprimer la perte protéique) entre 6 et 10 mois, avant le stade de l'insuffisance rénale terminale, suivie de transplantation entre 1 et 2 ans. Récemment, des observations ont été rapportées, signalant la réduction suffisamment importante de la protéinurie sous l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour éviter la néphrectomie bilatérale pré-insuffisance rénale terminale (Pomeranz 1993).

#### *Cystinose infantile*

La maladie est liée à l'accumulation lysosomale de cystine. Le traitement symptomatique par l'indométhacine améliore l'état général des patients (Loirat 1993), tandis que la prescription très précoce et continue de cystéamine qui, agissant en amont en diminuant la concentration intracellulaire de cystine, permet de différer l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (Broyer 1994; Schneider 1995). Un problème pratique, celui de la disponibilité de la cystéamine, se posait aux néphrologues pédiatres français. En effet, le bitartrate de cystéamine (Cystagon, Mylan laboratories) était l'un de ces *orphan drugs* ou médicaments orphelins. En vente libre aux Etats-Unis, il n'a pas reçu l'AMM en France. La cystéamine est distribuée par la Pharmacie centrale des hôpitaux sous forme de phosphocystéamine, mais les lots reçus ne remplissent pas toujours les critères de pureté exigés et les ruptures de stock sont fréquentes.

#### *Polykystose rénale autosomique récessive*

Elle est caractérisée par l'association de dilatations kystiques développées aux dépens des tubes collecteurs et d'une atteinte hépatique. Passée la période néonatale où les enfants les plus atteints décèdent d'hypoplasie pulmonaire, la prise en charge précoce, en particulier les traitements hypotenseurs et le traitement des infections urinaires surajoutées, ont réduit la mortalité précoce. La survie rénale des enfants ayant survécu à la période périnatale est de 86 % à 1 an et de 60 % à 15 ans (Roy 1993). Contrairement aux idées reçues, l'insuffisance rénale chronique terminale ne survient pas en règle générale avant l'adolescence (Gagnadoux 1988).

#### *Oxalose*

C'est le terme évolutif de l'hyperoxalurie de type I, maladie paroxysmale liée à un déficit en alanine-glyoxylate aminotransférase hépatique. Elle a pour conséquence l'accumulation progressive de dépôts d'oxalate dans les reins, aboutissant à leur destruction, puis dans la plupart des organes. L'hétérogénéité clinique est marquée, allant de formes néonatales aux formes de l'adulte. La prise en charge précoce des patients a pour but de prévenir la précipitation des cristaux d'oxalate dans le rein en utilisant un ensemble de mesures complémentaires telles



que la dilution des urines par un apport d'eau important, l'utilisation d'inhibiteurs de la cristallisation, et la prise de pyridoxine (Broyer 1996; Dallaporta 1996). Ces mesures permettent de retarder la survenue de l'insuffisance rénale terminale. L'anomalie primitive étant hépatique, la maladie récidive sur le rein transplanté, et l'approche actuellement la plus utilisée pour le traitement des formes sévères est la transplantation combinée foie-rein qui corrige le défaut enzymatique (Cochat 1994).

#### *Syndrome néphrotique cortico-résistant familial*

Cette néphropathie monogénique vient d'être récemment isolée du cadre des autres syndromes néphrotiques cortico-résistants évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. La localisation du gène (Fuchshuber 1995) va faire rebondir les recherches concernant sa physiopathologie.

### CONSEIL GÉNÉTIQUE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Ces affections sont suffisamment graves pour justifier de proposer aux parents ayant déjà eu un enfant atteint un diagnostic prénatal et une interruption médicale de grossesse si le fœtus est atteint. S'il ne l'est pas, l'apaisement apporté aux parents par le fait de savoir que le futur enfant n'est pas atteint constitue un aspect positif du diagnostic prénatal (Loirat 1996).

Le diagnostic prénatal peut reposer sur des techniques non génétiques qui varient selon la maladie en cause et dont il importe de connaître les limites. Ce sont:

- des données biochimiques comme dans le syndrome néphrotique de type finlandais (augmentation de la concentration en  $\alpha$ -fœtoprotéine du liquide amniotique), la cystinose (augmentation de la concentration en cystine des villosités chorales ou du liquide amniotique), l'oxalose (déficit de l'activité alanine-glyoxylate aminotransférase dans le foie fœtal après la seizième semaine de grossesse). En Finlande, la politique de diagnostic prénatal offert aux femmes enceintes a permis de faire diminuer la prévalence à la naissance du syndrome néphrotique congénital (Heinonen 1996);
- des données échographiques (gros reins hyperéchogènes) dans la polykystose rénale récessive. Mais le diagnostic de cette néphropathie n'est possible qu'après le deuxième trimestre de grossesse; de plus, si les formes sévères sont dépistées par échographie entre la 16e et la 22e semaine de la grossesse, les

formes de gravité modérée peuvent échapper aux échographies même tardives.

Un diagnostic prénatal plus précoce, basé sur les études de liaison génétique et à court terme sur l'identification de la mutation, sera théoriquement possible pour ces différentes néphropathies. Encore faut-il qu'un diagnostic précis ait été préalablement établi dans la famille, que l'enquête génétique ait été faite et que des prélèvements permettant l'étude de l'ADN aient été effectués avant la grossesse. Actuellement, seul le gène de l'hyperoxalurie de type I a été localisé et cloné et des mutations identifiées (Danpure 1995), ce qui permet un diagnostic prénatal génétique dans le premier trimestre de la grossesse (Dangure 1996). En revanche, les gènes impliqués dans la survenue de la cystinose (Cystinosis Collaborative Research Group, 1995), de la polykystose autosomique récessive (Zerres 1994), du syndrome néphrotique de type finlandais (Mannikci 1995) et du syndrome néphrotique cortico-résistant familial (Fuschuber 1996) sont localisés mais non encore identifiés.

## **Prévention**

### **Définitions**

Le mot “ prévention ” prend une signification plus étendue lorsqu'il s'applique aux maladies génétiques. Les définitions données par le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (Rapport, 1996) sont les suivantes:

“ Préventions

“ Selon le stade où l'on applique une méthode de prévention, on distingue

“ La prévention primaire fondée sur une action directe sur la cause même de l'affection. Par exemple, dans les maladies monogéniques, le conseil génétique pourrait déconseiller la procréation dans des couples à risque, en notant que cette attitude conduit à prévenir aussi bien la conception d'enfants sains que d'enfants atteints.

“ La prévention secondaire qui consiste en une action sur le processus conduisant à l'expression de la pathologie. Cette prévention comporte un dépistage génétique présymptomatique de maladies susceptibles d'être traitées efficacement avant l'apparition de tout symptôme...

“ Une forme particulière de prévention secondaire a comme objectif la génération suivante et vise à éviter la naissance d'enfants atteints, par un diagnostic prénatal et l'interruption de la grossesse (l'utilisation de l'expression prévention secondaire dans cette situation peut paraître choquante à certains, même si elle est admise par la communauté scientifique internationale) ”.

### **Diagnostic génétique présymptomatique**

C'est la mise en évidence de l'anomalie génétique avant les manifestations cliniques qui en résultent (Séminaire de génétique clinique 1997). Ce diagnostic ne concerne évidemment que des maladies dont le risque de survenue chez les sujets porteurs de la mutation est très élevé (100 % ou voisin de 100 %). La recherche directe de la mutation causale chez un sujet à risque, lorsque cette dernière est identifiée dans une famille, fournit évidemment une information absolue. Mais actuellement, la caractérisation dans chaque famille n'est pas toujours envisageable en application clinique. On doit avoir recours à une stratégie indirecte de diagnostic adaptée à chaque maladie, et même à chaque famille, stratégie qui exige une étude familiale préalable.

La législation concernant l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne est traitée dans les articles 5 et 22 de la loi n° 94.654 du 29 juillet 1994, et a été complétée par l'article 1er de la loi n° 95-116 du 4 février 1995 (voir Annexe). Mais le décret en Conseil d'État fixant “ les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription, et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales ” et les arrêtés prévus à l'article 145-15-1 ne sont pas encore publiés à ce jour.

### **Diagnostic prénatal et interruption de grossesse pour motif thérapeutique**

Les décisions sont souvent difficiles à prendre et les erreurs ou approximations lourdes de conséquences. La prise en charge des parents sous-entend une parfaite connaissance de la pathologie en cause, et de ce qu'elle implique pour l'enfant et sa famille (Loirat 1996).

Les contraintes qui limitent l'usage du diagnostic prénatal sont:

- techniques il faut que le diagnostic sur les cellules fœtales ou le liquide amniotique soit possible;

- économiques il faut que les institutions acceptent de supporter les coûts financiers et de mettre en place des structures;
- organisationnelles: il faut que la technique de diagnostic soit diffusée suffisamment pour être disponible sur tout le territoire.

Jusqu'à la promulgation des lois de bioéthique en juillet 1994, il n'y avait aucune législation spécifique au diagnostic prénatal. Maintenant, les articles consacrés au diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse pour motif thérapeutique figurent dans le livre II du Code de Santé publique (voir Annexe). Quant aux différentes étapes (appréciation du degré de gravité, organisation des examens pour un diagnostic prénatal, décision d'interruption ou de non interruption de grossesse), elles sont assurées dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal dont l'organisation et la mission ont été définies récemment (décret n° 97-578 du 28 mai 1997).

On peut souhaiter que le nombre des laboratoires de biologie moléculaire capables d'effectuer un diagnostic prénatal soit limité afin que les coûts des tests soient diminués et que certains de ces laboratoires acquièrent une spécialisation (maladies rénales, par exemple).

## **Traitement des maladies rénales héréditaires**

Grâce au développement des méthodes de clonage positionnel, l'accès à la connaissance des gènes mutés a été rendu possible en quelques années et les découvertes ont créé un immense espoir de traitement, la thérapie génique. C'est une idée révolutionnaire, mais elle n'est probablement pas la solution des maladies héréditaires et, théoriquement, ne concerne pas les maladies dominantes.

A ce jour, aucune maladie génétique n'a été guérie par thérapie génique et les essais chez l'homme en sont encore à leurs débuts. Sur les 150 protocoles de thérapie génique autorisés dans le monde, aucun de ces essais ne concerne une maladie rénale (Valère 1995). Etant donnée la complexité architecturale et fonctionnelle du rein, le transfert de gènes s'avère difficile. C'est la recherche de thérapies alternatives qu'il faut soutenir.

Les approches pour mettre au point de nouveaux médicaments reposent sur:

- la biologie moléculaire pour caractériser les mutations en cause;
- l'établissement des modèles animaux dits transgéniques (dont le génome est modifié de telle sorte qu'il mime une mutation) pour

essayer de compenser le défaut génétique en activant des voies métaboliques parallèles;

- le développement de modèles cellulaires permettant d'élucider les mécanismes biochimiques perturbés par la mutation pathogène;
- la compréhension des interactions des structures des molécules entre elles ou avec les membranes cette compréhension passe par la détermination de la structure tridimensionnelle des molécules elles-mêmes

## **Synthèse**

### **Les constats**

Les patients atteints de maladies monogéniques rénales représentent près de 10 % des patients en insuffisance rénale chronique terminale inclus dans un programme d'hémodialyse/transplantation.

La plupart des patients arrivent en insuffisance rénale à l'âge adulte. Plus rarement, la survenue de l'insuffisance rénale dans l'enfance implique la mise sur programme d'hémodialyse/transplantation avant ou autour de l'âge de 10 ans.

La prévalence de ces néphropathies n'est pas connue avec précision. La plus fréquente et la mieux connue est la polykystose rénale autosomique dominante.

Plusieurs s'accompagnent de manifestations extrarénales, parfois invalidantes.

Les médecins (généralistes ou spécialistes) sont souvent mal informés.

Le diagnostic de maladies héréditaires n'est pas toujours fait, et par conséquent, les patients ne sont pas informés du risque de transmettre la maladie à leur descendance.

Une prise en charge précoce et adaptée (en particulier, pour celles qui entraînent une insuffisance rénale chez l'enfant) peut, dans certains cas, retarder l'évolution.

Le diagnostic génétique permet de montrer, avant tout symptôme, qu'un apparenté d'un patient est porteur de la mutation délétère. Ceci permet (tra) d'envisager une surveillance médicale préventive et éventuellement des interventions à visée curative. Mais ces examens diffèrent des analyses biologiques habituelles, car ils fournissent des données qui, dépassant l'individu testé, concernent l'ensemble de sa famille et sa future descendance.

La prévention prend une signification plus étendue lorsqu'elle s'applique aux maladies génétiques. Le diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse éventuelle sont une forme de prévention secondaire.

Dans l'état actuel des connaissances, ni les mécanismes de progression de l'insuffisance rénale, c'est-à-dire ni les mécanismes de destruction du parenchyme rénal, ni les mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques, c'est-à-dire les relations génotype/phénotype ne sont connus.

### **Les recommandations en santé publique**

La prise en charge des patients doit être améliorée.

Elle doit être faite le plus précocement possible par un néphrologue.

Pour certaines néphropathies, elle doit passer par des réseaux de prise en charge intégrée, réalisée par des spécialistes.

S'agissant de l'amélioration du suivi qui passe par un dépistage précoce et un diagnostic juste, il faut sensibiliser et former les médecins de ville. Ceci sous-entend une collaboration de qualité entre ceux-ci et les services hospitaliers. Ces actions auront d'autant plus de chances de réussir qu'elles seront précoces, qu'elles mobiliseront l'ensemble des acteurs concernés, généralistes, néphrologues, diététiciens, généticiens...

Les institutions doivent accepter de supporter le coût financier et la mise en place des structures de diagnostic génétique. On peut souhaiter que le nombre de laboratoires de biologie moléculaire soit limité et que chacun acquière un certain degré de spécialisation (en maladies rénales, en particulier).

### **Les recommandations en recherche**

Mettre en œuvre des études épidémiologiques (longues et coûteuses) sur la prévalence ne paraît pas nécessaire lorsque l'ordre de grandeur de la fréquence est connu: cela suffit pour planifier les politiques de santé dans le domaine de ces maladies.

Favoriser des programmes de recherche sur les mécanismes de la progression de l'insuffisance rénale dans chacune de ces néphropathies.

Favoriser des programmes de recherche sur les mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques (le type de la mutation ainsi que sa localisation dans le gène qui peuvent affecter

plus ou moins sa fonction; les autres gènes dont le polymorphisme peut jouer de façon déterminante sur l'expressivité; les phénomènes d'environnement).

Compte tenu du nombre relativement restreint de sujets atteints pour chaque pathologie (en dehors de la polykystose rénale), il est souhaitable de favoriser les études multicentriques (nationales ou internationales).

Compte tenu des incertitudes actuelles sur la thérapie génique, il faut privilégier en matière de prévention de l'insuffisance rénale les thérapeutiques alternatives:

approfondir des investigations sur les modèles animaux et les approches moléculaires (basées sur la connaissance du gène et de son rôle) concernant les thérapeutiques pharmacologiques.

Note Depuis la rédaction de ce chapitre, des progrès considérables ont été faits: 1. Les gènes TSCI de la sclérose tubéreuse de Bourneville, NPH1 de la néphronophthie, CTNS de la cystinose, CNF du syndrome néphrotique congénital ont été identifiés; 2. le bitartrate de cystéamine (Cystagon) a obtenu une autorisation de mise sur le marché et est distribué par le laboratoire Orphan Europe; 3. de nombreuses substances intervenant dans la sécrétion de liquide intrakystique dans la PKD ont été identifiées, chacune étant une cible potentielle pour ralentir la sécrétion liquidienne.

## RÉFÉRENCES

AHLSEN G GILLBERG C LINDB LOM R, GILLBERG C. Tuberous sclerosis in Western Sweden. *Arch Neurol* 1994 51: 76-81

ANTIGNAC C, ARDUY CH BECKMANN JS *et al.* A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nature Genet* 1993 3: 342-345.

ANTIGNAC C, KNEBELMANN B, DROUOT L *et al.* Deletions in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome. Characterization of the pathological transcripts in nonrenal cells and correlation with disease expression. *J Clin Invest* 1994 93 1195-1207.

ATKIN CL GREGORY MC BORDER WA. Alport syndrome. In Schrier RW Gottschalk CW (eds): *Diseases of the kidney*. Boston Little Brown, 1988 pp. 617-641.

- AZIZ N. Animal models of polycystic kidney disease. *Bioessays* 1995 17: 703-712.
- BEALES PL, WARNER AM HITMAN GA *et al.* Bardet-Biedl syndrome: a molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997 34: 92-98.
- BOIS E FEINGOLD J, FRENAY P *et al.* Infantile cystinosis in France genetics, incidence geographic distribution. *J Med Genet* 1976 13: 434-438.
- BROYER M, CHANTLER C, DONCKERWOLCKE R *et al.* The Paediatric registry of the European Dialysis and Transplantation Association: 20 years experience *Pediatr Nephrol* 1993 7 758-768
- BROYER M TETE MJ JEAN G. Traitement de la cystinose par cystéamine urgence du diagnostic. *In: Journées Parisiennes de Pédiatrie.* Paris, Flammarion Médecine Sciences 1994 pp. 301-307.
- BROYER M JOUVET P NIAUDET P *et al.* Management of oxalosis. *Kidney Int* 1996 49 (Suppl. 53): S-93-S-98.
- CAMPEAU E, WATKINS D, ROULEAU GA *et al.* Linkage analysis of the Nail-Parella syndrome. *Am J Hum Genet* 1995 56: 243-247.
- CARONE FA NAKAMURA S BACALLAO R *et al.* Impaired tubulogenesis of cyst-derived cells from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1995 47: 861-868.
- CHAPMAN AB GABOW P SCHRIER RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991 115: 769 773.
- CHOUKROUN G, IKATURA Y ALBOUZE G *et al.* Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 6: 1634-1642.
- CHURCHILL DN, BEAR JC, MORGAN J *et al.* Prognosis of adult onset polycystic kidney reevaluated. *Kidney Int* 1984 26: 190-193.
- COCHAT P, DELORAINÉ A OLIVE F *et al.* Hyperoxalurie primitive de type 1 : le dilemme thérapeutique. *Actualités Néphrologiques*, Paris: Flammarion Médecine-Sciences 1994: 231 246.
- COCHAT P, DELORAINÉ A, ROTILY M *et al.* Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10 (Suppl. 8) 3-7.



COHEN EP, LEMANN J. Is hereditary nephritis angiotensin-converting enzyme inhibition decreases proteinuria and may slow the rate of progression. *Am J Kidney Dis* 1996 27: 199-203.

Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. *Génétique et médecine: de la prédiction à la prévention*. 1995; Avis n 46.

Cystinosis collaborative research group. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet* 1995 10: 246-248.

DALGAARD OZ. Bilateral polycystic disease of the kidneys. *Acta Med Scan* 1957 (Suppl.158): 1-251.

DALLAPORTA B, LANG P. Mécanismes et traitements de l'hyperoxalurie primitive de type I. *Presse Med* 1996 25: 1033-1038.

D'AMICO G. comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995 25: 113-118.

DANPURE CJ. Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type I. Prospects for gene therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10 (Suppl. 8): 24-29.

DANPURE CJ, RUMSBY G. Strategies for the prenatal diagnosis of primary hyperoxaluria type I. *Prenat Diag* 1996 16: 587-598

DAVIES F, COLES GA, HARPER PS *et al*. Polycystic kidney disease re-evaluated: a population based study. *Q J Med* 1991 290: 477-485.

DESNICK RJ IOANNOU YA ENG CM.  $\alpha$ -galactosidase deficiency Fabry disease. In Scriver Cr Beaudet AL Sly WS Valle D (eds.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, (7e ed). New York, McGraw-Hill 1995 pp. 2741-2784.

EBBESEN F MYGIND KI HOU.K F. Infantile nephropathic cystinosis in Denmark. *Dan Med Bulletin* 1976 23: 216-222.

FARAG, TI, TEEBI AS. Bardet-Biedl and Laurence Moon syndromes in a mixed Arab population. *Clin Genet* 1988 33: 78-82.

FEINGOLD J, BOIS E, CHOMPRET A *et al*. Genetic heterogeneity of Alport syndrome. *Kidney Int* 1985 27 672-677.

FEINGOLD J. Maladies héréditaires: une complexité insoupçonnée. *Biofutur* juin 1995 74-77.

FINE LG. Gene transfert into the kidney Promise for unravelling disease mechanisms limitations for human gene therapy. *Kidney Int* 1996 49: 612-619.

FRANZ KA, REUBI FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983 23: 526-529.

FUCHSHUBER A, JEAN G, GRIBOUVAL O *et al.* Mapping a gene (SNR1) to chromosome I q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 1995 4: 2155-2158.

GABOW PA, JOHNSON AM, KAEHNY WD *et al.* Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992 41: 1311-1319.

GATTONE VH II, COWLEY BD JR, BARASH BD *et al.* Methylprednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995 25: 302-313.

GAGNADOUX MF, HABIB R, BRUNELLE F *et al.* Les polykystoses rénales de l'enfant. *Actualités Néphrologiques*, Paris: Flammarion Médecine-Sciences 1988: 39-61.

GONZALO A, GALLEGO A, rivera M *et al.* Influence of hypertension on early renal insufficiency in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 1996 72 225-230.

GRANTHAM JJ, YE M, DAVIDOW C *et al.* Evidence for a potent lipid secretagogue in the cyst fluids of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995a 6: 1242-1249.

GRANTHAM JJ, YE M, GATTONE II *et al.* In vitro fluid secretion by epithelium from polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1995b 95 195-202.

GREEN JS, PARFREY PS, HARNETT JD *et al.* The cardinal manifestations of Bardet Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl. *N Engl J Med* 1989 321: 1002-1009.

GRETZ N, BROYER M, BRUNNER FP *et al.* Alport's syndrome as a cause of renal failure in Europe. *Pediatr Nephrol* 1987 1: 411-415.

GUBLER MC, MOUNIER F, FOIDART JM *et al.* Ultrastructural and immunohistochemical study of renal basement membrane in familial juvenile nephronophthisis. In BG Hudson and RG Price (eds): *Renal Basement Membrane in Health and Disease*. New York, London, Academic Press, 1987, pp. 389-398.

GUBLER MC, ANTIGNAC C, DESCHÊNES G *et al.* Hétérogénéité génétique, clinique et morphologique dans le syndrome d'Alport. In: JL Funck-Brentano, JF Bach, H Kreis, JP Grunfeld (eds). *Actualités Néphrologiques*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1992: 15-33.

GUBLER MC, KNEBELMANN B, BEZIAU A *et al.* Autosomal recessive Alport syndrome: immunohistochemical study of type IV collagen chain distribution. *Kidney Int* 1995 47 1142-1147.

HARRIS PC. Identification of a gene for autosomal dominant polycystic kidney disease: implications for understanding the pathogenesis and treatment of the disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996 11: 258-262.

HEIKKILA, P, SOININEN R. The type IV collagen gene family. In: K Tryggvason (ed): *Contributions to Nephrology. Molecular pathology and genetics of Alport syndrome*. Basel, Karger, 1996, pp. 105-129.

HEINONEN S, RYYNANEN M, KIRKINEN P *et al.* Prenatal screening for congenital nephrosis in Finland: results and impact on the birth prevalence of the disease. *Prenat Diag* 1996 16: 207-215.

HOLMRER C, LAINE J, RONNHOLM *et al.* Congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996 49 (Suppl. 53) S-51-S-56.

HUTTUNEN NP. Congenital nephrotic syndrome of finish type. study of 75 patients. *Arch Dis Child* 1976 41: 344-348.

IGLESIAS CG TORRES VE, OFFORD KP *et al.* Epidemiology of adult polycystic kidney disease Olmsted County Minnesota 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983 2: 630-639.

KASTHTAN CE MICHAEL AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996 50: 1445-1463.

KAHN A. Thérapie génique le temps d'un premier bilan. *Médecine-Sciences* 1995 12: 9-12.

KLEINKNECHT C HABIB R. Nephronophtisis. In Cameron S, Davison AM Grunfeld JP Kerr D, Ritz E (eds.) *Oxford textbook of Nephrology*. Oxford University Press 1992 pp. 2188-2197.

KNEBELMANN B BREILLAT C FORESTIER L *et al.* Spectrum of mutations in the COL4A5 in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1996 59: 1221-1232.

KONRAD M, SAUNIER S, HEIDET L *et al.* Large homozygous deletions of the 2ql 3 region are a major cause of nephronophtisis. *Hum Mol Genet* 1996 5: 367-371.

KOPP N LEUMANN E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 2224-2227.

LÉVY M PIRSON Y SIMON P *et al.* Evaluation in patients with Alport syndrome of knowledge of the disease and attitude toward prenatal diagnosis. *Clin Nephrol* 1994 42: 211-220.

LOIRAT C. Cystinose. In Loirat C Niaudet P (eds): Progrès en Pédiatrie. Néphrologie pédiatrique. Paris Doin, 1993, pp. 39-46.

LOIRAT C, EHRIGH JHH SIMON P et al. Report on management of renal failure in Europe. XXIII, 1992. *Nephrol Dial Transpl* 1994 (Suppl.1): 26-40.

MACNICOL AM, WRIGHIT AF, WATSON ML. Education and attitudes in families with adult polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1991 6: 27-30.

MADDOCK IR MORAN A, MAHER ER et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996 33: 120-127.

MAHER ER ISELIUS L YATES JRW et al. Von Hippel-Lindau disease a genetic study. *J Med Genet* 1991 28 443-447.

MANNIKKO M, KESTILA M, HOLMBERG C et al. Fine mapping and haplotype analysis of the locus for congenital nephrotic syndrome on chromosome 19q13.1. *Am J Hum Genet* 1995 57: 1377-1383.

MANZ F, GRETZ N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany. *J Inherit Metab Dis* 1985 8 2-4.

McENERY PT, ALEXANDER SR SULLIVAN K et al. Renal transplantation in children and adolescents: the 1992 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1993 7: 711-720.

MINER JH, SANES JR. Molecular and functional defects in kidneys of mice lacking collagen  $\alpha 3$  (IV): Implications for Alport syndrome. *J Cell Biol* 1996 135: 1403-1413.

MOCHIZUKI T WU G, HAYASHI T et al. PKD2 a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996 272: 1339-1342.

MDRD- Modification of Diet in Renal Disease group (prepared by Klahr S Breyer JABeck (, et al.) Dietary protein restriction blood pressure control and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 5: 2037-2047.

NEUMANN HPH. Von Hippel-Lindau syndrome: a rare syndrome as the clue for the molecular basis of common disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 1498-1520.

OGHORN MR SAREEN S. Amelioration of polycystic kidney disease by modification of dietary protein intake in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1995 6: 1649-1654.

ONG ACM ,HARRIS PC. Molecular basis of renal cyst formation - one hit or two? *Lancet* 1997 349: 1039-1040

OSBORNE JP, FRYER A, WEBB, D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991 615: 125-127.

POMERANZ A LORZETS Z WOLACH B BERHEIM J. Finnish congenital nephrotic syndrome managed successfully by combined captopril/indomethacin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993 8: 927-928.

PAJARI H, KAARIANEN H, MUHONEN T, KOSKIMIES O. Alport's syndrome in 78 patients: epidemiological and clinical study. *Acta Paediatr* 1996 85: 1300-1306.

PARFREY PS, BEAR JC, MORGAN J et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990 323: 1085-1090.

QIAN F WATNICK TJ, ONUCHIE LF, GERMINO GG. The molecular basis of focal cyst formation in human autosomal dominant polycystic kidney disease type I. *Cell* 1996 87 :979-987.

RAVINE D WALKER RG GIBSON RN et al. Phenotype and genotype heterogeneity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 1992 340: 1330-1333.

Registre National des Insuffisants Rénaux Chroniques. Société de Néphrologie 1992, Volume III.

RENIERI A BRUTTINI M GALLI L et al. X-linked Alport syndrome: an SSCP-based survey over all 51 exons of the COL4A5 gene. *Am J Hum Genet* 1996 58: 1192-1204.

RENWICK JH IZATT M. Some genetical parameters of the nail-patella locus. *Ann Hum Genet Lond* 1965 28: 369-378.

RICHARD S OLSCHWANG, S CHAUVEAU D et al. La maladie de von Hippel-Lindau. *Médecine-Sciences* 1995 11: 43-51.

ROY S DILLON MJ, TROMPETER RS, BARRATT TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease long term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997 11 302-306.

SAMPSON JR SCAHILL SJS STEPHENSON JBP et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet* 1989 26: 28-31.

SCHILLINGER F MONTAGNAC R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996 11: 481-485.

SCHNEIDER JA CLARK KF GREENE AA et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inher Metab Dis* 1995 18: 387-397.

Séminaire de diagnostic prénatal et de médecine fœtale (13e). La loi de bioéthique va-t-elle modifier nos comportements? Les

investigations foetales; résultats inattendus. Hôpital Necker-Enfants malades. Paris, novembre 1994.

Séminaire de génétique clinique (13e). Les maladies dominantes autosomiques: une décennie plus tard. Hôpital Necker-Enfants malades. Paris mars 1997.

SHEPHERD CW BEARD M GOMEZ MR et al. Tuberous sclerosis complex in Olmsted County Minneseta? 1950-1989. Arch Neurol 1991 48: 400-401.

SIMON P THEBAUD HE (and the Cooperative group for the epidemiological study of renal disease (Brittany and the Country of Loire)). Prognosis of adult polycystic kidney disease re-evaluated: results of an investigation in 1112 patients from 369 kindreds. Nephrol Dial Transpl 1992 4: 442.

SIMON P, LE GOFF J-Y, ANG KS et al. Données épidémiologiques, cliniques et pronostiques de la maladie polykystique autosomique dominante dans une région française. Néphrologie 1996 17: 123-130.

Statement of the american society of clinical oncology.

Genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 1996 14: 1730-1736.

STRIKER, G. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. J Am Soc NetErol 1995 5: 1537-1540.

SUKHATME VP. Thérapie génique: comment la concevoir pour les maladies rénales? In: Jean Hamburger ed. Actualités néphrologiques. Paris: Flammarion-Médecine Sciences, 1996: 73-81.

TRYGGVASON K. Mutations in type IV collagen genes and Alport

phenotypes. In Tryggvason K (ed) Contributions to Nephrology. Molecular pathology and genetics of Alport syndrome. Basel, Karger, 1996, pp. 154-171.

TRYGGVASON K. Towards gene therapy of Alport syndrome. Invited Lecture: The 2nd European Kidney Research Forum. Baveno, 1996, 24-27 mai.

VALERE T. Le point sur les essais cliniques. Médecine-Sciences 1995 12: 73-83.

WALDHERR R, ZERRES K, GALLA et al. Polycystic kidney disease in the fetus. Lancet 1989 2: 274-275.

WARD CJ, TURLEY H, ONG ACM et al. Polycystin, the polycystic kidney disease 1 protein, is expressed by epithelial

cells in fetal, adult, and polycystic kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 93: 1524-1528.

WILKIE AOM. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet* 1994 31: 89-98

WILSON PD, SHERWOOD AC, PALLA K et al. The reversed polarity of Na + K + ATPase: mislocation to atypical plasma membranes in polycystic kidney disease epithelia. *Am J Physiol* 1991 260: F420-F430.

WILSON PJ, RAMESH W, KRITIANSEN A et al. Novel mutations detected in the TSC2 gene from both sporadic and familial TSC patients. *Hum Mol Genet* 1996 5: 249-256.

WING AJ. Causes of end-stage renal failure. In Cameron S, Davison AM, Kerr D, Ritz E (eds.): *Oxford Textbook of clinical nephrology*. Oxford, Oxford Medical Publ, 1992, pp. 1227-1236.

WOLFF A. Les Orphelins de la Santé. Rapport au Ministre de la Santé 1994.

WOO D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1995 33 18-25.

YIUM J, GABOW P, JOHNSON A et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in blacks clinical course and effects of sickle cell hemoglobin. *J Am Soc Nephrol* 1994 4: 1670-1674.

ZEIER M, GEBERTH S, STIER E et al. Is family history of primary hypertension a determinant for renal prognosis in autosomal dominant polycystic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 1991 4: 269.

ZEIER M, GEBERTH S, SCHMIDT G et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993 3: 1451 -1457.

ZERRES K, VOLPEL MC, WEISS H. Cystic kidneys. Genetics, pathologic anatomy, clinical picture and prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1984 68: 104-135.

ZERRES K, MUCHER G, BACHNER L *et al.* Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nature Genet* 1994 7 429-132.

ZHENG K, THORNER PS, MARRANO P, BAUMAL R, MOINNES RR. Canine X chromosome linked-hereditary nephritis resulting from a single

base mutation in the gene encoding the  $\alpha 5$  chain of collagen type IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 91 3989-3993.

## **ANNEXE Reproduction de textes de loi**

### **Textes des lois en rapport avec le diagnostic prénatal**

La loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 est relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Les articles consacrés au diagnostic prénatal, au diagnostic préimplantatoire et à la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal figurent dans le livre II du code de Santé publique consacré à l'action sanitaire et médico-sociale en faveur de la famille, de l'enfance et de la jeunesse, au titre de la protection maternelle et infantile.

### **LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL**

L'article 12 de la loi n° 94-654 est consacré au diagnostic prénatal.

Art. 12 - Il est inséré, au début du chapitre IV du livre II du code de la santé publique, un article L.162-16 ainsi rédigé:

“ Art. L. 162-16 - Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité. Il doit être précédé d'une consultation médicale de conseil génétique.

“ Les analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal ne peuvent être pratiquées, dans des conditions prévues par décret en Conseil d'Etat, que dans des établissements publics de santé et des laboratoires d'analyses de biologie médicale autorisés selon les modalités prévus par les dispositions des sections I et II du chapitre II du titre ICr du livre VII.

“ Les autorisations prévues par le présent article sont délivrées pour une période de cinq ans et sont accordées après avis de la



Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal instituée par l'article L. 184-3 et du comité national de l'organisation sanitaire et sociale. Pour les laboratoires d'analyses de biologie médicale, cette autorisation vaut inscription sur la liste prévue à l'article L. 759.

“ Des centres de diagnostic prénatal pluridisciplinaires sont créés dans des organismes et établissements de santé publics et privés à but non lucratif. Leurs missions, leur rôle auprès des autres intervenants en matière de diagnostic prénatal et les conditions de leur création et de leur agrément sont définis par décret en Conseil d'Etat ”.

L'article L.162-16 est complété par les sanctions pénales et administratives extraites de l'article 18.

Le décret n° 95-578 du 28 mai 1997 concerne les missions et agréments des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (sous-section 1) et le fonctionnement des centres (sous-section 2) et modifie le code de la santé publique.

La section 2 Centre pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, Sous-section I Missions et agrément des centres traite en particulier de la composition de l'équipe (Art. 162-19).

Art. R.162-19 - Chaque centre pluridisplinaire est constitué d'une équipe composée

“ 1° De praticiens exerçant une activité dans l'organisme ou l'établissement de santé au sein duquel le centre est créé, dont au moins:

“ a) Un médecin spécialiste qualifié en gynécologie-obstétrique;

“ b) Un praticien ayant une formation et une expérience en échographie du fœtus;

“ c) Un médecin spécialiste qualifié en génétique médicale ou ayant une formation et une expérience dans ce domaine;

“ d) Un médecin spécialiste ou compétent qualifié en pédiatrie et ayant une expérience des pathologies néonatales;

“ 2° De personnes pouvant ne pas avoir d'activité dans l'organisme ou l'établissement de santé, dont au moins

“ a) Un médecin spécialiste ou compétent qualifié en psychiatrie ou un psychologue;

“ b) Un médecin expérimenté en fœtopathologie;

“ 3° Des praticiens responsables, dans l'organisme ou l'établissement de santé, d'analyses de cytogénétique et de biologie telles qu'elles sont définies à l'article R. 162-16-1.

“ Lorsque l'organisme ou l'établissement de santé n'est pas autorisé à pratiquer les analyses énumérées à l'article R.162-16-1 ou n'est autorisé que pour certaines de ces analyses, le centre doit s'assurer le concours de praticiens responsables desdites analyses qui ne sont pas pratiquées au sein de l'organisme ou de l'établissement de santé.

“ L'équipe pluridisciplinaire ainsi constituée peut s'adjoindre d'autres personnes possédant des compétences ou des qualifications utiles à l'exercice des missions définies à l'article R.162-17.

La Sous-section 2 traite du fonctionnement des centres.

“ Art R. 162-27 - Le centre pluridisciplinaire peut être consulté soit directement par la femme enceinte, soit par le médecin traitant qui adresse au centre le dossier médical de l'intéressée.

“ Dans ce dernier cas, le dossier doit contenir l'attestation de la femme enceinte donnant son consentement écrit à la démarche du médecin traitant et mentionnant qu'elle a été avertie de ce que le centre conservera des documents la concernant.

“ Art R.162-28 - Le centre des investigations complémentaires ou recourt à des avis extérieurs spécialisés s'il y a lieu d'étayer le diagnostic ou le pronostic.

“ Le centre indique au patient ou à son médecin traitant les éventuelles possibilités de prise en charge thérapeutique et lui propose le cas échéant, une orientation vers des structures spécialisées.

“ Ces propositions et avis sont présentés au patient ou au médecin traitant par un ou plusieurs membres de l'équipe pluridisciplinaire, après concertation au sein de celle-ci.

“ Art R.162-29 - S'il apparaît, au terme de la concertation prévue à l'article R. 162-28, qu'il existe une forte probabilité que l'enfant soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, et si la femme enceinte en fait la demande, l'un des médecins mentionnés au 1 ° de l'article R162-19 établit, après examen et discussion conformément à l'article L. 162-12, l'attestation prévue à ce dernier article.

“ Cette attestation comporte le nom et la signature du médecin et mentionne son appartenance au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Le décret n° 95-579 du 28 mai 1997 est relatif aux analyses de cytogénétiques et de biologie pratiquées en vue d'établir un diagnostic prénatal in utero et modifie le code de santé publique. Il concerne le consentement écrit de la femme enceinte.

## L'INTERRUPTION DE GROSSESSE POUR MOTIF THÉRAPEUTIQUE

L'article 13 de la loi n° 94-654 vient compléter le deuxième alinéa de l'article L.162-12.

Art 13.

“ En outre, si l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'un de ces deux médecins doit exercer son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire ”.

Cet article L.162.12 figure à la section II du chapitre IIIbis consacré à l'interruption volontaire de grossesse pratiquée pour motif thérapeutique

“ Art. L. 162.12. - L'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou qu'il existe une

forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

“ L'un des deux médecins doit exercer son activité dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux conditions de l'article L.176 et l'autre être inscrit sur une liste d'experts près la Cour de Cassation ou près d'une Cour d'Appel (L.n° 94-654, 29 juillet 1994). En outre, si l'interruption de grossesse est envisagée au motif qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'un de ces deux médecins doit exercer son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire.

“ Un des exemplaires de la consultation est remis à l'intéressée; deux autres sont conservés par les médecins consultants ”.

L'article L.162-12 est complété par les sanctions pénales et administratives extraites de l'article 18.

#### *Les autres articles de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994*

Ils traitent du diagnostic préimplantatoire, de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (qui donne son avis sur les autorisations d'exercice des établissements, laboratoires ou centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal), des retraits d'autorisation d'exercer une activité de diagnostic prénatal et de l'étude des caractéristiques génétiques d'une personne (voir paragraphe II.1).

Textes de lois en rapport avec les études génétiques des caractéristiques d'une personne

#### Loi N° 94-654 DU 29 JUILLET

L'article 22 de la loi n° 94.654 traite des caractéristiques génétiques d'une personne et ne concerne pas à priori le fœtus cependant si un diagnostic prénatal par la génétique moléculaire est envisagé, il est précédé habituellement d'une

étude de l'ADN familial. De plus, dans certaines situations, réaliser une étude de l'ADN chez le fœtus conduit à étudier l'ADN des parents. Le consentement des parents doit donc être recueilli avant toute étude de l'ADN fœtal.

Art 22. Il est inséré dans le livre I<sup>er</sup> du code de la santé publique, un titre VI ainsi rédigé:

Titre VI “ Médecine prédictive et identification génétique ”

“Art. L. 145-15 - L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'elle n'est pas réalisée dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement.

“ Lorsque cet examen ou cette identification est effectué à des fins médicales, le consentement doit être recueilli par écrit. Les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par les dispositions du livre II bis du présent code.

“ A titre exceptionnel, lorsque cette étude est entreprise à des fins médicales, le consentement de la personne peut ne pas être recueilli, dans son intérêt et dans le respect de sa confiance... ”.

Cet article est complété par les articles rapportant les conditions d'autorisation ainsi que sanctions pénales et administratives.

Loi N 94-653 DU 29 JUILLET 1994 RELATIVE AU RESPECT DU CORPS HUMAIN

L'article 5 comporte l'article 16-10 inséré dans le code civil au livre I “ des personnes ”, titre I “ des droits civils ”, chapitre III qui fait suite au chapitre II traitant “ du respect du corps humain ”.

Chapitre III. De l'étude génétique des caractéristiques d'une personne et de l'identification d'une personne par des empreintes génétiques.

“ Art.16.10 - L'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique.

Le consentement de la personne doit être recueilli préalablement à la réalisation de l'étude ”.

Cet article est complété par les articles rapportant les conditions d'autorisation ainsi que les sanctions pénales et administratives.

#### Loi N 95-116 DU 4 FÉVRIER 1995 PORTANT DIVERSES POSITIONS D'ORDRE SOCIAL

L'article 1er vient compléter l'article 145-15 du code de santé publique.

Art. 1er - Il est inséré dans le titre du livre 1er du code de santé publique, après l'article L.145-15, un article L.145-15.1 ainsi rédigé

“ Art. 145-15-1 - Un décret en Conseil d'État fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

“ Le ministre chargé de la santé, peut par arrêté, soumettre à des bonnes pratiques ainsi qu'à des règles techniques et sanitaires la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales et, le cas échéant, les modalités de son suivi médical. ”

## 8

# Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale

BÉNÉDICTE STENGEL, PIERRE SIMON

Dans la perspective d'une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, la prévention des effets néphrotoxiques d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale devrait être au premier plan, car pouvant faire l'objet d'une véritable prévention primaire. Cependant en dépit de l'existence d'un nombre considérable de substances chimiques dont la néphrotoxicité a été formellement établie sur des bases expérimentales ou cliniques, il est très difficile d'apprécier l'importance de leur contribution à l'incidence globale de l'insuffisance rénale chronique chez l'homme (WHO 1991a). Moins de 2 % des cas d'insuffisance rénale terminale traitée sont actuellement attribués, en France, à une cause toxique (Wing 1989). Ce chiffre reflète la fréquence des insuffisances rénales associées à un facteur toxique dûment identifié. Cependant la responsabilité d'un ou de plusieurs toxiques dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale d'une néphropathie chronique (de type glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire) reste mal connue et d'évaluation récente (Nuyts 1995; Stengel 1995a).

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques (ou leurs métabolites), qui sont absorbés dans l'organisme quelle qu'en soit la voie de pénétration (anonymous, 1989). Les lésions rénales induites peuvent être réversibles ou définitives et intéresser le glomérule, le tubule et l'interstitium, ces deux dernières structures étant les plus fréquemment impliquées. Une atteinte vasculaire directe peut être parfois en cause et l'ischémie rénale qui en résulte générer des lésions tubulo-interstitielles secondaires. Il est classique de distinguer les mécanismes de toxicité directe dose-dépendants des mécanismes indirects de type immunologique le plus souvent non dose-dépendants.

Cette classification a toutefois l'inconvénient de privilégier un concept monofactoriel de l'atteinte rénale d'origine toxique aux dépens d'un concept plurifactoriel prenant en compte la possible synergie de plusieurs substances néphrotoxiques ou de facteurs de susceptibilité individuelle.

Dans le premier cas (concept monofactoriel) une substance néphrotoxique est clairement identifiée comme l'agent causal d'une atteinte rénale spécifique, comme dans les insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuse ou dans les néphrites interstitielles chroniques liées à l'exposition massive et prolongée au plomb. Dans le second (concept plurifactoriel), l'exposition à de faibles doses d'une substance néphrotoxique ne provoque pas à elle seule des lésions rénales, mais la coexistence chez un même sujet de plusieurs facteurs de risque, d'origine exogène ou constitutionnelle, peut conduire à une insuffisance rénale. Cela se traduit par le fait que dans une population exposée, par exemple au plomb en milieu professionnel, seule une fraction des sujets présente une atteinte rénale, fraction qui augmente avec le niveau d'exposition. On substitue à la notion d'agent toxique celle de facteur de risque, le plomb à faible dose contribuant à l'accroissement du risque d'insuffisance rénale chronique dans la population (Kim 1996). Un autre exemple en faveur du concept plurifactoriel est illustré par la toxicité rénale des sels d'or dans laquelle deux facteurs, l'un immunogénétique et constitutionnel (le phénotype HLA DR3), l'autre exogène (les sels d'or), contribuent à la survenue d'une glomérulopathie médicamenteuse (Woaley 1980). Jusqu'ici l'approche monofactorielle a largement prédominé dans l'étude du risque néphrotoxique, mais un certain nombre de travaux épidémiologiques récents semblent indiquer que l'exposition à plusieurs toxiques pourrait jouer un rôle dans l'induction ou l'aggravation de divers types de néphropathies.

Ce chapitre n'a pas pour objectif d'établir la liste de l'ensemble des substances néphrotoxiques ni l'ambition de faire le point sur leurs mécanismes d'action, travail qui déborde largement le cadre de cette expertise. Plusieurs revues récentes peuvent être consultées (WHO 1991a; Fillastre 1992; Kleinknecht 1992; Hook 1993; Stewart 1993; Cronin 1996; Stengel 1996). Il a pour objectif de faire le point, pour le risque iatrogène et celui lié à l'environnement professionnel ou général, sur les trois aspects suivants épidémiologie, marqueurs précoces et prévention.

## **Néphrotoxicité d'origine iatrogène**

### **Épidémiologie**

Comme on l'a vu dans le chapitre I consacré aux aspects épidémiologiques, il est très difficile d'évaluer la fraction de risque attribuable aux 2 médicaments et aux toxiques dans l'insuffisance rénale chronique.

En effet, dans le domaine du risque iatrogène, s'il est possible d'évaluer la fréquence des effets rénaux aigus indésirables pour un grand nombre de médicaments néphrotoxiques, par l'analyse des données de la littérature ou par celle des notifications spontanées enregistrées par le système de pharmacovigilance, il est impossible d'estimer leur rôle dans l'accroissement du risque d'insuffisance rénale chronique terminale. Le registre de l'EDTA comptabilise les cas reconnus d'insuffisance rénale



terminale liée à un médicament spécifique, mais ces données ne rendent pas compte des situations dans lesquelles le médicament est un facteur de risque parmi d'autres conduisant à une détérioration de la fonction rénale. L'évaluation de ce risque repose sur la mise en œuvre d'études épidémiologiques de type cohorte ou cas-témoins, grâce auxquelles on peut estimer les risques relatifs associés à chaque médicament en tenant compte des autres facteurs de risque. Peu nombreuses, ces études ont principalement concerné le risque d'insuffisance rénale terminale associée à la consommation d'antalgiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## SOURCES DE DONNÉES SUR LA FRÉQUENCE DES EFFETS RÉNAUX IATROGÈNES

Les effets rénaux indésirables d'origine iatrogène sont sous-évalués pour au moins deux raisons. La première est la méconnaissance par un grand nombre de médecins de la législation qui rend obligatoire la déclaration à un centre de pharmacovigilance de toute insuffisance rénale supposée être d'origine médicamenteuse, qu'elle soit aiguë ou surajoutée à une néphropathie chronique. La seconde est la politique de biopsie rénale suivie devant une insuffisance rénale aiguë variable d'une équipe à une autre, elle rend discutable le diagnostic de néphrotoxicité médicamenteuse en l'absence de données histologiques dans les situations multifactorielles où le médecin a tendance à minorer la responsabilité d'un médicament dans la survenue ou l'aggravation d'une insuffisance rénale.

### *Pharmacovigilance en France*

Le système national de pharmacovigilance est constitué de 31 centres régionaux chargés de recueillir de façon systématique les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments, qui leur sont transmises par les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens du secteur public ou privé ainsi que d'une commission nationale chargée d'évaluer ces informations et celles qui lui sont transmises par l'industrie pharmaceutique afin de donner un avis sur les mesures à prendre. Ces effets indésirables sont des événements de santé à déclaration obligatoire depuis le décret du 24 mai 1984 (article R-5144-8, Code de la santé publique).

Depuis 1985, la base de données informatique du système de pharmacovigilance a enregistré plus de 100 000 cas dont 6 400 d'effets rénaux, soit 600 cas par an environ. Ce chiffre est certainement sous-estimé, le système de recueil reposant sur la notification spontanée des praticiens et non sur une recherche active des cas, à l'exception du secteur hospitalier public. L'expérience des centres de pharmacovigilance a montré qu'il existait une relation entre la gravité et la connaissance du risque, d'une part, et la déclaration, d'autre part, les événements les plus graves et les plus rares étant plus souvent déclarés que les plus bénins ou les mieux connus.

L'analyse des données brutes de cette base montre que les effets rénaux notifiés concernent autant d'hommes que de femmes et surviennent dans plus d'un tiers des cas chez des sujets âgés de plus de 65 ans (Tableau 8-1). La nature de l'atteinte rénale déclarée, codée selon le thésaurus de l'Organisation mondiale de la santé qui comprend 262 items différents pour les maladies rénales, est une insuffisance rénale aiguë dans 37 % des cas. L'analyse détaillée de la fréquence des autres effets indésirables nécessiterait de regrouper plusieurs des items du thésaurus, ce qui ne peut être effectué qu'après une étude approfondie des dossiers.

**Tableau 8-1 Effets rénaux indésirables déclarés aux centres de pharmacovigilance de 1985 à 1995. Caractéristiques des patients, médicaments suspects et évolution**

	N	%
<b>sexe</b>		
Hommes	2 976	50
femmes	3 009	50
<b>Age</b>		
<15 ans	352	5
15-65 ans	3 701	58
>65 ans	2 399	37
<b>Médicaments suspects*</b>		
Lithium	87	1
Gentamicine	101	2
Amphotéricine B	71	1
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	585	9
Cisplatine	101	2
Pénicillamine	42	1
Sels d'or	21	0,3
<b>Evolution de l'atteinte rénale (connue pour les cas notifiés après juin 1994)</b>		
inconnue	30	3
Non grave	428	37
grave	682	60

Source de données: base de données informatique du système de pharmacovigilance (DrBour, communication personnelle avec autorisation de l'unité de pharmacovigilance de l'Agence du médicament). Le nombre de médicaments est indiqué pour ceux qui sont enregistrés dans la base associés à une atteinte rénale et qui sont par ailleurs plus fréquemment rapportés dans la littérature pour leur effet néphrotoxique. Les pourcentages sont calculés en rapportant les effectifs indiqués aux 6 400 dossiers notifiés

Les médicaments sont quant à eux codés selon le thésaurus français LIBRA, tous les médicaments consommés au moment de l'événement étant inclus dans la base. A chaque médicament est associé un score en 3 classes interaction médicamenteuse, médicament suspect ou autre. Dans le tableau 8-1, seuls sont indiqués les médicaments suspects d'une responsabilité dans l'atteinte rénale déclarée. Comme l'on pouvait s'y attendre, les médicaments les mieux connus pour leur néphrotoxicité tels que la gentamicine ou le cisplatine sont relativement peu déclarés contrairement aux accidents associés aux inhibiteurs de l'enzyme de

conversion. L'évolution de l'atteinte rénale est codifiée depuis juin 1994 et on observe une fréquence élevée d'accidents graves, la gravité étant caractérisée par une hospitalisation, la prolongation d'une hospitalisation, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue de séquelles rénales ou du décès.

Ces données brutes mériteraient d'être analysées de façon détaillée afin de préciser les relations entre l'âge, le sexe, les principales classes de médicaments et la survenue d'accidents rénaux graves. Toutefois, le système de pharmacovigilance n'a pas la vocation d'un registre au sens épidémiologique du terme mais celui d'un système d'alerte, l'important étant la mise en évidence rapide d'événements nouveaux. L'analyse des données et l'interprétation qui peut en être faite doivent tenir compte de ces objectifs et des modalités de recueil de l'information qui en sont la conséquence.

#### *Registre de l'European Dialysis and Transplant Association (EDTA)*

Le registre de l'EDTA ne comptabilise que les cas d'insuffisance rénale terminale d'origine toxique dans lesquels un seul facteur est dûment authentifié. Pour l'Europe dans son ensemble, 2,4 % des cas d'insuffisance rénale traitée étaient attribués en 1986 à une néphropathie aux analgésiques, celle-ci représentant plus de 90 % des causes toxiques enregistrées (Wing 1989). Les autres médicaments associés à une insuffisance rénale terminale étaient le cisplatine, la ciclosporine, les aminoglycosides, des chimiothérapies anticancéreuses, le lithium, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les produits de contraste iodés, des laxatifs, des diurétiques qui représentaient à peine 0,2 % de ces cas.

Entre 1981 et 1990, le pourcentage de néphropathie attribué aux analgésiques parmi les nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale a diminué de 3 % à 2 % pour l'ensemble des pays participant au registre (Brunner 1994). Il existe toutefois des différences importantes entre pays: la Suisse et la Belgique, avec des pourcentages respectifs de 28 % et 16 % en 1981 et de 12 % et 11 % en 1990, ont actuellement les taux les plus élevés d'Europe. En France, la néphropathie aux analgésiques représente moins de 1 % des causes d'insuffisance rénale terminale traitée. Si le retrait de la phénacétine du marché a contribué pour une large part à la diminution de cette cause d'insuffisance rénale en Europe, les contrastes persistants entre pays s'expliqueraient par des différences dans la nature des analgésiques commercialisés (monocomposés ou associations, ces dernières étant plus néphrotoxiques) et les mesures législatives plus ou moins restrictives en matière de vente avec ou sans ordonnance de ces médicaments (Noëls 1995).

#### *Enquêtes ad hoc*

Dans une étude multicentrique portant sur une centaine de centres de néphrologie français, Kleinknecht (1986) a recueilli 398 cas d'insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse qui représentaient

18,3 % de l'ensemble des patients hospitalisés pour insuffisance rénale aiguë dans ces services pendant un an. Les produits les plus souvent en cause étaient les aminosides, la glafénine, qui a été retirée du marché en 1992, les AINS, et les produits de contraste iodés. Seuls 20 % des patients ont eu une biopsie rénale, et les manifestations rénales ont été classées sur la base de critères cliniques, biologiques et/ou histologiques : nécrose tubulaire aiguë (56 % des cas), insuffisance rénale fonctionnelle (15 %), néphrite interstitielle aiguë (5 %), autre (3 %), inconnue (22 %). Parmi ces cas, 190 ont guéri sans séquelles rénales (48 %), 61 atteints d'insuffisance rénale initiale ont retrouvé leur fonction rénale antérieure (15 %), mais 50 sont décédés (12,7 %) et 93 ont conservé des séquelles rénales (23 %), montrant la sévérité de ces effets iatrogènes.

## PRINCIPALES CLASSES DE MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES

Seuls les principaux médicaments ayant une néphrotoxicité directe seront étudiés. On rappelle dans le tableau 8-2 ceux qui sont responsables d'une néphropathie glomérulaire et /ou interstitielle à médiation immunologique (Fillastre 1992; Kleinknecht 1992).

**Tableau 8-2 Principaux médicaments associés à des néphropathies à médiation immunologique**

Néphropathies glomérulaires	Néphropathies interstiellles
Sels d'or	Ampicilline
D-pénicillamine	Méthicilline
Captopril	Pénicilline
Triméthadione	Céphalothine
Sulfonamides	Phénindione
AINS	Thiazique
Hydralazine	Furosémide
rifampicine	AINS
	Allopurinol
	Cimétidine
	Captopril
	rifampicine

### *Antibiotiques*

Les effets néphrotoxiques des pénicillines et des céphalosporines par mécanisme direct sont rares. Le seul agent de cette classe dont la néphrotoxicité est reconnue (céphaloridine) n'est plus utilisé depuis 10 ans.

La néphrotoxicité des aminoglycosides est en progression depuis vingt ans touchant environ 20 % des malades traités par cette classe d'antibiotiques (Leehey 1993). Le pourcentage de patients qui développent une insuffisance rénale augmente avec la durée d'exposition, atteignant 50 % après 14 jours de traitement. Dans cette étude rassemblant 243 patients, 2,5 % requéraient un traitement par dialyse. Souvent l'insuffisance rénale apparaît après l'arrêt du traitement, pouvant faire ignorer la responsabilité de l'antibiotique. La guérison ou le retour à l'état antérieur de la fonction rénale n'est pas toujours obtenu, des lésions

de fibrose interstitielle étant fréquemment observées à l'examen histologique rénal. L'utilisation simultanée d'un aminoglycoside avec un autre traitement néphrotoxique (produits de contraste iodés, cisplatine, etc.) potentialise la néphrotoxicité de l'aminoglycoside. Enfin, des facteurs constitutionnels et de co-morbidité qui favorisent l'apparition d'une néphrotoxicité aux aminoglycosides sont le sexe masculin, la déshydratation, l'hypokaliémie, l'obésité, l'ischémie rénale, l'âge avancé, l'utilisation de diurétiques, une insuffisance rénale chronique (Moore 1984).

### *Produits de contraste iodés*

Le risque d'insuffisance rénale aiguë après utilisation des produits de contraste iodés est élevé chez le sujet âgé, en présence d'une insuffisance rénale chronique, d'un diabète, d'une insuffisance cardiaque, d'une hypovolémie et lorsque la quantité de produit administré dépasse 125 ml (Rich 1990). Chez le diabétique, la fréquence des effets néphrotoxiques est de 16 % en l'absence d'insuffisance rénale et de 38 % lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique (Lautin 1991). Dans une étude réalisée chez 59 diabétiques avec insuffisance rénale chronique qui avaient subi une angiographie coronarienne, 15 % nécessitaient après l'examen un traitement par dialyse. Cette complication grave ne survenait que lorsque le taux plasmatique de créatinine était supérieur à 30 mg/l au moment de l'examen radiologique (Manske 1990). Le même risque a été décrit chez les patients atteints d'un myélome.

Deray et coll. (1991) ont comparé les effets sur la fonction rénale du ioxitalamate, ioxylate et iopamidol chez des patients en insuffisance rénale chronique (clairance créatinine < 60 ml/min). Soixante patients étaient tirés au sort pour recevoir soit l'ioxitalamate, l'iopamidol ou l'ioxaglate. Tous recevaient avant l'examen radiologique une perfusion de 500 ml de sérum salé. Aucun patient ne développait d'insuffisance rénale aiguë et les valeurs de créatinine plasmatique restaient inchangées après l'examen. Entre les trois groupes de traitement, aucune différence de fréquence d'élévation de la créatinine plasmatique n'était observée chez les patients à haut risque (diabétiques, insuffisants cardiaques).

Dans une étude randomisée, en double aveugle, Moore et coll. (1992) ont comparé la néphrotoxicité des produits de contraste iodés de bas poids moléculaire à ceux de haut poids moléculaire. L'étude rassemblait 430 et 499 patients qui subissaient, respectivement, une coronarographie et un scanner abdominal. La toxicité était définie par une augmentation de 33 % au moins de la valeur de créatininémie dans les 48 heures qui suivaient l'examen. La fréquence de l'insuffisance rénale n'était pas significativement différente entre les deux groupes et était inférieure à 3 %. Les facteurs de risque étaient un diabète insulino-dépendant, une créatinine plasmatique (au moment de l'examen) supérieure à 15 mg/l, un traitement par le furosémide et la coronarographie. Bien que les études n'apportent pas la preuve d'un effet direct, des précautions doivent être prises.

## Chimiothérapies anticancéreuses

Seuls les médicaments qui peuvent créer une insuffisance rénale irréversible sont étudiés.

Le cisplatine utilisé dans les tumeurs pulmonaire à petites cellules, testiculaire, ovarienne, vésicale, de la face et du cou, est très néphrotoxique et les lésions rénales sont irréversibles. La toxicité est dose-dépendante et il est recommandé de ne pas dépasser 25 à 33 mg/semaine ou 100 à 150 mg/m<sup>2</sup> (Kim 1993). Le carboplatine, disponible depuis 1989, est moins toxique pour une efficacité anti-tumorale comparable.

Utilisée dans le traitement des patients atteints d'un cancer du pancréas métastasé ou d'une tumeur carcinoïde, la streptozocine crée une insuffisance rénale chez 65 % des patients traités (Hricik 1988). La néphrotoxicité apparaît pour une dose cumulative supérieure à 4 g/m<sup>2</sup>.

La semustine utilisée dans le traitement des lymphomes et mélanomes a une néphrotoxicité retardée, l'insuffisance rénale apparaissant de 3 à 5 ans après le début du traitement (Schact 1981).

L'ifosfamide est un agent alkylant qui a des effets néphrotoxiques chez environ 10 % des patients traités, quelques cas d'insuffisance rénale irréversible ayant été rapportés (Zalupski 1988). Une néphropathie chronique préexistante rend le patient plus vulnérable à la néphrotoxicité de l'ifosfamide (Goren 1987). A de fortes doses (8 à 18 g/m<sup>2</sup>), 72 % des patients (Elias 1990) développent une acidose tubulaire rénale et 24 % une insuffisance rénale significative (taux plasmatique de créatinine > 20 mg/l).

La mitomycine C est à l'origine de syndrome hémolytique et urémique lorsque la dose cumulative dépasse 60 g/m<sup>2</sup>. L'insuffisance rénale est irréversible et plusieurs cas d'insuffisance rénale terminale ont été rapportés (Lesesne 1989). L'utilisation conjointe de 5-fluorouracil potentialise la néphrotoxicité des deux médicaments. La mithramycine utilisée dans les cancers testiculaires et les glioblastomes a des effets néphrotoxiques chez 40 % des patients lorsque le médicament est administré quotidiennement (Kennedy 1970). L'atteinte du tube contourné proximal est prédominante et l'effet toxique du médicament est majoré lorsqu'il est associé au cisplatine.

Le méthotrexate, classiquement indiqué dans le traitement des hémopathies, est de plus en plus souvent utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. La néphrotoxicité tubulaire est majorée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Thyss 1986).

## *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)*

Ils sont responsables d'insuffisance rénale aiguë chez les patients qui ont une néphropathie ischémique par sténose bilatérale des artères rénales ou par néphropathie vasculaire avec lésions distales et diffuses d'artériosclérose oblitérante (Henrich 1992), ainsi que chez les patients qui sont en insuffisance cardiaque sévère. La récupération de la fonction rénale n'est pas constante. Dans une récente étude portant sur 15 patients âgés qui avaient développé une insuffisance rénale aiguë lors de l'introduction d'un IEC, 4 restaient dépendants d'un traitement par dialyse et décédaient dans les semaines qui suivaient le début de l'épuration extrarénale, 5 étaient dialysés pendant quelques semaines avant de récupérer une fonction rénale partielle permettant néanmoins l'arrêt des dialyses et 6 conservaient une insuffisance rénale chronique sans avoir eu recours à la dialyse (Devoy 1992). Ce type d'accident secondaire aux IEC est d'autant plus grave et fréquent que le sujet est âgé et qu'il y a une association avec un diurétique, un AINS, voire la réalisation d'un examen radiologique avec produits de contraste iodés. Le travail de Devoy et coll. (1992) a le mérite de poser clairement le problème des risques d'insuffisance rénale définitive après utilisation des IEC dans certaines situations pathologiques fréquemment rencontrées dans la population âgée.

### *Ciclosporine*

Le risque de survenue d'une insuffisance rénale secondaire à la ciclosporine chez les transplantés cardiaques et les patients traités pour une maladie auto-immune (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, maladie lupique, diabète de type I...) est évoqué dans certains travaux récents (Feutren 1992). Myers et coll. (1984) ont observé que 10 % des transplantés cardiaques développaient une insuffisance rénale terminale dans un délai de dix ans. Cependant, les cas rapportés dans cette étude se caractérisaient par une posologie du médicament nettement supérieure à celle qui est aujourd'hui préconisée. McCauley et coll. (1990) ont comparé 20 patients qui avaient reçu une greffe de foie et qui étaient traités par ciclosporine à 20 autres patients qui recevaient comme traitement antirejet le FK506. Une insuffisance rénale nécessitant la dialyse n'était observée que chez les patients qui recevaient la ciclosporine. Les valeurs de créatininémie étaient corrélées avec les taux sanguins de ciclosporinémie ( $R^2 = 0,77$ ) et beaucoup moins avec ceux de FK506 ( $R^2 = 0,20$ ). Cependant, une étude plus récente montre que chez des patients qui ont reçu un greffon hépatique, l'action néphrotoxique du FK506 serait comparable à celle de la ciclosporine (RandLava 1993). Dans les maladies auto-immunes, la ciclosporine utilisée à faibles doses crée des lésions rénales et une hypertension deux ans après le début du traitement (Deray 1992). Chez 192 patients qui ont subi une biopsie rénale et qui recevaient une dose quotidienne moyenne de ciclosporine de 8,2 mg/kg sur une période de 4 à 39 mois, 41 patients (19 %) développaient une néphropathie due à la ciclosporine. Les facteurs de risque associés à la survenue de cette néphropathie étaient une posologie initiale plus élevée (9,3+2,8 vs 8,0 2,8 mg/kg), une créatininémie initiale

plus haute, un âge plus avancé (31 +13 vs 23 12 ans) (Feutren 1992). L'administration prolongée sur plusieurs années de la ciclosporine est responsable d'une artériolopathie oblitérante des artérioles rénales à l'origine d'une fibrose interstitielle irréversible.

Sur la base de toutes ces données, on ne peut aujourd'hui exclure que ce médicament contribue dans les prochaines années à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale de certains patients, en particulier ceux qui ont bénéficié d'une greffe d'organe.

### *Lithium*

Les atteintes fonctionnelles rénales les plus fréquentes liées à la prise de lithium sont l'acidose tubulaire distale de type I (Battle 1982) et le diabète insipide néphrogénique (Singer 1972).

Sa responsabilité dans la survenue d'une insuffisance rénale chronique reste controversée. C'est en 1977 que fut suggérée pour la première fois la responsabilité du lithium dans l'apparition de lésions tubulo-interstitielles chroniques (Hestbech 1977). La même équipe considérait deux ans plus tard que le médicament pouvait être responsable de l'apparition d'une insuffisance rénale chronique (Hestbech 1979). L'argumentation des auteurs reposait sur les données histologiques et biologiques recueillies chez 18 patients parmi 110 qui recevaient du lithium depuis 20 mois à 14 ans.

Chez 8 de ces 18 patients, la créatinine plasmatique avait augmenté de plus de 3 mg/l pendant la période de traitement, mais les valeurs se situaient entre 14 et 20 mg/l. Des biopsies rénales itératives montraient par contre une stabilisation des lésions. Deux études n'ont pas confirmé que le lithium augmentait le risque d'apparition d'une insuffisance rénale chronique (Hullin 1979; Coppen 1980). Dans la revue récente de Cronin (1996), le lithium n'est pas cité comme médicament néphrotoxique.

### *Analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens*

Seules deux études de cohorte (Dubach 1983, 1991; Elseviers 1995) et quelques études de type cas-témoins (McCredie 1982; Murray 1983; Sandler 1989, 1991; Pommer 1989; Morlans 1990; Pernegger 1994) se sont intéressées au risque d'insuffisance rénale chronique associée à la consommation d'antalgiques (phénacétine, acétaminophène) ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Certaines ont montré que la consommation d'acétaminophène ou de phénacétine était associée à un accroissement du risque d'insuffisance rénale chronique, non seulement par néphrite interstitielle chronique, mais également en présence d'une néphropathie glomérulaire, diabétique ou autres, pouvant indiquer un rôle des ces médicaments dans la progression de ces néphropathies (Pommer 1989; Sandler 1989; Pernegger 1994). Cependant, chez des sujets sains, le risque d'insuffisance rénale chronique due à une consommation continue et modérée d'acétaminophène serait quasi inexistant. Parmi 378 679 sujets consommant régulièrement des analgésiques, 26 931 comptabilisaient au moins 20 ordonnances pour l'aspirine, l'ibuprofène



ou l'acétaminophène, 17 développaient une néphropathie chronique sur une période d'observation de 5 ans et un surdosage en analgésiques était retenu comme un facteur étiologique chez seulement 2 patients. Aucun des 17 patients n'avait à l'étude histologique de lésions évocatrices d'une néphropathie par abus d'analgésiques (Derby 1991). Une étude critique récente de toutes les publications consacrées à ce sujet de 1966 à mars 1995 estime que les preuves sont encore insuffisantes pour conclure à un risque augmenté d'insuffisance rénale chronique lors de la consommation régulière d'acétaminophène seul en l'absence de néphropathie chronique préexistante (Barrett 1996).

Les études les plus récentes (Morlans 1990; Sandler 1991; Segasothy 1994) suggèrent une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les hommes âgés, seulement lorsque la prise d'AINS est quotidienne. La consommation prolongée d'AINS seule ou associée à d'autres antalgiques peut créer des lésions de nécrose papillaire (Segasothy 1994). Bien que ce risque de néphrotoxicité chronique des AINS fasse l'objet de controverses (Wagner 1991; Zambraski 1993), il semble néanmoins admis que l'insuffisance rénale aiguë d'origine hémodynamique ou immunoallergique induite par les AINS ne soit que partiellement réversible après l'arrêt du médicament (Rossi 1988; Bennett 1996; Klag 1996).

Le fœtus et l'enfant seraient particulièrement exposés au risque d'insuffisance rénale aiguë irréversible par les AINS. L'exposition à l'indométhacine au cours de la vie in utéro peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et à la mort in utéro. Le risque est particulièrement élevé lorsque la mère consomme 150 à 400 mg/jour d'indométhacine entre la deuxième et la onzième semaine (Gloor 1993; Jacqz-Aigrain 1993; Kaplan 1994; Van der Heijden 1994). Chez les enfants survivants, un petit poids à la naissance et une insuffisance rénale chronique avec hyperkaliémie ont été observés (NishikuLo 1994). Chez l'enfant plus âgé n'ayant pas de néphropathie préalable, une insuffisance rénale aiguë irréversible a été rapportée (Lantz 1994).

## CAS PARTICULIER DE LA PHYTOTHÉRAPIE

La survenue en Belgique de plus de 80 cas de néphropathie interstitielle rapidement progressive chez des femmes jeunes ayant suivi un régime amaigrissant à bases d'herbes chinoises, dont plus de la moitié ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale, a attiré l'attention de façon dramatique sur le danger associé à la consommation de certaines plantes qui échappent à toute législation sur le médicament (Vanherweghem 1993). Les auteurs belges qui ont révélé ces cas les attribuent à la présence d'une substance néphrotoxique, l'acide aristolochique, dans une des plantes, *Aristolochia Fangji*, introduite par erreur dans la formule amaigrissante (Vanhaelen 1994). Une confusion aurait eu lieu à l'importation entre *Stephania tetrandra*, indiquée dans la formule prescrite et *Aristolochia Fangji*, les deux plantes portant le même nom, *fangji*, en chinois. Dans la pharmacopée chinoise, ces deux plantes qui ont à peu près les mêmes indications, essentiellement à visées antalgiques

et antirhumatismale, sont indifféremment prescrites l'une pour l'autre, mais nécessitent des préparations très différentes notamment pour diminuer certains effets toxiques. Si des doutes persistent quant à la responsabilité de la seule *Aristolochia Fangji* dans l'intoxication belge, certains évoquant le rôle d'interactions médicamenteuses ou celui d'une éventuelle contamination par de l'ochratoxine, ces hypothèses restent spéculatives et il n'en reste pas moins que ces cas sont tous apparus dans les mois suivants l'introduction de cette plante dans les formules et ont disparu après son retrait (VanherwegLem 1994).

En France, la même confusion entre les deux plantes est intervenue à l'importation de *Stephania tetrandra*, et l'analyse toxicologique de plusieurs préparations vendues sous forme de gélules ou de décoction mentionnant cette herbe a révélé qu'il s'agissait d'*Aristolochia Fangji*. Ces plantes ont été commercialisées en pharmacie ou dans des magasins de diététique de 1989 à mai 1994, date de leur interdiction sur le marché en France à la suite de la survenue de deux cas à Toulouse, similaires aux cas belges. Deux jeunes femmes ont en effet présenté une insuffisance rénale rapidement progressive après avoir consommé des gélules contenant ces plantes pour maigrir (Pourrat 1994). La mise en alerte des centres de pharmacovigilance et l'étude épidémiologique de l'ensemble des cas d'insuffisance rénale terminale par néphrite interstitielle chronique idiopathique survenus de 1990 à 1993 dans huit régions françaises, n'a pas permis de mettre en évidence à ce jour d'autres cas (Stengel 1996).

Ces événements devraient inciter à la mise en place d'une législation plus sévère vis-à-vis des plantes chinoises, dont l'identification et la préparation sont souvent mal connues des pharmaciens occidentaux, en particulier en cas de commercialisation dans un but “ thérapeutique ” qui devrait faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché comme tout autre médicament.

### **Marqueurs précoces de néphrotoxicité**

Le dosage de l'enzymurie d'origine tubulaire pour le dépistage précoce d'une néphrotoxicité médicamenteuse relève aujourd'hui encore de la recherche clinique ou de l'évaluation en phase II de l'effet toxique d'un médicament.

Plusieurs revues récentes (Scherberich 1990; Guder 1994) précisent les différents médicaments dont la néphrotoxicité précoce a été étudiée avec des marqueurs d'effet tubulaire. Les aminoglycosides et les céphalosporines représentent les classes d'antibiotiques les plus étudiées (Scherberich 1980). Les chimiothérapies anticancéreuses comme le cisplatine (Fleming 1979), l'ifosfamide (Zalupski 1988) ou le méthotrexate (Ackland 1987) ont été également étudiées, en particulier chez l'enfant. Nouwen et De Brœ (1994) ont étudié la valeur prédictive des iso-enzymes des phosphatases alcalines pour dépister l'effet néphrotoxique précoce de l'abus d'analgésiques ou d'un traitement par cisplatine. La très importante protéinurie tubulaire qui suit la réalisation d'un examen aux produits de contraste iodés témoigne de l'atteinte

tubulaire proximale par le produit de contraste (Deray 1990). La ciclosporine a également fait l'objet de plusieurs études visant à comparer l'effet néphrotoxique de ce médicament à celui de l'azathioprine (Coratelli 1988).

Des études prospectives sur la néphrotoxicité médicamenteuse de très longue durée seraient nécessaires pour évaluer le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale. En effet, comme le rappelle Baines (1994) dans une analyse critique de ces nouveaux marqueurs, on ne peut dire aujourd'hui si l'augmentation de l'excrétion urinaire des enzymes tubulaires est la conséquence de lésions définitives créées par la néphrotoxine ou s'il s'agit simplement d'un effet métabolique du médicament sans autre conséquence clinique.

## **Prévention**

### **PRÉVENTION PRIMAIRE**

#### *Antibiotiques*

Bien que les aminoglycosides soient d'excellents antibiotiques, ils ne sont plus les seuls à être efficaces dans les infections où leur prescription a été longtemps spécifique. La prévention primaire chez les patients à risque passe par l'utilisation d'antibiotiques non néphrotoxiques pour une efficacité comparable. Le dosage du médicament ne prévient pas ce risque (Lechey 1993).

#### *Produits de contraste iodés*

Dans une étude prospective randomisée, Solomon et coll. (1994) montrent que chez les patients à haut risque de néphrotoxicité (maladie rénale préexistante exclue), l'hydratation avec du sérum salé seul était plus efficace que lorsqu'on associait le sérum salé à du mannitol ou à du furosémide. L'intérêt de l'hydratation avant l'examen radiologique avait été démontré dès 1981 par Eisenberg et coll. (1981) et en 1991 par Deray et coll. (1991). L'alcalinisation avant et après l'examen est également préconisée.

#### **Chimiothérapie anti-tumorale**

La prévention d'un effet néphrotoxique (dose-dépendant) du cisplatine passe d'abord par le respect des posologies. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 25 à 33 mg/semaine ou 100 à 150 mg/m<sup>2</sup> (Kim 1993). Une diurèse de 100 ml/h plusieurs heures avant et après l'administration du médicament réduit le risque de néphrotoxicité (Vogelzang 1985). Le thiosulfate de sodium (Kim 1993) réduit la néphrotoxicité du cisplatine lorsque la dose normale est dépassée (200 mg/m<sup>2</sup>). Le carboplatine est moins néphrotoxique pour une efficacité anti-tumorale comparable.

#### *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion*

En l'absence de désordres hémodynamiques à l'origine d'une ischémie rénale (hypovolémie, insuffisance cardiaque, cirrhose hépatique décompensée, sténose bilatérale des artères rénales, néphroangiosclérose...), le risque de voir apparaître une insuffisance rénale aiguë ou chronique lors de l'utilisation prolongée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est considéré aujourd'hui comme nul.

### *Ciclosporine*

En l'absence de néphropathie préexistante, l'utilisation d'une dose quotidienne égale ou inférieure à 5 mg/kg et le maintien d'un taux sérique plancher inférieur à 200 ng/ml préviennent le risque d'insuffisance rénale à court et moyen terme chez la grande majorité des patients (Helderman 1994). Les calcium-bloqueurs (Vérapamil) auraient un certain effet préventif sur les effets vasoactifs aigus qui surviennent dans les heures qui suivent la prise du médicament (Dawidson 1990).

### *Analgésiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

En juin 1995, la National Kidney Foundation réunissait plusieurs experts qui émettaient les recommandations suivantes sur la prévention primaire de la néphrotoxicité due aux analgésiques et aux AINS (Henrich 1996)

- l'aspirine seul n'est pas néphrotoxique et il doit être pris à distance d'au moins 48 heures d'un AINS;
- l'acétaminophène seul n'exercerait un effet néphrotoxique (nécrose papillaire) qu'en cas de prise massive et prolongée (1 g/kg/j). A dose habituelle et lors de prises épisodiques, l'acétaminophène n'est pas néphrotoxique;
- l'association d'aspirine et d'acétaminophène en consommation prolongée est contre-indiquée car le risque d'insuffisance rénale est élevé;
- la consommation d'AINS seul chez un sujet sain sur une durée limitée n'augmente pas le risque d'insuffisance rénale. Cependant, cette classe thérapeutique doit être utilisée sous surveillance médicale, en cas d'allergie à l'aspirine; de crise d'asthme ou de douleurs d'estomac; en cas de prise de diurétique, d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, d'hypertension artérielle;
- l'emploi prolongé d'AINS est déconseillé notamment chez le sujet âgé. Si cela s'avère nécessaire, la fonction rénale doit être étroitement surveillée;
- l'usage d'AINS au cours de la grossesse est fortement déconseillé.

### *Action néphrotoxique surajoutée des médicaments en cas de néphropathie préexistante.*

Les patients en insuffisance rénale chronique ont un risque élevé d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale lorsque l'une ou

l'autre des classes médicamenteuses précédemment étudiées exerce un effet néphrotoxique.

Chez un patient soumis à un traitement par un aminoglycoside, la prévention d'une néphrotoxicité surajoutée passe par le dosage plasmatique de l'aminoglycoside et sa surveillance au cours du traitement en sachant que celui-ci devra être le plus court possible avec la posologie la plus faible.

Il faudra également confronter l'intérêt d'un examen radiologique avec produit de contraste iodé chez un diabétique avec le risque d'insuffisance rénale terminale, lequel serait très élevé lorsque le niveau d'insuffisance rénale chronique correspond à une clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min (Manske 1990).

La prise continue et prolongée d'aspirine et d'acétaminophène est à éviter en cas d'insuffisance rénale chronique, de glomérulonéphrite aiguë, d'insuffisance rénale fonctionnelle par bas débit cardiaque. De même, la prise d'AINS sera de courte durée chez l'insuffisant rénal chronique. Les

155  
associations d'analgésiques et d'AINS sont contre-indiquées dans les situations pathologiques suivantes: insuffisance rénale ou cardiaque et cirrhose hépatique décompensée (Henrich 1996).

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion avec un diurétique et/ou un AINS à un stade avancé d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez le sujet âgé dont la néphropathie est vasculaire, comporte un risque élevé d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (Devoy 1992). L'intérêt de dépister les sujets à risque d'une telle complication par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la formule de Cockcroft doit être souligné.

La prévention de l'insuffisance rénale terminale par un médicament néphrotoxique chez un patient porteur d'une néphropathie chronique passe par le respect des posologies du médicament en fonction de la clairance rénale résiduelle, informations dont dispose, en France, tout médecin lorsqu'il consulte le *Vidal*.

## PRÉVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire de l'insuffisance rénale terminale en cas de néphrotoxicité médicamenteuse passe d'abord par l'arrêt du médicament en cause. La nécessité de poursuivre le traitement est une circonstance exceptionnelle. La poursuite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse lorsque le pronostic vital est en jeu est probablement la seule situation qui justifie qu'un risque d'insuffisance rénale terminale soit pris, en particulier lorsqu'il s'agit d'un enfant.

De même, en présence d'une néphropathie par abus d'analgésiques, l'arrêt de la consommation du ou des médicaments néphrotoxiques peut suffire pour stopper l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Enfin l'utilisation pendant de longues années de la ciclosporine nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale pour éviter l'apparition d'une insuffisance rénale chronique. L'action néphrotoxique étant dépendante du taux sérique, l'interférence médicamenteuse qui entraîne

une élévation des taux sériques de ciclosporine sera particulièrement recherchée lors de l'introduction d'un médicament. La liste des interactions entre la ciclosporine et certains médicaments est régulièrement mise à jour dans le *Vidal*.

## **Néphrotoxicité d'origine environnementale ou professionnelle**

### **Epidémiologie**

S'il est difficile d'évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale d'origine iatrogène, il est pratiquement impossible de connaître celle d'origine professionnelle ou environnementale. Pour l'Europe entière, le registre de l'EDTA fait état de deux cas d'insuffisance rénale terminale attribuable au plomb en 1985 et d'aucun cas en 1986 (Wing 1989). La Caisse nationale d'assurance maladie a quant à elle enregistré, en 1992, 50 cas de maladies professionnelles liées au plomb, 2 au mercure, 1 au cadmium, 1 à l'hydrogène arsénié et 31 aux dérivés nitrés et halogénés des hydrocarbures, mais la nature de la pathologie n'étant pas précisée, il est impossible de savoir s'il s'agit de l'atteinte rénale ou de celle d'autres organes qui a motivé la déclaration (CNAMTS 1995). Cette information serait précisée dans le nouveau format de publications de cet organisme.

Toutefois, on ne peut pas se baser sur ces données pour affirmer que le risque d'insuffisance rénale chronique d'origine toxique est faible. En effet, de nombreuses substances néphrotoxiques sont présentes dans l'environnement professionnel ou général de l'homme, et, si peu d'études de cohorte ont porté sur la morbidité ou la mortalité rénale de populations exposées, plusieurs études de type cas-témoins ou transversal ont montré des associations entre plusieurs expositions toxiques et la survenue d'atteintes rénales.

Les études de cohorte portant sur la mortalité ou la morbidité par insuffisance rénale de populations exposées sont extrêmement rares, en raison du très grand nombre de personne-années de suivi nécessaire à la mise en évidence d'un effet. Les études épidémiologiques de type cas-témoins présentent l'avantage d'étudier effectivement l'insuffisance rénale chronique et ses relations avec diverses expositions toxiques. Elles ont pour principal inconvénient de ne pas évaluer de façon précise les relations dose-effet, l'évaluation rétrospective des expositions reposant généralement sur un interrogatoire des sujets et une évaluation qualitative de ces expositions. Les études transversales qui comparent une population exposée à un toxique à une population non exposée ont, en revanche, l'avantage de disposer souvent de données précises et quantitatives sur les expositions (dosages des toxiques dans l'air ou dans les milieux biologiques), mais l'inconvénient d'être basées sur des marqueurs précoces d'atteinte rénale dont la valeur pronostique est mal connue.

Le principal problème est de savoir dans quelle mesure ces substances néphrotoxiques, aux doses actuellement présentes dans l'environnement professionnel ou général, augmentent le risque d'insuffisance rénale

chronique dans la population. Aucune évaluation fiable du risque attribuable aux toxiques de l'environnement ne peut être proposée, car on dispose de trop peu d'évaluations du risque relatif d'insuffisance rénale liée à ces substances et que, par ailleurs, on connaît très mal la fréquence des expositions toxiques dans la population. Seule, une évaluation qualitative du potentiel néphrotoxique à long terme, chez l'homme, de ces substances peut être effectuée.

Parmi les substances néphrotoxiques présentes dans l'environnement, certaines, telles que le plomb et le cadmium, ont fait l'objet de nombreuses investigations épidémiologiques, tandis que d'autres, telles que les solvants organiques, les pesticides, la silice, l'ochratoxine, le mercure ainsi que divers autres métaux, ont été beaucoup moins étudiées chez l'homme.

## PLOMB

L'intoxication par le plomb est considérée dans le monde comme l'une des plus importantes et des plus fréquentes parmi les pathologies évitables d'origine environnementale ou professionnelle (Silbergeld 1995). Si les effets sur la santé de l'exposition prolongée au plomb à de fortes doses sont connus depuis l'antiquité, les nombreux travaux épidémiologiques réalisés au cours des vingt dernières années ont montré, d'une part, qu'il existait une toxicité élevée du plomb à faible dose, en particulier, mais pas seulement, chez l'enfant et, d'autre part, que l'exposition au plomb était fréquente en milieu industriel et dans l'environnement général. Dans ce dernier cas, l'exposition provient principalement de la contamination de l'air et des sols par les rejets industriels, les vapeurs d'essence au plomb et la dégradation des peintures au plomb, et de celle des eaux de boissons par les tuyauteries en plomb.

Deux formes d'atteinte rénale sont actuellement décrites en relation avec l'exposition au plomb auxquelles s'ajoute un accroissement du risque d'hypertension artérielle en l'absence d'atteinte rénale (Wedeen 1992).

L'intoxication aiguë saturnine qui provoque un syndrome de Fanconi, associée à des troubles neurologiques, digestifs et à une anémie, s'observe principalement chez l'enfant par ingestion de plomb (pica). La plombémie est généralement supérieure à 700 mg/l (Wedeen 1988). Cinq cas de syndrome de Fanconi ont été observés en Ile de France en 1986 et 1987 chez des enfants de milieux défavorisés qui avaient une plombémie supérieure à 1 000 mg/l, ce qui montre que les intoxications aiguës sont encore d'actualité dans notre pays. Plusieurs campagnes de dépistage ont été réalisées en France de 1987 à 1992, au cours desquelles plus de 2 000 enfants ont été dépistés avec une plombémie comprise entre 150 et 450 mg/l et près de 500 avec une plombémie supérieure à 450 mg/l (Commission de toxicovigilance 1993). Un niveau supérieur à 450 mg/l nécessite un traitement de l'intoxication, selon les recommandations des Centers for Control Disease.

L'exposition chronique au plomb, aux niveaux actuellement rencontrés dans l'environnement général, est associée à une détérioration de la fonction rénale et semble également prédisposer les individus à

l'hypertension artérielle même en l'absence d'insuffisance rénale (Batuman 1983; Staessen 1992; Payton 1994; Roels 1994; Kim 1996). Plusieurs travaux indiquent également une association faible mais significative entre cette exposition et une augmentation de la tension artérielle en l'absence d'insuffisance rénale, mais ces résultats restent controversés (Pirckle 1985; HertzPicciotto 1993). Dans une population européenne de patients dialysés, Van de Vyver et coll. (1988) ont observé une concentration de plomb osseux comparable à celle de travailleurs exposés en activité chez 5 % des sujets.

En milieu professionnel, plusieurs études de cohorte ont montré un excès significatif, par rapport à la population générale, de mortalité par néphrite chronique chez des travailleurs exposés au plomb dans des fonderies et des fabriques de batteries (Cooper 1988; Selevan 1988). Parmi 57 travailleurs exposés au plomb, qui avaient une charge corporelle accrue, attestée par une plomburie provoquée à l'EDTA supérieure à 1 000 mg/l, Wedeen (1986) a montré avec des critères très stricts de diagnostic que 15 d'entre eux avaient une néphropathie saturnine avec insuffisance rénale. Il est actuellement admis que le maintien d'une plombémie inférieure à 700 mg/l chez les sujets professionnellement exposés permet g d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale (Roëls 1994). Toutefois, des relations dose-effet ont été observées pour des niveaux d'exposition plus faible avec au moins deux marqueurs tubulaires, la N-acétylglicosaminidase (NAG) et la *retinol binding protein* (RBP), qu'il s'agisse de populations professionnellement exposées ou d'enfants résidant aux abords de fonderies (Pergande 1994; Bernard 1995; Verberk 1996). Des informations manquent cependant quant à la signification pronostique à long terme de telles modifications.

## CADMIUM

Comme le plomb, le cadmium est un métal largement répandu dans l'environnement. L'alimentation et le tabac constituent les principales sources d'exposition dans la population générale, mais les expositions les plus élevées se rencontrent surtout en milieu professionnel. Chez l'homme comme chez l'animal, il provoque une tubulopathie proximale typique caractérisée par une protéinurie de faible poids moléculaire parfois associée à un syndrome de Fanconi (WHO 1992). Des lésions osseuses à type d'ostéomalacie ont été décrites dans le passé chez des travailleurs fortement exposés (Adams 1969) ainsi que chez des femmes japonaises ayant consommé du riz contaminé par du cadmium (Kjellstrom 1992). La fréquence des lithiases rénales est également augmentée chez les travailleurs exposés au cadmium darup 1993). La protéinurie tubulaire observée est irréversible et s'accompagne d'une dégradation plus rapide de la fonction rénale avec l'âge (Roëls 1991).

Le cadmium est sans doute la substance néphrotoxique pour laquelle on dispose du plus grand nombre d'investigations épidémiologiques quantitatives visant à évaluer les seuils de toxicité chez l'homme. Les études menées en milieu professionnel ont clairement montré l'existence d'une relation dose-effet entre l'exposition cumulée au cadmium et la



survenue d'une protéinurie tubulaire ( $\beta$ -2-microglobuline ( $\beta$ 2M) ou RBP). Après 10 à 20 ans d'exposition au cadmium à des niveaux de l'ordre de 25 à 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , soit une exposition cumulée de l'ordre de 500  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -années, environ 10 % des travailleurs développeraient une protéinurie tubulaire (définie par une excrétion urinaire de  $\beta$ 2M ou de RBP supérieure à 300  $\mu\text{g}/\text{g}$  créatinine), ce qui serait le cas de 50 % d'entre eux pour une exposition cumulée de l'ordre de 2 000 à 4 000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -années selon les études (Thun 1991). Dans la population générale, une augmentation de prévalence des protéinuries est observée pour un apport quotidien moyen de 140 à 260  $\mu\text{g}/\text{j}$  de cadmium ou un apport total cumulé sur la vie de 2000 mg (WHO 1992). C'est sur la base de telles études qu'ont été établies les valeurs seuil d'exposition en milieu de travail et dans l'alimentation. La valeur limite d'exposition actuellement recommandée à l'échelon international en milieu professionnel est de 10  $\text{mg}/\text{m}^3$  (Thun 1991), soit cinq fois inférieure à celle admise en France qui est de 50  $\text{mg}/\text{m}^3$ . La dose hebdomadaire tolérable pour l'apport alimentaire a, quant à elle, été provisoirement fixée à 7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$  (WHO 1992).

La relation entre l'exposition au cadmium et la survenue d'une insuffisance rénale chronique est beaucoup moins claire. Peu d'études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation significative de la mortalité rénale dans des cohortes professionnelles (Kjellstrom 1979; Armstrong 1985). Toutefois, les études les plus anciennes ont clairement montré la survenue d'insuffisance rénale chronique chez des travailleurs exposés, dans des fabriques de batteries au nickel-cadmium, à des niveaux de l'ordre du  $\text{mg}/\text{m}^3$ , soit des dizaines de fois supérieurs aux valeurs moyennes actuellement tolérées (Friberg 1948; Adams 1969). De même, au Japon, on observe depuis 1990, chez des sujets intoxiqués par l'absorption prolongée de riz contaminé par le cadmium et présentant une protéinurie tubulaire dans les années 1970, une augmentation très nette de la morbidité et de la mortalité par néphrite chronique par rapport à la population générale japonaise (Nishijo 1995).

## AUTRES MÉTAUX

L'exposition au mercure peut induire des néphropathies glomérulaires à lésions glomérulaires minimales ou de type extra-membraneux chez des sujets sensibles; elle a également été associée à une augmentation de l'excrétion urinaire de marqueurs tubulaires ( $\beta$ -2-microglobuline, RBP et NAG) liée à la dose (WHO 1991b). Aucune étude épidémiologique n'a clairement montré de relation entre une telle exposition et la survenue d'une insuffisance rénale chronique.

Des expositions professionnelles à l'uranium (Thon 1985) et au chrome (Wedeen 1991) ont également été associées à une excrétion accrue de protéines tubulaires. Un cas de néphrite interstitielle chronique a récemment été rapporté au cours d'une intoxication chronique par l'arsenic (Prasad 1995).

## SOLVANTS ORGANIQUES

Les insuffisances rénales aiguës par intoxication sévère au tétrachlorure de carbone, fréquentes dans le passé, sont devenues extrêmement rares mais n'ont pas totalement disparu (Testud 1995). Ce toxique induit une nécrose tubulaire proximale souvent associée à une atteinte hépatique qui évolue généralement vers la guérison sans séquelle grâce à l'hémodialyse. Quoique beaucoup plus rares, des cas de nécrose tubulaire aiguë ont également été rapportés avec d'autres solvants chlorés (Stengel 1996). D'autres solvants ont une toxicité rénale aiguë le toluène, qui peut induire chez les toxicomanes inhalant des quantités importantes de cette substance une acidose tubulaire distale et /ou proximale, et l'éthylène glycol, qui provoque la formation de cristaux d'oxalate de calcium dans l'urine dont la précipitation intratubulaire conduit à la nécrose avec insuffisance rénale (Andreolli 1993). Ces accidents rares posent avant tout le problème de 60 l' évocation du diagnostic étiologique afin que soient mis en œuvre le plus précocement possible les traitements appropriés permettant d'éviter les séquelles rénales.

Contrairement au plomb et au cadmium, le rôle de l'exposition chronique aux solvants organiques dans la survenue de néphropathies à long terme est fortement suspecté mais n'est pas formellement établi. Chez l'homme, une quarantaine de cas de néphropathies glomérulaires et un cas de néphrite interstitielle chronique ont été rapportés associés à une exposition aux solvants. La moitié des cas de glomérulonéphrites étaient de type rapidement progressif avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire le plus souvent associés à une atteinte pulmonaire dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture (Bombassei 1992). Il s'agissait, pour l'autre moitié, de glomérulonéphrites extra-membraneuses ou à dépôts mésangiaux d'IgA et de glomérulosclérose segmentaire et focale. Cinq cas étaient associés à une toxicomanie au toluène ou au trichloréthane, les autres à des expositions intenses survenues au cours d'activités professionnelles variées.

Du point de vue épidémiologique, l'essentiel des informations dont on dispose provient d'études de type cas-témoins ou transversal, basées sur des marqueurs précoces d'atteinte rénale. Si les résultats de ces dernières paraissent souvent contradictoires, douze parmi les quinze études de type cas-témoins effectuées montrent une augmentation significative du risque de néphropathie glomérulaire lié à l'exposition aux solvants, les risques relatifs (estimés par odds-ratios) variant de 2 à 15 selon les études. L'excès de risque parait cependant limité aux cas avec insuffisance rénale et aux expositions fortes et régulières (Nuyts 1995; Stengel 1995a). Il a été observé pour au moins deux types histologiques de glomérulopathie, la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA et le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou hyalinose segmentaire et focale (Stengel 1995a). Par ailleurs, deux travaux récents ont également montré que l'exposition aux solvants organiques était associée à un risque plus élevé de néphropathie chez les sujets diabétiques (Yagoob 1994; Nuyts 1995).

## SILICE

L'exposition à la silice a été associée à la survenue de divers types de néphropathies glomérulaires ainsi qu'à l'excrétion accrue de marqueurs précoces d'atteintes rénales, aussi bien chez des sujets atteints de silicose que chez des sujets exposés mais indemnes de cette affection (Osorio 1987). Dans une étude de cohorte, l'exposition professionnelle à la silice a été associée à un accroissement de la mortalité par néphrite ou néphrose des travailleurs par rapport à la population générale (Goldsmith 1993).

## MYCOTOXINES

Récemment, l'ochratoxine A a été incriminée dans la survenue de néphrite interstitielle chronique (Castegnaro 1991). Cette mycotoxine est néphrotoxique dans toutes les espèces animales et responsable en Europe de la néphropathie endémique porcine. Produite par diverses espèces fongiques du genre *Aspergillus* et *Penicillium*, elle est présente dans de nombreux aliments (céréales, graines, abats). Principalement incriminée dans la néphropathie endémique des Balkans, les arguments en faveur de son rôle dans cette néphropathie reposent, d'une part, sur la ressemblance anatomo-pathologique avec la néphropathie du porc et, d'autre part, sur une étude épidémiologique comparant les taux sanguins d'ochratoxine entre quatre groupes de sujets des malades atteints de néphropathie endémique, des sujets sains membres de la famille d'un malade, des sujets sains membres d'une famille indemne en zone endémique et des sujets sains résidant en zone non endémique. Le rôle du polymorphisme génétique du cytochrome P450 est par ailleurs discuté pour expliquer les différences de susceptibilité à la maladie entre sujets. Certains suggèrent qu'elle pourrait également expliquer un certain nombre de néphrites interstitielles chroniques d'étiologie indéterminée dans d'autres pays, notamment en Afrique du Nord mais aussi en France (Maaroufi 1995; Godin 1996). Toutefois, il n'existe actuellement aucun argument épidémiologique permettant d'étayer cette hypothèse.

### **Marqueurs précoces de néphrotoxicité**

De nombreux marqueurs rénaux ont été développés au cours des 25 dernières années dans le but de détecter des atteintes fonctionnelles ou structurelles rénales d'origine toxique à un stade précoce, c'est-à-dire avant que la filtration glomérulaire n'ait été suffisamment réduite pour se manifester par une augmentation de la créatinine sanguine (Lanwer 1992; Guder 1994). Ces marqueurs sont spécifiques du segment néphronique atteint et peuvent être classés selon le siège de la lésion au niveau glomérulaire ou tubulaire.

## DESCRIPTION DES MARQUEURS

### *Marqueurs d'effet au niveau glomérulaire*

*Protéinurie de haut poids moléculaire* Le glomérule a pour principale fonction l'ultrafiltration du plasma à travers les parois des capillaires qui conduit à la formation de l'urine primitive. La présence de protéines de haut poids moléculaire ( $PM \geq 69\,000$  daltons) dans les urines témoigne d'une altération du filtre glomérulaire quel qu'en soit le mécanisme. Les protéines les plus fréquemment dosées dans l'urine sont l'albumine, la transferrine et l'immunoglobuline G (Bernard 1991). L'utilisation ces dernières années de méthodes de dosage très sensibles telles que les méthodes radio-immunologiques ou immuno-enzymatiques, a permis d'abaisser le seuil de détection de l'albumine à  $0,1\text{ mg/l}$ . On peut ainsi détecter les 62 albuminuries pathologiques non mesurables par les méthodes habituelles ce qui définit la microalbuminurie. La microalbuminurie physiologique est inférieure à  $15$  à  $20\text{ mg/24 h}$  ( $10\text{-}15\text{ mg/l}$ ). Une microalbuminurie persistante objectivée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à  $30\text{ mg/24 h}$  au cours de trois examens peut être le signe d'une manifestation précoce d'atteinte glomérulaire.

*Hématurie* La présence d'une hématurie à la bandelette doit être confirmée par un examen du sédiment urinaire (compte d'Addis). En l'absence d'infection urinaire ou d'uropathie, et surtout lorsqu'elle est associée à des cylindres hématiques et des déformations érythrocytaires, l'hématurie est caractéristique d'une atteinte glomérulaire.

*Capacité de réserve fonctionnelle rénale* Les mécanismes de compensation du rein sont tels qu'une filtration glomérulaire normale peut être parfaitement maintenue par les néphrons sains restants, même si une part importante des néphrons est lésée de façon irréversible. La capacité de réserve fonctionnelle rénale est un test dynamique qui mesure la différence entre le taux de filtration glomérulaire de base et son taux maximum après surcharge protidique. Ce test est un bon indicateur d'une atteinte précoce de la fonction rénale. Sa mise en œuvre est cependant trop lourde pour qu'il soit utilisé en dépistage de routine.

### *Marqueurs d'effet au niveau tubulaire*

*Protéinurie de faible poids moléculaire* Les protéines de faible poids moléculaire ( $PM < 69\,000$  daltons) sont normalement filtrées par le glomérule et réabsorbées à plus de  $99,9\%$  par les cellules du tube proximal. Leur présence dans l'urine témoigne donc le plus souvent d'une altération fonctionnelle au niveau du tube proximal. Les plus fréquemment dosées sont la  $\beta$ -2-microglobuline ( $\beta$ 2M), la protéine transporteuse du rétinol ou *retinol binding protein* (RBP) et l' $\alpha$ -1-microglobuline ( $\alpha$ 1M), mais la  $\beta$ 2M a tendance à être abandonnée au profit des deux autres, plus stables en milieu acide Jung 1994). Ces protéines sont des marqueurs extrêmement sensibles de néphrotoxicité, une augmentation significative de leur excrétion urinaire pouvant survenir pour des lésions même minimales du tubule rénal.

*Protéine de Tamm Horsfall* Il s'agit d'une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du tube collecteur. L'augmentation de son excrétion urinaire peut témoigner d'une atteinte tubulaire distale (Bernard 1991)

*Antigènes de la bordure en brosse tubulaire* Le turn-over physiologique des cellules épithéliales a pour conséquence le relargage dans l'urine d'antigènes tissulaires dont l'augmentation peut témoigner de l'existence d'un processus néphrotoxique. L'utilisation d'anticorps monoclonaux permet d'identifier ces antigènes qui sont spécifiques d'un site lésionnel

*Enzymurie* Comme pour les antigènes rénaux, l'excrétion urinaire des enzymes augmente lorsque les cellules tubulaires sont lésées. Plus de 300 enzymes ont été décrites que l'on distingue selon leur origine enzymes de la bordure en brosse telles que l'alanine aminopeptidase (AAP), la  $\gamma$ -glutamyltransférase et les phosphatases alcalines; enzymes lysosomiales telles que la  $\beta$ -N-acétylglucosaminidase (NAG); enzymes cytoplasmiques telles que la lactico-déshydrogénase et la glutathion transférase (Rebel 1992). L'utilisation récente d'anticorps monoclonaux a permis d'isoler deux iso-enzymes des phosphatases alcalines, dont l'intérêt est que l'une est située exclusivement dans le troisième segment du tube proximal, l'autre de façon prédominante dans les deux premiers (Nuyts 1992). Parmi ces enzymes, la NAG est l'une des plus utilisées en raison de sa grande stabilité et de l'existence de méthode de dosage automatisée.

## CRITÈRES DE QUALITÉ D'UN MARQUEUR

La qualité d'un marqueur peut être évaluée selon plusieurs critères:

- sa spécificité du point de vue du site lésionnel;
- sa stabilité dans l'urine: de ce point de vue, le dosage de la RBP ou de l' $\alpha$ 1M est actuellement recommandé de préférence à celui de la  $\beta$ 2M en raison de la dégradation rapide de cette protéine à pH acide (<6), L'alcalinisation des urines ne suffisant généralement pas à éviter cette dégradation;
- La qualité analytique de sa méthode de dosage: sensibilité, spécificité et reproductibilité de la mesure;
- sa validité épidémiologique sensibilité, spécificité et valeur prédictive des modifications;
- sa valeur pronostique à long terme.

Ces deux derniers critères ont été peu étudiés et sont très mal connus sauf dans l'intoxication par le cadmium, où le recul devient suffisant pour évaluer la valeur pronostique de la RBP et de la  $\beta$ 2M. Une relation a été établie, dans la population japonaise, entre l'augmentation de l'excrétion urinaire de ces protéines et la survenue à long terme d'un risque accru de mortalité rénale chez des sujets soumis à une exposition chronique au cadmium par voie alimentaire (Nishijo 1995).

## UTILISATION DES MARQUEURS

L'intérêt des marqueurs rénaux précoces doit être discuté selon que l'on

164

envisage leur utilisation à l'échelle collective, pour la détection de groupes à risque, la détermination de valeurs limites d'exposition et l'étude des mécanismes de toxicité, ou à l'échelle individuelle, dans la surveillance médicale de travailleurs exposés à des substances néphrotoxiques.

Dans le premier cas, leur intérêt ne fait aucun doute et ils ont été largement utilisés en épidémiologie des risques liés à l'environnement professionnel ou général (Lauwerys 1992). Ils ont ainsi contribué à la mise en évidence de relations entre l'exposition à diverses substances néphrotoxiques et la prévalence d'anomalies rénales, ainsi qu'à la détermination de niveaux admissibles d'exposition, notamment pour le cadmium. Il faut cependant souligner que l'emploi de ces marqueurs en épidémiologie nécessite certaines précautions, en raison de leur grande variabilité intra- et interindividuelle et de leur absence de spécificité vis-à-vis des expositions étudiées. En effet, chez le sujet à priori sain, de nombreux facteurs individuels, tels que la consommation de tabac, d'alcool et de certains médicaments ou le niveau de la pression artérielle ainsi que certaines conditions de travail comme le travail posté, peuvent augmenter l'excrétion urinaire de ces marqueurs et conduire à un biais s'ils ne sont pas pris en compte dans l'étude des relations entre ces marqueurs et une exposition toxique (Burchardt 1992; Boogaard 1994; Stengel 1995). Par ailleurs, des progrès restent à accomplir du point de vue méthodologique, afin de déterminer

- la pertinence biologique des modifications observées;
- les seuils témoignant d'une atteinte toxique;
- la valeur pronostique à long terme des effets observés, ce qui nécessite la mise en œuvre d'études longitudinales.

En effet, si de nombreux arguments plaident en faveur d'un tel dépistage, les incertitudes quant à la valeur pronostique de ces marqueurs et l'absence d'évaluation du rapport coût/efficacité d'une telle démarche sont autant d'obstacles à leur utilisation en médecine du travail (Rocksay 1994).

## **Prévention du risque néphrotoxique**

La diminution des effets rénaux toxiques d'origine professionnelle ou environnementale repose principalement sur la prévention primaire et, dans certains cas particuliers, sur la prévention secondaire.

### **Prévention primaire**

La prévention primaire consiste avant tout à réduire, voire à supprimer, les sources d'exposition chaque fois que cela est possible. C'est la politique préconisée pour de nombreuses substances néphrotoxiques, notamment pour les plus cumulatives d'entre elles telles que le plomb et le cadmium ou les plus toxiques comme le tétrachlorure de carbone.

Lorsque les sources d'exposition ne peuvent être éradiquées, la surveillance des niveaux d'exposition toxique dans l'environnement général (air, eau, sols), le milieu professionnel et dans l'alimentation doit être régulière et conduire à déclencher des actions si les valeurs limite d'exposition sont dépassées. En milieu professionnel, alors qu'une réglementation très stricte a été adoptée pour l'exposition au plomb, seules des recommandations ont été émises concernant l'évaluation des expositions aux autres substances potentiellement néphrotoxiques. Dans

l'environnement général, l'établissement d'une cartographie des expositions permettant de localiser les sources d'exposition est très complexe en raison de la dispersion des organismes en charge de la surveillance des milieux. Dans les deux cas, cela a pour conséquence de rendre difficiles la localisation des personnes exposées et l'évaluation de leur nombre. De ce point de vue, une plus grande visibilité des systèmes de surveillance et des informations recueillies faciliterait le travail des professionnels de la santé publique, des épidémiologistes ainsi que des cliniciens peu et /ou mal informés de ces expositions. La publication de documents de synthèse sur l'évaluation des expositions à diverses substances toxiques dans l'eau, l'alimentation ou le milieu professionnel serait extrêmement utile pour identifier les groupes à risque et surveiller les tendances au cours du temps de ces expositions.

La prévention primaire implique également la surveillance du niveau d'imprégnation des populations exposées, par la mesure des taux sanguin, urinaire ou tissulaire des toxiques et /ou de leurs métabolites. Comme pour la surveillance de l'environnement, cette surveillance biologique n'est obligatoire en milieu professionnel que pour les employés exposés au plomb qui subissent un dosage de la plombémie dont la périodicité dépend du niveau d'exposition. Dans l'environnement général, seules quelques enquêtes de prévalence ont été réalisées pour estimer l'exposition au plomb et au cadmium. Toutefois, dans le cas du saturnisme infantile, l'expérience a montré que seule une recherche active des cas permettait de mettre en évidence des intoxications à un stade infra-clinique. Le traitement de l'intoxication au plomb par l'EDTA calcique et plus récemment par le DMSA (ou DMSO) permet d'éviter la survenue d'effets irréversibles (Goyer 1995).

## **Prévention secondaire**

La mise en place d'une prévention secondaire reposant sur le dosage de marqueurs précoces d'atteinte rénale n'est pas d'actualité dans la surveillance médicale du travail, à l'exception cependant de celle des travailleurs exposés au cadmium qui justifie la recherche d'une protéinurie de faible poids moléculaire (RBP ou  $\alpha_1$  M plutôt que p2M) en association avec la surveillance des taux sanguin et urinaire de ce toxique. Bien que certains préconisent l'utilisation de la NAG comme marqueur précoce d'une atteinte néphrotoxique dans l'exposition au plomb, ce marqueur n'a pas été suffisamment validé du point de vue de sa valeur pronostique dans ce contexte.

La prévention secondaire repose essentiellement sur le dépistage des maladies rénales à un stade précoce, grâce à la recherche annuelle d'une protéinurie ou d'une hématurie à la bandelette au cours de la visite annuelle de médecine du travail. Cette pratique permet de soustraire du risque les personnes atteintes d'une néphropathie dont l'évolution pourrait être aggravée par une exposition toxique, mais dépasse largement le cadre de la prévention du risque néphrotoxique d'origine professionnelle pour participer à la prévention de l'insuffisance rénale en général. Il faut en effet souligner le rôle essentiel du médecin du travail dans le dépistage

des néphropathies glomérulaires, notamment celle à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger à un stade précoce.

## Propositions

### En matière de prévention

*Dans le domaine du risque iatrogène* La prévention repose sur le respect d'un certain nombre de règles de bonne pratique.

Consulter le *Vidal* en cas de méconnaissance des posologies et des risques d'un médicament.

Pour les aminoglycosides, ne les utiliser que sur de courtes durées (moins de 10 jours) et s'il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques, tout particulièrement chez le sujet âgé.

Pour les produits de contraste iodés, toujours hydrater avant et après l'examen, en particulier chez le sujet âgé ou diabétique, insuffisant cardiaque ou rénal, déshydraté, etc.. Cet examen est contre-indiqué chez les patients atteints d'un myélome.

Le carboplatine, moins néphrotoxique que le cisplatine, doit être désormais utilisé.

Plusieurs anti-tumoraux ont une néphrotoxicité potentialisée par un effet synergique avec d'autres médicaments. Toujours évaluer ce risque dans les protocoles d'association.

L'utilisation d'une dose journalière de ciclosporine inférieure ou égale à 5 mg/kg prévient ou retarde l'apparition d'une néphrotoxicité chronique dont le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est démontré.

La prise continue et prolongée d'aspirine et d'acétaminophène est à éviter en cas d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale fonctionnelle à bas débit cardiaque. La prise d'AINS doit être de brève durée chez un sujet en insuffisance rénale chronique. Les associations d'analgésiques et d'AINS sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque et de cirrhose décompensée.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués en présence d'une sténose athéromateuse bilatérale des artères rénales, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque sévère avec insuffisance rénale fonctionnelle. De plus son association avec un diurétique et/ou un AINS à un stade avancé d'insuffisance rénale chronique comporte un risque élevé d'évolution vers le stade terminal, en particulier chez le sujet âgé et porteur d'une néphropathie vasculaire.

*Dans le domaine du risque professionnel ou lié à l'environnement* il faut souligner

- la nécessité d'améliorer la visibilité des systèmes de recueil d'information sur les niveaux d'exposition aux toxiques en milieu professionnel et dans l'environnement général;
- l'importance des enquêtes de prévalence en population générale pour surveiller l'imprégnation des individus aux métaux lourds (plomb, cadmium, mercure) et en préciser les facteurs déterminants;



- le rôle essentiel de la médecine du travail dans la surveillance des niveaux d'imprégnation des travailleurs exposés à des toxiques, le dépistage d'atteinte rénale à un stade précoce et la mise en œuvre de mesures de prévention visant à réduire les expositions toxiques chez les sujets atteints de maladies rénales.

## **En matière de recherche**

Dans le domaine du risque iatrogène, il est nécessaire de mettre en œuvre des études épidémiologiques visant à évaluer de façon quantitative l'importance des facteurs de risque iatrogène dans l'insuffisance rénale chronique, notamment chez les sujets les plus âgés.

Dans le domaine du risque professionnel ou lié à l'environnement, il est nécessaire de développer des études collaboratives associant toxicologues, cliniciens et épidémiologistes permettant de mieux évaluer le risque néphrotoxique à long terme chez l'homme d'un certain nombre de substances. Des aspects tels que l'évaluation des risques aux faibles doses, le rôle des expositions cumulées à plusieurs toxiques et celui de la susceptibilité individuelle au risque néphrotoxique doivent être approfondis.

Enfin, du point de vue méthodologique, il est important de développer des études prospectives visant à évaluer la sensibilité, la spécificité et la valeur pronostique d'un certain nombre de marqueurs rénaux précoces, en particulier dans des populations exposées de façon chronique à des traitements au long cours potentiellement néphrotoxiques.

## **RÉFÉRENCES**

ACKLAND SP, SCHILSKY RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1987 5: 2017-2031.

ADAMS RG, HARRISON JF, SCOTT P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med* 1969 38: 425-443.

ANDREELLI F, BLIN P, CODET MP et *coll.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'intoxication par l'éthylène glycol. Intérêt de la cristallurie. *Néphrologie* 1993 14: 221 -5.

Anonymous. Consensus statement on the health significance of nephrotoxicity (Editorial). *Toxicol Lett* 1989 46 1 -11 .

ARMSTRONG, BG, KAZANTZIS G. Prostatic cancer and chronic respiratory and renal disease in British cadmium workers: a case-control study. *Br J Ind Med* 1985 42: 540-545.

BAINES AD. Strategies and criteria for developing new urinalysis tests. *Kidney Int* 1994 47 S137-S141.

BARRETT BJ. Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiologic evidence. *Am J Kidney Dis* 1996 28: S14-S19.

BATLLE D, GAVIRIA M, GRUPP M et al. Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int* 1982 21: 477-485.

BATUMAN V, LANDRY E, MAESAKA JK, WEDEEN RP. Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 1983 309: 17-21.

BENNETT WM, HENRICH WL, STOFF JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996 28: S56-S62.

BERNARD A, LAUWERYS R. Proteinuria: changes and mechanisms in toxic nephropathies. *Crit Rev Toxicol* 1991 21: 373-405.

BERNARD AM, VYSKO( IL A, ROELS H et al. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ Res* 1995 68: 91-95.

BOMBASSEI GJ, KAPLAN AA. The association between hydrocarbon exposure and antglomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med* 1992 21 141-153.

BOOGAARD PJ, CAUBO MEJ. Increased albumin excretion in industrial workers due to shift work rather than to prolonged exposure to low concentrations of chlorinated hydrocarbons. *Occup Environ Med* 1994 51: 638-641.

BRUNNER FP, SELWOOD NH. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 1994 9: 1371-1376.

BURCHARDT U, JUNG K. Physiological factors influencing enzyme excretion. In Jung K, Mattenheimer H, Burchardt U *Urinary enzymes* in clinical and experimental medicine. Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp. 73-82.

Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Statistiques nationales d'accidents du travail (années 1990- 1992). CNAMTS, Direction de la prévention et des risques professionnels. 1995.

CASTEGNARO M, PLESTINA R, DIRHEIMER G et al: In: Bartsch H (ed.): *Mycotoxins, endemic nephropathy and urinary tract tumours*. Lyon, IARC Sci Publ, 1991, n° 115.

Commission de toxicovigilance. Intoxication par le plomb chez l'enfant. Rapport du Groupe de travail sur le saturnisme infantile. Ministère de la Santé, Direction Générale de la santé, juillet 1993: 111.

COOPER WC. deaths from chronic renal disease in US battery and lead production workers. *Environ Health Perspect* 1988 78 61-63.

COPPEN A, BISHOP ME, BALLEY JE et al. Renal function in lithium and non-lithium treated patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1980 62: 343-355.

CORATELLI P, GIANNATTASIO M, SCHENA A et al. Comparison of urinary enzyme pattern in renal transplant recipients receiving two different immunosuppressive regimens: azathioprine versus ciclosporin. *Contrib Nephrol* 1988 68: 203-206.

CRONIN RE, HENRICH WL. Toxic nephropathy. In Brenner MD (ed.): *The Kidney* (5th ed. 1996 pp.1680-1711.

DAWIDSON I, ROTH; P, AMWAY C et al. Verapamil prevents posttransplant delayed function and cyclosporine A nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1990 22: 1379-1380.

DERAY G DUBOIS M MARTINEZ F et al. Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure. *Am J Nephrol* 1990 10 507-513.

DERAY G BELLIN MF BOULECHFAR H et al. Nephrotoxicity of contrast media in high-risk patients with renal insufficiency: comparison of low- and high-osmolar contrast agents. *Am J Nephrol* 1991 11: 309-312.

DERAY G BENHMIDA M LE HOANG P et al. Renal function and blood pressure in patients receiving long-term low-dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis. *Ann Intern Med* 1992 117: 578-583.

DERBY LE JICK H. Renal parenchymal disease related to over-the-counter analgesic use. *Pharmacotherapy* 1991 11 407-471.

DEVOY MA TOMSON CR EDMUNDS ME et al Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992 232 493-498.

DUBACH UC ROSNER B PFISTER E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin: renal morbidity and mortality (1968-1979). *N Engl J Med* 1983 308 :357-362.

DURACH UC ROSNER B STURMER T. Epidemiologic study of analgesic abuse mortality study in 7275 working women (1968-1987). *Kidney Int* 1991 40: 728-733.

EISENBERG RL BANK WO HEDCOCK MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol* 1981 136: 859-861.

ELIAS AD EDER JP SHEA T et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *J Clin Oncol* 1990 8: 170-178.

ELSEVIERS MM ,DE BROE ME. A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. *Kidney Int* 1995 48: 1912-1919.

FEUTREN G MIHATSCH MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases N Engl J Med* 1992 326: 1654-1660.

FILLASTRE JP G(JDIN M. Drug-induced nephropathies. In Cameron S Davison AM Gronfelcl JP Kerr D Ritz E (eds.): *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press 1992 pp. 159-174.

FLEMING JJ COLLIS C PECKHAM MJ. Renal damage after cis-platinum (Letter). *Lancet* 1979 2:960.

FRIBERG L. Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust. *J Indust Hyg Toxicol* 1948 30: 32-36.

GLOOR JM, MUCHANT DG, NORLING LL. Prenatal maternal indomethacin use resulting in prolonged neonatal renal insufficiency. *J Perinatol* 1993 13 425-427.

GODIN M, FILIASTRE JP, SIMON P et al. Lochratoxine est-elle néphrotoxique chez l'homme? *Actualités néphrologiques* Jean Hamburger, Hôpital Necker 1996. Flammarion, Médecine Sciences, 1996: 225-250.

GOLDSMITH JR, GOLDSMITH DF. Fiberglass or silica exposure and increased nephritis or ESRD (end-stage renal disease). *Am J Ind Med* 1993 23: 873-881.

GOREN MP, WRIGHT RK, PRATT CB et al. Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum (II) therapy. *Cancer Res* 1987 47: 1457-1460.

GOYER RA, CHERIAN MG, JONES MM et al. Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals. *Environ Health Persp* 1995 103 1048-1052.

GUDER WG, BAINES AD, ITOH Y, NILSSON-EHLE P (eds). New markers of renal disease. *Kidney Int* 1994 46 (Suppl. 47): 141.

HELDERMAN JH, VAN BUREN DH, AMEND WJ JR et al. Chronic immunosuppression of the renal transplant patient. *J Am Soc Nephrol* 1994 4: S2-S9.

HENRICH WL. Functional and organic ischemic renal diseases. In Seldin DW, Giebish GH (eds.): *The Kidney: Physiology and pathophysiology*, (vol 11). Raven Press, 1992, pp. 32893304.

HENRICH WL, AGODOA LE, BARRETT B et al. Analgesics and the kidney summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996 27 162-165.

HERTZ-PICGIOTTO I, CROFT J. Review of the relation between blood lead and blood pressure. *Epidemiol Rev* 1993 15: 352-373.

HESTBECH J, HANSEN HE, AMDISEN A et al. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977 12: 205-213.

HESTBECH J, AURELL M. Lithium-induced uraemia (Letter). *Lancet* 1979 1: 212-213.

HOOK JB, GOLDSTEIN RS. *Toxicology of the kidney* (2nd editon). New York, Raven Press, 1993, pp. 558.

HRICIK DE, GOLDSMITH GH. Uric acid nephrolithiasis and acute renal failure secondary to streptozotocin nephrotoxicity. *Am J Med* 1988 84 153-156.

HRUSHESKY WJ, SIIIMP W, KENNEDY BJ. Lack of age-dependent cisplatin nephrotoxicity. *Am J Med* 1984 76: 579-584.

HULLIN RP, COLEY VP, BIRCH NJ et al. Renal function after long-term treatment with lithium. *Br Med J* 1979 1: 1457-1459.

JACQZ-AIGRAIN E, GUILLONNEAU M, BOISSINOT C et al. Maternal and neonatal effects of indomethacin administrated during pregnancy. A propos of 18 cases. *Arch Fr Pediatr* 1993 50: 307-312.

JARUP L, ELINDER CG. Incidence of renal stones among cadmium exposed battery workers. *Br J Ind Med* 1993 50: 598-602.

JUNG K. Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int* 1994 46 (Suppl. 47): S29-S33.

KAPLAN BS, RESTAINO 1, RAVAL DS et al. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal

anti-inflammatory agents (see comments). *Pediatr Nephrol* 1994 8: 700-704.

KENNEDY BJ. Metabolic and toxic effects during mithomycin therapy. *Am J Med* 1970 49:494-503.

KIM R, ROTNITSKY A, SPARROW D et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996 275: 1177-1181.

KIM S, HOWELL SB, MGCLAY E et al. Dose intensification of cisplatin chemotherapy through biweekly administration. *Ann Oncol* 1993 4: 221-227.

KJELLSTROM T, FRIBERG L, RAHNSTER B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health perspect* 1979 28: 199-204.

KJELLSTROM T. Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. In Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L (ed.): Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity. IARC scientific publications n° 118. Lyon, IARC, 1992, pp. 301-310.

KLAC MJ, WHELTON PK, PERNEGER TV. Analgesics and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 5 236-241.

KLEINKNECHT D, LANDAIS P, GOLDFARB B. Acute renal failure associated with drugs or iodinated contrast media. Results of a cooperative multicentric study by the Nephrology Society. *Nephrologie* 1986 7: 41-46.

KLEINKNECHT D, DROZ D. Acute renal failure from interstitial disease. In Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.): *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press, 1992, pp. 1084-1098.

LANTZ B, COCHAT P, BOUCHET JL et al. Short-term niflumic-acid-induced acute renal failure in children. *Nephrol Dial Transplant* 1994 9: 1234-1239.

LAUTIN EM, FREEMAN NJ, SCHOENFELD AH et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction incidence and risk factors see comments. *Am J Roentgenol* 1991 157: 49-58.

LAUWERYS R, BERNARD A, CARDENAS A. Monitoring of early nephrotoxic effects of industrial chemicals. *Toxicol Lett* 1992 64/65: 33-42.

LEEHEY DJ, BRAUN BI, THOLL DA et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* 1993 4: 81-90.

LESESNE JB, RQTHSCHILD N, ERICKSON B et al. Cancer-Associated hemolytic-uremic syndrome analysis of 85 cases from a national registry see comments. *J Clin Oncol* 1989 7: 781-789.

MAAROUFI K, AGHOUR A, HAMMAMI M et al. Ochratoxin A in human blood in relation to nephropathy in Tunisia. *Hum Exp Toxicol* 1995 14: 609-614.

MANSKE CL, SPRAFKA JM, STRONY JT et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990 89: 615-620.

MCCAULEY J, FUNG J, JAIN A et al. The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990 22 17-20.

MGCREDIE M, STEWART JH, MAHONY JF. Is phenacetin responsible for analgesic nephropathy in New South Wales? *Clin Nephrol* 1982 17: 134-140.

MOORE RD, SMITH CR, LIPSKY JJ et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med* 1984 100: 352-357.

MOORE RD, STEINBERG EP, POWE NR et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992 182: 649-655.

MORLANS M, LAPORTE JR, VIDAL X et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin pharmacol* 1990 30: 717-723.

MURRAY TG, STOLLEY PD, ANTHONY JC et al. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 1983 143: 1687-1693.

MYERS BD, ROSS J, NEWTON L et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984 311: 699-705.

NISHIJO M, NAKAGAWA H, MORIKAWA Y et al. Mortality of inhabitants in an area polluted by cadmium 15 year follow-up. *Occup Environ Med* 1995 52: 181-184.

NISHIKUBO T, TAKAHASHI Y, NAKAGAWA Y et al. Renal impairment in very low birthweight infants following antenatal indomethacin administration. *Acta Paediatr Jpn* 1994 36 202-206.

NOELS LM, ELSEVIERS MM, DE BROE ME. Impact of legislative measures on the sales of analgesics and the subsequent prevalence of analgesic nephropathy: a comparative study in France, Sweden and Belgium. *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 167-174.

NOUWEN EJ, DE BROE ME. Human intestinal versus tissue-nonspecific alkaline phosphatase as complementary urinary markers for the proximal tubule. *Kidney Int* 1994 47: S43-S51.

NUYTS GD, ROELS HA, VERPOOTEN GF et al. Intestinal-type alkaline phosphatase in urine as an indicator of mercury induced effects on the S3 segment of the proximal tubule. *Nephrol Dial Transplant* 1992 7: 225-229.

NUYTS GD, VAN VLEM E, THYS J et al. New occupational risk factors for chronic renal failure. *Lancet* 1995 346: 7-11.

OSORIO AM, THUN MJ, NOVAK RF et al. Silica and glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1987 9 224-230.

PAYTON M, HU H, SPARROW D, WEISS ST. Low-level lead and renal function in the normative aging study. *Am J Epidemiol* 1994 140: 821-829.

PERGANDE M, JUNG, K, PRECHT S et al. Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* 1994 9: 613-618.

PERNEGER TV, WHELTON PK, KLAC MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal

antiinflammatory drugs see comments. *N Engl J Med* 1994 331: 1675-1679.

PIRKLE JL, SCHWARTZ J, LANDIS JR et al. The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am J Epidemiol* 1985 121: 246-258.

POMMER W, BRONDER E, GREISER E et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989 9 403-412.

POURRAT J, MONTASTRUC JL, LACOMBE JL et al. Néphropathie associée à des herbes chinoises: deux cas. *Nouv Presse Méd* 1994 23 1669.

PRASAD GV, ROSSI NF. Arsenic intoxication associated with tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 1995 26: 373-376.

RANDHAWA PS, SHAPIRO R, JORDAN ML et al. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993 17: 60-68.

REBEL W, BERTSCH T, BODE BLEUEL H. Enzymuria as an indicator of renal pathomorphology. in Jung K, Mattenheimer H, Burchardt U (eds) *Urinary enzymes in clinical and experimental medicine*. Berlin, Springer-Verlag. 1992, pp. 43-72.

RICH MW, CRECELIUS CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990 150: 1237-1242.

ROCSKAY A, ROBINS TG. Assessment of a screening protocol for occupational renal disease. *J Occup Med* 1994 36: 1100-1109.

ROELS HA, LAUWERYS RR, BERNARD AM et al. Assessment of the filtration reserve capacity of the kidney in workers exposed to cadmium. *Br J Ind Med* 1991 48: 365-374.

ROELS H, LAUWERYS R, KONINCS J et al. Renal function and hyperfiltration capacity in lead workers with high bone lead. *Occup Environ Med* 1994 51: 505-512.

ROSSI E, MENTA R, CAMBI V. Partially reversible chronic renal failure due to long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1988 3: 469-470.

SANDLER DP, BURR FR, WEINBERG CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease see comments. *Ann Intern Med* 1991 115: 165-172.

SANDLER DP, SMITH JC, WEINBERG CR et al. Analgesic use and chronic renal disease see comments. *N Engl J Med* 1989 320: 1238-1243.

SCHACHT RG, FEINER HD, GALLO GR et al. Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1981 48 1328-1334.

SCHERPERICH JE, MONDORF W, SCHOEPP E. In Losse H, Asscher AW, Lison AE (eds): *Pyelonephritis. IV Urinary Tract Infection*. New York, Thieme-Stratton, 1980, pp. 176-189

SCHERBERICH JE. Urinary proteins of tubular origin basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990 10 (Suppl. 1) 43-51.

SEGASOTHY M, SAMAD SA, ZULFIGAR A et al. chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 1994 24: 17-24.

SELEVAN SG, LANDRIGAN PJ, STERN FB et al. Lead and hypertension in a mortality study of lead smelter workers. *Environ Health Perspect* 1988 78: 65-66.

SILBERGELD EK. The international dimensions of lead exposure. *Int J Occup Environ Health* 1995 1: 336-348.

SINGER L, ROTENBERG D, PUSCHETT JB. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in vivo and in vitro studies. *J Clin Invest* 1972 51: 1081-1090.

SOLOMON R, WERNER C, MANN D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents see comments. *N Engl J Med* 1994 331: 1416-1420.

STAESSEN JA, LAUWERYS RR, BUCHET JP et al. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group see comments. *N Engl J Med* 1992 327 151-156.

STENGEL B, CÉNÉE S, LIMASSET JC et al. Organic solvent exposure may aggravate the risk of glomerular nephropathies with chronic renal failure. *Int J Epidemiol* 1995a 24: 427-434.

STENGEL B, CHOUQUET C, CÉNÉE S et al. Marqueurs précoces de néphrotoxicité: facteurs de variation et reproductibilité. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1995b 43: 494-503.

STENGEL B. Maladies rénales d'origine toxique professionnelle. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Toxicologue Pathologie professionnelle*, 16-530-H10, 1996, 8 p. *Néphrologie-Urologie*, 18-067-A10, 1996, 8 p.

STENGEL B. Néphropathies associées à la consommation d'herbes chinoises. Combien de cas en France? Congrès de la Société de Néphrologie. Reims, 10-11 octobre 1996.

STEWART JH. Analgesic and NSAID-induced kidney *disease*. Oxford University Press, 1993, p 287.

TESTUD F, BUISSON I., BOGGIO M *et al.* Intoxication aiguë sévère par le tétrachlorure de carbone. A propos d'un cas. *Arch Mal Prof* 1995 56: 635-638.

THUN MJ, BAKER DB, STEENLAND K et al. Renal toxicity in uranium mill workers. *Scan J Work Environ Health* 1985 11: 83-90.

THUN MJ, ELINDER CG, FRIBERG, L. Scientific basis for an occupational standard for cadmium. *Am J Ind Med* 1991 20: 629-642.

THYSS A, MILANO G, KUBAR I et al. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1986 1: 256-258.

VAN DE VYVER FL, D' HAESE PC, VISSER WJ. Bone lead in dialysis patients. *Kidney Int* 1988 33: 601-607.

VAN DER HEIJDEN BJ, CARLUS C, NARCY F et al. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994 171: 617-623.



VANHAELEN M, VANHAELEN-FASTRE R, BUT P et al. identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet*, 1994, 343: 174.

VANHERWEGHEM JL, 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.

VANHERWEGHEM JL. Une nouvelle forme de néphropathie secondaire à l'absorption d'herbes chinoises. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1994 149: 128-140.

VERBERK MM, WILLEMS TE, VERPLANKE AJ et al. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 1996 51: 83-87.

VOGELZANC, NJ, TORKELSON JL, KENNEDY BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985 56: 2765-2770.

WAGNER EH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal disease-still unsettled editorial; comment. *Ann Intern Med* 1991 115: 227-228.

WEDEEN RP. Lead nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986 8: 380-383.

WEDEEN RP. Bone lead, hypertension, and lead nephropathy. *Environ Health Perspect* 1988 78: 57-60.

WEDEEN RP, QIAN LF. Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect* 1991 92: 71-74.

WEDEEN RP. Heavy metals and the kidney. In Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds.) *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University Press, 1992, pp. 837-848.

WINC, AJ, BRUNNER FP, GEERLINGS W et al. Contribution of toxic nephropathies to endstage renal failure in Europe: a report from the EDTA-ERA registry. *Toxicol Lett* 1989 46: 281-292.

WOOLEY PH, GRIFFIN J, PANAYI GS et al. HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1980 303: 300-302.

World Health Organisation. Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. *Environmental Health Criteria* 119. WHO Geneva, 1991a, pp. 266.

World Health Organisation. Inorganic mercury. *Environmental Health Criteria* 118. WHO Genève, 1991 b, pp. 168.

World Health Organisation. Cadmium. *Environmental Health Criteria* 134. WHO Geneva, 1992, pp. 280.

YAQOOF, M, PATRICK AW, MCCLELLAND P et al. Occupational hydrocarbon exposure and diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1994 11: 789-793.

ZALUSPSKI M, BAKER LH. Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst* 1988 80: 556-566.

ZAMBRASKI EJ, DUNN MJ. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function. In Stewart JH (ed.): *Analgesic and NSAID-induced Kidney Disease*. 1993, pp. 147-159.



## 9

# **Modèles expérimentaux et interventions en pathologie humaine**

GÉRARD FRIEDLANDER, MAURICE LAVILLE, TILMAN B. DRUEKE

Dans les chapitres précédents, il a été rappelé qu'une insuffisance rénale chronique peut se développer à la suite d'une grande variété d'atteintes du parenchyme rénal qui peuvent être initialement à prédominance glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou mixte. Une fois installée, l'insuffisance rénale chronique évolue le plus souvent inexorablement, en quelque sorte indépendamment de sa cause initiale, vers la destruction progressive de l'ensemble des néphrons pour aboutir à l'insuffisance rénale chronique terminale, qui requiert alors un traitement par épuration extrarénale ou transplantation rénale.

Les mécanismes qui jouent un rôle dans cette détérioration progressive de la fonction rénale ont été, en partie, élucidés au cours des 20 dernières années. Ils sont de nature complexe et multifactorielle. Une hypertension artérielle systémique est observée dans plus de 80 % des cas d'insuffisance rénale chronique avancée mais elle est souvent la conséquence, et non la cause, de la néphropathie en évolution. On a ainsi montré que des modifications de l'hémodynamique rénale s'accompagnent d'une élévation de la pression intraglomérulaire, d'une hyperfiltration et/ou d'une hypertrophie glomérulaires, et aboutissent à une sclérose du filtre glomérulaire et à sa destruction progressive. Par ailleurs, on a reconnu plus récemment qu'une production excessive et imparfaitement contrôlée de divers facteurs de croissance, tant dans le glomérule qu'au niveau du tubule et de l'interstitium, joue

également un rôle important dans la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Nous passerons en revue, dans un premier temps, les nombreux modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chronique, développés au cours des dernières décennies, qui ont grandement contribué au démembrement des facteurs impliqués et à la compréhension des mécanismes sous-jacents.

Nous décrirons ensuite les approches diététiques et pharmacologiques, choisies chez l'homme, sur la base des expériences animales, pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. Nous terminerons par une conclusion sur l'état de l'art et les perspectives de prévention et de traitement, telles qu'elles se présentent à l'heure actuelle.

## **Modèles expérimentaux**

La nécessité d'étudier l'insuffisance rénale chronique et sa progression a suscité l'élaboration de nombreux modèles expérimentaux, pour l'essentiel murins (Gretz et Strauch 1993). La démarche qui a conduit à l'élaboration de beaucoup de ces modèles découle de l'hypothèse, largement confirmée depuis, qu'une réduction importante du nombre de néphrons fonctionnels, quelle qu'en soit la cause, entraîne des modifications de fonctionnement des néphrons sains restants. Il en découle l'altération progressive de ces néphrons, altération dont le terme ultime est l'insuffisance rénale terminale.

L'enjeu est d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la dégradation de ces néphrons et d'en déduire les stratégies thérapeutiques les plus efficaces pour freiner, voire stopper, la progression des lésions. C'est la raison pour laquelle de nombreuses études combinent la création d'une insuffisance rénale chronique à des interventions pharmacologiques, nutritionnelles ou moléculaires.

Un autre type de modèles expérimentaux est constitué par les pathologies, spontanées ou induites par des procédés pharmacologiques ou moléculaires, qui entraînent une dégradation de la fonction rénale (hypertension ou diabète par exemple). Là

encore, des interventions thérapeutiques sont souvent associées à l'expérimentation.

Cette brève synthèse dresse la liste des modèles disponibles et souligne les avantages et les inconvénients de chacun.

### **Réduction de la masse rénale**

Ce sont les modèles les plus largement utilisés. Ils visent à supprimer une fraction plus ou moins importante du parenchyme rénal.

#### **NÉPHRECTOMIE UNILATÉRALE**

La néphrectomie unilatérale est de réalisation simple. C'est un modèle utile pour l'étude des mécanismes à l'origine de l'hypertrophie compensatrice. Elle n'entraîne pas d'hypertension artérielle, pas ou peu de lésions du rein restant et la fonction rénale n'a aucune tendance à la dégradation spontanée. En revanche, la néphrectomie unilatérale peut sensibiliser à la toxicité de drogues telles que l'adriamycine ou accélérer la survenue de néphropathies hypertensives (rat spontanément hypertendu SHR) ou lices au vieillissement (*age-related nephropathy*).

#### **NÉPHRECTOMIE SUBTOTALE**

La néphrectomie subtotale associe l'ablation d'un rein à la suppression d'une partie du parenchyme du rein controlatéral. Cette suppression peut être chirurgicale, par excision des deux pôles, ou vasculaire, par ligature de plusieurs branches de l'artère rénale. La réduction néphronique par résection des pôles offre les avantages suivants : évaluation précise du parenchyme restant par pesée de la partie excisée; hypertension artérielle tardive et peu sévère. En revanche, l'intervention est hémorragique et nécessite un temps opératoire plus long en raison de l'hémostase nécessairement soignée. Une variante peu utilisée en est la ligature des pôles du rein. Elle entraîne une hypertension artérielle sévère mais est peu hémorragique. La ligature des branches de l'artère rénale est de réalisation plus simple. C'est le modèle le plus utilisé. Elle entraîne souvent une néphrectomie plus large que la résection et induit une hypertension artérielle précoce et sévère. Enfin, pour mémoire, citons l'électrocoagulation du cortex rénal et de la cryochirurgie,

deux autres modèles plus guère utilisés en raison de la difficulté à quantifier la destruction du parenchyme.

Dans ces différents modèles, l'évolution est caractérisée par trois phases une phase d'insuffisance rénale aiguë d'environ deux semaines, une phase d'insuffisance rénale chronique stable de plusieurs semaines à quelques mois et une phase terminale caractérisée par une dégradation très rapide de la fonction rénale. La protéinurie est précoce, elle augmente progressivement et est éventuellement accompagnée d'une hypertension artérielle. L'hypertrophie glomérulaire prélude à la glomérulosclérose, les tubules sont le siège d'une hypertrophie et d'une hyperplasie, de dilatations kystiques des lumières tubulaires auxquelles une fibrose interstitielle est éventuellement associée, selon les modèles.

#### NÉPHRECTOMIE BILATÉRALE

Le seul intérêt de la binéphrectomie est d'en évaluer les conséquences métaboliques, en particulier en ce qui concerne le catabolisme protéique.

#### INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE INDUITE PAR IRRADIATION

Ce modèle n'est plus utilisé. L'irradiation (7-15 grays) entraîne une néphrite aiguë suivie, au bout de quelques mois, de lésions chroniques (atteintes vasculaire et interstitielle). La dégradation de la fonction rénale est lente protéinurie et hypertension artérielle apparaissent après 3 mois

#### Néphropathie de Masugi

La néphropathie de Masugi (*Nephrotoxic nephritis*) est induite par l'injection à des rats d'anticorps de lapin anti-membrane basale glomérulaire de rats. Après une phase hétérologue très précoce (quelques heures) qui met en jeu l'activation du complément, survient, en quelques jours, une phase autologue, indépendante de l'activation du complément, caractérisée par une protéinurie massive, une hématurie et une insuffisance rénale chronique d'aggravation progressive: la glomérulosclérose survient après 60 à 120 jours. C'est à la fois un modèle d'insuffisance rénale chronique et de syndrome néphrotique.

Ce modèle a été largement utilisé pour étudier le rôle du complément, l'influence des radicaux réactifs de l'oxygène, la participation des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes à la production des lésions rénales, l'effet des cytokines (IL-1b, TNF) et des facteurs de croissance (TGF- $\beta$  en particulier). Des variantes de ce modèle ont été élaborées avec l'objectif d'accélérer la progression de l'insuffisance rénale chronique. Il s'agit, par exemple, de la préimmunisation des rats par des IgG de lapin qui entraîne la fusion des phases hétérologue et autologue.

Le très grand avantage de ce modèle est sa similitude avec les néphropathies glomérulaires humaines caractérisées par une atteinte glomérulaire primitive suivie d'une atteinte tubulo-interstitielle. Ses limites résident dans le caractère difficilement prévisible et quantifiable de l'atteinte glomérulaire.

### **Modèles de néphropathies glomérulaires toxiques**

#### **AMINONUCLÉOSIDE DE PUROMYCINE**

L'injection d'aminonucléoside de puromycine entraîne, à la phase aiguë, un syndrome néphrotique lié à une atteinte des cellules épithéliales glomérulaires, puis, à la phase chronique qui survient après une période de latence d'environ 8 semaines, une protéinurie associée à une hypertension artérielle. Les lésions histologiques associent une hyalinose segmentaire et focale, une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire.

#### **ADRIAMYCINE**

La néphrotoxicité de cette substance est spécifique au rat et ne concerne ni la souris ni l'homme. Là encore, l'atteinte des cellules épithéliales glomérulaires est responsable d'un syndrome néphrotique.

Les lésions histologiques sont une hyalinose segmentaire et focale. Ces lésions peuvent être majeures en associant une néphrectomie des trois-quarts à de petites doses d'adriamycine. De manière similaire, l'injection d'adriamycine après une néphrectomie unilatérale produit des lésions tubulo-interstitielles majeures.

Ce modèle a été largement utilisé pour évaluer, entre autres, le rôle des dérivés réactifs de l'oxygène, la modification de synthèse et le rôle des eicosanoïdes, en particulier des thromboxanes. La combinaison de cette atteinte à d'autres atteintes toxiques a également été étudiée.

Ce modèle, non utilisable chez la souris, empêche pour l'instant son application à la grande majorité des animaux transgéniques. On peut par ailleurs contester la pertinence de cette néphropathie expérimentale en termes de comparaison avec les maladies humaines.

### **Mutations spontanées avec néphropathies et insuffisance rénale chronique**

Parmi les très nombreux modèles utilisés, trois seront mentionnés à titre d'exemples.

#### **RATS ZUCKER**

Ces rats sont caractérisés par une obésité, une résistance à l'insuline et un hyperinsulinisme. Ils développent une hypertension artérielle et une hyperlipidémie.

Les lésions rénales sont une hyalinose segmentaire et focale avec protéinurie. Ce modèle a été utilisé pour évaluer l'effet de médicaments (antihypertenseurs, hypolipémiants, entre autres) sur la progression des lésions rénales.

#### **FAWN-HOODED RAT**

Cette souche, apparue par mutation spontanée, doit son nom à ses caractéristiques de pelage. La encore, les lésions rénales sont caractérisées par une hyalinose segmentaire et focale avec protéinurie et hypertension artérielle, des dépôts mésangiaux d'IgA, IgG, IgM, C3 et fibrinogène.

Cette souche a été utilisée pour valider l'effet de médicaments antihypertenseurs et de régimes (hypoprotidique) sur la progression de l'insuffisance rénale chronique.

#### **SOURIS ATTEINTES DE LA MUTATION OS**

Cette mutation entraîne une diminution de 50 % du nombre de néphrons qui est à l'origine d'une hypertrophie glomérulaire et d'une



glomérulosclérose sévère. L'intérêt majeur de ce modèle est d'illustrer l'importance du génotype dans le développement de la glomérulosclérose . pour une même hypertrophie et hyperplasie glomérulaire, la sévérité de la glomérulosclérose dépend de la souche de souris exposée à cette mutation (He 1996).

## DÉFICITS NÉPHRONIQUES ACQUIS

On peut rapprocher de ces déficits congénitaux en néphrons, les déficits acquis dont la démonstration dans des modèles animaux est probablement d'une importance majeure en termes de compréhension de l'hétérogénéité de la progression des lésions rénales au cours de l'insuffisance rénale humaine. Il a été démontré que de nombreux facteurs hormonaux et paracrines (facteurs de croissance et rétinoïdes entre autres) influencent, au cours du développement, le nombre de néphrons fonctionnels à la naissance. Un déficit en néphrons peut être acquis, in utéro, par un retard de croissance intra-utérin lié, par exemple, à une carence en protéines de la mère gestante ou par l'exposition du fœtus à des médicaments tels que la gentamicine (Merlet-Benichou 1996).

*Modèles animaux de polykystose rénale* Ils sont le résultat soit de mutations spontanées, soit d'induction chimique, soit enfin, de manipulations génétiques (Aziz 1995).

*Mutations spontanées* Ces mutations sont rencontrées soit au niveau de la souris: cpk, pcy, jck (à partir d'une lignée transgénique), PKD (à partir de souris CFWD), jcpk (induite par le chlorambucil); soit au niveau du rat: cy (mutation dans la souche Han: SPRD), PKD (ADPKD).

*Induction chimique* Cette induction est réalisée à partir des dérivés de la diphenylamine (DPA, DPT), de NDGA des corticoïdes (*gluco/progestinlike*)

## ANIMAUX TRANSGÉNIQUES

Ces animaux sont porteurs de l'antigène T, du c-myc, ont le TgN737Rpw par insertion du gène CAT ou une surexpression de c-H-Ras, c-Erb  $\beta$ 2, TGF- $\alpha$ .

## Modèles expérimentaux d'hypertension artérielle

Ces modèles sont cités pour mémoire. Ce sont essentiellement des souches de rats obtenues par sélection après mutation spontanée: SHR, DOCA-sel, Dabl, Milan. Il faut y ajouter les souches transgéniques d'apparition récente, en particulier la souche mRen2.

### **Modèles de néphropathie diabétique**

Il s'agit soit de modèles génétiques, soit de diabètes induits par des agents chimiques (alloxane, streptozotocine) (Tableau 9-1).

### **Modèles de néphropathie obstructive**

Ces modèles sont provoqués par la striction partielle et contrôlée des uretères, striction réalisée le plus souvent en manchonnant l'uretère dans le psoas. Cette manœuvre est très difficile à réaliser sur de petits animaux (souris).

Tableau 9-1 Modèles expérimentaux de diabète

Espèce	souche	Méthode d'induction	Type
Souris	NOD	gen	I
		chim	I
	C57/BLKsJ	gen	II
	KK	gen	II
Rat	BB	gen	I
		chim	I
	Wistar	chim	I
	Lewis	chim	I
	Sprague-Dawley	chim	I
	Zucker	gen	II
	Cohen	gen	II
	Obese SHR	gen	II
	SHR/N-cp	gen	II
Hamster	Chinese	gen	I
		chim+chir	I
		chim+chir	I

Gen = diabète induit génétiquement; chim diabète induit chimiquement  
chir = diabète induit par pancréatectomie chirurgicale; type de diabète

Ils ont permis d'étudier les anomalies tubulaires liées à l'obstruction et les altérations hémodynamiques liées aux modifications de synthèse de prostaglandines (thromboxanes) et d'angiotensine. Les lésions rénales comportent une infiltration interstitielle par des lymphocytes, des macrophages et une prolifération fibroblastique. Les résultats sont très variables en fonction de l'âge des animaux, du degré et de la durée de l'obstruction.

On peut rapprocher de ces modèles la réalisation de reins hydronéphrotiques, utilisés pour étudier, par des méthodes de vidéomicroscopie, la microvascularisation rénale et sa modulation, et ainsi analyser l'histoire de la pathogenèse induite.

### **Autres modèles, en particulier transgéniques**

Leur liste exhaustive ne peut être établie en raison de l'évolution très rapide dans ce domaine (Cartier 1995). Certaines souches d'animaux obtenus par transgénèse ou par recombinaison homologue trouvent l'une de leurs applications dans la recherche portant sur la progression des lésions au cours de l'insuffisance rénale chronique. On peut citer les animaux qui surexpriment un facteur de croissance (EGF, IGF-I, TGF- $\beta$ ) ou son récepteur, une hormone (GH), un protooncogène (Ras), ... Le contrôle en intensité de cette expression et son ciblage dans un organe particulier, en l'occurrence le rein, constituent des améliorations substantielles.

**Conclusion** Malgré leurs imperfections, les modèles animaux sont un outil indispensable à l'étude de l'insuffisance rénale chronique et de sa progression, particulièrement en ce qui concerne les mécanismes impliqués. En revanche, ils n'ont, à ce jour, que peu contribué à l'identification de marqueurs de progression facilement transposables en pathologie humaine.

Ils ont permis d'identifier certains des mécanismes qui entraînent la dégradation progressive du parenchyme rénal et d'impliquer des protooncogènes, des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des cytokines, des autacoides et des hormones dans les phénomènes de prolifération/hypertrophie qui touchent des cellules glomérulaires, tubulaires et interstitielles. A ces phénomènes cellulaires s'ajoutent des remaniements de la matrice extracellulaire qui peuvent aboutir à la glomérulosclérose et à la fibrose interstitielle.

Ils ont fourni une base expérimentale à des stratégies thérapeutiques, en particulier nutritionnelles et pharmacologiques. Ils ont permis d'évaluer, entre autres, l'efficacité de la restriction de l'apport protéidique et de l'administration des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine. Une limite à leur pertinence vis-à-vis des maladies humaines, tant en termes de transposition inter-espèces que d'intensité et de vitesse de progression des lésions, réside dans la plus grande homogénéité des groupes expérimentaux animaux en comparaison des groupes de patients.

Ces limites seront repoussées par l'élaboration de modèles de plus en plus raffinés, combinant des approches moléculaires, immunologiques et pharmacologiques. En termes de santé publique, l'enjeu est tel que les efforts de recherche de tels modèles sont légitimes permettant ainsi d'espérer pouvoir “ démanteler ” des formes de microhétérogénéité des pathologies humaines qui, n'étant pas actuellement perçues, aboutissent éventuellement à la dilution de la perception de l'effet de leur prise en compte.

## **Études de pathologie humaine**

En pathologie humaine, deux approches, diététique et pharmacologique, seront décrites.

### **Approches diététiques**

Trois approches sont utiles sur les protéides, les lipides et sur l'apport hydrique.

#### **RESTRICTION PROTIDIQUE (Klahr 1996)**

##### *Bases théoriques*

La restriction protéidique fait partie depuis plus de cent ans (Wasserstein 1993) du traitement de l'insuffisance rénale chronique, afin de réduire les symptômes d'urémie puis de retarder le début du traitement de suppléance. La possibilité d'un effet propre sur la progression de la destruction néphronique a été reconnue expérimentalement au début des années 1980 (Kleinknecht 1979; Hostetter 1981) et attribuée à l'abaissement de la pression capillaire glomérulaire. L'augmentation de la perméabilité de la membrane basale, la surcharge fonctionnelle accompagnée d'une hypertrophie tubulaire, l'expression locale des facteurs de croissance, sont également affectées par la restriction protéidique.

### *Aspects méthodologiques*

La mesure clinique de l'effet d'une restriction protidique se heurte à deux difficultés:

*Les critères de jugement* 1. La créatininémie peut diminuer du fait d'une diminution de la masse musculaire, sans modification de la vitesse de décroissance de la filtration glomérulaire; 2. la créatininémie dépend de la sécrétion tubulaire qui peut représenter jusqu'à 30 % de l'excrétion urinaire et est l'objet d'interférences pharmacologiques; 3. le début de la dialyse peut être retardé du fait d'une meilleure tolérance à l'urémie grâce à des chiffres d'urée et de créatinine abaissés.

*Les effets " fonctionnels "* Dans la mesure où l'alimentation occidentale sollicite en permanence la réserve fonctionnelle rénale, le passage à une alimentation normo- ou hypoprotidique s'accompagne initialement d'une baisse du débit de filtration glomérulaire qui ne doit pas être interprétée comme une progression accélérée de l'insuffisance rénale; cet effet est particulièrement apparent dans l'étude MDRD (Klahr 1994), mais aussi au cours des traitements pharmacologiques.

### *Résultats des essais cliniques*

Les premiers résultats favorables d'un essai contrôlé ont été publiés en 1984 (Rosman 1984). Depuis, seulement un petit nombre d'essais contrôlés ont été réalisés, qui ont donné lieu à deux méta-analyses en 1992 sur 890 patients (Fouque 1992) avant la publication de l'étude MDRD, inconclusive, puis en 1996 (Pedrini 1996) incluant ces nouvelles données sur 1 413 patients non diabétiques.

Ces deux méta-analyses concluent à un effet bénéfique de la restriction protidique sur la progression de l'insuffisance rénale lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/min. La différence d'apport protidique entre groupe traité et groupe contrôle est d'au moins 0,2 g/kg/j (traités  $\leq$  0,6 g/kg/j), la durée de suivi d'au moins 18 mois, la réduction de risque de 33 à 46 %, jugée sur la mort rénale (décès, dialyse ou greffe), et indépendamment d'un effet sur la pression artérielle. Cet effet serait plus marqué sur les néphropathies glomérulaires, controversé dans les néphropathies interstitielles, faible voire nul dans la polykystose (Choukroun 1995).

La dernière méta-analyse portant également sur 108 patients diabétiques montre une réduction de risque de 46 %,

indépendamment d'un effet sur la pression artérielle et l'équilibre glycémique.

#### *Applications pratiques*

L'apport protidique moyen en France est de 95 g/j chez les hommes et 72 g/j chez les femmes (Vol 1992). La compliance des patients à la restriction protidique varie de 40 à 70 % selon les études (Combe 1993). Elle est conditionnée par la fréquence et la spécificité du suivi diététique. L'apport protidique des insuffisants rénaux diminue spontanément avec la progression de la maladie, à raison de - 0,06 g/kg/j par - 10 ml/min de filtration glomérulaire (Ikizler 1995), du fait des conseils médicaux et d'une inappétence pour la viande, surtout lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 25 ml/min. Cela s'accompagne d'une réduction spontanée parallèle de l'apport énergétique qui peut être prévenue par le conseil diététique, et d'une altération des paramètres nutritionnels qui pourrait accroître la morbidité. Le niveau minimum acceptable d'adaptation du métabolisme protidique est 0,6 g/kg/j en deçà, le choix est entre dialyse précoce, ou supplémentation par acides aminés essentiels ou mieux, céto-analogues. Le seuil de protéinurie nécessitant une compensation spécifique est discuté.

#### *Autres interactions de la restriction protidique*

D'autres événements doivent être observés au cours de la restriction protidique.

*L'interaction avec le métabolisme phosphocalcique* La restriction protidique s'accompagne d'une réduction parallèle de l'apport en phosphore qui prévient l'hyperparathyroïdie, et peut ainsi contribuer indirectement à ralentir la progression (la parathyroïdectomie prévient expérimentalement la progression induite par une alimentation hyperprotidique).

*L'interaction avec l'acidose* L'acidose induit expérimentalement une hypertrophie tubulaire. Elle participe au phénomène " d'hypermétabolisme tubulaire " et pourrait contribuer à l'extension des lésions interstitielles. Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet de la correction de l'acidose sur la progression de l'insuffisance rénale.

*L'interaction avec les agents pharmacologiques* L'inhibition de l'enzyme de conversion ne modifie pas la réponse hémodynamique rénale à une charge en protéines. La restriction protidique et l'inhibition de l'enzyme de conversion ont des effets additifs sur la réduction de la protéinurie.

*L'interaction avec le métabolisme glucidique* La restriction protidique améliore la sensibilité à l'insuline, altérée chez les insuffisants rénaux chroniques (Rigalleau 1997).

## INTERVENTIONS SUR LES LIPIDES

Des anomalies lipidiques sont fréquentes au cours de l'évolution des néphropathies: hypercholestérolémie totale et lipoprotéïnémie de basse densité (LDL) des syndromes néphrotiques (Moulin 1992) - où les anomalies sont fonction de l'abondance de la protéinurie - des dialysés péritonéaux et des transplantés; hypertriglycéridémie et abaissement des lipoprotéine de basse densité (HDL) chez les insuffisants rénaux chroniques non dialysés. Elles contribuent à l'augmentation du risque cardiovasculaire (Ordonez 1993; Kronenberg 1994) et vraisemblablement rénal, par l'intermédiaire des lésions athéromateuses mais aussi plus directement par la glomérulosclérose et l'effet des médiateurs d'origine lipidique sur la prolifération cellulaire.

### *Résultats expérimentaux*

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré l'influence des lipides sur la progression de l'insuffisance rénale.

Les régimes riches en cholestérol accélèrent l'apparition et la progression de la glomérulosclérose focale et des lésions interstitielles chez les rats uninephrectomisés; ils aggravent l'évolution de la néphrose induite par l'aminonucléoside de puromycine, ou des glomérulonéphrites à immuns complexes (voir ci-dessus).

L'administration d'un traitement hypolipémiant par fibrates ou inhibiteurs de l'HMG CoA exerce un effet favorable sur l'évolution de la protéinurie et de la fonction rénale dans le modèle de réduction néphronique du rat, indépendamment de variations de pression artérielle. Les mêmes effets sont retrouvés dans le modèle de néphrose induite par l'aminonucléoside de puromycine, de néphropathie hypertensive des rats Dahl sensibles au sel, des rats diabétiques Zucker.

L'administration d'acides gras polyinsaturés (acides linoléique  $\omega 6$  et linolénique  $\omega 3$ ) a donné lieu à des résultats controversés dans le modèle de réduction néphronique, favorables chez le rat diabétique Zucker, alors que dans la glomérulonéphrite à immuns complexes, un effet favorable n'est observé qu'avec les acides gras en  $\omega 3$ . L'intérêt potentiel des acides gras en  $\omega 3$  dans les néphropathies immunologiques résulte de leur action inhibitrice sur la production de leukotriènes et de cytokines pro-inflammatoires, et sur l'agrégation plaquettaire, parallèlement à leur effet d'élévation du HDL cholestérol et d'abaissement des triglycérides plasmatiques.

### *Données cliniques*

Les régimes de restriction protidique améliorent le profil lipidique des patients atteints de syndrome néphrotique (D'Amico 1992) et d'insuffisance rénale chronique (Loschiavo 1988; Bernard 1996).

Les données cliniques sur les effets d'une intervention directe sur les lipides sont beaucoup plus limitées et peuvent être regroupées en trois chapitres

- l'efficacité et la tolérance des traitements hypolipémiants chez les sujets atteints de néphropathies (Massy 1995);
- leur effet sur la protéinurie et la fonction rénale et, en corollaire, l'amélioration du risque cardiovasculaire des sujets atteints de syndrome néphrotique traités par hypolipémiants;
- et surtout l'administration d'acides gras en  $\omega 3$  chez des sujets présentant une glomérulonéphrite de Berger (Donadio 1994) ou d'autres types de glomérulonéphrites (Lenz 1996), incluant la transplantation (van der Heide 1993).

Le premier essai contrôlé favorable (Donadio 1994) a été réalisé chez 105 patients présentant une maladie de Berger histologiquement prouvée. Les patients étaient sélectionnés sur des critères de gravité protéinurie  $> 1$  g/24 h, ascension de la créatininémie  $> 25$  % en 6 mois, et avaient à leur entrée dans l'étude une protéinurie moyenne à plus de  $2,5 \pm 1,7$  g/ 24 h, une créatinine anormale dans 70 % des cas, une hypertension artérielle dans 60 % des cas. L'étude a montré que l'administration pendant 2 ans de 12 g/j d'huiles de poisson diminuait significativement le risque d'élévation de la créatininémie d'au moins 50 % par rapport aux valeurs basales (3 cas contre 14 dans le groupe contrôle), et le risque de mort rénale définie par l'entrée en dialyse ou le décès des patients (5 cas contre 14 dans le groupe contrôle), ce résultat étant obtenu



indépendamment de modifications de la pression artérielle ou du débit de la protéinurie. Cependant, le nombre de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) dans chaque groupe n'est pas mentionné. Deux essais contrôlés antérieurs, sur des effectifs plus faibles, n'avaient pas montré d'effet favorable de ce type de traitement. Un complément d'évaluation prospective est nécessaire.

D'autre part, chez des transplantés rénaux recevant prednisone et ciclosporine, un essai contrôlé a montré un effet favorable de l'administration de 6 g/j d'huiles de poisson, pendant 1 an après la greffe, sur l'hémodynamique rénale, la pression artérielle et la fréquence des rejets. L'essai comportait environ 30 patients dans chaque groupe (van der Heide 1993).

Malgré l'intérêt des résultats expérimentaux obtenus, en particulier avec la classe des statines, sur la progression de la glomérulosclérose et de l'insuffisance rénale, on ne dispose pas de résultats d'essais cliniques d'intervention pharmacologique. Les programmes de recherche dans ce domaine doivent être encouragés.

## HYDRATATION ET DÉBIT URINAIRE

La stimulation des mécanismes de concentration urinaire qui accompagne la réduction néphronique a donné lieu à plusieurs travaux expérimentaux qui montre des similitudes entre l'effet des stimulus de concentration (ADH) et l'augmentation de l'apport alimentaire en protéines (Bankir 1995), et l'influence de la concentration urinaire sur la progression de l'insuffisance rénale. Aucun résultat clinique n'est actuellement disponible pour valider ces hypothèses chez l'homme, où la mise en œuvre d'une hydratation abondante et étalée sur le nyctémère se heurte à certaines difficultés pratiques.

## **Interventions pharmacologiques**

### BASES THÉORIQUES

Depuis de nombreuses années, plusieurs types d'agents pharmacologiques ont été étudiés dans le but de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, d'abord chez l'animal, puis sur des cellules glomérulaires en culture et, enfin, chez l'homme

(Tableau 9-2). La classe médicamenteuse la mieux explorée est celle des antihypertenseurs, en raison du rôle aggravant - et peut-être même primaire dans un certain nombre de cas - de l'hypertension artérielle mal contrôlée (Alvestrand 1988; Brazy 1990). L'effet favorable du contrôle de l'hypertension artérielle sur la progression de l'insuffisance rénale est positivement corrélé à l'abondance de la protéinurie initiale (Klahr 1994 et 1996). Certaines classes d'antihypertenseurs sont plus efficaces que d'autres. Ainsi, chez l'animal atteint d'insuffisance rénale chronique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont supérieurs au traitement plus classique de l'hypertension, associant diurétiques, antagonistes  $\beta$ -adrénergiques et antihypertenseurs à action centrale (Anderson 1995). L'efficacité des antagonistes des canaux calciques a été trouvée comparable aux IEC dans certaines expériences chez l'animal, alors que dans d'autres essais elle était nulle, voire néfaste, sur la progression. Il est maintenant établi que les IEC n'agissent pas seulement, même pas essentiellement pour certains auteurs, en abaissant la pression systémique et intracapillaire glomérulaire. Ils s'opposent à la prolifération cellulaire, notamment mésangiale, en inhibant la génération d'un des puissants facteurs de croissance qu'est l'angiotensine II. Il faut cependant noter que d'autres facteurs de croissance comme le TGF- $\beta$ 3 et le PDGF ainsi que plusieurs cytokines contribuent également, de façon importante, à la prolifération cellulaire et à la fibrogenèse rénale (Floège 1995).

Le rôle de plusieurs autres agents contrôlant le tonus vasculaire, dont certains sont impliqués également dans la croissance du muscle lisse vasculaire et des cellules mésangiales, a été exploré chez l'animal. Leur efficacité a pu être démontrée en termes de ralentissement de l'insuffisance rénale. Cela est également vrai pour des classes médicamenteuses très différentes, telles celles des agents interférant avec le système de la coagulation, des antagonistes des prostaglandines, des agents modifiant le métabolisme lipidique et, tout récemment, des drogues inhibant la glycation terminale.

#### **Tableau 9-2 Liste générale des interventions pharmacologiques**

---

##### **Antihypertenseurs et agents associés**

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC)

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Inhibiteurs des canaux calciques

Autres antihypertenseurs

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L-Arginine

Antagonistes de la vasopressine

**Agents interférant avec les systèmes de coagulation et des prostaglandines**

Héparine et dérivés

Anti-agrégants plaquettaires

Inhibiteurs de la thromboxane synthétase

Antagonistes du récepteur TXA<sub>2</sub>/endoperoxyde

**Agents modifiant le métabolisme lipidique**

Graisses mono- ou polyinsaturées vs. graisses saturées

Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase (“statines”)

Autres hypolipémiantes

**Agents inhibant l'action de différents facteurs de croissance**

Antagonistes ou anticorps anti-PDGF, anti-bFGF, anti-TGFβ (?)

Anticorps anti-IGF-1 ou anti-récepteur IGF-1 (?)

L-Arginine

Inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase

**Agents inhibant la glycation terminale**

Aminoguanidine

Vitamine E?

Plus récente, l'inhibition de l'expression d'un certain nombre de facteurs de croissance constitue une autre approche expérimentale, pour empêcher la progression de l'insuffisance rénale chronique qui nous paraît extrêmement prometteuse du moins sur la base des études expérimentales chez l'animal et sur les cellules mésangiales en culture.

## ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

Dans la plupart des études effectuées chez l'animal, les critères d'évaluation de l'efficacité des interventions pharmacologiques comprenaient une modification de la protéinurie et /ou de la sclérose glomérulaire. Rares sont les études cliniques dans lesquelles le débit de filtration glomérulaire a été mesuré. Certains auteurs ont choisi le critère peu discutable de la mortalité par insuffisance rénale. Ce n'est que plus récemment qu'on a commencé également à s'intéresser au devenir du tubule rénal et de l'interstitium. Il est pourtant bien connu, de longue date, que la fibrose interstitielle constitue le paramètre histologique le mieux corrélé avec la sévérité de l'insuffisance rénale.

Les modèles d'étude in vitro les plus récents utilisent des cellules dérivées du glomérule ou du tubule rénal maintenues en culture. Ce genre d'approche permet d'examiner de plus près, et de façon isolée, l'action d'un certain nombre de facteurs de croissance et son inhibition par des approches pharmacologiques. Ce type d'expérience est susceptible d'ouvrir de nouvelles voies mais ne peut, bien entendu, pas être directement extrapolé à l'homme.

## RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Les études faites chez le malade atteint d'insuffisance rénale chronique sont beaucoup moins nombreuses que les études expérimentales. Parmi elles, il n'y a qu'un tout petit nombre qui puisse être acceptable sur le plan méthodologique. C'est pourquoi nous limiterons notre analyse et les recommandations qui en découlent à six études publiées depuis 1992. Les auteurs de ces études ont tous examiné l'effet potentiel d'une seule classe médicamenteuse (IEC), sauf dans la première étude où ils ont comparé l'efficacité d'un IEC à celle d'un antagoniste des canaux calciques.

*La première étude* (Zuchelli 1992) compare l'effet du captopril (IEC) à celui de la nifédipine (antagoniste des canaux calciques), sur la progression de l'insuffisance rénale chez des malades atteints d'insuffisance rénale chronique et d'hypertension artérielle. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et randomisée, effectuée chez 142 patients où les malades étaient leur propres témoins, et s'étendant sur 4 années. Après une année d'observation pendant laquelle les malades sont soumis à une restriction protidique modérée, ils sont randomisés à un traitement soit par captopril, soit par nifédipine pendant trois autres années. Les principaux résultats se résument en un ralentissement de la diminution de la fonction rénale après randomisation, par rapport à la période avant randomisation, et en l'absence d'une différence de progression entre le groupe traité par captopril et le groupe traité par nifédipine. Certaines limites méthodologiques méritent cependant d'être soulignées. La fonction rénale a été mesurée, chez la totalité des malades, à l'aide de la clairance de la créatinine (Ccréat) et du paramètre "1/créatininémie" qui sont tous deux critiquables quant à la fiabilité de l'évaluation de la fonction rénale. Chez un plus petit nombre de ces malades, une clairance par le DTPA radiomarké a également été pratiquée. Même si les résultats de cette évaluation

plus fiable vont dans le même sens que ceux obtenus par la Ccréat, on sait bien qu'il faut accorder une confiance limitée à l'absence d'une différence dans le cas d'un petit échantillon. La remarque la plus importante est probablement que l'étude ne comporte pas de groupe de malades traités par des antihypertenseurs conventionnels, suivis en parallèle et permettant de comparer les efficacités respectives.

*La deuxième étude* porte sur 92 malades (Ravid 1993). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée (énalapril à 10 mg contre placebo), en double aveugle, ayant pour but l'évaluation de l'effet à long terme (5 ans) d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion sur la protéinurie et la vitesse de diminution de la fonction rénale chez des sujets atteints d'un diabète de type II avec microalbuminurie, sans altération de la fonction rénale et sans hypertension artérielle à l'entrée dans l'étude. L'efficacité du traitement est jugée sur l'albuminurie et la créatinine sérique. La pression artérielle et l'hémoglobine glycosylée sont mesurées régulièrement. L'albuminurie diminue dans la première année du traitement par énalapril, puis remonte à la valeur de base après 5 ans; au contraire, elle augmente progressivement sous placebo pour atteindre une valeur multipliée par un facteur de 2,5 à 5 ans. La fonction rénale, évaluée par la détermination du rapport 1/créatinine sérique, diminue de 13 % dans le groupe placebo alors qu'elle reste stable dans le groupe énalapril. L'effet du traitement actif semble être indépendant de l'effet antihypertenseur de l'énalapril. L'interprétation de cette étude est rendue difficile par la valeur limitée des paramètres choisis pour apprécier l'installation de l'insuffisance rénale (créatinine sérique, albuminurie). Par ailleurs, la pression artérielle moyenne est en permanence de 2 à 3 mmHg plus basse dans le groupe énalapril que dans le groupe placebo ce qui jette un doute sur l'absence postulée d'un retentissement quelconque de l'effet antihypertenseur de ce médicament

*La troisième étude* (Lewis 1993) est prospective et randomisée comparant l'effet du captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) à celui d'un placebo chez 409 malades diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique, ayant une protéinurie supérieure à 500 mg/24 h et une créatininémie de 221 mM. Les critères d'évaluation de la progression de l'insuffisance rénale chronique sont un doublement de la créatininémie et le degré de diminution de la Ccréat. Alors qu'un doublement de la créatininémie est observé chez 43 patients " placebo ", cet effet est retrouvé chez seulement 25

patients “ captopril ” ( $p < 0,007$ ). De même, la Ccréat a diminué de 17 % dans le groupe placebo, mais seulement de 11 % dans le groupe captopril ( $p < 0,03$ ). Il faut cependant signaler que le contrôle de la PA est meilleur dans le groupe captopril que dans le groupe placebo (différentiel de 4,5 mmHg PA moyenne et de 2 à 3 mmHg PA diastolique), que la protéinurie initiale est plus basse dans le groupe captopril que dans le groupe placebo (2,5 vs. 3,0 g/24 h), que la Ccréat initiale est plus élevée dans le groupe captopril que dans le groupe placebo (différence de 5 ml/ min) et que le groupe placebo a reçu plus de diurétiques et de  $\beta$ -bloquants. Cependant, la prescription de Ca-bloqueurs, qui aurait pu être la meilleure alternative, a été interdite et aucune information n'a été donnée sur le contrôle de la glycémie et sur la consommation de protides au cours de l'étude.

*La quatrième étude* (Hannedouche 1994) est prospective et randomisée et compare l'effet de l'énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) à celui d'un traitement antihypertenseur conventionnel ( $\beta$ -bloquant + Cabloqueur + diurétiques + antihypertenseur central) chez 100 malades non diabétiques, atteints d'insuffisance rénale chronique et d'hypertension artérielle, ayant une créatininémie comprise entre 200 et 400 mM et une protéinurie moyenne de 2,2 g/24 h. La survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale s'observe chez 10 malades traités par énalapril, contre 17 malades traités par les autres antihypertenseurs ( $p = 0,05$ ). La pente du paramètre 1/créatininémie est plus faible dans le groupe énalapril que dans l'autre groupe ( $p = 0,05$ ). Le contrôle de la pression artérielle ne montre pas de différence. Un certain nombre de commentaires s'imposent également pour ce travail. L'inclusion dans l'étude a concerné seulement des malades atteints d'insuffisance rénale chronique avec hypertension artérielle. Il n'y donc pas d'informations sur les malades sans hypertension artérielle. Il y a un meilleur contrôle de la PA dans le groupe énalapril que dans le groupe placebo (différence de 6 mmHg pour la PA systolique et de 2 mmHg pour la PA diastolique à 36 mois). Aucune différence significative n'est trouvée entre les deux groupes pour la clairance de l'inuline: - 0,33 ml/min/mois (énalapril) vs. - 0,57 ml/min/mois (autres traitements) ( $p = \text{NS}$ ).

*La cinquième étude* (Maschio 1996) est prospective et randomisée et compare l'effet du bénazépril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) chez 283 malades à un placebo chez 300 malades atteints d'une insuffisance rénale chronique qualifiée de débutante à moyenne. Les

patients sont majoritairement normotendus, la plupart sous un traitement antihypertenseur, et aucun d'entre eux n'est diabétique. L'insuffisance rénale chronique est caractérisée par une Ccréat moyenne de 43 ml/min et protéinurie moyenne de 1,8 g/24 h. Un doublement de la créatinémie ou la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale 3 ans après l'inclusion dans l'étude sont les deux critères cibles fixés pour l'étude. Ceci est le cas chez 31 malades traités par bénazépril et chez 57 malades traités par placebo ( $p = 0,001$ ). De plus, la diminution du risque d'atteindre les critères cibles dans le groupe bénazopril est de 53 % de façon globale, de 71 % pour le sous-groupe avec insuffisance rénale chronique de degré modéré et de 46 % pour le sous-groupe avec insuffisance rénale chronique de degré moyen. La réduction du risque est plus grande chez l'homme que chez la femme. Une première critique à cette étude est qu'il n'y a pas de mesure valable de la fonction rénale. Une autre remarque concerne la pression artérielle qui est mieux contrôlée dans le groupe bénazépril (-3,5 à 5,0 mmHg) que dans le groupe placebo (+ 0,2 à 1,5 mmHg) ce qui résulte en une différence de 5 à 10 mmHg pour la pression systolique et de 3,5 à 6,5 mmHg pour la pression diastolique (à 2,7 ans). Enfin, les auteurs constatent une mortalité beaucoup plus grande dans le groupe bénazopril que dans le groupe placebo (8 contre 1), ce qui est préoccupant.

A côté de ces études rétrospectives et randomisées, il faut mentionner la méta-analyse menée par Maki et coll. (1995) qui, à partir de l'analyse de 14 études randomisées, concluent que les IEC entraînent une diminution significative de la protéinurie et de la pression artérielle, et améliorent la filtration glomérulaire. L'effet de réduction de la protéinurie dépasse le seul résultat attendu en raison de la baisse de la pression artérielle.

*La sixième étude* (Ihle 1996) sur 31 patients suivis pendant 2 ans montre des résultats comparables aux précédentes sur la protéinurie et l'insuffisance rénale, comparant l'énalapril à un placebo.

Enfin, il convient de souligner l'importance critique, au cours de ces études, de la méthode d'évaluation du débit de filtration glomérulaire (MDRD Study Group 1996). La sécrétion et l'excrétion de créatinine sont influencées par l'apport protidique. De plus, la sécrétion de créatinine est influencée par les traitements antihypertenseurs et la pathologie rénale sous-jacente. Ces phénomènes peuvent faire conclure à tort à un effet bénéfique (ou délétère) d'un traitement sur

le débit de filtration glomérulaire, qu'il est donc indispensable de mesurer par les méthodes de référence (clairance de l'inuline, traceurs radioactifs).

## **Conclusions**

Les nombreuses études effectuées chez l'animal d'expérience ont permis, dans un premier temps, de mieux caractériser l'évolution spontanée de différents types de néphropathies et d'individualiser un grand nombre de facteurs et de mécanismes impliqués dans la progression de l'insuffisance rénale chronique. Elles ont permis, dans un deuxième temps, de démontrer l'efficacité de différentes mesures diététiques et d'interventions pharmacologiques, dans le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique, voire dans sa prévention dans certains cas.

Les limites des modèles expérimentaux ont été détaillées plus haut. Elles concernent essentiellement la transposition à la pathologie humaine des résultats obtenus chez l'animal en termes de spécificité d'espèces. Par ailleurs, nous avons souligné l'homogénéité des groupes d'animaux d'expérience en regard de l'hétérogénéité des groupes de patients.

Les études d'interventions diététiques et pharmacologiques, prospectives et randomisées, effectuées chez le malade atteint d'insuffisance rénale chronique indiquent :

- que la restriction protidique est susceptible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, du moins dans certains types de néphropathies;
- que le traitement par les IEC peut également ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, même si chaque étude présente un certain nombre d'écueils. Le ralentissement observé avec les IEC doit, au moins en partie, être attribué à un meilleur contrôle de la pression artérielle que celui qui est obtenu avec le traitement antihypertenseur conventionnel. Il n'y a pas à ce jour d'étude contrôlée méthodologiquement indiscutable qui évalue l'efficacité des antagonistes des canaux calciques sur des marqueurs fiables de la fonction rénale.



L'efficacité des IEC ne doit pas faire oublier le danger potentiel (Textor 1997) pour la fonction rénale, de leur administration, danger accru par leur association à des diurétiques ou des anti-inflammatoires chez des sujets âgés, déshydratés, atteints de certaines pathologies (diabète, myélome) ou soumis à des investigations invasives (produits de contraste). Cela souligne la nécessité d'une évaluation, au cas par cas, du rapport risque/bénéfice thérapeutique et d'un suivi rapproché.

Il convient de souligner qu'il est important de veiller à ce que la restriction protidique n'entraîne pas un état de dénutrition. C'est la raison pour laquelle cette restriction ne doit pas être trop drastique. Une surveillance régulière et simple à mettre en œuvre de l'adhésion au traitement diététique (mesure de l'excrétion urinaire de sodium et d'urée) est indispensable et peut être effectuée par tout praticien.

Enfin, il nous paraît important d'insister sur le fait qu'aucune des études d'intervention pharmacologique dont nous disposons à l'heure actuelle, n'a encore exploré de façon satisfaisante l'effet des traitements sur la progression de l'insuffisance rénale chronique en fonction des différents types de néphropathies. De telles études s'imposent afin de savoir si l'administration des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou d'autres agents) peut être conseillée dans tous les cas d'insuffisance rénale chronique lentement progressive ou si, au contraire, elle doit être réservée à certains types de néphropathie.

Il est vraisemblable que, dans l'avenir, les approches thérapeutiques et prophylactiques devront prendre en compte certaines prédispositions génétiques. A titre d'exemple, on peut citer le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui pourrait jouer un rôle soit dans la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique, soit dans certains types d'atteinte rénale (Yoshida 1996), soit même dans l'ensemble des néphropathies (van Essen 1996). Un tel rôle favorisant et son importance dans la réponse au traitement restent incertains (Schmidt 1996; Van Essen 1996; Yoshida 1996).

## **Propositions**

### **Evaluation du débit de filtration glomérulaire**

La concentration plasmatique de créatinine est la mesure de base. En tenant compte de la mauvaise corrélation entre l'augmentation de la créatininémie et la baisse du débit de filtration glomérulaire lorsqu'il est compris entre 50 et 100 % de sa valeur normale, toute élévation même minime de la créatininémie doit faire mesurer la clairance de la créatinine (recueils minutés d'urine ou recueils de 24 heures) ou plus simplement estimer sa valeur par la formule de Cockcroft.

En raison de la surestimation du débit de filtration glomérulaire donnée par la clairance de la créatinine lorsque celui-ci est inférieur à 30 % de sa valeur normale, et de rares interférences médicamenteuses (cimétidine), des mesures de débit de filtration glomérulaire par la clairance de l'inuline ou la clairance de traceurs radioactifs doivent être utilisées lorsqu'une plus grande précision est nécessaire, en particulier lors des études d'investigation clinique.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique avancée, la créatininémie suffit pour surveiller l'évolution et dépister une aggravation aiguë inattendue de la fonction rénale.

**Formule de Cockcroft (chez la femme, multiplier le résultat par 0,85)**

$$C = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatinine} \times 0,814}$$

avec âge en années; poids en kg; créatinine plasmatique en mmol/l;  
C en ml/min

### **Prescriptions diététiques**

Avant toute prescription à caractère restrictif, il convient de s'assurer par un recueil des urines de 24 heures, que les apports en sel et en protéines dépassent les apports recommandés. Une évaluation des apports énergétiques est utile.

Lorsque le débit de filtration glomérulaire est compris entre 55 et 25 ml/min, un apport de 1 g/kg/j doit être conseillé aux patients atteints de néphropathie (en dehors des cas de polykystose rénale). Lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 25 ml/min, il est utile de réduire les apports à 0,6 g/kg/j. Des apports inférieurs nécessiteraient une supplémentation en acides aminés essentiels.

Dans tous les cas, l'apport énergétique doit être maintenu à plus de 25 kCal/kg.

L'adhésion à la restriction de l'apport en protéines peut être aisément contrôlée en mesurant l'excrétion urinaire sur 24 heures la quantité d'urée en mmol/l divisée par 5 donne une évaluation des apports protidiques en g/j. Dans les cas où une restriction sodée s'impose, celle-ci peut être contrôlée par la natriurèse des 24 heures.

L'apparition d'une dénutrition, éventuellement liée à une restriction protidique trop sévère ou à une réduction spontanée des apports énergétiques, doit être recherchée par des paramètres cliniques (poids, index de masse corporelle, masse et force musculaires) et biochimiques (albumine, transferrine, cholestérol plasmatiques).

L'aide d'une diététicienne s'avère souvent indispensable pour adapter la restriction protidique aux habitudes alimentaires, maintenir l'apport énergétique, et assurer un suivi efficace et à long terme, des mesures diététiques prescrites par le néphrologue.

### **Traitement antihypertenseur**

Ce traitement est indispensable en présence d'une hypertension artérielle, ce qui est le cas le plus fréquent. Il est souhaitable que le traitement comporte un IEC, surtout s'il existe une protéinurie > 3 g/24 h L'objectif est d'atteindre des chiffres  $\leq 130/80$  mmHg, voire  $\leq 125/75$  mmHg chez les patients protéinuriques (Striker 1995). Il n'est pas encore possible d'établir dans quelle mesure un tel traitement peut également être proposé en l'absence de protéinurie.

La mise en route d'un traitement par IEC, en débutant par la posologie la plus faible, nécessite de prendre en compte les facteurs susceptibles de majorer le risque de diminution du débit de filtration glomérulaire et d'hyperkaliémie (IR sévère, âge, déshydratation, ...) et de surveiller la tolérance (pression artérielle, créatinine et potassium) dès la première semaine de traitement.

Il nous paraît hautement souhaitable que d'autres études prospectives et randomisées soient effectuées pour évaluer, notamment et de façon plus spécifique, l'effet néphroprotecteur des IEC ainsi que des inhibiteurs des canaux calciques pour les diverses catégories de

néphropathie à l'instar de ce qui a été déjà bien établi pour la néphropathie diabétique.

**Tableau 9-3**

DIABÈTE	TRAITEMENT	AUTRES NÉPHROPATHIES
<p><b>contrôle glycémique</b></p> <p><b>DID :</b> microalbuminurie ou PA &gt; 140/90 mmHg</p> <p><b>DNID :</b> macroprotéinurie ou PA &gt; 140/90 mmHg</p> <p>DFG &lt; 55 ml/min</p> <p>DFG &lt; 25 ml/min</p>	<p>IEC</p> <p><b>Restriction protidique</b> <math>&lt; 0,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}</math></p> <p><b>Restriction protidique</b> <math>\leq 0,6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}</math></p>	<p>(sauf PKR)</p> <p>PA &gt; 140/90 mmHg ou protéinurie &gt; 3 g / 24 h</p> <p>DFG &lt; 55 ml/min</p> <p>DFG &lt; 25 ml/min</p>

Le tableau 9-3 montre, de façon schématique, les mesures thérapeutiques et préventives qui viennent d'être exposées.

### Qui fait quoi ?

La détection d'une insuffisance rénale, d'une hypertension artérielle ou d'une néphropathie (protéinurie, hématurie) est le plus souvent le fait d'un praticien généraliste ou d'un médecin du travail. L'investigation d'une néphropathie, le bilan d'une IR et la mise en place du traitement de l'hypertension artérielle sont au mieux réalisés dans les centres de néphrologie. Le suivi des patients et la prise de la bonne décision thérapeutique au bon moment nécessitent une interaction forte entre médecins généralistes et néphrologues. Il faut encore insister ici sur les indispensables précautions qui doivent assortir le maniement de traitements ou d'investigations susceptibles d'accélérer la dégradation de la fonction rénale.

Un point critique est la détection la plus précoce possible d'une insuffisance rénale. De cette précocité dépend la survie du rein

malade et du patient. L'effort de formation toujours meilleure des médecins généralistes dans ce domaine reste une priorité.

## RÉFÉRENCES

- ALVESTRAND A, GUTIERREZ A, BUCHT H *et al.* Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant* 1988 3: 627-631.
- ANDERSON S, RENNKE HG, BRENNER BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986 77: 1993-2000.
- AZIZ N. Animal models of polycystic kidney disease. *Bioessays* 1995 17: 703-712.
- BANKIR L, KRIE W. Adaptation of the kidney to protein intake and to urine concentrating activity: similar consequences in health and CRF. *Kidney Int* 1995 47: 7-24.
- BERNRD S, FOUQUE D, LAVILLE M *et al.* Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996 22: 143-146.
- BRAZY PC FITZWILLIAM JF. Progressive renal disease: role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 1990 37: 1113-1119.
- CARTIER N. Contribution au Livre blanc sur l' IRC 1995.
- CHOUKROUN G, IKATURA Y, ALBOUZE G *et al.* Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 6: 1634-1642.
- COMBE C, DEFORGES-LASSEUR C, CAIX J *et al.* Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of renal chronic failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993 8: 412-418.
- D'AMICO G, GENTILE MG, MANNA G *et al.* Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992 339: 1131-1134.
- DONADIO J.V. JR, BERGSTRALH EJ, OFFORD KP *et al.* A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo nephrology collaborative group. *N Engl J Med* 1994 331: 1194-1199.
- FLOEGE J, GRONE HJ. Progression of renal failure: What is the role of cytokines ? *Nephrol Dial Transplant* 1995 10: 1575-1586.

FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP *et al.* Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 1992 304: 216-220.

GRETZ N, STRAUCH M (editors). *Experimental and genetic rat models of chronic renal failure*. Karger, Basel, 1993, p. 343.

HANNEDOUCHE T, LANDAIS P, GOLDFARB B *et al.* Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 1994 309: 833-837.

HE CJ, ESPOSITO C, PHILLIPS C *et al.* Dissociation of glomerular hypertrophy, cell proliferation, and glomerulosclerosis in mouse strains heterozygous for a mutation (Os) which induces a 50 % reduction in nephron number. *J Clin Invest* 1996 97: 1242-1249.

HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG *ET al.* Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981 241: F85-F93.

IHLE BU, WHITWORTH JA, SHAHINFAR S *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996 27 489-495.

IKIZLER TA, GREENE JH, WINGARD RL *et al.* Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 6: 1386-1391.

KLAHR S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996 49 1783-1789.

KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ *et al.* For the modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994 330: 877-884.

KLEINKNECHT C, SALUSKY I, BROYER M *et al.* Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats. *Kidney Int* 1979 15: 534-541.

KRONENBERG F, KATHREIN H, KONIG P *et al.* Apolipoprotein (a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscl Thromb* 1994 14 1405-1411.

LENZ S, CAPRIOLI R, RINDI P *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation and lipoprotein (a) concentration in patients with chronic glomerular diseases. *Nephron* 1996 72 383-390.

LEWIS EJ, HUNDSICKER LG, BAIN RP *et al.* For the collaborative study group. *N Engl J Med* 1993 329: 1456-1462.

LOSCHIAVO C, FERRARI S, PANEBIANCO R *et al.* Effect of protein-restricted diet on serum lipids and atherosclerosis risk factors in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1988 29: 113-118.

MAKI DD, MA JZ, LOUIS TA *et al.* Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Int Med* 1995 155: 1073-1080.

MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G. *et al.* ACE inhibition in progressive renal insufficiency Study: Group Effect of the ACE inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 334: 939-945.

MASSY ZA MA JZ, Lours TA *et al.* Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995 48: 188-198.

MDRD Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996 7: 556-565.

MERLET-BENICHO C., VILAR J, LELIEVRE-PREGORIER *et al.* Masse néphronique chez le fœtus: son contrôle et son déficit. *Actualités Néphrologiques Necker* 1996 25: 19-45.

MOULIN B OLLIER J OLMER M. Disturbances of lipid metabolism during nephrotic syndrome: physiopathology and treatment. *Nephrologie* 1992 13: 193-199.

ORDONEZ JD HIATT RA KILLEBREW EJ *et al.* The increase risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 44: 638-642.

PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J *et al.* The effects of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 124 627-632.

RAVID M, SAVIN H, JUTRIN I *et al.* Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993 118: 577-581.

RIGALLEAU V COMBE C BLANCHETIER V *et al.* Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int* 1997 51 1222-1227.

ROSMAN JB, ter WEE PM, MEIJER S *et al.* Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984 2 1291 -1296.

SCHMIDT A , KIENER HP , BARNAS U *et al.* Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996 7: 314-317.

STRIKER G. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 5: 1537-1540.

TEXTOR SC. Renal failure related to Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997 17 67-76.

VAN DER HEIDE JJ ,BILO HJ ,DONKER JM *et al.* Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in

cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 1993 329: 769-773.

VAN ESSEN GG RENSMA PL DE ZEEUW D et al. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 1996 347: 94-95.

VOL S DOCTORIARENA A LE CLESIAU H et al. Food habits of adults in France. Epidemiological data. *Presse Méd* 1992 21: 1105-1109.

WASSERSTEIN AG. Changing patterns of medical practice: protein restriction for chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1993 119: 79-85.

YOSHIDA H MITARAI T KAWAMURA T et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1996 96 2162-2169.

ZUCHELLI P, ZUCCALA A, BORGHI M et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992 42: 452-458.



## Synthèse

Bien que l'insuffisance rénale chronique ne concerne qu'un nombre limité de patients, les traitements de suppléance de cette pathologie au stade terminal (dialyse et greffe) ont un impact économique croissant du fait de l'augmentation continue du nombre de patients. La progression de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée a été estimée à 4,2 % par an en 1992. Son budget représente actuellement 2 % de celui de la dépense nationale en Santé.

L'examen des travaux effectués dans ce domaine au cours de l'expertise collective INSERM a permis de faire une synthèse des connaissances actuelles concernant la fréquence, les moyens de diagnostic précoce, la prévention et les traitements des principales maladies rénales à l'origine d'une insuffisance rénale chronique. Après une analyse générale des données épidémiologiques disponibles sur l'insuffisance rénale chronique, les éléments de cette synthèse sont présentés par pathologie afin de prendre en compte les spécificités propres à chacun des types de maladies rénales.

### Données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique

L'analyse critique des données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique concernait, d'une part, l'intérêt et la qualité des systèmes de recueil d'information disponibles et, d'autre part, les estimations des variations temporelles et géographiques de cette pathologie et de ses principales causes.

En France, aucun des systèmes d'enregistrement systématique existant actuellement (statistiques de mortalité, caisses d'assurance maladie, programme de médicalisation des systèmes d'information) n'est en mesure de fournir une évaluation de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique. A l'échelon international, l'essentiel des données épidémiologiques disponibles concerne les patients qui ont atteint le stade terminal de cette affection et provient de registres des malades dialysés ou transplantés. Les centres français participent au registre de l'European Dialysis and Transplant Association qui, en dépit de ses défauts (manque d'exhaustivité et de validation dans le recueil de données), est le seul à fournir des données longitudinales depuis 1965.

Comme dans la plupart des autres pays industrialisés le nombre de patients en insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance ne cesse d'augmenter en France, passant de 206 par million d'habitants (pmh) en 1982 à 409 pmh en 1992. Cette progression est la conséquence d'un accroissement du nombre de nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale essentiellement lié au vieillissement de la population, d'un accès de plus en plus large aux traitements de suppléance, ainsi qu'à l'allongement de la survie des patients traités. Les données épidémiologiques au-delà de 1992 manquent cependant de fiabilité pour évaluer de façon précise l'évolution récente du nombre de nouveaux patients traités. Parmi les pathologies en

cause chez l'adulte, les néphropathies glomérulaires, les néphropathies tubulo-interstitielles et la polykystose rénale dominante autosomique, qui représentent actuellement, respectivement, 20 %, 10 % et 7 % des cas d'insuffisance rénale terminale en France, ne paraissent pas en augmentation tandis que les néphropathies vasculaires et diabétiques, représentant respectivement 19 % et 14 % de ces cas, semblent en constante progression.

Chez l'enfant de moins de 15 ans, le nombre de nouveaux patients traités a augmenté jusqu'en 1988 pour atteindre un taux de 9,3 pmh, puis a diminué. Cependant le nombre des très jeunes enfants, pour lesquels les progrès techniques ont permis d'accroître de façon considérable l'accès aux traitements de suppléance, est en augmentation.

## **Néphropathies glomérulaires non diabétiques**

En France, les néphropathies glomérulaires non diabétiques sont responsables de 20 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale et représentent l'une des principales causes d'insuffisance rénale terminale avec les néphropathies vasculaires et la néphropathie diabétique. Quatre néphropathies glomérulaires sont à l'origine de 80 % de ces cas. C'est sur elles que doivent porter les efforts de recherche, de dépistage, de traitement et de prévention. Ce sont la glomérulonéphrite à IgA ou maladie de Berger (40 % des cas d'insuffisance rénale terminale secondaires à une néphropathie glomérulaire non diabétique), les hyalinoses segmentaires et focales (18 %), les glomérulonéphrites prolifératives avec croissants (12 %) et les glomérulonéphrites extra-membraneuses (9 %).

Des progrès importants ont été accomplis ces dernières années dans la compréhension des mécanismes conduisant à l'apparition de lésions de hyalinose et à la formation de croissants, mais la physiopathologie de la maladie de Berger et des glomérulonéphrites extra-membraneuses reste incomprise. Des facteurs génétiques potentiels de progression ont été identifiés, notamment le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais ils demandent à être confirmés dans de grandes études. Les efforts de recherche doivent porter sur l'analyse des mécanismes mis en jeu à la phase précoce des néphropathies glomérulaires et sur les facteurs, génétiques ou non, favorisant le développement de la fibrose rénale, car les interventions thérapeutiques sont plus particulièrement efficaces au stade initial.

Sachant qu'une maladie glomérulaire est pratiquement toujours responsable d'une protéinurie et /ou d'une hématurie, une étude des urines à l'aide de bandelettes réactives devrait être systématique au cours des visites périodiques de médecine scolaire et de médecine du travail et au cours des bilans de santé. Cet examen devrait être aussi systématiquement effectué quand il existe des signes d'une maladie pouvant comporter une atteinte glomérulaire (hypertension artérielle, obésité, vascularite, lupus érythémateux disséminé, infection par le VIH ou par le virus de l'hépatite C).

Des progrès spectaculaires ont été accomplis dans le traitement de certaines néphropathies glomérulaires mais ces traitements ne sont efficaces que s'ils ont été mis en route précocement. Par exemple, l'efficacité des traitements corticoïdes et /ou immunosuppresseurs a été démontrée dans les néphropathies lupiques, celles de la granulomatose de Wegener et dans la majorité des glomérulonéphrites prolifératives avec croissants. Faute d'essais

multicentriques bien conduits, de nombreuses incertitudes persistent quant à l'efficacité de ces traitements et du meilleur moment de leur mise en œuvre dans les hyalinoses segmentaires et focales. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, outre leur effet antihypertenseur, sont des médicaments qui diminuent le débit de la protéinurie, facteur de progression lésionnelle, et qui ont vraisemblablement un effet anti-fibrogène. Ils semblent capables de prévenir la progression de l'insuffisance rénale établie (en dehors de la polykystose rénale) mais on ne sait pas aujourd'hui s'ils sont efficaces avant le stade d'insuffisance rénale dans les néphropathies glomérulaires non diabétiques, en particulier dans la maladie de Berger. Une autre question non résolue concerne le traitement des malades ayant une forme grave de glomérulonéphrite extra-membraneuse à haut risque d'insuffisance rénale terminale.

Enfin, des efforts importants doivent être déployés en matière de prévention. Il ne fait guère de doute que certaines néphropathies sont induites ou favorisées par des facteurs toxiques ou environnementaux (silice, hydrocarbures, médicaments, ...). Il est également essentiel de mieux cerner les indicateurs de mauvais pronostic pour chaque type de néphropathie glomérulaire afin de sélectionner les malades chez lesquels il serait licite de proposer des interventions thérapeutiques plus agressives.

## **Hypertension artérielle et insuffisance rénale**

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale due à l'hypertension artérielle est probablement en régression dans la population en raison des progrès dans la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle. Cette notion est cependant débattue par certains épidémiologistes, en particulier aux Etats-Unis. La prévention de l'insuffisance rénale dans ce cadre requiert d'améliorer encore en pratique le dépistage, la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle dans la population.

L'hypertension artérielle est un signe d'appel pour la recherche d'une anomalie rénale par le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la protéinurie. Il faut l'enseigner et le rappeler.

Au cours de l'insuffisance rénale, toutes causes confondues, un bon contrôle de la pression artérielle prévient la poursuite de la dégradation de la fonction rénale. Il s'agit là d'une notion très importante qui renforce la nécessité de dépister une atteinte rénale au cours de toute hypertension artérielle, et celle de traiter l'hypertension artérielle, en particulier en présence d'une insuffisance rénale.

La question de savoir si certaines stratégies thérapeutiques à visée antihypertensive, en particulier l'inhibition du système rénine-angiotensine, ont en plus un effet spécifique de protection cardiovasculaire ou rénale chez l'homme comme chez l'animal d'expérience, est importante. Elle déborde le problème du traitement de l'hypertension artérielle essentielle puisqu'elle peut permettre la mise au point de stratégies de prévention de la dégradation de la fonction rénale, à tous niveaux de pression artérielle, au cours de diverses maladies rénales, en particulier glomérulaires. Et c'est dans ce cadre (en particulier celui de la néphropathie diabétique) que les effets bénéfiques rénaux des inhibiteurs du système rénine-angiotensine pourront être reconnus, plutôt qu'au cours de l'hypertension artérielle essentielle où la nécessité du traitement antihypertenseur est démontrée, et où la faible incidence des complications rénales sous traitement rend probablement illusoire des études de thérapeutique comparée.

## Néphropathies vasculaires

Dans une population dont la fraction âgée augmente, tout porte à penser que l'incidence de l'insuffisance rénale chronique par maladies vasculaires rénales va continuer de croître dans les années à venir, sans qu'il soit possible actuellement de quantifier et de hiérarchiser les rôles respectifs des facteurs hémodynamiques, métaboliques ou génétiques, dans l'ensemble des mécanismes du vieillissement.

Les néphropathies ischémiques, liées principalement à l'atteinte tronculaire des artères rénales, sont essentiellement d'origine athéromateuse. La maladie rénovasculaire athéromateuse est évolutive et elle est aussi souvent associée à des lésions intrarénales situées en aval.

Son expression clinique est variée (hypertension artérielle rebelle, insuffisance rénale évolutive, œdème pulmonaire en flash, ...). La rentabilité diagnostique d'un examen non invasif comme l'échographie-Doppler des artères rénales dépendra d'abord de la probabilité a priori de l'existence d'une maladie rénovasculaire (donc de la présélection clinique), et de l'expérience de l'examineur, ensuite. Une attitude intuitive et logique, et un ensemble d'arguments indirects, plaident en faveur de la revascularisation rénale pour rétablir une fonction rénale compromise ou prévenir la dégradation ultérieure de la fonction rénale dans le cadre de la néphropathie ischémique (avec atteinte tronculaire des artères rénales). Cependant, le bénéfice des techniques de revascularisation rénale pour la prévention de la poursuite de la dégradation de la fonction rénale n'a pas été établi formellement par des essais contrôlés. Les indicateurs prédictifs de succès/échec, permettant de définir des souspopulations susceptibles de bénéficier de la revascularisation, ne sont pas clairement identifiés. Il n'est donc pas justifié de généraliser la pratique de la revascularisation à visée de protection rénale et, par conséquent, il n'est pas totalement justifié que se multiplient des explorations vasculaires rénales. Il est, en revanche, impératif de promouvoir un programme de recherche clinique sur les moyens de diagnostic et de pronostic ainsi que sur les choix des thérapeutiques à appliquer à la néphropathie ischémique.

Les embolies de cholestérol forment une pathologie essentiellement iatrogène, de prévalence croissante du fait de la multiplication des interventions médicales et chirurgicales dans le domaine cardiovasculaire. Aucun traitement ne s'est montré efficace. Aucune mesure préventive simple n'est actuellement identifiable lorsque des traitements invasifs (cathétérisme artériel avec ou sans intervention endoluminale) ou non invasifs (traitement modifiant la coagulation ou l'équilibre de la plaque athéromateuse) sont mis en route sur la base de considérations extrarénales.

Le cadre de la néphroangiosclérose doit être réexploré et réinterprété; ses relations avec l'hypertension artérielle essentielle comme avec des déterminants intrarénaux est en effet mal comprise.

Le vieillissement rénal s'accompagne d'une baisse de la filtration glomérulaire qui ne s'exprime pas obligatoirement par une augmentation de la créatininémie du fait de la réduction concomitante de la masse musculaire. Il est donc nécessaire d'utiliser des formules de correction qui, tenant compte de l'âge et du sexe, permettent une estimation fiable de la fonction rénale. Le risque de méconnaissance de l'insuffisance rénale chronique chez le sujet âgé est encore aggravé par l'aspect souvent trompeur de la présentation clinique (défaillance viscérale extrarénale, par décompensation d'une

pathologie préexistante par exemple). La prévention doit tenir compte du caractère multifactoriel de l'insuffisance rénale du sujet âgé et prendre en considération les composantes vasculaire (maladie athéromateuse), mais aussi métabolique (diabète sucre), urologique (obstruction et /ou infection), et toxique (notamment médicamenteuse).

## **Diabète et insuffisance rénale**

Pour les diabétiques insulino-dépendants, de type I (150 000 personnes en France), les stratégies actuelles de dépistage précoce et de traitement ont, pour l'essentiel, été établies. Il s'agit de veiller à leur application, en particulier à l'intensification de l'insulinothérapie et à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

C'est dans le diabète de type I que les marqueurs précoces de dysfonctionnement rénal ont établi leur intérêt pronostique le plus tôt. Le plus important est la microalbuminurie qui indique une néphropathie débutante. Les marqueurs tubulaires ( $\beta$ 2-microglobuline et  $\beta$ -N-acétylglucosaminidase en particulier) ont été testés et n'ont pas de valeur pronostique. L'hyperfiltration glomérulaire a, chez les sujets jeunes, une valeur pronostique quant à l'évolution vers la néphropathie diabétique. Pour la dépister, plusieurs techniques basées sur la clairance de substances radiomarquées peuvent être utilisées. L'hyperfiltration est partiellement corrigée par la normalisation de l'hyperglycémie. Les marqueurs génétiques sont actuellement l'objet de recherches; l'importance du polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la survenue des complications rénales a été récemment démontrée.

La microalbuminurie et la macroalbuminurie ont un rôle prédictif aggravant pour la rétinopathie. En sens inverse, il est bien connu que ce sont les patients qui présentent une rétinopathie diabétique proliférante qui sont principalement à risque de développer une néphropathie, mais l'examen du fond de l'œil ne permet ni de prévoir sa gravité, ni de savoir quels patients seront épargnés. Bien que l'incidence et la progression de la rétinopathie et de la macroalbuminurie soient liées au taux de l'hémoglobine glycosylée, d'autres facteurs sont à rechercher pour expliquer la différence d'incidence entre ces deux types de complications.

La physiopathologie de l'atteinte rénale est plurifactorielle dans le diabète non insulino-dépendant, de type II. Les anomalies hémodynamiques glomérulaires liées à l'hyperglycémie ne sont sans doute qu'une composante mineure dans le déterminisme de l'atteinte rénale. Des arguments expérimentaux font penser que d'autres facteurs tels que l'obésité, l'hypercholestérolémie ou d'autres dyslipidémies, les anomalies de l'hémostase et l'hypertension artérielle interviennent dans la constitution de lésions rénales, créant une hypertension intraglomérulaire et conduisant à une glomérulosclérose. Ces différents facteurs composent le syndrome d'insulino-résistance. Le diabète non insulino-dépendant constitue un élément de ce syndrome et certains épidémiologistes suggèrent la microalbuminurie comme élément supplémentaire dans sa description. Il est à noter que la microalbuminurie est un marqueur de risque cardiovasculaire, au même titre que l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il n'est pas rare que les diabétiques de type II en insuffisance rénale présentent une rétinopathie dont la sévérité pose des problèmes analogues à ceux des diabétiques de type I.

Dans le diabète de type I et dans le diabète de type II, la mesure de la pression artérielle par holter tensionnel (24 heures) montre que c'est surtout l'absence de baisse nocturne de la tension artérielle qui est associée à l'atteinte glomérulaire; cette anomalie du profil tensionnel n'est cependant pas spécifique du diabète.

## **Néphropathies héréditaires**

Les différents registres de l'insuffisance rénale terminale traitée montrent que près de 10 % des patients ont une néphropathie héréditaire. La plupart des patients arrivent en insuffisance rénale à l'âge adulte; mais certaines néphropathies conduisent à l'insuffisance rénale dans l'enfance, ce qui implique la mise sur programme de dialyse/transplantation très précocement, autour de l'âge de 10 ans.

La polykystose rénale dominante autosomique, dont la prévalence des sujets hétérozygotes est de 90 pour 100 000 personnes en France, est une maladie héréditaire fréquente. Les autres néphropathies sont plus rares et leurs fréquences respectives ne sont pas toujours connues avec précision.

D'une manière paradoxale, alors que des progrès considérables en génétique moléculaire ont permis ces dernières années d'identifier les gènes impliqués, ces néphropathies ne sont souvent reconnues et prises en charge qu'avec retard. Bien qu'il n'y ait aucun traitement spécifique permettant d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale, une prise en charge précoce en service spécialisé comportant des applications communes (traitement de l'hypertension artérielle, par exemple) et particulières à chaque néphropathie s'imposent. Ceci est particulièrement vrai chez l'enfant chez qui la prise en charge précoce permet de prévenir ou de limiter les handicaps liés à ces néphropathies. En outre, le diagnostic de maladie héréditaire n'étant pas toujours fait, les patients ne sont pas informés du risque de transmettre la maladie à leur descendance.

Les travaux physiopathologiques visant à comprendre les mécanismes de destruction des reins concernent plus volontiers la polykystose rénale dominante autosomique (il n'y a cependant aucun travail de recherche sur ce sujet en France). Ces mécanismes ne sont encore élucidés, ni dans la polykystose rénale, ni dans les autres néphropathies. Quant aux mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques, c'est-à-dire les relations génotype/phénotype, ils sont complexes et variables d'une néphropathie à l'autre. Comme cela a été montré pour d'autres maladies héréditaires, ils font intervenir, à la fois, le type de la mutation, des gènes modificateurs et des facteurs .l'environnement (régime alimentaire, traitement médicamenteux).

Au cas où un traitement efficace serait trouvé dans telle ou telle néphropathie, la prévention comportera un dépistage génétique présymptomatique. De même, comme l'a écrit le Conseil consultatif national d'éthique, le diagnostic prénatal, éventuellement suivi d'une interruption de grossesse si le fœtus est atteint, est une forme particulière de prévention. Ces dépistages diffèrent des examens biologiques habituels car ils fournissent des données qui, dépassant l'individu testé, concernent l'ensemble de sa famille et sa future descendance. Par conséquent, ce terme de prévention

prend une signification plus étendue lorsqu'il s'applique aux maladies héréditaires. Une telle approche doit absolument s'accorder avec une réflexion éthique particulière à chaque famille. Enfin, il faut signaler qu'actuellement, fort peu de laboratoires en France seraient capables de prendre en charge un grand nombre de consultants.

Les perspectives de traitement par thérapie génique sont lointaines. Si ces stratégies sont applicables sur le plan théorique aux maladies récessives, elles ne le sont pas à toutes les maladies dominantes. En attendant la mise en application de traitements par transferts de gènes qui nécessitent une connaissance approfondie des mécanismes physiopathologiques, c'est la recherche de thérapeutiques alternatives qui paraît s'imposer actuellement.

## **Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale**

De nombreuses substances chimiques, médicamenteuses ou non médicamenteuses, exercent une action toxique sur le rein. Les lésions rénales induites peuvent être aiguës ou chroniques, intéresser les diverses structures du rein et résulter d'un mécanisme de toxicité directe, ou indirecte de type immunologique. L'épidémiologie de la néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale est très mal connue et aucune étude disponible ne permet d'évaluer le nombre de cas d'insuffisance rénale terminale attribuable à des substances chimiques. Les principaux obstacles à cette évaluation sont liés à l'incidence faible de cette pathologie qui rend difficile la mise en œuvre d'études de cohorte nécessairement de très grande taille, et à l'impossibilité, dans la grande majorité des cas, d'identifier de façon rétrospective l'agent causal face à une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée, en raison du temps de latence souvent long entre l'exposition et la survenue de la maladie. Selon le registre de l'European Dialysis and Transplant Association, environ 1 % des cas d'insuffisance rénale terminale en France seraient d'origine toxique, essentiellement iatrogène par abus d'analgésiques, ce pourcentage étant un des plus faibles d'Europe, le plus élevé étant observé en Suisse avec 16 % des cas. Il faut souligner que cette estimation du risque attribuable aux toxiques dans l'insuffisance rénale ne reflète que la néphrotoxicité associée à un agent toxique dûment identifié et ne tient pas compte de la responsabilité d'un ou plusieurs toxiques dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale d'une néphropathie chronique. Une telle évaluation de l'incidence du risque iatrogène rénal et de ses facteurs déterminants est cependant un préalable indispensable à la mise en œuvre de mesures de prévention efficaces à l'échelon de la population.

De nombreux marqueurs rénaux ont été développés au cours des 25 dernières années, dans le but de détecter des atteintes glomérulaires ou tubulaires précoces d'origine toxique avant l'apparition d'une insuffisance rénale. Toutefois, l'utilisation de ces marqueurs est encore du domaine de la recherche clinique et épidémiologique, et n'est pas justifiée à l'échelle individuelle (à l'exception de la surveillance médicale des travailleurs exposés au cadmium), principalement en raison du manque d'études ayant évalué leur valeur pronostique.

La prévention primaire des accidents rénaux d'origine iatrogène repose sur le respect des posologies, en rapport avec l'état de la fonction rénale (en

particulier chez le sujet âgé), et sur celui des contre-indications. Elle repose également sur une meilleure connaissance par les médecins des interactions médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques, notamment chez les patients à risque élevé d'insuffisance rénale. La surveillance du dosage plasmatique des aminoglycosides, du lithium et de la ciclosporine permet d'éviter à la fois les accidents d'accumulation et de néphrotoxicité. Quant à la prévention primaire du risque néphrotoxique d'origine professionnelle ou environnementale, elle repose sur le respect des valeurs limites d'exposition toxique tant en milieu professionnel que dans l'environnement général (air, eau, sol) et l'alimentation. Elle repose également sur la surveillance du niveau d'imprégnation des populations, qu'il s'agisse de sujets professionnellement exposés ou de la population générale.

## **Modèles expérimentaux et interventions en pathologie humaine**

Un grand nombre de modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chronique ont été créés dans le but de disposer de conditions expérimentales chez l'animal pouvant ressembler aussi étroitement que possible aux différents types de néphropathies humaines. Ces modèles ont permis des avancées considérables dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la dégradation progressive de la fonction rénale. Ils ont par ailleurs grandement contribué à l'élaboration de nouvelles stratégies de traitement et de prévention potentiellement applicables au malade atteint d'insuffisance rénale chronique. En termes de santé publique, l'enjeu est tel que les efforts de recherche utilisant des modèles expérimentaux sans cesse affinés, qui combinent des approches de génétique moléculaire, d'immunopathologie et de pharmacologie, sont parfaitement justifiés pour identifier tous les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la destruction progressive des néphrons, et pour proposer des interventions médicales de plus en plus efficaces.

En pathologie humaine, deux principaux types d'approche ont été définis au cours de la dernière décennie pour prévenir la progression de l'insuffisance rénale chronique le premier est d'ordre diététique et le second d'ordre pharmacologique.

L'approche diététique consiste avant tout en une restriction des apports protidiques. A la suite de plusieurs études à vaste échelle, un certain consensus s'est fait au sujet de l'utilité d'une telle restriction, à condition qu'elle soit surveillée de façon étroite pour éviter des effets secondaires néfastes, liés en particulier à une réduction concomitante et inappropriée des apports énergétiques. Outre son effet sur la progression de l'insuffisance rénale, la réduction de l'apport protidique exerce des effets bénéfiques sur le métabolisme phosphocalcique, altéré dans l'insuffisance rénale chronique. Il faut cependant encore définir les indications de l'approche diététique de façon plus précise (niveau de la restriction protidique, date de mise en œuvre) en fonction des différents types de néphropathies et, notamment, des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux intervenant dans la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique.



L'approche pharmacologique consiste essentiellement en se basant sur les études dont on dispose à l'heure actuelle, en l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pouvant ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, chez le sujet diabétique et probablement aussi chez le sujet non diabétique. L'effet de ces traitements, largement conditionné par la qualité du contrôle de la pression artérielle en cas d'hypertension, est particulièrement favorable chez les sujets présentant une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures. Mais il pourrait se manifester à tout niveau de pression artérielle et de protéinurie, comme cela serait le cas au cours du diabète. Là encore, des études spécifiquement appliquées aux différents types de néphropathie s'imposent pour mieux adapter les efforts de prévention à chaque malade. Les possibilités d'intervention utilisant d'autres catégories de médicaments (comme par exemple, les antagonistes des canaux calciques, les hypolipémiants, les antagonistes de l'angiotensine II) sont à explorer.

## **Annexe**

Ministère du Travail et des Affaires sociales  
Haut Comité de la Santé Publique

# **Avis sur la prévention de l'insuffisance rénale chronique et son diagnostic précoce**

## **Avis du Haut Comité de la santé publique**

Le Haut Comité de la santé publique a été saisi par le ministre chargé de la Santé le 18 octobre 1995 afin de conduire une mission de réflexion pour élaborer des propositions d'actions de santé publique dans le domaine de la prévention de l'insuffisance rénale chronique et de son diagnostic précoce.

Le Haut Comité de la santé publique et la Direction générale de la santé ont commandé à l'INSERM une expertise collective afin d'établir une synthèse des connaissances actuelles sur l'étiologie de l'insuffisance rénale en France et dans les pays industrialisés comparables, sur l'évaluation des méthodes de diagnostic, ainsi que sur l'évaluation des possibilités de prévention de la progression de l'insuffisance rénale.

Sur la base de ce rapport d'expertise collective dont la synthèse est reproduite en annexe I, le Haut Comité de la santé publique établit un constat sur les connaissances actuelles, souligne les interrogations qui persistent, et émet des recommandations.

### **Le constat**

À partir des données épidémiologiques disponibles, il apparaît évident que l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale augmente régulièrement en France, et dans l'ensemble des pays industrialisés.

Elle atteint cependant des taux variables: environ 75 nouveaux cas annuels par million d'habitants en France contre 180 pour les Etats-Unis et le Japon. En France même, les taux d'incidence sont différents selon les régions. Globalement, sur les vingt dernières années, l'accroissement annuel de l'incidence peut être estimé en France à 5 %. Celui de la prévalence serait plus élevé (environ 8 %), compte tenu de l'augmentation parallèle de la survie des dialysés ou greffés.

L'augmentation de l'incidence résulte pour une part du vieillissement de la population, qui constitue la caractéristique dominante de l'évolution démographique des pays industrialisés, et de la France en particulier. Cependant, l'accroissement des taux d'incidence est observé indépendamment de l'effet de l'âge, et son interprétation reste complexe. En dehors de l'hypothèse d'un effet direct de l'amélioration de l'offre de soins, l'augmentation de l'incidence peut relever d'une réelle extension de la pathologie rénale, mais aussi d'un effet indirect lié à la meilleure prise en charge thérapeutique des pathologies inductrices que sont le diabète et les maladies cardiovasculaires. Dans cette dernière hypothèse, les complications souvent létales de ces maladies (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), seraient mieux contrôlées, permettant à l'insuffisance rénale de se développer et d'atteindre le stade terminal. Cette hypothèse est étayée par l'accroissement récent de la part des étiologies vasculaires et diabétiques de l'insuffisance rénale chronique (IRC).

C'est surtout en matière d'étiologie que les données épidémiologiques restent incertaines, en raison des faiblesses du système de recueil d'information, mais aussi à cause de l'absence de pratique systématique de la ponction biopsie rénale. En effet, le caractère tardif du diagnostic rend souvent inutile la pratique d'un examen du tissu rénal, qui serait sans intérêt pour le patient.

Les néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale terminale sont glomérulaires dans 20 % des cas, interstitielles dans 10 %, vasculaires dans 19 %, diabétiques dans 14 %, dues pour 7 % à la polykystose, et imputables à d'autres origines dans 10 % des cas. Pour 20 % environ des patients, l'origine reste inconnue. Soulignons cependant que la connaissance de la lésion n'indique pas nécessairement la ou les causes initiales, toxiques ou infectieuses par exemple, qui ne peuvent faire l'objet que de conjectures. En dehors de la polykystose autosomique dominante, les autres néphropathies d'origine génétique sont rares (syndrome d'Alport, néphronophthèse,...). Les taux d'incidence pour les étiologies vasculaires et diabétiques ont été multipliés environ par trois durant les dix dernières années.

L'analyse des facteurs généraux de risque identifie le rôle de l'âge et la prédominance du sexe masculin. Par ailleurs, les relations entre le diabète et l'IRC sont bien établies, ainsi que les rôles étiologiques réciproques de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'IRC. Les risques toxiques d'insuffisance rénale liés aux métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) et aux solvants (toluène, tétrachlorure de carbone) sont identifiés, et doivent être l'objet de mesures de prévention et de dépistage en milieu professionnel à risque, ou s'intégrer dans le cadre d'actions de santé publique menées par ailleurs (saturnisme de l'enfant). La connaissance et l'identification des facteurs de risque génétique devraient s'améliorer dans les prochaines années, en relation avec l'effort général de recherche actuellement mené dans ce domaine. De fait, les facteurs de risque connus permettent difficilement de déterminer dans la population générale des cibles pour un dépistage élargi.

De nombreux médicaments présentent un risque de néphrotoxicité, dont l'expression peut dépendre de la dose, de la durée du traitement, de l'association à d'autres médicaments, et des caractéristiques du sujet (âge, fonction rénale). Il s'agit de certains antibiotiques, certains analgésiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou de produits d'utilisation plus spécifique: lithium (psychiatrie), cis-platine (anticancéreux), produits de contraste iodés utilisés en radiologie.

Il existe des examens de dépistage d'une néphropathie très simples, consistant à évaluer la présence de protéinurie et d'hématurie par dosage au laboratoire ou par l'utilisation de bandelettes calorimétriques. En revanche, la fonction rénale ne peut être appréciée que par les dosages plasmatiques (créatinine, calcul de la clairance). En cas de dépistage positif, la démarche diagnostique débouche sur des explorations rénales plus complexes et comportant des examens invasifs, tels que la ponction biopsie rénale, ou l'angiographie rénale pour les étiologies vasculaires.

En matière de thérapeutique, il est établi que le traitement de l'hypertension retarde l'apparition et l'évolution d'une insuffisance rénale

secondaire. De même, en cas de diabète insulino-dépendant, le contrôle correct du diabète, et le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) retardent l'évolution vers une IRC terminale. Dans tous les autres cas, l'efficacité thérapeutique en vue de prévenir l'évolution de l'IRC ne paraît pas avoir été établie avec un niveau de preuve optimal.

## **Les interrogations**

Les L'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique reste en France, comme dans la plupart des pays, mal connue. Les données les plus fiables, malgré l'absence actuelle de recueil organisé, concernent les patients en insuffisance rénale terminale, relevant d'un traitement substitutif (dialyse, greffe). On connaît donc mal l'épidémiologie de l'insuffisance rénale débutante ainsi que les caractéristiques de son évolution.

Ce retard dans le diagnostic de l'insuffisance rénale rend particulièrement difficile l'identification de ces caractéristiques physiopathologiques et étiologiques. Il est probable en particulier que l'on sous-estime les origines iatrogènes et surtout toxiques de l'IRC. La fréquence des étiologies infectieuses, qui représentaient une part importante des glomérulopathies dans le passé, a très largement diminué, mais on voit apparaître de nouvelles causes infectieuses de l'IRC avec le VIH et hépatite C dont l'impact est encore mal connu. De même, les origines urologiques (lithiase, infections urinaires) restent mal évaluées.

En matière de dépistage, peu d'études évaluent les caractéristiques coût/efficacité d'un dépistage, en population ou sur des groupes à risque, qui utiliserait la détection de la protéinurie par dosage en laboratoire ou au moyen de bandelettes. Il faut en estimer les coûts, mais aussi évaluer les risques pour le patient de l'ensemble de la démarche, en incluant les examens complémentaires en cas de test initial positif. Parallèlement, la sensibilité et la spécificité du test par bandelettes restent mal évaluées en situation pragmatique d'utilisation. Il faudrait également mieux connaître la faisabilité de ce type d'examen au cabinet du généraliste.

L'efficacité thérapeutique de molécules telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est bien attestée dans la prévention de l'IRC pour les diabétiques de type 1 (insulino-dépendants), mais reste à affirmer pour les risques d'IRC liés au diabète de type 2. Certaines études récentes suggèrent un effet protecteur des IEC contre la progression de l'IRC dans certaines étiologies. En revanche, l'action des IEC semble défavorable dans le cas des insuffisances rénales d'origine vasculaire. Les régimes hypoprotidiques sont utilisés depuis longtemps, et une étude récente indique qu'ils pourraient être d'une certaine efficacité pour ralentir la progression de l'IRC.

Compte tenu du faible nombre d'essais contrôlés actuellement rapportés, on peut cependant considérer que le niveau de preuve reste insuffisant et que, de manière générale, l'efficacité de la prise en charge thérapeutique spécifique de l'IRC demeure mal étayée.

## **Les recommandations**

Sur la base de ces analyses, le HCSP propose des recommandations portant d'une part sur les actions de santé à entreprendre, et d'autre part sur les domaines de connaissance en épidémiologie et en recherche clinique qui devraient faire l'objet de travaux de recherche.

### **Les actions**

#### **•renforcer le dépistage dans les populations à risque spécifique:**

- les patients atteints de pathologies vasculaires et diabétiques,
- les professionnels exposés à des agents néphrotoxiques,
- au-delà d'un certain âge, les patients soumis à un traitement potentiellement néphrotoxique.

*En revanche, le Haut Comité estime qu'on ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour évaluer l'efficacité et l'efficience ainsi que les risques iatrogènes d'un dépistage de masse sur des groupes à risque plus étendus, et a fortiori en population générale.*

#### **•développer la prévention primaire des risques néphrotoxiques en milieu professionnel par:**

- la réduction ou la suppression des sources d'exposition aux substances toxiques,
- la surveillance systématique et régulière des niveaux d'exposition toxique.

Cette démarche de surveillance doit être étendue à l'environnement général et à l'alimentation pour les produits les plus toxiques.

#### **•diffuser largement auprès du corps médical les règles de bonnes pratiques** pour la surveillance et la prise en charge thérapeutique des pathologies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle, génératrices de néphropathies.

il faut :

- introduire ces règles dans l'enseignement médical initial, qui doit accorder une place plus grande à la prévention et au dépistage de l'insuffisance rénale chronique;
- entreprendre la même démarche dans les programmes de formation médicale continue.

La mise en œuvre des bonnes pratiques de surveillance et de prise en charge devrait être facilitée par la création de réseaux incluant généralistes, spécialistes et paramédicaux.

#### **•informer précisément le corps médical sur le risque néphrotoxique de certains médicaments et de leurs associations,** en particulier chez la personne âgée. Ces recommandations, qui doivent être clairement explicitées au niveau de l'AMM, doivent inciter à pratiquer un dépistage simplifié (bandelettes), ou une évaluation préalable de la fonction rénale (créatininémie). Il doit en être de même pour l'utilisation des produits de-contraste iodés. Par ailleurs, une surveillance périodique de la

fonction rénale doit être systématiquement exercée dans tout traitement au long cours potentiellement néphrotoxique.

Le Haut Comité propose en outre que la mention du risque néphrotoxique d'un médicament figure explicitement sur son emballage, de manière à en informer directement le patient.

### **L'amélioration des connaissances**

Le HCSP n'envisage ici que les connaissances qui pourraient avoir un impact direct en matière de santé publique, sans pour autant négliger l'intérêt de recherches d'autres natures.

Il recommande:

- **d'améliorer la connaissance épidémiologique** de l'insuffisance rénale chronique. Il semble dans un premier temps utopique d'espérer obtenir des données épidémiologiques fiables sur les stades précoces de l'insuffisance rénale en dehors de situations particulières. En revanche, le passage en dialyse constitue une étape repère permettant la recherche systématique de facteurs de risque à partir d'enquêtes rétrospectives.

Le suivi de la cohorte des insuffisants rénaux chroniques terminaux conduirait par ailleurs à mieux connaître en France la prise en charge de cette pathologie, son évolution et ses résultats. L'échec relatif du « registre D de *l'European dialysis and transplant association* (EDTA), incite à rechercher des solutions alternatives, et l'assurance maladie devrait être un opérateur privilégié dans cette démarche.

Des études spécifiques sur les facteurs de risque eux-mêmes -en particulier le risque iatrogène—ainsi que sur les facteurs influençant la progression de l'IRC permettraient de quantifier leur impact.

- **d'encourager le développement et l'évaluation de méthodes non invasives** pour le dépistage des insuffisances rénales d'origine vasculaire.

- **de favoriser la réalisation d'études** sur l'efficacité des thérapeutiques spécifiques de l'IRC, et en particulier l'efficacité des IEC et des régimes hypoprotidiques pour retarder l'évolution de la dégradation rénale. De telles études devraient permettre en particulier de bien identifier les formes d'insuffisance rénale chronique dont l'évolution pourrait être retardée.