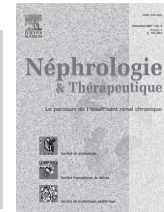


Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

La prévention primaire des maladies rénales

Primary prevention of kidney disease

J.P. Grünfeld

Service de Néphrologie, AP-HP, Hôpital Necker, Université Paris-Descartes, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris cedex 15

MOTS CLÉS

Facteurs de risques ;
Épidémiologie ;
Insuffisance rénale
aiguë gravidique ;
Maladie rénale
chronique ;
Néphrotoxicité ;
Lithium

Résumé Éviter la survenue des maladies rénales, c'est la prévention primaire (à distinguer de la prévention secondaire qui consiste à dépister tôt les maladies rénales et à en ralentir la progression). Les facteurs de risque définissent les cibles de la prévention, corrigibles (comme l'hypertension artérielle, le diabète sucré, les médicaments néphrotoxiques etc.) ou non-corrigeables (comme l'âge, le sexe ou l'ethnie). On connaît des exemples de prévention primaire réussie, totalement ou partiellement : les néphropathies (N) par abus d'analgésiques, l'insuffisance rénale aiguë de la grossesse, les glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses, la N due au VIH, la N amyloïde de la FMF etc... La prévention primaire peut enfin être à l'origine de dilemme ; par exemple éviter la toxicité rénale du lithium ou se priver d'un thymo-régulateur précieux dans la maladie bipolaire ?

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Risk factors;
Epidemiology;
Pregnancy – associated
acute renal failure;
Chronic kidney disease;
Nephrotoxicity;
Lithium toxicity

Abstract Primary prevention consists in avoiding initiation of kidney disease (to be differentiated from secondary prevention consisting in detecting early chronic kidney disease (CKD) and in slowing its progression). Prospective studies have identified risk factors for CKD, some of which can be corrected (hypertension, diabetes mellitus, nephrotoxins etc.). There are examples of successful primary prevention : e.g. analgesic nephropathy, acute post-infectious glomerulonephritis, HIV nephropathy, amyloid nephropathy in FMF etc. Primary prevention may raise dilemmas : e.g. to prevent lithium nephrotoxicity or to exclude lithium as a « quintessential » mood stabiliser in bipolar disorder ?

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Prévenir les maladies, c'est le rêve de nombreux êtres humains, des médecins et des économistes de la santé. La prévention primaire des maladies est l'objectif le plus ambitieux. Nous nous posons la question en 1979 avec Sylvie Legrain : « Quelles maladies rénales peut-on prévenir ? » [1]. Prévention et recherche avancent de pair car les capacités de prévention dépendent de nos connaissances sur

les mécanismes des maladies. Quels progrès a-t-on fait depuis 1979 ?

Quelques remarques préliminaires tout d'abord : bien distinguer le type de prévention : la prévention primaire (éviter l'apparition des maladies rénales), la prévention secondaire (dépister les maladies rénales le plus tôt possible et ralentir leur évolution), enfin la prévention tertiaire ou comment éviter

Correspondance.

Adresse e-mail : jean-pierre.grunfeld@nck.ap-hop-paris.fr (J.-P. Grünfeld)

les complications au cours de l'évolution. Prévenir la néphropathie diabétique nous concerne ; prévenir le diabète sucré est un autre objectif. La prévention primaire de l'atteinte rénale se joue en amont de la néphrologie et est faite par les médecins généralistes, les autres spécialistes et tous les professionnels de santé. Le néphrologue n'est pas exclu : il est impliqué dans l'information, la sensibilisation, la formation et la mise en œuvre des programmes de prévention. D'où l'intérêt des réseaux de santé qui réunissent les différents partenaires, y compris les personnes à risque, pour concevoir et organiser la prévention. Concevoir des mesures de prévention est louable : les appliquer ou les faire appliquer est souvent plus long et plus difficile ; la prévention demande des efforts prolongés et des moyens dédiés.

Enfin, la prévention primaire des maladies rénales les plus fréquentes (la « macro-prévention » à l'image de la macroéconomie) s'intéresse à des populations à risque, par exemple les hypertendus ou les diabétiques. La « micro-prévention » s'adresse à des maladies plus rares ou très rares, génétiques ou non, où des réseaux, et plus spécifiquement des centres de références « maladies rares », devraient jouer un rôle décisif.

La prévention primaire des néphropathies fréquentes : des enjeux de santé publique

Deux études récentes ont évalué le risque de néphropathie dans la population générale : 9,4 % après un suivi moyen de 18,5 ans dans la *Framingham Heart Study* (États-Unis) chez des sujets âgés de 28 à 62 ans à l'entrée dans l'étude [2] ; 19,2 % dans l'étude japonaise qui s'étendait sur 10 ans mais incluait des sujets nettement plus âgés, de plus de 40 ans au début du suivi [3]. Parmi les facteurs de risque (de survenue, à bien distinguer des facteurs de progression [4]), on trouve, sans surprise, l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'ethnie, les antécédents familiaux de néphropathie, les médicaments néphrotoxiques, le tabagisme, le DFG initial < 90 ml/min pour 1,73 m², etc.

Certains facteurs sont corrigeables, accessibles à la prévention, d'autres non. Pour le diabète sucré, les moyens de prévention sont en partie définis : le contrôle strict de la glycémie et la maîtrise stricte de l'hypertension artérielle à l'aide d'un IEC [5]. L'objectif est d'éviter l'apparition d'une micro-albuminurie pathologique (si on considère celle-ci

comme le marqueur le plus simple et le plus fiable de néphropathie diabétique). L'étude BENEDICT a ajouté que chez les diabétiques de type 2 hypertendus, un IEC (trandolapril) réduisait le risque de néphropathie de 10 à 6 % environ, mais que le vérapamil, seul ou associé à l'IEC, n'ajoutait aucun effet supplémentaire [6]. La prévention primaire n'est pas complète ; des progrès restent à accomplir. Il en est de même dans la prévention primaire des néphropathies vasculaires.

Des exemples de prévention primaire réussie

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) de la grossesse (en dehors des IRAs qui succédaient aux avortements septiques) a pratiquement disparu dans les pays développés ; dans 20 % des cas, une nécrose corticale bilatérale des reins était associée. Cette évolution est probablement due à une meilleure surveillance des femmes enceintes et surtout à une meilleure compensation des pertes sanguines dans le péripartum [1]. Par la suite, la fréquence de l'IRA de la grossesse a diminué dans les pays émergents, comme l'Inde.

La pyélonéphrite aiguë (PNA) peut être prévenue par la détection et le traitement de la bactériurie asymptomatique dans le 1^{er} trimestre de la grossesse, mais la prévention n'est que partielle car la bactériurie asymptomatique ne précède pas toutes les PNAs [1]. Dans un tout autre contexte, la prévention des infections de l'appareil urinaire en cas de reflux vésico-urétéral permet d'éviter la constitution des cicatrices rénales. Cela implique un dépistage précoce de l'infection et du reflux par les pédiatres.

Lorsque la cause de la néphropathie est bien identifiée, la prévention primaire devient possible : écarter de la vente les analgésiques contenant de la phénacétine, c'est prévenir la néphropathie qui résulte de leur abus ; traiter chez l'enfant les angines bactériennes et les infections cutanées, c'est rendre plus rares les glomérulonéphrites membrano-prolifératives aiguës post-infectieuses. La raréfaction progressive des glomérulonéphrites (à l'exception de celles liées au virus de l'hépatite C) reste mal expliquée mais pourrait relever de la meilleure prévention des infections courantes.

De même, les néphropathies liées à l'infection VIH sont devenues deux fois moins fréquentes depuis l'introduction de la trithérapie comme l'a montré l'étude rétrospective faite à partir des 3 976 patients VIH suivis entre 1989 et 2001 [7].

La « micro-prévention » primaire de certaines maladies rénales : l'exemple des atteintes rénales au cours des maladies héréditaires

Cette « micro-prévention » repose sur un diagnostic précoce, d'où l'intérêt des centres de référence. Trois exemples où il existe un traitement pour éviter la maladie rénale :

- le déficit en APRTase (adénine-phosphoriboxyl-transférase) entraîne une lithiase urinaire et le dépôt intrarénal de 2,8-dihydroxyadénine, conduisant à l'insuffisance rénale. L'administration continue d'allopurinol évite la formation de 2,8 dihydroxyadénine et la néphropathie ;
- dans la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), l'administration continue de la colchicine prévient les accès dans la plupart des cas et évite le développement de la néphropathie amyloïde ;
- dans la maladie de Fabry, on peut espérer que l'administration précoce d'alpha-galactosidase recombinante chez les hommes hémizygotés prévienne l'apparition de l'atteinte rénale.

Les dilemmes de la prévention : l'exemple du lithium [8]

Prévenir la toxicité rénale des médicaments est depuis longtemps un objectif des néphrologues ; la prévention se situe « en amont » de la néphrologie et elle repose sur une bonne connaissance du métabolisme, de l'élimination et de la toxicité des médicaments, et sur une bonne information des médecins.

Le lithium fait partie de ces médicaments potentiellement néphrotoxiques. L'indication principale des sels de lithium administrés de façon prolongée est la prévention des rechutes dans la maladie bipolaire. Le lithium est très efficace, souvent irremplaçable, car il est le meilleur moyen de prévenir le suicide de ces malades. Après plusieurs décennies de traitement, comment dépister les sujets à risque de développer une néphropathie au lithium ? Comment

la prévenir : interrompre le médicament pour protéger le rein mais s'exposer à une rechute, peut-être grave, de la maladie ? La prévention rénale doit tenir compte de l'intérêt de la prescription pour le patient. La discussion implique le patient, le psychiatre et le néphrologue ; l'ajustement du traitement n'est pas toujours facile [8].

En conclusion, on entend souvent que le coût élevé du traitement de l'insuffisance rénale justifie les efforts de prévention. C'est oublier que la prévention des maladies est depuis longtemps un des objectifs principaux de la médecine de soins. Si les impératifs économiques donnent un élan supplémentaire à la prévention, tant mieux !

Remerciement à Mme Hassna Cherfa pour la dactylographie du texte.

Références

- [1] Grünfeld JP, Legrain S. Quelles maladies rénales peut-on prévenir ? In *Actualités Néphrologiques de l'hôpital Necker* 1979, Flammarion, Paris, p. 291-321.
- [2] Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844-50.
- [3] Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-66.
- [4] Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694-705.
- [5] Strippoli GFM, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3081-91.
- [6] Ruggerenti P, Fassi A, Parvanova Ilieva A, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
- [7] Lucas GM, Joseph AE, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004;18:541-6.
- [8] Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003;64:585-92.