
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**

Tous droits de reproduction, même partielle
par quelque procédé que ce soit sont réservés pour tous pays.

ISBN : 2-85952-676-5 ISSN : 1244-5622

© 1997, Haut Comité de la santé publique - 8 avenue de Ségur - 75350 Paris 07 SP

S O M M A I R E

Avis du Haut Comité de la santé publique	7
Annexes	
Synthèse du rapport Inserm d'expertise collective sur l'insuffisance rénale chronique	15
Saisine ministérielle	25
Composition du groupe de travail	27

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, néphronoptise,...). 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 colorimé-

triques. 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

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 affir-

mer 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 » 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.

L I S T E D E S A N N E X E S

- Annexe I** Synthèse du rapport Inserm d'expertise collective sur l'insuffisance rénale chronique
- Annexe II** Saisine ministérielle
- Annexe III** Composition du groupe de travail

Annexe I Synthèse du rapport Inserm d'expertise collective établi à la demande du Haut Comité de la santé publique

Insuffisance rénale chronique : étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention

Quoique ne concernant qu'un nombre limité de patients, et n'étant pas de ce fait classée dans les grandes pathologies, l'insuffisance rénale chronique, dont le budget représente 2% de celui de la dépense nationale en santé, a un impact économique croissant du fait de l'augmentation continue du nombre de patients nécessitant un traitement de suppléance, la progression de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée étant estimée à 4% en 1992.

L'ensemble des travaux examinés au cours de l'expertise collective Inserm a fait l'objet d'une synthèse des connaissances 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 résultats de cette synthèse sont présentés par pathologie afin de tenir compte des différences importantes concernant ces différents aspects selon le type de maladie rénale.

Données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique

L'étude critique des données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique a porté sur l'intérêt et la qualité des systèmes de recueil d'information disponibles ainsi que sur les variations temporo-spatiales de cette pathologie et des principales causes.

En France, aucun des systèmes d'enregistrement systématique existant (statistiques de mortalité, des caisses d'assurance maladie, programme de médicalisation des systèmes d'information) n'est en mesure de fournir une évaluation fiable de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique. À 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 ces 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 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 accès de plus en plus large aux traitements de suppléance, d'un accroissement du nombre de nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale essentiellement liée au vieillissement de la population 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 actuelle du nombre de nouveaux patients traités. Parmi les pathologies à l'origine d'une insuffisance rénale terminale chez l'adulte, les néphropathies glomérulaires, tubulo-interstitielles et la polykystose rénale qui représentent actuellement respectivement 20%, 10% et 7% de ces cas en France ne paraissent pas en augmentation tandis que les néphropathies vasculaires et diabétiques, qui en représentent 19% et 14%, 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, sauf parmi les plus jeunes enfants, pour lesquels les progrès techniques ont permis d'accroître de façon considérable l'accès aux traitements de suppléance.

Néphropathies glomérulaires non diabétiques

En France, les néphropathies glomérulaires non diabétiques sont responsables de 20% des cas d'insuffisance rénale terminale et représentent ainsi la première cause d'insuffisance rénale terminale avant les néphropathies vasculaires (19%) et la néphropathie diabétique (14%). Quatre néphropathies glomérulaires sont à l'origine de 80% des cas d'insuffisance rénale terminale : c'est sur elles que doivent porter les efforts de recherche, de dépistage, de traitement et de prévention. Ce sont la maladie de Berger (40% des cas d'insuffisance rénale terminale causés par une néphropathie glomérulaire non diabétique), les hyalinoses segmentaires et focales (18%), les glomérulonéphrites prolifératives avec croissants (12%) et les glomérulonéphrites extramembraneuses (9%).

Des progrès importants ont été accomplis ces dernières années pour 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 extramembraneuses 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 validés dans de plus grandes études, et à être confrontés à d'autres facteurs (polymorphisme de l'inhibiteur de type I des activateurs du plasminogène, facteurs de transcription impliqués dans la régulation qualitative et quantitative de l'expression des colla-

gènes,...). 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 ne sont véritablement efficaces qu'au stade initial des néphropathies (glomérulaires).

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, lors des bilans de santé et des visites régulières de la médecine du travail et 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,...).

Des progrès spectaculaires ont été accomplis dans le traitement de certaines néphropathies glomérulaires, pourvu que ces traitements soient 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 d'autre origine. Faute d'essais multicentriques bien conduits, de nombreuses incertitudes persistent quant à l'efficacité de certains traitements ou à leur moment de mise en œuvre. Par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des médicaments qui diminuent le débit de protéinurie, facteur de progression lésionnelle, et qui ont, vraisemblablement, des effets anti-fibrogènes. Ils préviennent la progression de l'insuffisance rénale constituée (en dehors de la polykystose rénale), mais on ne sait pas s'ils sont efficaces dans les néphropathies glomérulaires avant le stade d'insuffisance rénale. Une autre question non résolue concerne le traitement de la cohorte de malades ayant une forme de glomérulonéphrite extramembraneuse à haut risque de mort rénale.

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, médicaments,...). Il est tout à fait essentiel de mieux cerner les prédateurs de mauvais pronostic pour chaque type de néphropathie glomérulaire afin de sélectionner les malades chez lesquels il serait souhaitable 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 de la prise en charge et du traitement de l'hypertension artérielle, bien que cette notion soit débattue par certains épidémiologistes, en parti-

culier aux États-Unis. Le problème majeur pour la prévention de l'insuffisance rénale dans ce cadre est donc probablement d'améliorer encore 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 (dosage de la créatinine plasmatique, 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 semble prévenir 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 une hypertension artérielle en particulier en présence d'une insuffisance rénale. La question de savoir si certaines stratégies thérapeutiques, en particulier l'inhibition du 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 dans ce cadre, en particulier 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.

Néphropathies vasculaires

Dans une population dont la fraction âgée est en expansion, tout porte à penser que la prévalence 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, génétiques, par rapport au mécanisme d'ensemble 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 souvent associée à des lésions intrarénales situées en aval et de nature multiple. Elle peut apparaître sous diverses formes, par exemple, sous l'aspect d'une hypertension artérielle tardive ou comme complication d'une hypertension artérielle ancienne. Le critère décisif pour rechercher et identifier l'origine vasculaire éventuelle d'une insuffisance rénale est de nature clinique. La rentabilité diagnostique d'un examen non invasif comme l'échodoppler des artères rénales dépendra d'abord de la probabilité *a priori* de l'existence d'une maladie rénovas-

culaire (donc de la pré-sélection clinique), 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 fonction, dans le cadre de la néphropathie ischémique. Le bénéfice des techniques de revascularisation rénale n'a pas été établi formellement par un essai contrôlé. Les facteurs prédictifs de succès/échec, permettant de définir des sous-populations susceptibles de bénéficier de la revascularisation, ne sont pas clairement identifiés. Il n'est pas justifié de généraliser la pratique de la revascularisation à visée de protection rénale, et par conséquent pas non plus, la multiplication des explorations vasculaires rénales. Il est par contre impératif de promouvoir un programme de recherche clinique sur les moyens de diagnostic et de pronostic, ainsi que sur les choix de techniques 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 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 vieillissement rénal s'accompagne d'une baisse de la filtration glomérulaire qui ne s'exprime pas 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, tenant compte de l'âge et du sexe, permettant une estimation de la fonction rénale d'utilité clinique. 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 vasculaires (maladies athéromateuses), mais aussi métabolique (diabète sucré), urologique (obstruction et/ou infection), toxique (notamment médicamenteuse).

Diabète et insuffisance rénale

L'atteinte rénale chez les diabétiques est multifactorielle et rejoint les questions posées à ce sujet à propos des néphropathies vasculaires.

Pour les **diabétiques insulindépendants du 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 déjà débutante. Les marqueurs tubulaires (β 2-microglobuline et β -N-acétylglucosaminidase urinaire 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 radio-marquées peuvent être utilisées. L'hyperfiltration est partiellement corrigée par la normalisation de l'hyperglycémie.

La micro et la macroalbuminurie ont également 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 macro-albuminurie soient en rapport avec le taux de l'hémoglobine glycosylée, d'autres facteurs sont à rechercher pour expliquer la différence d'incidence entre ces deux types de complications. Les marqueurs génétiques, en particulier le polymorphisme d'insertion/délétion de l'enzyme de conversion, sont actuellement l'objet de recherches.

Les anomalies hémodynamiques glomérulaires liées à l'hyperglycémie ne sont sans doute qu'une composante minoritaire dans le déterminisme de l'atteinte rénale des **diabétiques de type II**. 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 facteur de risque cardiovasculaire, au même titre que l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Il n'est pas rare que les diabétiques de type II et en insuffisance rénale aient une rétinopathie diabétique sévère qui 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 mais celle-ci n'est cependant pas spécifique au diabète.

Néphropathies héréditaires

Les différents registres de l'insuffisance rénale terminale traitée montrent qu'environ 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 déterminée en France et dans d'autres pays est de 1 sujet pour 1 000, est une maladie héréditaire fréquente. Les autres néphropathies sont plus rares et leurs fréquences respectives ne sont pas toujours connues avec précision ; peu d'études épidémiologiques les concernant ont été réalisées en France. Quant à l'incidence des néphropathies héréditaires, elle paraît constante dans les différents pays.

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, celle-ci pourrait être retardée par un dépistage précoce et une prise en charge en service spécialisé comportant des applications communes (traitement de l'hypertension artérielle, etc.) et spécifiques à chaque néphropathie. Ceci est particulièrement vrai chez l'enfant pour 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 sans doute variables d'une néphropathie à l'autre. Comme cela a été montré pour d'autres maladies héréditaires, il faut faire intervenir à la fois le type de la mutation, des gènes modificateurs et des facteurs d'environnement (régime alimentaire, traitements médicamenteux).

Au cas où un traitement efficace serait trouvé dans telle ou telle néphropathie, la prévention comportera un dépistage génétique pré-symptomatique. De même, comme l'a écrit le Comité 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 secondaire des néphropathies héréditaires. 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.

Compte tenu des considérables difficultés rencontrées dans les différentes maladies héréditaires, les perspectives de traitement par thérapie génique sont lointaines. De plus, si ces stratégies sont applicables sur le plan théorique aux maladies récessives, elles ne le sont pas aux maladies dominantes. C'est la recherche de thérapeutiques alternatives qui paraît s'imposer.

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 serait 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 néphro-

pathie 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.

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 deuxième d'ordre pharmacologique.

L'**approche diététique** consiste avant tout en une restriction des apports protidiques. À la suite de plusieurs études à vaste échelle, un large 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. Il faut cependant encore définir les indications de l'approche diététique de façon plus précise en fonction des différents types de néphropathie 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. Là encore, des études spécifiquement vouées aux différents types de néphropathie s'imposent pour mieux adapter les efforts de prévention à chaque malade. Les possibilités d'intervention sur d'autres catégories de médicaments (comme par exemple, les antagonistes des canaux calciques, ou les hypolipémiants) restent un champ largement ouvert à la recherche.

Annexe II Ministère de la santé publique
et de l'assurance maladie

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Paris, le 18 octobre 1996

Le ministre

Monsieur le Vice Président,

Le nombre d'insuffisants rénaux chroniques au stade terminal ne cesse d'augmenter dans les pays développés.

Les différents recensements réalisés, montrent que pour 30% d'entre eux, aucun diagnostic étiologique n'est possible en raison du stade trop tardif auquel ces malades consultent les néphrologues.

Il semble que le dépistage comme la prise en charge au stade précoce de ces patients soient actuellement insuffisants.

Je souhaite que le Haut Comité de Santé Publique mène une réflexion et propose des actions de santé publique dans le domaine de la prévention de l'insuffisance rénale et de son diagnostic précoce.

Je vous serais reconnaissante de me remettre l'avis et le rapport du Haut Comité de Santé Publique avant la fin de l'année 1996.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Vice-Président, l'expression de ma considération distinguée.

Élisabeth Hubert

Monsieur le Vice-Président
Haut Comité de Santé Publique
2, rue Auguste-Comte
92170 Vanves

Annexe III Composition du groupe de travail

Président : Pr Roland Sambuc, membre du HCSP
Pierre Ducimetière, vice-président du HCSP
Dr Gilles Errieau, membre du HCSP
Pr Guy Nicolas, rapporteur général du HCSP

Le groupe de travail remercie pour leur concours :

Jean-Pierre Giordanella, coordinateur des centres d'examens de santé
de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés,

et le Pr Yvon Berland, professeur de néphrologie à la faculté de médecine de Marseille.

Achévé d'imprimer
sur les presses de Calligraphy Print, Rennes
Mise en page : Buroscope, Rennes
Dépôt légal : 2^e trimestre 1997