

# La progression de l'insuffisance rénale chronique

**M.KASTALI, K.BENRABEH, I.BOUHARAOUA, I.MAMERI.**

*EHS transplantation d'organes et de tissus. Blida  
Faculté de médecine - Université BLIDA 1*

## I- Définition - Généralités

Les recommandations américaines 2003 (Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative - K/DOQI 2002) <sup>(1)</sup>, reprises en 2005 par les Kidney Disease : improving Global Outcomes (KDIGO) en 2005 <sup>(2)</sup>, ont défini :

- **La maladie rénale chronique (MRC)** : la présence d'anomalies rénales biologiques, morphologiques ou histologiques et/ou d'une insuffisance rénale ; pendant plus de trois (03) mois.
- **L'insuffisance rénale chronique (IRC)** : la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, persistant pendant trois (03) mois ou plus.

L'estimation de de la filtration glomérulaire se fait par le calcul de la clairance, plutôt que par le dosage de la créatinine plasmatique isolément, comme dans le passé <sup>(3)</sup>. La fonction rénale est estimée à partir du débit de filtration glomérulaire (DFGe). L'estimation du DFG par la formule simplifiée MDRD doit être préférée à la formule de Cockcroft, avec les ajustements correspondant à la méthode de dosage de la créatinine. Il est probable que d'autres formules (telles que CKD-EPI) s'imposeront dans les prochaines années. Ainsi la maladie rénale chronique est classée en 5 stades (Tableau 1)

## II- Facteurs de progression de la maladie rénale chronique :

De nombreux facteurs de risque de progression de la maladie rénale chronique ont été reconnus :

### 1- Rôle des phénomènes hémodynamiques :

Après une néphrectomie des 3/4 ; une hypertension compensatrice va se développer au profit des néphrons restant intacts, avec diminution de la résistance artériolaire et augmentation du débit plasmatique capillaire glomérulaire et davantage de filtrat est formé dans chaque néphron.

À court terme, ce mécanisme d'adaptation permet d'augmenter les capacités de filtration des néphrons restants, minimisant ainsi les conséquences fonctionnelles de la réduction néphrotique.

À long terme, cette adaptation s'avère délétère par l'apparition des lésions de glomérulos clérose secondaires à l'étirement pariétal « stretch » et l'exsudation de grosses protéines plasmatiques (fibrine, IgM, complément), qui stimulent directement le système rénine-angiotensine et l'afflux de macrophages dans le mésangium. Ces lésions de glomérulos clérose sont d'abord focales et segmentaires, puis diffuses <sup>(4)</sup>.

L'hypertrophie capillaire glomérulaire est responsable aussi d'une diminution de la densité des podocytes "raréfaction podocytaire" qui va aboutir à une augmentation marquée de l'ultrafiltration des protéines circulantes dans la chambre urinaire.

Ces processus aboutissent au collapsus segmentaire du glomérule et à la glomérulo-sclérose dont la manifestation clinique est la protéinurie et l'insuffisance rénale progressive.

### 2- Relation protéinurie - fibrose interstitielle :

Le rein normal est capable de réabsorber et de dégrader jusqu'à 2 g de protéines filtrées par le glomérule. En cas d'augmentation de la perméabilité glomérulaire<sup>(5)</sup>, les protéines passent en grande quantité dans la chambre urinaire puis en regard du tube proximal. Du fait de leur abondance, ces protéines ne peuvent pas être totalement réabsorbées par endocytose, vont s'accumuler au niveau des lysosomes des cellules tubulaires proximales.

Les protéinuries sélectives composées quasi exclusivement d'albumine (lésions glomérulaires minimales) donnent peu de lésions tubulo-interstitielles même en cas d'albuminurie très abondante. En revanche, les protéinuries non sélectives composées de protéines de gros poids moléculaire sont davantage susceptibles de provoquer la filtration excessive de cytokines et de facteurs de croissance, leur réabsorption tubulaire proximale a un effet néphritogène.

Ces substances vont être reléguées et stimulent le recrutement local de cellules mononucléaires. L'accumulation des cellules inflammatoires au niveau de l'interstitium aboutit à la transformation de cellules interstitielles en myofibroblastes sous l'influence de médiateurs comme le TGF β, le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) et d'autres cytokines.

Aux phases initiales de la fibrogenèse, le tissu cicatriciel comporte, outre les fibroblastes, des cellules mononucléées et des cellules tubulaires. Lorsque les facteurs de croissance disparaissent, les fibroblastes entrent en apoptose et le tissu fibreux devient acellulaire. L'ensemble de ces mécanismes aboutit à la formation d'une fibrose interstitielle dont l'intensité est directement proportionnelle aux anomalies de perméabilité glomérulaire.

### 3- La diminution de la protéinurie prévient-elle la progression dans les modèles expérimentaux ?

Chez les rats d'expérience ayant une réduction de la masse rénale, la diminution des apports protéidiques restaure les propriétés de sélectivité de taille de la barrière glomérulaire et prévient la protéinurie et les lésions rénales.

L'inhibition du système rénine-angiotensine, a des propriétés néphroprotectrices dont le mécanisme est multifactoriel <sup>(6) (7)</sup>. Les médicaments qui bloquent système rénine-angiotensine, réduisent le stretch pulsatile et la pression capillaire pulsée et donc la génération de cytokines profibrosantes. Ils améliorent aussi directement les propriétés intrinsèques de la barrière capillaire glomérulaire en réduisant la taille des pores de grande taille, peu restrictifs au passage des macromolécules<sup>(6)</sup>. Indépendamment de ses effets hémodynamiques, l'angiotensin II est capable d'augmenter la production du TGFβ, d'activer celui-ci et de stimuler le gène de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1). L'activation du TGFβ augmente la synthèse de la matrice extracellulaire alors que la stimulation du PAI-1 diminue la dégradation de cette matrice.

L'ensemble de ces éléments concourt à la fibrogénèse, mécanisme donc indirectement médié ou favorisé par des taux élevés locaux d'angiotensine II. Inversement, les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine semblent capables de faire régresser ou de prévenir ces mécanismes fibrogéniques.

### III- Stratégie pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique.

#### 1- Contrôle de la pression artérielle et diminution de la protéinurie :

Plus de 80% des patients insuffisants rénaux chroniques sont hypertendus, et la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) est d'autant plus importante que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est bas<sup>(8)</sup>. Une pression artérielle de 130/80 mmHg est considérée comme cible à atteindre pour ralentir voire arrêter la progression de l'IRC<sup>(9)</sup>. Des études randomisées<sup>(10)</sup> ont montré que pour des pressions artérielles systoliques (PAS) comprises entre 110 et 129 mm Hg, le risque de progression de l'IRC est le plus faible. Au-delà de cette valeur, l'augmentation de la pression artérielle est associée à une augmentation très rapide du risque de progression d'IRC (risque relatif allant de 1,83 entre 130 et 139 mmHg à 3,14 pour des valeurs > 160 mmHg). Une PAS < 110 mmHg est associée à une augmentation du risque de progression de l'IRC, avec un risque relatif très significatif de 2,48<sup>(10)</sup>. Certaines études ont montré que les patients protéiniques ayant la pression artérielle la plus élevée progressent rapidement vers le stade terminal<sup>(10), (11)</sup>. La cible de protéinurie recommandée est de moins de 0,5 g/j<sup>(9)</sup>. Ces 2 facteurs étant étroitement intriqués, doivent être contrôlés pour espérer ralentir voire arrêter la progression de l'IRC dans la plupart des néphropathies.

**a. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine :** à niveau de pression artérielle égal, ils réduisent plus la protéinurie que les autres antihypertenseurs ; d'où leur prescription en première intention pour contrôler la pression artérielle.

Les effets néphroprotecteurs des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II ; sartans) ont été démontrés essentiellement chez les diabétiques de type 2, y compris aux stades les plus précoces de MRC<sup>(12)</sup>. En général, en première intention, les sartans sont donc recommandés chez les diabétiques de type 2, alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont recommandés chez tous les autres patients ayant une MRC, notamment les diabétiques de type 1<sup>(9)</sup>.

L'angiotensine II peut être produite par l'action de l'enzyme de conversion, mais également par d'autres enzymes comme les chymases qui ne sont pas bloquées par les IEC. Les sartans bloquent l'action de l'angiotensine II uniquement sur ses récepteurs AT1, et contrairement aux IEC, ils ne favorisent pas l'accumulation de molécules vasodilatrices comme la bradykinine<sup>(13)</sup>. Cette complémentarité des mécanismes d'action des IEC et des sartans a conduit à leur utilisation en association chez les patients ayant une MRC. La recommandation de l'ANAES, lorsque les cibles de pression artérielle ou de protéinurie ne sont pas atteintes par une seule classe d'inhibiteur du SRA, est la prise combinée d'un IEC et d'un sartan<sup>(9)</sup>.

#### b. Autres types de traitements antihypertenseurs

##### - Antagonistes calciques

Les antagonistes calciques sont utilisés pour contrôler la pression artérielle des patients ayant une MRC. Néanmoins,

ils n'apportent pas de bénéfice que ce soit sur la progression de l'IRC, ou sur l'importance de la protéinurie par comparaison aux inhibiteurs du SRA<sup>(9)</sup>.

##### - Bêtabloquants

Ils sont utiles dans le contrôle de l'HTA, mais n'ont pas d'efficacité particulière pour retarder la progression de l'IRC ou diminuer la protéinurie.

##### - Autres classes thérapeutiques

Les antihypertenseurs centraux et les vasodilatateurs artériels peuvent être utilisés pour diminuer la pression artérielle, en complément des autres classes thérapeutiques, donc en quatrième intention ou plus.

#### 2. Restriction sodée et traitement diurétique

Une restriction sodée modérée, de l'ordre de 4 à 6 g/24 heures, est indispensable, car cette restriction sodée est un élément très important du contrôle de la pression artérielle chez le patient hypertendu ayant une MRC. L'utilisation d'un diurétique, en plus de la restriction sodée, s'avère le plus souvent indispensable, dans un but de réduction de la pression artérielle, et de la protéinurie<sup>(14)</sup>. Lorsque le DFG < 30 ml/min, seuls les diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) sont utilisés, avec une posologie qui nécessite en règle d'être plus élevée pour obtenir un effet natriurétique suffisant.

#### 3. Contrôle des apports en protéines :

Chez l'homme, un effet néphroprotecteur significatif de la restriction protéique n'a pas été démontré par l'étude MDRD<sup>(11)</sup>. Toutefois, Fouque et al<sup>(15)</sup> montrent que la restriction protéique contrôlée permet de retarder la progression de l'IRC. Les patients dont le DFG est < 30 ml/min, leurs apports protéiques recommandés sont de 0,8 g/kg/jour<sup>(9)</sup>. Pour des DFG supérieurs, un apport protéique moins de 1,2 g/kg/jour est souhaitable pour éviter de précipiter l'évolution de l'IRC<sup>(16)</sup>. Un suivi diététique régulier est donc nécessaire pour prévenir le risque de dénutrition.

#### 4. Arrêt du tabac :

Le tabagisme est identifié comme facteur de risque de progression de l'IRC. Dans l'étude de Orth<sup>(17)</sup>, le risque relatif de développer une IRC terminale peut aller jusqu'à 5,8 fois chez les patients ayant une néphropathie et qui ont plus de 15 paquets-années de consommation de tabac. Les patients insuffisants rénaux chroniques sont exposés à un risque cardiovasculaire plus élevé que la population générale<sup>(18)</sup>, ce qui justifie l'arrêt de la consommation de tabac.

#### 5. Corriger l'anémie :

L'hypoxie rénale chronique est un facteur de progression de l'IRC. Toute fois l'étude de Drueke<sup>(19)</sup> n'a pas montré d'effet favorable de la normalisation de l'hématocrite sur la progression de l'IRC.

#### 6. Anomalies lipidiques :

Chez l'animal, l'hyperlipidémie secondaire à l'IRC accélère sa progression, de même qu'une alimentation riche en cholestérol, alors que les statines ont un effet néphroprotecteur. Chez l'homme, Sandhu<sup>(20)</sup> dans une méta-analyse des essais réalisés chez les patients ayant une atteinte cardiovasculaire, montre que les statines réduisent de façon modérée la protéinurie, et permettent une petite réduction du rythme de perte de la fonction rénale.

**7. Hyperphosphatémie:**

Bien que l'hyperphosphatémie soit associée à une progression rapide de l'IRC, il n'y a pas de preuve clinique d'un rôle causal de l'hyperphosphatémie dans cette progression de l'IRC. Le contrôle de la phosphatémie permet d'éviter la formation de calcifications vasculaires et préserver le capital osseux.

**8. Acidose métabolique et hyper uricémie :**

La correction de l'acidose métabolique (conséquence de l'IRC) est nécessaire dans un but de préserver le capital osseux et nutritionnel. Il n'y a pas de rôle prouvé de l'acidose métabolique ou l'hyper uricémie sur la progression de l'IRC.

**9. Eviter les agressions rénales :**

Une insuffisance rénale aigue peut survenir et laisser des séquelles définitives chez ces patients dont le capital néphrotique fonctionnel est réduit. Chez un patient insuffisant rénal chronique dont le DFG diminue brutalement, il faut :

- Rechercher une diminution de la perfusion rénale :
- Soit parce qu'il existe une fuite obligatoire de sodium, soit parce que surviennent des troubles digestifs avec vomissements. Chez les patients traités par les inhibiteurs du SRA, suivant une restriction sodée et un traitement diurétique, les capacités d'adaptation par les reins de la composition des urines en cas de perte soudaine de sodium, sont très amoindries.
- Une insuffisance cardiaque.
- Eliminer une pathologie artérielle rénale par la réalisation d'un écho-doppler vasculaire rénal.
- L'infection urinaire ascendante, chez les patients ayant une anomalie urologique, est susceptible d'aggraver les lésions de pyélonéphrite chronique et de précipiter l'évolution vers l'insuffisance rénale.
- Vérifier l'absence de prise de médicaments néphrotoxiques, en premier lieu les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais également les aminosides et les produits de contraste iodés.
- Éliminer une cause post-rénale : un obstacle existant sur les voies urinaires excrétrices.

**Conclusion :**

Le pronostic de la maladie et la qualité de vie ultérieure dépendent en grande partie de la qualité du suivi du malade insuffisant rénal chronique. Le suivi néphrologique doit être assuré à un stade précoce de la maladie rénale chronique.

**Références**

[1]. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139:137-47.  
 [2]. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67:2089-100.  
 [3]. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Foundation National Kidney. Am J Kidney Dis.* 2002; 39(suppl1): S1-S266.  
 [4]. Mundel P, Shankland S.J. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:3005-15.[5]. Harris RC, Neilson EG. Toward a unified theory or renal progression. *Annu Rev Med.* 2006; 57:365-80.  
 [6]. Remuzzi A, Pontorieri S, Battaglia C, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest.* 1990; 85:541-9.  
 [7]. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest.* 1986; 77:1925-30.  
 [8]. Buckalew VM Jr., Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis.* 1996 ; 1996 :811-21.  
 [9]. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. (ANAES), *Néphrol &Thér.* 2005; 1:84-9.  
 [10]. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin- converting enzyme inhibition: a patient level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 244-52.  
 [11]. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, 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.  
 [12]. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345:870-8.  
 [13]. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin- angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.*2000; 321:1440-4.  
 [14]. Esnault VL, Ekhlas A, Delcroix C, et al. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol.* 2005 ;16 :474-81.  
 [15]. Fouque D. Doit-on encore prescrire une réduction de l'apport protéique en cas de maladie rénale chronique ? *Néphrol &Thér.* 2006; 2:419-21.  
 [16]. Combe C, Aparicio M. Body building, high protein diet, and progressive renal failure in chronic glomerulonephritis [lettre]. *Lancet.* 1993; 341:379-80.  
 [17]. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int.* 1998; 54:926-31.  
 [18]. Go A S, Chertow G M, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351:1296-305.  
 [19]. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2071-84.  
 [20]. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.*2006 ;17 :2006-16.

**Tableau 1. Stades de la Maladie Rénale Chronique.**

Stade	Description	DFG ml/mn/1,73m2
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère** Insuffisance rénale légère à modérée	60 – 89
3A	Insuffisance rénale modérée à sévère	45 – 59
3B	Insuffisance rénale sévère	30 – 44
4	Insuffisance rénale terminale	15 – 29
5		< 15

\* : Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

\*\* Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.