

Insuffisance rénale chronique: prise en charge

Vincent Bourquin^a, Pierre-Yves Martin^b

Hôpitaux Universitaires de Genève

^a Service de Médecine interne générale, ^b Service de Néphrologie



Quintessence

- L'insuffisance rénale chronique (IRC) aboutissant à l'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse ou une transplantation est un problème de santé publique majeur. Il est donc important d'identifier précocement une IRC afin de ralentir sa progression et de diminuer ses conséquences.
- La progression de l'IRC peut être ralentie par une prise en charge optimale des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier l'hypertension artérielle (but TA <130/80 mm Hg). Un traitement hypotenseur agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone doit être introduit en première intention.
- Les conséquences de l'IRC doivent être connues car leur prise en charge adéquate diminue la morbidité associée: anémie, hyperkaliémie, surcharge hydrique, anomalies du bilan phosphocalcique, problèmes de nutrition, acidose métabolique ...
- Une prise en charge néphrologique doit être mise en place précocement. En cas d'IRC modérée, le néphrologue peut poser le diagnostic et donner les recommandations nécessaires au médecin praticien non néphrologue. En cas d'IRC avancée ($Cl_{creat} < 30$ ml/min), le néphrologue doit avoir un rôle plus important dans la prise en charge pour informer et préparer le patient à un traitement de substitution rénale (dialyse, dialyse péritonéale ou transplantation).

Summary

Chronic kidney disease: therapy and care

- *Chronic kidney disease (CKD) leading to kidney failure necessitating renal replacement therapy is a major public health problem. It is therefore important to identify CKD early in order to slow its progression toward kidney failure and to decrease its morbidities.*
- *CKD progression can be delayed by optimal clinical action on cardiovascular risk factors, with emphasis on hypertension treatment (target: <130/80 mm Hg). A treatment blocking the renin-angiotensin-aldosterone system is the first choice.*
- *The metabolic consequences of CKD have to be evaluated since their appropriate treatment decrease the associated morbidities: anemia, hyperkalemia, fluid overload, abnormal bone metabolism, malnutrition, metabolic acidosis.*
- *An early referral to the nephrologist is necessary. When chronic kidney failure is moderate, the nephrologist can provide a set of recommended interventions to the primary care physician. When the kidney failure is severe ($CrCl < 30$ ml/min), the nephrologist assume a more important responsibility to prepare the patient for renal replacement therapy.*

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) aboutissant à l'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse ou une transplantation est un problème de santé publique majeur. Environ 3000 patients sont dialysés en Suisse et 256 patients ont été transplantés en raison d'une insuffisance rénale chronique (chiffres de l'année 2004). Ceci représente un coût approximatif de 180 millions de francs en prestations de santé.

La première démarche à faire pour un médecin praticien confronté à une insuffisance rénale est de déterminer si elle est aiguë ou chronique. Dans la démarche diagnostique initiale, il faut ensuite déterminer si l'insuffisance chronique est d'origine glomérulaire, interstitielle ou vasculaire (tab. 1) sur la base d'une anamnèse dirigée et d'un examen urinaire avec estimation de la protéinurie sur un spot. Pour un diagnostic définitif, il faut souvent avoir recours à des examens immunologiques et/ou sérologiques et à une biopsie rénale et/ou une imagerie du système urinaire.

La prise en charge commence par l'identification et la correction des causes réversibles de l'insuf-

Tableau 1. Incidence des différentes étiologies d'IRC selon l'évaluation qualité des centres de dialyse de Suisse romande mars 2001 [1].

Glomérulonéphrite primitive (15%)
Hyalinose segmentaire et focale
Glomérulonéphrite extramembraneuse
Glomérulonéphrite membrano-proliférative
Néphropathie diabétique (15%)
Néphroangiosclérose hypertensive (31%)
Néphrite interstitielle (14%)
Maladies polykystiques (11%)
Autres (16%)
Néphropathie obstructive
Vasculite
Néphropathie lupique
Amylose rénale
Néphropathie ischémique
Autres maladies héréditaires (Alport, etc.)
Inconnu

fisance rénale chez les patients avec IRC. Plusieurs excellentes études ont montré qu'il était possible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale avec un traitement hypotenseur efficace, tout particulièrement avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. D'autres mesures comme la restriction protéique et l'optimisation du contrôle glycémique chez les patients diabétiques ont également démontré leur efficacité mais dans une moindre mesure comparée au traitement hypotenseur. Quand ces traitements sont en place, il est important d'anticiper et de traiter les manifestations de l'IRC progressive: surcharge hydrique, hyperkaliémie, acidose métabolique, anomalies du métabolisme phosphocalcique, dénutrition et anémie.

Dans cet article, nous allons discuter des points-clé de la prise en charge optimale d'un patient avec une maladie rénale chronique. Ces recommandations se basent principalement sur celles des EBPG («European Best Practice Guidelines») disponibles sur le site internet <http://oxford-journals.org/supplements.dtl>, ainsi que celles des K/DOKI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) disponibles sur le site internet www.kdoqi.org.

Définition


La maladie rénale chronique que l'on nomme communément une insuffisance rénale chronique se définit:

- soit par une atteinte rénale (histologique, sédiment urinaire anormal, imagerie pathologique);
- soit par un taux de filtration glomérulaire (GFR, glomerular filtration rate) <60 ml/min/1,73 m² pendant une durée de trois mois au minimum [2].

En d'autres termes, tous les patients avec un GFR <60 ml/min/1,73 m² ont une maladie rénale chronique, qu'il y ait ou non une atteinte rénale «structurelle» identifiée. Ce niveau de filtration glomérulaire correspond à une perte d'au moins la moitié de la fonction rénale initiale et peut s'accompagner de complications liées à cette baisse

de fonction (anémie d'origine rénale, malnutrition, anomalies du métabolisme phosphocalcique, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dyslipidémie).

Inversement, tous les patients avec une atteinte rénale parenchymateuse ont une maladie rénale chronique, indépendamment du GFR. Ils présentent un risque augmenté d'insuffisance rénale chronique.

Chaque patient devrait être classé selon l'importance de l'atteinte du GFR et mis au bénéfice d'une stratégie thérapeutique visant à diminuer les complications et la progression de l'IRC (tab. 2 )

Finalement, les patients avec un GFR <15 ml/min/1,73 m² sont considérés comme ayant une insuffisance rénale terminale à savoir qu'un traitement de substitution rénal va être nécessaire.

Détermination de la fonction rénale

Le calcul du taux de filtration glomérulaire en mesurant la clairance d'une substance exogène comme l'inuline ou des traceurs isotopiques (⁵¹Cr-EDTA, iohexol, ¹²⁵I-iothalamate) est la manière la plus précise (gold standard) pour estimer la fonction rénale. Toutefois, ces techniques sont difficiles à réaliser en pratique clinique et à réserver pour des protocoles d'étude ou des cas difficiles (dénutrition, bilan prétransplantation chez patient cirrhotiques, etc.).

On utilise donc une substance endogène, la créatinine, pour estimer le GFR. En effet, cette molécule est filtrée par les glomérules et n'est que peu sécrétée (7–10%) par les tubules rénaux. Sa clairance (mesure du volume de plasma épuré de la créatinine par unité de temps en mesurant la créatinine sanguine et dans les urines de 24 h) représente la filtration glomérulaire. Il faut cependant garder quelques éléments en tête. Premièrement, on surestime constamment le GFR d'environ 7 à 10% pour des valeurs normales et jusqu'à 100% pour des valeurs basses de GFR (aux alentours de 20 ml/min et en dessous, car il y a une augmentation de la sécrétion tubulaire). Deuxièmement, la créatinine est produite par le métabolisme musculaire à partir de la créatine.

Tableau 2. Classification insuffisance rénale chronique [2].

Stade	Description	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Action
–	Risque augmenté	≥60	Dépistage: réduction risque maladie rénale chronique
1	Maladie rénale avec GFR normal	≥90	Diagnostic et traitement: traitement des comorbidités, diminution progression, diminution FRCV
2	Maladie rénale avec faible baisse GFR	60–89	Evaluation progression
3	Baisse modérée GFR	30–59	Evaluer et traiter les complications
4	Baisse sévère GFR	15–29	Préparation pour traitement de substitution rénale
5	Insuffisance rénale terminale	<15 ou dialyse	Substitution rénale (si signes d'urémie présents)

Un taux de créatinine doit donc être interprété en fonction de l'âge et de la masse musculaire (valeur de créatinine à 100 µmol/L normale à 20 ans et pouvant représenter une baisse de moitié du GFR à 80 ans). Troisièmement, le taux de créatinine est influencé par le volume de distribution, et les patients en surcharge volumique (ascite, œdèmes) ont tendance à avoir des valeurs de créatinine plus basses. Enfin, certains médicaments (cimétidine, triméthoprime) inhibent la sécrétion tubulaire de la créatinine et augmentent son taux sanguin, sans changement du GFR. Ces médicaments sont quelquefois utilisés pour améliorer la précision de la clairance à la créatinine quand on suspecte une augmentation de la sécrétion.

Le taux de filtration glomérulaire (GFR) peut être estimé à partir de la valeur de la créatinine sérique en utilisant des équations qui prennent en compte l'âge, le sexe, la race et le poids. Ces deux équations sont:

1. L'équation de Cockcroft-Gault:

$$\text{Clairance de la créatinine [ml/min]} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids [kg]} \times \begin{matrix} 1,03 \text{ [pour les femmes]} \text{ resp.} \\ 1,23 \text{ [pour les hommes]} \end{matrix}}{\text{Créatinine sérique [µmol/L]}}$$

2. Equation simplifiée tirée de l'étude MDRD:

$$\text{GFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 186,3 \times \text{créatinine}^{-1,1547} \text{ [mg/dl]} \times \begin{matrix} \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ [pour les femmes]} \\ \text{resp.} \times 1,21 \text{ [pour les afro-américains]} \end{matrix}$$

Ces équations sont accessibles via internet sous www.kdoqi.org (GFR calculator).

L'équation de Cockcroft et Gault est adéquate chez les personnes sans maladie rénale ou avec une atteinte modérée de la fonction rénale (GFR >30 ml/min/1,73 m²). Cette équation reste donc très utile dans l'évaluation précoce, mais elle ne doit pas être utilisée si le GFR est <30 ml/min/1,73 m² ou pour déterminer l'indication à la dialyse.

L'équation tirée de l'étude MDRD a plusieurs avantages. Elle est plus adaptée et précise que l'équation de Cockcroft et Gault pour des personnes avec un GFR inférieur à 90 ml/min/1,73 m². Elle prédit le GFR comme mesuré par une méthode reconnue, la clairance urinaire du ¹²⁵I-iothalamate. Elle a été développée à partir d'une grande cohorte de plus de 1000 patients avec des maladies rénales diverses et validée chez une autre cohorte de plus de 500 patients. Le tableau 3 compare les valeurs de créatinine correspondant à un GFR à 60 ml/min/1,73 m² estimé soit par Cockcroft-Gault soit par MDRD simplifiée en fonction de l'âge et du sexe.

Néanmoins, ces équations sont des estimations qui ne sont validées que dans des groupes de patients relativement limités et ne peuvent être transférées à tous les groupes. Dans certaines situations comme un âge avancé, une malnutrition sévère ou une obésité, une maladie musculaire, une pa-

raplégie ou une tétraplégie, l'estimation du GFR par ces équations est inadéquate et il faut mesurer une clairance de la créatinine par une récolte des urines de 24 heures voire utiliser une substance exogène comme l'inuline ou les radio-isotopes.

Chez les patients avec un GFR <30 ml/min/1,73 m², il faut utiliser l'équation MDRD ou faire la moyenne entre la clairance de l'urée qui est sous-estimée en raison de la réabsorption tubulaire proximale et la clairance de la créatinine pour pallier la surestimation du GFR de cette dernière.

Prise en charge néphrologique

Le moment de la prise en charge du patient en IRC est crucial, comme le montrent les études qui ont évalué le devenir des patients en fonction du début de la prise en charge néphrologique.

On parle de prise en charge retardée de l'IRC lorsque la première visite néphrologique s'est faite à moins de un à six mois (selon les études) avant la mise en dialyse. Elle va être au détriment du patient avec une mortalité à court et long terme augmentée, une augmentation des comorbidités, des coûts d'hospitalisation initiaux augmentés, une dialyse en urgence avec des problèmes d'accès veineux, un prolongement de l'arrêt maladie et une orientation préférentielle vers l'hémodialyse vs la dialyse péritonéale et la transplantation. Cette prise en charge retardée de l'IRC varie entre 30 et 64% des patients débutant une dialyse. Ces chiffres n'ont pas changé depuis ces 20 dernières années.

Etant donnés ces faits, on peut recommander une consultation néphrologique pour évaluer l'IRC dans plusieurs cas de figure [3]:

1. pour poser le diagnostic d'IRC si une maladie rénale est suspectée et définir le cadre de la prise en charge;
2. une fois par année quand le diagnostic d'IRC est posé et que celle-ci n'évolue pas vers l'IRT;
3. quand le GFR diminue de plus de 20% pour mettre en évidence une cause surajoutée et revoir le traitement.

Tableau 3. Valeur de la créatinine en fonction de l'âge pour un GFR estimé à 60 ml/min/1,73 m².

Age	Concentration créatinine sérique (mmol/L)			
	Equation simplifiée étude MDRD		Equation Cockcroft et Gault	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
30	130	100	162	138
40	123	95	148	126
50	118	91	133	113
60	115	88	118	100
70	111	86	103	88
80	109	84	88	75

Les calculs de cette table sont valables pour une personne d'un poids de 72 kg et d'une surface corporelle de 1,73 m².

- Enfin quand le GFR est inférieur à 20–25 ml/min/1,73 m² une prise en charge néphrologique est indispensable pour informer le patient des différentes formes de substitution rénale, pour préparer un accès pour la dialyse et planifier le début de la dialyse ou pour entamer un bilan prétransplantation rénal. A ce degré d'insuffisance rénale, la perte de la fonction peut être variable: de lente (1–3 ml/min/an) à très rapide (10 ml/min ou plus/an). On doit habituellement débiter un traitement de substitution rénale lorsque le TGF est entre 10–12 ml/min/1,73 m².

Il faut savoir que la confection d'une fistule artérioveineuse de bonne qualité est souvent difficile et le délai entre la décision de la construire et son utilisation peut être de plusieurs mois. De même, l'organisation d'une dialyse péritonéale à domicile nécessite des arrangements dans le logement, un enseignement, etc. qui prennent plusieurs mois. Finalement, un bilan pour une transplantation rénale demande également souvent plusieurs mois. Cependant, si le patient remplit les critères pour être mis sur liste d'attente, il bénéficiera d'y être mis le plus tôt possible (à savoir dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min/1,73 m² ou si le recours à la dialyse est certain dans les 18 mois à venir). Il est important que les médecins traitants sachent qu'il n'est pas nécessaire d'attendre la mise en dialyse pour être mis sur une liste de transplantation. La possibilité d'une transplantation rénale à partir d'un donneur vivant (parmi la famille ou les proches) doit pouvoir être également abordée. De telles questions demandent souvent un long temps de réflexion. Si une transplantation à partir d'un donneur vivant est possible, une transplantation préemptive est la meilleure solution et elle s'accompagne de meilleurs résultats.


C'est dans cette période également que la décision de ne pas recourir à un traitement de substitution rénale doit se prendre. Ceci est particulièrement important chez les patients âgés (habituellement plus de 80 ans) pour lesquels la question de la futilité d'un tel traitement peut se poser. Le patient, le médecin traitant et la famille doivent avoir le temps de se renseigner sur ce qu'implique le traitement ou son abstention et prendre les mesures nécessaires pour une prise en charge adéquate. Les conseils du néphrologue, même en cas d'abstention de dialyse, sont nécessaires.

Hypertension artérielle

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que l'hypertension artérielle (HTA) cause la mort d'une personne sur huit, ce qui en fait la troisième cause de mortalité à travers le monde.

Son traitement, en sus de traiter un facteur de risque cardiovasculaire majeur, est l'intervention la plus importante pour freiner la progression de l'IRC. De plus, l'HTA essentielle est une cause d'IRC (néphroangiosclérose hypertensive) même si souvent une HTA secondaire à une atteinte rénale non diagnostiquée est difficile à exclure.

Toutes les recommandations actuelles ont défini la valeur tensionnelle cible comme devant être inférieure à 130/80 mm Hg. Pour atteindre ce but, le patient avec une IRC doit recevoir un traitement hypotenseur agressif qui se composera le plus souvent de plusieurs molécules [4, 5].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) sont les médicaments de premier choix et ont montré un effet bénéfique dans la progression de la néphropathie diabétique et non diabétique. Une augmentation modérée de la créatinine, jusqu'à 30% de la valeur de base, avec les IEC ou les ARAII est acceptable et n'est pas une raison pour arrêter ces traitements, sauf si associée à une hyperkaliémie (>5,6 mmol/L) [6] (fig. 1 ). Il ne faut pas hésiter à monter aux doses maximales tolérées. La combinaison d'un IEC et d'un diurétique est idéale pour débiter un traitement hypotenseur. En effet, l'hypertension artérielle associée à l'IRC est volume-dépendante, cette caractéristique augmentant avec le degré de l'IRC. On choisira un diurétique type thiazidique pour un GFR >30 ml/min/1,73 m² et l'on préférera un diurétique de l'anse pour un GFR <30 ml/min/1,73 m² (par ex. 10–20 mg de torasémide 2x/j).

En seconde ligne, on ajoutera un anticalcique de longue durée d'action. Afin de faciliter l'observance médicamenteuse, il faut considérer les combinaisons fixes de molécules (IEC/anticalcique ou IEC/diurétique par exemple).

En troisième ligne, on choisira un bêtabloquant, tout particulièrement si la fréquence cardiaque de repos est élevée. Une alternative peut être un alpha-2-mimétique central comme la clonidine (Catapresan®) ou la moxonidine (Physiotens®) car il existe une hyperactivité du système nerveux sympathique dans l'IRC.

Si, malgré tout, la TA reste supérieure à 130/80 mm Hg, il faut discuter soit l'ajout d'un vasodilatateur périphérique comme le minoxidil (Loniten®) soit la combinaison IEC et ARAII ou bêtabloquant et un alpha-2-mimétique central. Une hypervolémie doit toujours être suspectée dans une hypertension difficile à traiter et il faut ajuster la dose de diurétiques en fonction de la sévérité de l'IRC (on peut aller à des doses de 200 mg de torasémide [Torem®] ou de 500 mg de furosémide [Lasix®] par jour). Finalement, une hypertension difficile, résistante aux diurétiques et associée à une IRC de stade 5 doit poser l'indication à débiter la dialyse même si les autres symptômes ne sont pas encore trop importants.

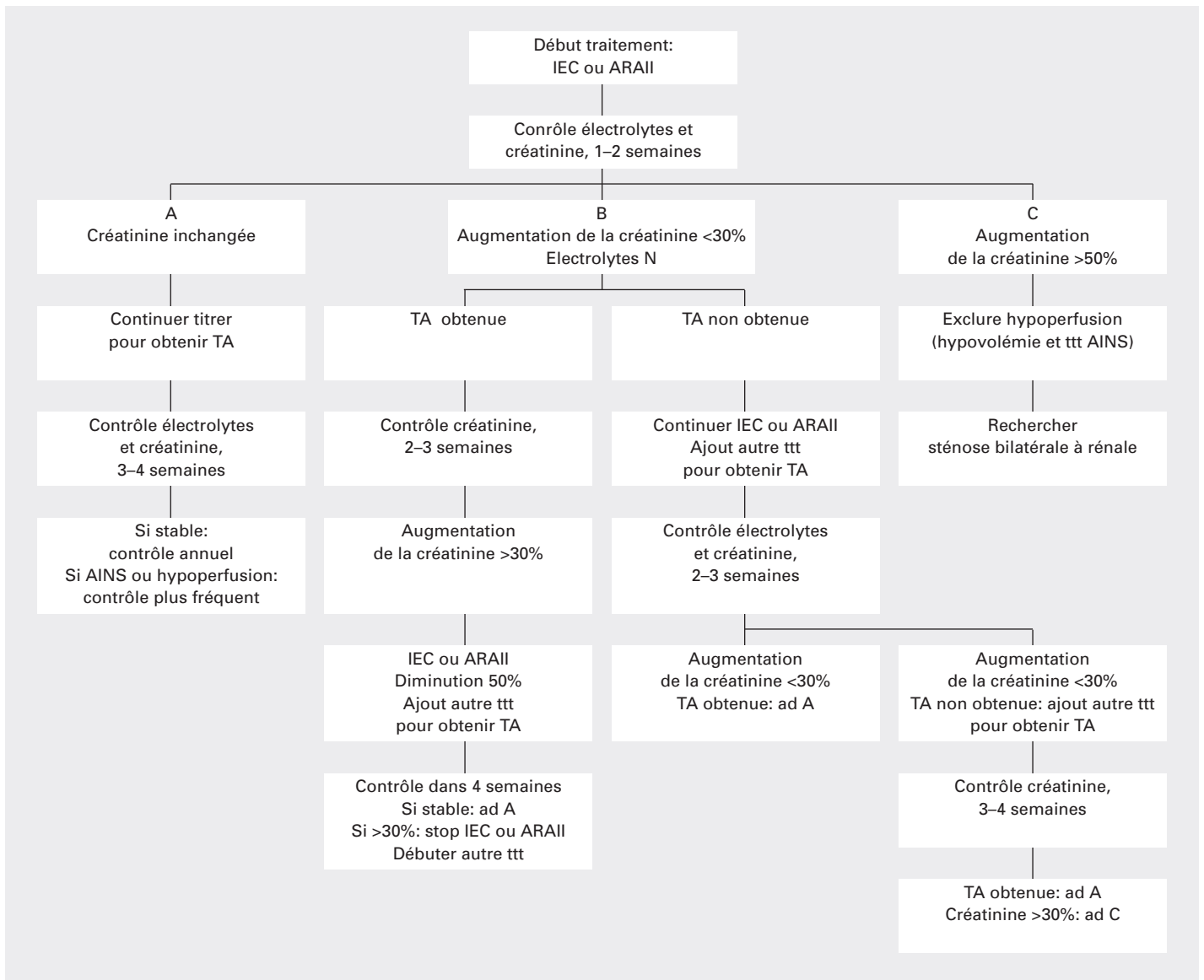



Figure 1

Approche systématique d'un patient avec IRC chez qui un traitement par IEC ou ARAII est débuté. (Adapté selon Bakris et al. [6]).
Abréviations: IEC = inhibiteur enzyme de conversion, ARAII = antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2, TA = tension artérielle, AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien, ttt = traitement.

Anémie

Tous les patients avec une anémie chronique associée à une insuffisance rénale chronique doivent être investigués dans l'optique d'un traitement. Si l'anémie n'est pas corrigée, elle peut avoir des conséquences importantes, tant sur la qualité de vie, que sur l'augmentation de complications cardiaques par hypertrophie ventriculaire gauche et fibrose.

On diagnostique une anémie devant une valeur d'hémoglobine inférieure à 115 G/L chez la femme et 135 G/L chez l'homme (<120 G/L chez l'homme >70 ans). (tab. 4 ) L'anémie de l'IRC est classiquement normochrome normocytaire hyporégénérative et d'origine multifactorielle

(baisse de la synthèse d'érythropoïétine (EPO), inhibiteurs urémiques de l'érythropoïèse, déficit en fer fonctionnel ou absolu, diminution de la demi-vie des érythrocytes en circulation et spoliation). C'est un diagnostic d'exclusion.

Si le bilan martial est anormal, c'est-à-dire: une ferritine sérique inférieure à 100 µg/ml et un coefficient de saturation en fer de la transferrine (TSAT) inférieur à 20% (à noter que le rôle du récepteur soluble à la transferrine n'est pas encore déterminé) on débutera une substitution en fer par voie intraveineuse avec comme cible une ferritine entre 200 et 500 µg/ml et un TSAT entre 30 et 40%. La voie per os est à éviter en raison d'une absorption du fer par le tractus digestif diminuée chez les patients urémiques.

Tableau 4. Approche anémie chez patient avec IRC (EBPG).

1. Anémie si Hb <115 G/L chez la femme et <135 G/L chez l'homme (<120 G/L si >70 ans)
2. Bilan initial: Hémoglobine, index corpusculaire (MCV et MCHC), nombre absolu réticulocytes, ferritine, coefficient de saturation en fer de la transferrine (fer sérique/transferrine) et protéine C-réactive
3. Bilan complémentaire (en fonction bilan initial): recherche spoliation digestive, dosage vitamine B ₁₂ et folates, dosage leucocytes avec répartition et thrombocytes, recherche hémolyse (haptoglobine, LDH, bilirubine, test de Coombs), électrophorèse et/ou immunoelectrophorèse des protéines sang et/ou urine, dosage aluminium, électrophorèse hémoglobine et myélogramme dans cas sélectionné
4. Investigations normales, ad substitution EPO s.c. et fer i.v.
5. But: ferritine entre 200 et 500 µg/L et TSAT entre 30–40%
1 ^{re} cure: venofer® 3× 100 mg i.v. la première semaine, puis hebdomadaire:
100 mg/semaine i.v. si ferritine <200 µg/L
50 mg/semaine i.v. si ferritine >200 µg/L
Stop si ferritine >600 µg/L
6. But: Hémoglobine >110 G/L
a) EPO-r-Hu (Recormon® ou Eprex® ¹); dose initiale 50–150 UI/kg/semaine, 3× par semaine s.c. dans phase de correction, puis 1× par semaine dans phase de maintien:
a) Si augmentation Hb <10 G/L après 2 semaines, augmenter les doses de 25%
b) Si augmentation Hb >20 G/L après 2 semaines, diminuer les doses de 25–50%
b) Darbépoétine alfa (Aranesp®); dose initiale 0,75 µg/kg 1× toutes les 2 semaines ou 0,45 µg/kg 1× par semaine s.c. dans la phase de correction, puis 1× par mois dans la phase de maintien:
a) Si augmentation Hb <10 G/L après 4 semaines, augmenter la dose de 25%
b) Si augmentation Hb >25 G/L après 4 semaines, diminuer la dose de 25–50%
7. Durant phase de correction: contrôle Hb toutes les 2–4 semaines et bilan martial (dosage 1 semaine après fer i.v.) tous les 1–3 mois
8. Durant phase de maintien: contrôle Hb tous les 1–2 mois et bilan martial (dosage 1 semaine après fer i.v.) tous les 1–3 mois

Quand le diagnostic d'anémie «rénale» est posé, le but est d'obtenir et de maintenir une valeur d'hémoglobine >110 G/L (hématocrite >33%). Cette valeur devra être obtenue dans les quatre mois suivant l'instauration du traitement d'érythropoïétine (EPO). Trois médicaments sont à disposition: deux EPO recombinantes humaines (le Recormon® et l'Eprex®¹) et la darbépoétine alpha (Aranesp®) (tab. 4). L'administration de l'EPO se fait préférentiellement par voie sous-cutanée. La plupart du temps, la fréquence de l'administration peut être d'une fois par semaine ou moins lors du traitement de maintien. Il y a une synergie entre le traitement d'EPO et la substitution martiale. En début de traitement, la tension artérielle doit être mesurée de façon rapprochée (risque d'aggravation de l'HTA).

Bilan phosphocalcique

Au cours de l'évolution de la maladie rénale chronique, des modifications importantes de l'homéostasie phosphocalcique se développent, pouvant conduire à des altérations osseuses comme l'ostéite fibreuse, l'ostéopathie adynamique ou l'ostéomalacie [7]. Cette dysrégulation va entraîner des complications osseuses, avec des douleurs ostéo-articulaires et des fractures, ainsi que des complications cardiovasculaires. En effet, des études

épidémiologiques ont montré qu'une élévation du produit phosphocalcique est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire [8].

La prise en charge du bilan phosphocalcique vise les objectifs suivants: le maintien d'une concentration normale en calcium (Ca) et en phosphate (PO₄), ainsi que la baisse de l'hypersécrétion de parathormone (PTH).

La phosphatémie doit être maintenue à une valeur <1,5 mmol/L, la calcémie à une valeur comprise entre 2,2 et 2,4 mmol/L et le produit phosphocalcique à une valeur <4,4 mmol²/L². Dans ce but, on commence par une restriction alimentaire en phosphate en diminuant les apports à 800 mg par jour, qui va de pair avec une restriction protéique. Si cette mesure est inefficace ou non réalisable, on prescrit un chélateur du phosphate. En première intention, on utilise le carbonate ou l'acétate de calcium à raison de 2–3× 500 mg par jour (à prendre pendant les repas). Néanmoins, il faut augmenter les doses pour avoir un effet sur la phosphatémie avec le risque d'augmenter la charge calcique et d'augmenter les calcifications artérielles (si équivalent

1 Actuellement l'indication à l'Eprex® SC a été transitoirement suspendue en raison d'érythroblastopénie secondaire au solvant. Ce problème est en train d'être résolu et ce médicament pourra bientôt être à nouveau utilisé par cette voie.

calcique >1,5 g/j). L'acétate de calcium est utilisé si un anti-acide a également été prescrit.

En cas de contrôle insuffisant de l'hyperphosphatémie par les mesures diététiques associées aux chélateurs à base calcique et en présence d'une hypercalcémie, il existe l'alternative de l'hydrochloride de Sevelamer (Renagel®). Il s'agit d'un complexant non calcique, non aluminique et non magnésien fixant les anions tels que le phosphate et les sels biliaries. Actuellement, ce traitement est de deuxième ligne uniquement en cas d'hypercalcémie associée (cf. indications d'emploi et de remboursement du «Compendium suisse des médicaments»®).

Finalement, le carbonate de lanthanum, un chélateur du phosphate, non calcique et non aluminique, est très prometteur. Il a une efficacité en tout cas similaire voire supérieure aux autres chélateurs. Il semble avoir peu d'effets secondaires même si un doute persiste quant à une accumulation osseuse et hépatique à long terme du lanthanum. Sa posologie est avantageuse (peu de comprimés). Il sera disponible en Suisse en 2006 [9]. Les chélateurs du phosphate à base d'aluminium sont efficaces, mais associés à de l'ostéomalacie, des anémies microcytaires, des arthropathies et des encéphalopathies secondaires à une intoxication à l'aluminium. Ils ne devraient plus être utilisés, hormis dans des circonstances particulières et des périodes courtes.

Le taux sérique de la PTH augmente très tôt dans l'évolution de l'IRC, dès que le GFR est réduit à 60–80 ml/min/1,73 m² [10]. L'excès de PTH ou hyperparathyroïdisme secondaire est à l'origine d'une des formes les plus fréquente d'ostéodystrophie rénale, l'ostéite fibreuse. Mais elle a également des retentissements au niveau cardiovasculaire et un effet négatif sur l'évolution de la fonction rénale. Quand le GFR est supérieur à 30 ml/min/1,73 m², le but est une normalisation de la PTH (1,2 à 6 pmol/L). En deçà, on vise un taux entre 14 et 21 pmol/L (soit deux à trois fois la limite supérieure de la norme) pour réduire le risque d'ostéopathie adynamique. On débute par un traitement de calcitriol (Rocaltrol®) per os avec une dose initiale de 3 × 0,25 µg par semaine en surveillant régulièrement la calcémie, les risques d'hypercalcémie étant non négligeables. Une forme intraveineuse du calcitriol existe qui est réservée aux patients en hémodialyse. Cette alternative est disponible depuis peu en Suisse sous la forme du paricalcitol (Zemlar®). Ce médicament, beaucoup utilisé aux Etats-Unis, semble occasionner moins d'hypercalcémie avec une meilleure efficacité sur le traitement de l'hyperPTH [11].

Les calcimimétiques (par ex. cinacalcet [Mimpara®]) diminuent le seuil d'activation des récepteurs au calcium des glandes parathyroïdes par la calcémie. Ils diminuent donc la PTH chez les patients en hémodialyse et permettent également une diminution des valeurs de calcium et

de phosphate. Les études actuelles ont démontré l'efficacité de ce traitement sur le contrôle de la PTH et ce médicament est utilisé de manière régulière chez les patients dialysés avec un hyperPTH secondaire non ralenti par les traitements à base de chélateurs et le régime (indication reconvenue par les caisses maladies). Il n'y a pas encore d'étude prospective montrant un avantage de ce traitement sur la mortalité et la morbidité osseuse et cardiovasculaire mais une méta-analyse des trois plus grandes études avec le cinacalcet rapporte un effet bénéfique sur les taux de fracture et d'événements cardiovasculaires [12].

Nutrition

La dénutrition protéino-calorique est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité au cours de l'IRC avancée. La dénutrition n'est pas limitée à un stade particulier de l'IRC. Il est maintenant bien établi que l'état nutritionnel des patients avant la dialyse affecte leur survie à long terme après la mise en route de l'épuration extra-rénale. Ainsi, une diminution de la concentration sérique d'albumine, une réduction de la masse musculaire, une concentration basse de transferrine et de cholestérol au moment de la mise en dialyse sont des marqueurs puissants d'un excès de mortalité. Les facteurs contribuant à la dénutrition sont l'anorexie liée à l'IRC, l'acidose métabolique, (hypercatabolisme musculaire), la résistance à l'insuline, l'hyperparathyroïdisme et la résistance à l'effet anabolique de l'hormone de croissance. Il faut également compter avec les comorbidités associées, en particulier le diabète.

D'un autre côté, une restriction protéidique de 0,4 à 0,6 g/kg par jour permet un ralentissement de la progression de l'IRC et retarde le début d'une suppléance rénale. Ces effets sont suggérés par plusieurs études et méta-analyses [13]. Cependant, les effets de ces restrictions protéiques ont été observés dans des collectifs d'étude avec une surveillance diététique intense non réalisable la plupart du temps dans des suivis habituels. C'est pour cela que les recommandations actuelles proposent un compromis avec un apport protéique de 0,8 g/kg par jour et un apport calorique de 30 à 35 kcal/kg par jour.

La diminution de l'apport protéidique protège vis-à-vis du développement de lésions glomérulaires, appelées glomérulosclérose. Cet effet est lié, en partie, à des modifications de la résistance artériolaire glomérulaire entraînant une réduction de la pression intra-glomérulaire et une diminution de l'hypertrophie glomérulaire. Il existe probablement des effets non hémodynamiques, par régulation de la libération de certaines cytokines (TGF-β et PDGF) et de gènes régulant la synthèse de la matrice extracellulaire glomérulaire dont l'excès contribue aux lésions sclérotiques.

Pour que vos patients puissent mettre en application ces recommandations, il faut souvent qu'ils s'adressent à une consultation diététique. Cette dernière est d'ailleurs remboursée à raison de deux consultations par année pour les patients présentant une IRC. Ils peuvent également avoir recours à internet, en utilisant ce site éducatif: www.soc-nephrologie.org/epublic/dietetique/index.htm.

Traitement hypolipémiant et traitement cardioprotecteur

La maladie cardiovasculaire (MCV) mérite une considération particulière comme complication de l'IRC. En effet, la survenue d'événements cardiovasculaires est plus fréquente que l'évolution en IRT chez les patients présentant une maladie rénale chronique. La maladie rénale chronique est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Enfin la MCV associée à l'insuffisance rénale chronique est traitable et peut potentiellement être prévenue. Les patients avec une IRC sont classés dans le groupe «haut risque» pour une MCV et doivent être pris en charge comme telles.

Les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être identifiés et traités; tabagisme, hyperglycémie, dyslipidémie et hypertension. Les patients avec un diabète sucré bénéficient d'un traitement visant une hémoglobine glyquée de <7% [14]. La consommation de tabac doit être arrêtée. La tension artérielle est traitée agressivement (cf. paragraphe à ce sujet). Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée chez les patients avec une IRC qui évalue l'effet d'un traitement hypolipémiant sur l'évolution de la néphropathie. Des études expérimentales et des études épidémiologiques, ainsi que des analyses de petits sous-groupes inclus dans les essais de la population générale ont suggéré le bénéfice des statines en termes de protection cardiovasculaire chez les patients ayant une IRC. Ces données viennent d'être confirmées partiellement par les résultats de l'étude ALERT [15] chez les transplantés rénaux. D'autres études d'intervention avec des statines sont en cours chez les patients ayant une IRC (AURORA [rosuvastatine] et SHARP [simvastatine/ézétimibe]). Parmi celles-ci, l'étude 4D semble ne pas démontrer d'avantages des statines pour les patients en hémodialyse [16].

Les objectifs d'un traitement hypolipémiant visent à obtenir un LDL cholestérol inférieur à 2,6 mmol/L et des triglycérides inférieurs à 2 mmol/L. Pour cela, on débute avec des conseils

diététiques et si l'effet est insuffisant, on débute un traitement avec une statine. Un effet bénéfique de l'aspirine® en prévention primaire n'est pas démontré, mais ce traitement doit être administré en prévention secondaire. Finalement, une action sur d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hyperhomocystéinémie ou le stress oxydatif, très fréquents dans cette population, n'a pas encore démontré son efficacité.

Acidose métabolique

Le taux de bicarbonate doit être maintenu au-dessus de 22 mmol/L. En effet, l'acidose métabolique chronique a des effets néfastes sur le plan osseux en stimulant l'activité ostéoclastique et en causant une dissolution directe physico-chimique du calcium. De plus, l'acidose augmente le catabolisme du muscle squelettique, aboutissant à une fonte musculaire et à une faiblesse musculaire. Elle a un effet anorexigène, aggravant l'état nutritionnel et est probablement responsable en soi de la progression de l'IRC.

L'utilisation de carbonate ou acétate de calcium comme chélateurs du phosphore fournit du bicarbonate. En cas de correction insuffisante, un traitement de bicarbonate de sodium (Néphrotrans®) per os, 3 × 500 mg par jour, peut être envisagé (jusqu'à 4 g/j) mais avec une surveillance de la tension artérielle et de la prise pondérale en raison de la charge sodée.

Conclusion

En optimisant la prise en charge d'un patient avec une maladie rénale chronique (tab. 5 ↻), on offre une chance aux patients de retarder le début d'un traitement de substitution rénale. Pour les patients qui auront néanmoins besoin de ce traitement, la mise en pratique de ces recommandations va aboutir à un début de dialyse dans les meilleures conditions possibles sur le plan physique, moral et social [17].

Ce début «idéal» est possible chez un patient bien nourri; avec une tension artérielle inférieure à 130/80 mm Hg; une hémoglobine à 110 G/L ou plus; un taux sérique normal de calcium, de phosphore, d'albumine et de bicarbonate; une PTH entre 14 et 21 pmol/L; un abord vasculaire établi ou un cathéter de dialyse péritonéale en place; une attitude déjà déterminée vis-à-vis de la transplantation et une prise en charge optimale de ses comorbidités. Un patient qui remplit tous ces critères aura une meilleure survie à long terme.

Tableau 5. Recommandation pour prise en charge patient avec maladie rénale chronique en dix points (adapté selon Wauters et al. [17]).

1. Contrôle de la tension artérielle	Tension artérielle <130/80 mm Hg
2. Traitement par IEC ou ARAll	Indépendamment de l'étiologie de l'IRC (cf. tab. 4 pour mise en place du traitement)
3. Restriction protéique	Restriction protéique à 0,8 g/kg/j Prise calorique autour de 30–35 kcal/kg/j (Commentaire: pour réaliser ces buts, une consultation diététique est généralement nécessaire. Si le patient est mal nourri, il faut augmenter la prise protéique et calorique. En cas de doute, on peut s'aider en dosant l'albumine.)
4. Bicarbonates	Maintenir >22 mmol/L
5. Anémie	Fer i.v. pour obtenir ferritine entre 200–500 mg/L et TSAT entre 30–40% EPO pour Hb >110 G/L
6. Calcium et phosphate	Chélateur du phosphate si phosphate >1,5 mmol/L GFR >30 ml/min: calcitriol si PTH >norme et phosphate <1,5 mmol/L GFR <30 ml/min: calcitriol si PTH >2,5–3× la norme et phosphate <1,5 mmol/L Conseils diététiques (Commentaire: suivi régulier valeurs sériques calcium, phosphate, produit phosphocalcique et PTH)
7. Dyslipidémie	Pour les patients avec: LDL >2,6 mmol/L HDL <1 mmol/L TG >2 mmol/L: Conseils diététiques Augmentation exercice physique Si nécessaire traitement par statine
8. Veines	Essayer de préserver les veines céphaliques pour confection d'une fistule artérioveineuse
9. Infection	Dépistage hépatites Vaccination hépatite B Vaccination grippe et pneumocoque selon calendrier habituel
10. Consultations	Psychologique, sociale, familiale, anti-tabac ... Néphrologique avec planification pour substitution rénale et discussion possibilité transplantation rénale

Références

- Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen J-B, Kossovsky M, Feldman H, et al. Variability in quality of care among dialysis units in Western Switzerland. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1854–63.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–47.
- Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:490–6.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
- Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779–86.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685–93.
- Trombetti A, Stoermann-Chopard C, Ferrari S, Saudan P, Chevalley T, Binet I, et al. Prävention von Knochenkomplikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (1. Teil). *Schweiz Med Forum* 2003;3:260–6.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–17.
- Finn WF, Joy MS, LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Cur Med Res Opin* 2005;21:657–64.
- Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:496–502.
- Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427–32.
- Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68: 1793–800.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–84.

Correspondance:

Prof. Pierre-Yves Martin
Département de Médecine Interne
Service de Néphrologie
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14
pierre-yves.martin@hcuge.ch

- 14 Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–9.
- 15 Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004;66:1549–55.
- 16 Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
- 17 Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):19–28.