
Synthèse

Bien que l'insuffisance rénale chronique ne concerne qu'un nombre limité de patients, les traitements de suppléance de cette pathologie au stade terminal (dialyse et greffe) ont un impact économique croissant du fait de l'augmentation continue du nombre de patients. La progression de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée a été estimée à 4,2 % par an en 1992. Son budget représente actuellement 2 % de celui de la dépense nationale en Santé.

L'examen des travaux effectués dans ce domaine au cours de l'expertise collective INSERM a permis de faire une synthèse des connaissances actuelles concernant la fréquence, les moyens de diagnostic précoce, la prévention et les traitements des principales maladies rénales à l'origine d'une insuffisance rénale chronique. Après une analyse générale des données épidémiologiques disponibles sur l'insuffisance rénale chronique, les éléments de cette synthèse sont présentés par pathologie afin de prendre en compte les spécificités propres à chacun des types de maladies rénales.

Données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique

L'analyse critique des données épidémiologiques sur l'insuffisance rénale chronique concernait, d'une part, l'intérêt et la qualité des systèmes de recueil d'information disponibles et, d'autre part, les estimations des variations temporelles et géographiques de cette pathologie et de ses principales causes.

En France, aucun des systèmes d'enregistrement systématique existant actuellement (statistiques de mortalité, caisses d'assurance maladie, programme de médicalisation des systèmes d'information) n'est en mesure de fournir une évaluation de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique. A l'échelon international, l'essentiel des données épidémiologiques disponibles concerne les patients qui ont atteint le stade terminal de cette affection et provient de registres des malades dialysés ou transplantés. Les centres français participent au registre de l'European Dialysis and Transplant Association qui, en dépit de ses défauts (manque d'exhaustivité et de validation dans le recueil de données), est le seul à fournir des données longitudinales depuis 1965.

Comme dans la plupart des autres pays industrialisés le nombre de patients en insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement de suppléance

ne cesse d'augmenter en France, passant de 206 par million d'habitants (pmh) en 1982 à 409 pmh en 1992. Cette progression est la conséquence d'un accroissement du nombre de nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale essentiellement lié au vieillissement de la population, d'un accès de plus en plus large aux traitements de suppléance, ainsi qu'à l'allongement de la survie des patients traités. Les données épidémiologiques au-delà de 1992 manquent cependant de fiabilité pour évaluer de façon précise l'évolution récente du nombre de nouveaux patients traités. Parmi les pathologies en cause chez l'adulte, les néphropathies glomérulaires, les néphropathies tubulo-interstitielles et la polykystose rénale dominante autosomique, qui représentent actuellement, respectivement, 20 %, 10 % et 7 % des cas d'insuffisance rénale terminale en France, ne paraissent pas en augmentation tandis que les néphropathies vasculaires et diabétiques, représentant respectivement 19 % et 14 % de ces cas, semblent en constante progression.

Chez l'enfant de moins de 15 ans, le nombre de nouveaux patients traités a augmenté jusqu'en 1988 pour atteindre un taux de 9,3 pmh, puis a diminué. Cependant le nombre des très jeunes enfants, pour lesquels les progrès techniques ont permis d'accroître de façon considérable l'accès aux traitements de suppléance, est en augmentation.

Néphropathies glomérulaires non diabétiques

En France, les néphropathies glomérulaires non diabétiques sont responsables de 20 % des nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale et représentent l'une des principales causes d'insuffisance rénale terminale avec les néphropathies vasculaires et la néphropathie diabétique. Quatre néphropathies glomérulaires sont à l'origine de 80 % de ces cas. C'est sur elles que doivent porter les efforts de recherche, de dépistage, de traitement et de prévention. Ce sont la glomérulonéphrite à IgA ou maladie de Berger (40 % des cas d'insuffisance rénale terminale secondaires à une néphropathie glomérulaire non diabétique), les hyalinoses segmentaires et focales (18 %), les glomérulonéphrites prolifératives avec croissants (12 %) et les glomérulonéphrites extra-membraneuses (9 %).

Des progrès importants ont été accomplis ces dernières années dans la compréhension des mécanismes conduisant à l'apparition de lésions de hyalinose et à la formation de croissants, mais la physiopathologie de la maladie de Berger et des glomérulonéphrites extra-membraneuses reste incomprise. Des facteurs génétiques potentiels de progression ont été identifiés, notamment le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, mais ils demandent à être confirmés dans de grandes études. Les efforts de recherche doivent porter sur l'analyse des mécanismes mis en jeu à la phase précoce des néphropathies glomérulaires et sur les

facteurs, génétiques ou non, favorisant le développement de la fibrose rénale, car les interventions thérapeutiques sont plus particulièrement efficaces au stade initial.

Sachant qu'une maladie glomérulaire est pratiquement toujours responsable d'une protéinurie et /ou d'une hématurie, une étude des urines à l'aide de bandelettes réactives devrait être systématique au cours des visites périodiques de médecine scolaire et de médecine du travail et au cours des bilans de santé. Cet examen devrait être aussi systématiquement effectué quand il existe des signes d'une maladie pouvant comporter une atteinte glomérulaire (hypertension artérielle, obésité, vascularite, lupus érythémateux disséminé, infection par le VIH ou par le virus de l'hépatite C).

Des progrès spectaculaires ont été accomplis dans le traitement de certaines néphropathies glomérulaires mais ces traitements ne sont efficaces que s'ils ont été mis en route précocement. Par exemple, l'efficacité des traitements corticoïdes et /ou immunosuppresseurs a été démontrée dans les néphropathies lupiques, celles de la granulomatose de Wegener et dans la majorité des glomérulonéphrites prolifératives avec croissants. Faute d'essais multicentriques bien conduits, de nombreuses incertitudes persistent quant à l'efficacité de ces traitements et du meilleur moment de leur mise en œuvre dans les hyalinoses segmentaires et focales. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, outre leur effet antihypertenseur, sont des médicaments qui diminuent le débit de la protéinurie, facteur de progression lésionnelle, et qui ont vraisemblablement un effet anti-fibrogène. Ils semblent capables de prévenir la progression de l'insuffisance rénale éta-

progrès dans la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle. Cette notion est cependant débattue par certains épidémiologistes, en particulier aux États-Unis. La prévention de l'insuffisance rénale dans ce cadre requiert d'améliorer encore en pratique le dépistage, la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle dans la population.

L'hypertension artérielle est un signe d'appel pour la recherche d'une anomalie rénale par le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la protéinurie. Il faut l'enseigner et le rappeler.

Au cours de l'insuffisance rénale, toutes causes confondues, un bon contrôle de la pression artérielle prévient la poursuite de la dégradation de la fonction rénale. Il s'agit là d'une notion très importante qui renforce la nécessité de dépister une atteinte rénale au cours de toute hypertension artérielle, et celle de traiter l'hypertension artérielle, en particulier en présence d'une insuffisance rénale.

La question de savoir si certaines stratégies thérapeutiques à visée antihypertensive, en particulier l'inhibition du système rénine-angiotensine, ont en plus un effet spécifique de protection cardiovasculaire ou rénale chez l'homme comme chez l'animal d'expérience, est importante. Elle déborde le problème du traitement de l'hypertension artérielle essentielle puisqu'elle peut permettre la mise au point de stratégies de prévention de la dégradation de la fonction rénale, à tous niveaux de pression artérielle, au cours de diverses maladies rénales, en particulier glomérulaires. Et c'est dans ce cadre (en particulier celui de la néphropathie diabétique) que les effets bénéfiques rénaux des inhibiteurs du système rénine-angiotensine pourront être reconnus, plutôt qu'au cours de l'hypertension artérielle essentielle où la nécessité du traitement antihypertenseur est démontrée, et où la faible incidence des complications rénales sous traitement rend probablement illusoire des études de thérapeutique comparée.

Néphropathies vasculaires

Dans une population dont la fraction âgée augmente, tout porte à penser que l'incidence de l'insuffisance rénale chronique par maladies vasculaires rénales va continuer de croître dans les années à venir, sans qu'il soit possible actuellement de quantifier et de hiérarchiser les rôles respectifs des facteurs hémodynamiques, métaboliques ou génétiques, dans l'ensemble des mécanismes du vieillissement.

Les néphropathies ischémiques, liées principalement à l'atteinte tronculaire des artères rénales, sont essentiellement d'origine athéromateuse. La maladie rénovasculaire athéromateuse est évolutive et elle est aussi souvent associée à des lésions intrarénales situées en aval. Son expression clini-

que est variée (hypertension artérielle rebelle, insuffisance rénale évolutive, œdème pulmonaire en flash, ...). La rentabilité diagnostique d'un examen non invasif comme l'échographie-Doppler des artères rénales dépendra d'abord de la probabilité a priori de l'existence d'une maladie rénovasculaire (donc de la présélection clinique), et de l'expérience de l'examineur, ensuite. Une attitude intuitive et logique, et un ensemble d'arguments indirects, plaident en faveur de la revascularisation rénale pour rétablir une fonction rénale compromise ou prévenir la dégradation ultérieure de la fonction rénale dans le cadre de la néphropathie ischémique (avec atteinte tronculaire des artères rénales). Cependant, le bénéfice des techniques de revascularisation rénale pour la prévention de la poursuite de la dégradation de la fonction rénale n'a pas été établi formellement par des essais contrôlés. Les indicateurs prédictifs de succès/échec, permettant de définir des sous-populations susceptibles de bénéficier de la revascularisation, ne sont pas clairement identifiés. Il n'est donc pas justifié de généraliser la pratique de la revascularisation à visée de protection rénale et, par conséquent, il n'est pas totalement justifié que se multiplient des explorations vasculaires rénales. Il est, en revanche, impératif de promouvoir un programme de recherche clinique sur les moyens de diagnostic et de pronostic ainsi que sur les choix des thérapeutiques à appliquer à la néphropathie ischémique.

Les embolies de cholestérol forment une pathologie essentiellement iatrogène, de prévalence croissante du fait de la multiplication des interventions médicales et chirurgicales dans le domaine cardiovasculaire. Aucun traitement ne s'est montré efficace. Aucune mesure préventive simple n'est actuellement identifiable lorsque des traitements invasifs (cathétérisme artériel avec ou sans intervention endoluminale) ou non invasifs (traitement modifiant la coagulation ou l'équilibre de la plaque athéromateuse) sont mis en route sur la base de considérations extrarénales.

Le cadre de la néphroangiosclérose doit être réexploré et réinterprété; ses relations avec l'hypertension artérielle essentielle comme avec des déterminants intrarénaux est en effet mal comprise.

Le vieillissement rénal s'accompagne d'une baisse de la filtration glomérulaire qui ne s'exprime pas obligatoirement par une augmentation de la créatininémie du fait de la réduction concomitante de la masse musculaire. Il est donc nécessaire d'utiliser des formules de correction qui, tenant compte de l'âge et du sexe, permettent une estimation fiable de la fonction rénale. Le risque de méconnaissance de l'insuffisance rénale chronique chez le sujet âgé est encore aggravé par l'aspect souvent trompeur de la présentation clinique (défaillance viscérale extrarénale, par décompensation d'une pathologie préexistante par exemple). La prévention doit tenir compte du caractère multifactoriel de l'insuffisance rénale du sujet âgé et prendre en considération les composantes vasculaire (maladie athéromateuse), mais aussi métabolique (diabète sucré), urologique (obstruction et/ou infection), et toxique (notamment médicamenteuse).

Diabète et insuffisance rénale

Pour les diabétiques insulino-dépendants, de type I (150 000 personnes en France), les stratégies actuelles de dépistage précoce et de traitement ont, pour l'essentiel, été établies. Il s'agit de veiller à leur application, en particulier à l'intensification de l'insulinothérapie et à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

C'est dans le diabète de type I que les marqueurs précoces de dysfonctionnement rénal ont établi leur intérêt pronostique le plus tôt. Le plus important est la microalbuminurie qui indique une néphropathie débutante. Les marqueurs tubulaires (β 2-microglobuline et β -N-acétylglucosaminidase en particulier) ont été testés et n'ont pas de valeur pronostique. L'hyperfiltration glomérulaire a, chez les sujets jeunes, une valeur pronostique quant à l'évolution vers la néphropathie diabétique. Pour la dépister, plusieurs techniques basées sur la clairance de substances radiomarquées peuvent être utilisées. L'hyperfiltration est partiellement corrigée par la normalisation de l'hyperglycémie. Les marqueurs génétiques sont actuellement l'objet de recherches; l'importance du polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la survenue des complications rénales a été récemment démontrée.

La microalbuminurie et la macroalbuminurie ont un rôle prédictif aggravant pour la rétinopathie. En sens inverse, il est bien connu que ce sont les patients qui présentent une rétinopathie diabétique proliférante qui sont principalement à risque de développer une néphropathie, mais l'examen du fond de l'œil ne permet ni de prévoir sa gravité, ni de savoir quels patients seront épargnés. Bien que l'incidence et la progression de la rétinopathie et de la macroalbuminurie soient liées au taux de l'hémoglobine glycosylée, d'autres facteurs sont à rechercher pour expliquer la différence d'incidence entre ces deux types de complications.

La physiopathologie de l'atteinte rénale est plurifactorielle dans le diabète non insulino-dépendant, de type II. Les anomalies hémodynamiques glomérulaires liées à l'hyperglycémie ne sont sans doute qu'une composante mineure dans le déterminisme de l'atteinte rénale. Des arguments expérimentaux font penser que d'autres facteurs tels que l'obésité, l'hypercholestérolémie ou d'autres dyslipidémies, les anomalies de l'hémostase et l'hypertension artérielle interviennent dans la constitution de lésions rénales, créant une hypertension intraglomérulaire et conduisant à une glomérulosclérose. Ces différents facteurs composent le syndrome d'insulino-résistance. Le diabète non insulino-dépendant constitue un élément de ce syndrome et certains épidémiologistes suggèrent la microalbuminurie comme élément supplémentaire dans sa description. Il est à noter que la microalbuminurie est un marqueur de risque cardiovasculaire, au même titre que l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il n'est pas rare que les

diabétiques de type II en insuffisance rénale présentent une rétinopathie dont la sévérité pose des problèmes analogues à ceux des diabétiques de type I.

Dans le diabète de type I et dans le diabète de type II, la mesure de la pression artérielle par holter tensionnel (24 heures) montre que c'est surtout l'absence de baisse nocturne de la tension artérielle qui est associée à l'atteinte glomérulaire; cette anomalie du profil tensionnel n'est cependant pas spécifique du diabète.

Néphropathies héréditaires

Les différents registres de l'insuffisance rénale terminale traitée montrent que près de 10 % des patients ont une néphropathie héréditaire. La plupart des patients arrivent en insuffisance rénale à l'âge adulte; mais certaines néphropathies conduisent à l'insuffisance rénale dans l'enfance, ce qui implique la mise sur programme de dialyse/transplantation très précocement, autour de l'âge de 10 ans.

La polykystose rénale dominante autosomique, dont la prévalence des sujets hétérozygotes est de 90 pour 100 000 personnes en France, est une maladie héréditaire fréquente. Les autres néphropathies sont plus rares et leurs fréquences respectives ne sont pas toujours connues avec précision.

D'une manière paradoxale, alors que des progrès considérables en génétique moléculaire ont permis ces dernières années d'identifier les gènes impliqués, ces néphropathies ne sont souvent reconnues et prises en charge qu'avec retard. Bien qu'il n'y ait aucun traitement spécifique permettant d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale, une prise en charge précoce en service spécialisé comportant des applications communes (traitement de l'hypertension artérielle, par exemple) et particulières à chaque néphropathie s'imposent. Ceci est particulièrement vrai chez l'enfant chez qui la prise en charge précoce permet de prévenir ou de limiter les handicaps liés à ces néphropathies. En outre, le diagnostic de maladie héréditaire n'étant pas toujours fait, les patients ne sont pas informés du risque de transmettre la maladie à leur descendance.

Les travaux physiopathologiques visant à comprendre les mécanismes de destruction des reins concernent plus volontiers la polykystose rénale dominante autosomique (il n'y a cependant aucun travail de recherche sur ce sujet en France). Ces mécanismes ne sont encore élucidés, ni dans la polykystose rénale, ni dans les autres néphropathies. Quant aux mécanismes déterminant la gravité des manifestations cliniques, c'est-à-dire les relations génotype/phénotype, ils sont complexes et variables d'une néphropathie à l'autre. Comme cela a été montré pour d'autres maladies héréditaires, ils font intervenir, à la fois, le type de la mutation, des gènes

modificateurs et des facteurs d'environnement (régime alimentaire, traitement médicamenteux).

Au cas où un traitement efficace serait trouvé dans telle ou telle néphropathie, la prévention comportera un dépistage génétique présymptomatique. De même, comme l'a écrit le Conseil consultatif national d'éthique, le diagnostic prénatal, éventuellement suivi d'une interruption de grossesse si le fœtus est atteint, est une forme particulière de prévention. Ces dépistages diffèrent des examens biologiques habituels car ils fournissent des données qui, dépassant l'individu testé, concernent l'ensemble de sa famille et sa future descendance. Par conséquent, ce terme de prévention prend une signification plus étendue lorsqu'il s'applique aux maladies héréditaires. Une telle approche doit absolument s'accorder avec une réflexion éthique particulière à chaque famille. Enfin, il faut signaler qu'actuellement, fort peu de laboratoires en France seraient capables de prendre en charge un grand nombre de consultants.

Les perspectives de traitement par thérapie génique sont lointaines. Si ces stratégies sont applicables sur le plan théorique aux maladies récessives, elles ne le sont pas à toutes les maladies dominantes. En attendant la mise en application de traitements par transferts de gènes qui nécessitent une connaissance approfondie des mécanismes physiopathologiques, c'est la recherche de thérapeutiques alternatives qui paraît s'imposer actuellement.

Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale

De nombreuses substances chimiques, médicamenteuses ou non médicamenteuses, exercent une action toxique sur le rein. Les lésions rénales induites peuvent être aiguës ou chroniques, intéresser les diverses structures du rein et résulter d'un mécanisme de toxicité directe, ou indirecte de type immunologique. L'épidémiologie de la néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale est très mal connue et aucune étude disponible ne permet d'évaluer le nombre de cas d'insuffisance rénale terminale attribuable à des substances chimiques. Les principaux obstacles à cette évaluation sont liés à l'incidence faible de cette pathologie qui rend difficile la mise en œuvre d'études de cohorte nécessairement de très grande taille, et à l'impossibilité, dans la grande majorité des cas, d'identifier de façon rétrospective l'agent causal face à une insuffisance rénale d'étiologie indéterminée, en raison du temps de latence souvent long entre l'exposition et la survenue de la maladie. Selon le registre de l'European Dialysis and Transplant Association, environ 1 % des cas d'insuffisance rénale terminale en France seraient d'origine toxique, essentiellement iatrogène par abus d'analgésiques, ce pourcentage étant un des

plus faibles d'Europe, le plus élevé étant observé en Suisse avec 16 % des cas. Il faut souligner que cette estimation du risque attribuable aux toxiques dans l'insuffisance rénale ne reflète que la néphrotoxicité associée à un agent toxique dûment identifié et ne tient pas compte de la responsabilité d'un ou plusieurs toxiques dans la progression vers l'insuffisance rénale terminale d'une néphropathie chronique. Une telle évaluation de l'incidence du risque iatrogène rénal et de ses facteurs déterminants est cependant un préalable indispensable à la mise en œuvre de mesures de prévention efficaces à l'échelon de la population.

De nombreux marqueurs rénaux ont été développés au cours des 25 dernières années, dans le but de détecter des atteintes glomérulaires ou tubulaires précoces d'origine toxique avant l'apparition d'une insuffisance rénale. Toutefois, l'utilisation de ces marqueurs est encore du domaine de la recherche clinique et épidémiologique, et n'est pas justifiée à l'échelle individuelle (à l'exception de la surveillance médicale des travailleurs exposés au cadmium), principalement en raison du manque d'études ayant évalué leur valeur pronostique.

La prévention primaire des accidents rénaux d'origine iatrogène repose sur le respect des posologies, en rapport avec l'état de la fonction rénale (en particulier chez le sujet âgé), et sur celui des contre-indications. Elle repose également sur une meilleure connaissance par les médecins des interactions médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques, notamment chez les patients à risque élevé d'insuffisance rénale. La surveillance du dosage plasmatique des aminoglycosides, du lithium et de la ciclosporine permet d'éviter à la fois les accidents d'accumulation et de néphrotoxicité. Quant à la prévention primaire du risque néphrotoxique d'origine professionnelle ou environnementale, elle repose sur le respect des valeurs limites d'exposition toxique tant en milieu professionnel que dans l'environnement général (air, eau, sol) et l'alimentation. Elle repose également sur la surveillance du niveau d'imprégnation des populations, qu'il s'agisse de sujets professionnellement exposés ou de la population générale.

Modèles expérimentaux et interventions en pathologie humaine

Un grand nombre de modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chronique ont été créés dans le but de disposer de conditions expérimentales chez l'animal pouvant ressembler aussi étroitement que possible aux diffé-

ment et de prévention potentiellement applicables au malade atteint d'insuffisance rénale chronique. En termes de santé publique, l'enjeu est tel que les efforts de recherche utilisant des modèles expérimentaux sans cesse affinés, qui combinent des approches de génétique moléculaire, d'immunopathologie et de pharmacologie, sont parfaitement justifiés pour identifier tous les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la destruction progressive des néphrons, et pour proposer des interventions médicales de plus en plus efficaces.

En pathologie humaine, deux principaux types d'approche ont été définis au cours de la dernière décennie pour prévenir la progression de l'insuffisance rénale chronique : le premier est d'ordre diététique et le second d'ordre pharmacologique.

L'approche diététique consiste avant tout en une restriction des apports protidiques. A la suite de plusieurs études à vaste échelle, un certain consensus s'est fait au sujet de l'utilité d'une telle restriction, à condition qu'elle soit surveillée de façon étroite pour éviter des effets secondaires néfastes, liés en particulier à une réduction concomitante et inappropriée des apports énergétiques. Outre son effet sur la progression de l'insuffisance rénale, la réduction de l'apport protidique exerce des effets bénéfiques sur le métabolisme phosphocalcique, altéré dans l'insuffisance rénale chronique. Il faut cependant encore définir les indications de l'approche diététique de façon plus précise (niveau de la restriction protidique, date de mise en œuvre) en fonction des différents types de néphropathies et, notamment, des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux intervenant dans la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique.

L'approche pharmacologique consiste essentiellement, en se basant sur les études dont on dispose à l'heure actuelle, en l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pouvant ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, chez le sujet diabétique et probablement aussi chez le sujet non diabétique. L'effet de ces traitements, largement conditionné par la qualité du contrôle de la pression artérielle en cas d'hypertension, est particulièrement favorable chez les sujets présentant une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures. Mais il pourrait se manifester à tout niveau de pression artérielle et de protéinurie, comme cela serait le cas au cours du diabète. Là encore, des études spécifiquement appliquées aux différents types de néphropathie s'imposent pour mieux adapter les efforts de prévention à chaque malade. Les possibilités d'intervention utilisant d'autres catégories de médicaments (comme par exemple, les antagonistes des canaux calciques, les hypolipémiants, les antagonistes de l'angiotensine II) sont à explorer.