

## 9

## Modèles expérimentaux et interventions en pathologie humaine

GÉRARD FRIEDLANDER, MAURICE LAVILLE, TILMAN B. DRÜEKE

Dans les chapitres précédents, il a été rappelé qu'une insuffisance rénale chronique peut se développer à la suite d'une grande variété d'atteintes du parenchyme rénal qui peuvent être initialement à prédominance glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou mixte. Une fois installée, l'insuffisance rénale chronique évolue le plus souvent inexorablement, en quelque sorte indépendamment de sa cause initiale, vers la destruction progressive de l'ensemble des néphrons pour aboutir à l'insuffisance rénale chronique terminale, qui requiert alors un traitement par épuration extrarénale ou transplantation rénale.

Les mécanismes qui jouent un rôle dans cette détérioration progressive de la fonction rénale ont été, en partie, élucidés au cours des 20 dernières années. Ils sont de nature complexe et multifactorielle. Une hypertension artérielle systémique est observée dans plus de 80 % des cas d'insuffisance rénale chronique avancée mais elle est souvent la conséquence, et non la cause, de la néphropathie en évolution. On a ainsi montré que des modifications de l'hémodynamique rénale s'accompagnent d'une élévation de la pression intraglomérulaire, d'une hyperfiltration et/ou d'une hypertrophie glomérulaires, et aboutissent à une sclérose du filtre glomérulaire et à sa destruction progressive. Par ailleurs, on a reconnu plus récemment qu'une production excessive et imparfaitement contrôlée de divers facteurs de croissance, tant dans le glomérule qu'au niveau du tubule et de l'interstitium, joue également un rôle important dans la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Nous passerons en revue, dans un premier temps, les nombreux modèles expérimentaux d'insuffisance rénale chronique, développés au cours des dernières décennies, qui ont grandement contribué au démantèlement des facteurs impliqués et à la compréhension des mécanismes sous-

jacents. Nous décrirons ensuite les approches diététiques et pharmacologiques, choisies chez l'homme, sur la base des expériences animales, pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique. Nous terminerons par une conclusion sur l'état de l'art et les perspectives de prévention et de traitement, telles qu'elles se présentent à l'heure actuelle.

## **Modèles expérimentaux**

La nécessité d'étudier l'insuffisance rénale chronique et sa progression a suscité l'élaboration de nombreux modèles expérimentaux, pour l'essentiel murins (Gretz et Strauch 1993). La démarche qui a conduit à l'élaboration de beaucoup de ces modèles découle de l'hypothèse, largement confirmée depuis, qu'une réduction importante du nombre de néphrons fonctionnels, quelle qu'en soit la cause, entraîne des modifications de fonctionnement des néphrons sains restants. Il en découle l'altération progressive de ces néphrons, altération dont le terme ultime est l'insuffisance rénale terminale.

L'enjeu est d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la dégradation de ces néphrons et d'en déduire les stratégies thérapeutiques les plus efficaces pour freiner, voire stopper, la progression des lésions. C'est la raison pour laquelle de nombreuses études combinent la création d'une insuffisance rénale chronique à des interventions pharmacologiques, nutritionnelles ou moléculaires.

Un autre type de modèles expérimentaux est constitué par les pathologies, spontanées ou induites par des procédés pharmacologiques ou moléculaires, qui entraînent une dégradation de la fonction rénale (hypertension ou diabète par exemple). Là encore, des interventions thérapeutiques sont souvent associées à l'expérimentation.

Cette brève synthèse dresse la liste des modèles disponibles et souligne les avantages et les inconvénients de chacun.

### **Réduction de la masse rénale**

Ce sont les modèles les plus largement utilisés. Ils visent à supprimer une fraction plus ou moins importante du parenchyme rénal.

#### **NÉPHRECTOMIE UNILATÉRALE**

La néphrectomie unilatérale est de réalisation simple. C'est un modèle utile pour l'étude des mécanismes à l'origine de l'hypertrophie compensatrice. Elle n'entraîne pas d'hypertension artérielle, pas ou peu de lésions du rein restant et la fonction rénale n'a aucune tendance à la dégradation

spontanée. En revanche, la néphrectomie unilatérale peut sensibiliser à la toxicité de drogues telles que l'adriamycine ou accélérer la survenue de néphropathies hypertensives (rat spontanément hypertendu SHR) ou liées au vieillissement (*age-related nephropathy*).

#### NÉPHRECTOMIE SUBTOTALE

La néphrectomie subtotale associe l'ablation d'un rein à la suppression d'une partie du parenchyme du rein controlatéral. Cette suppression peut être chirurgicale, par excision des deux pôles, ou vasculaire, par ligature de plusieurs branches de l'artère rénale. La réduction néphronique par résection des pôles offre les avantages suivants : évaluation précise du parenchyme restant par pesée de la partie excisée; hypertension artérielle tardive et peu sévère. En revanche, l'intervention est hémorragique et nécessite un temps opératoire plus long en raison de l'hémostase nécessairement soigneuse. Une variante peu utilisée en est la ligature des pôles du rein. Elle entraîne une hypertension artérielle sévère mais est peu hémorragique. La ligature des branches de l'artère rénale est de réalisation plus simple. C'est le modèle le plus utilisé. Elle entraîne souvent une néphrectomie plus large que la résection et induit une hypertension artérielle précoce et sévère. Enfin, pour mémoire, citons l'électrocoagulation du cortex rénal et de la cryochirurgie, deux autres modèles plus guère utilisés en raison de la difficulté à quantifier la destruction du parenchyme.

Dans ces différents modèles, l'évolution est caractérisée par trois phases : une phase d'insuffisance rénale aiguë d'environ deux semaines, une phase d'insuffisance rénale chronique stable de plusieurs semaines à quelques mois et une phase terminale caractérisée par une dégradation très rapide de la fonction rénale. La protéinurie est précoce, elle augmente progressivement et est éventuellement accompagnée d'une hypertension artérielle. L'hypertrophie glomérulaire prélude à la glomérulosclérose, les tubules sont le siège d'une hypertrophie et d'une hyperplasie, de dilatations kystiques des lumières tubulaires auxquelles une fibrose interstitielle est éventuellement associée, selon les modèles.

#### NÉPHRECTOMIE BILATÉRALE

Le seul intérêt de la binéphrectomie est d'en évaluer les conséquences métaboliques, en particulier en ce qui concerne le catabolisme protéique.

#### INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE INDUITE PAR IRRADIATION

Ce modèle n'est plus utilisé. L'irradiation (7-15 grays) entraîne une néphrite aiguë suivie, au bout de quelques mois, de lésions chroniques (atteintes vasculaire et interstitielle). La dégradation de la fonction rénale est lente : protéinurie et hypertension artérielle apparaissent après 3 mois environ.

## Néphropathie de Masugi

La néphropathie de Masugi (*Nephrotoxic nephritis*) est induite par l'injection à des rats d'anticorps de lapin anti-membrane basale glomérulaire de rats. Après une phase hétérologue très précoce (quelques heures) qui met en jeu l'activation du complément, survient, en quelques jours, une phase autologue, indépendante de l'activation du complément, caractérisée par une protéinurie massive, une hématurie et une insuffisance rénale chronique d'aggravation progressive : la glomérulosclérose survient après 60 à 120 jours. C'est à la fois un modèle d'insuffisance rénale chronique et de syndrome néphrotique.

Ce modèle a été largement utilisé pour étudier le rôle du complément, l'influence des radicaux réactifs de l'oxygène, la participation des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes à la production des lésions rénales, l'effet des cytokines (IL-1b, TNF) et des facteurs de croissance (TGF- $\beta$  en particulier). Des variantes de ce modèle ont été élaborées avec l'objectif d'accélérer la progression de l'insuffisance rénale chronique. Il s'agit, par exemple, de la préimmunisation des rats par des IgG de lapin qui entraîne la fusion des phases hétérologue et autologue.

Le très grand avantage de ce modèle est sa similitude avec les néphropathies glomérulaires humaines caractérisées par une atteinte glomérulaire primitive suivie d'une atteinte tubulo-interstitielle. Ses limites résident dans le caractère difficilement prévisible et quantifiable de l'atteinte glomérulaire.

## Modèles de néphropathies glomérulaires toxiques

### AMINONUCLÉOSIDE DE PUROMYCINE

L'injection d'aminonucléoside de puromycine entraîne, à la phase aiguë, un syndrome néphrotique lié à une atteinte des cellules épithéliales glomérulaires, puis, à la phase chronique qui survient après une période de latence d'environ 8 semaines, une protéinurie associée à une hypertension artérielle. Les lésions histologiques associent une hyalinose segmentaire et focale, une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire.

### ADRIAMYCINE

La néphrotoxicité de cette substance est spécifique au rat et ne concerne ni la souris ni l'homme. Là encore, l'atteinte des cellules épithéliales glomérulaires est responsable d'un syndrome néphrotique.

Les lésions histologiques sont une hyalinose segmentaire et focale. Ces lésions peuvent être majorées en associant une néphrectomie des trois-quarts à de petites doses d'adriamycine. De manière similaire, l'injection d'adriamycine après une néphrectomie unilatérale produit des lésions tubulo-interstitielles majeures.

Ce modèle a été largement utilisé pour évaluer, entre autres, le rôle des dérivés réactifs de l'oxygène, la modification de synthèse et le rôle des eicosanoïdes, en particulier des thromboxanes. La combinaison de cette atteinte à d'autres atteintes toxiques a également été étudiée.

Ce modèle, non utilisable chez la souris, empêche pour l'instant son application à la grande majorité des animaux transgéniques. On peut par ailleurs contester la pertinence de cette néphropathie expérimentale en termes de comparaison avec les maladies humaines.

### **Mutations spontanées avec néphropathies et insuffisance rénale chronique**

Parmi les très nombreux modèles utilisés, trois seront mentionnés à titre d'exemples.

#### **RATS ZUCKER**

Ces rats sont caractérisés par une obésité, une résistance à l'insuline et un hyperinsulinisme. Ils développent une hypertension artérielle et une hyperlipidémie.

Les lésions rénales sont une hyalinose segmentaire et focale avec protéinurie. Ce modèle a été utilisé pour évaluer l'effet de médicaments (antihypertenseurs, hypolipémiants, entre autres) sur la progression des lésions rénales.

#### **FAWN-HOODED RAT**

Cette souche, apparue par mutation spontanée, doit son nom à ses caractéristiques de pelage. Là encore, les lésions rénales sont caractérisées par une hyalinose segmentaire et focale avec protéinurie et hypertension artérielle, des dépôts mésangiaux d'IgA, IgG, IgM, C3 et fibrinogène.

Cette souche a été utilisée pour valider l'effet de médicaments antihypertenseurs et de régimes (hypoprotidique) sur la progression de l'insuffisance rénale chronique.

#### **SOURIS ATTEINTES DE LA MUTATION OS**

Cette mutation entraîne une diminution de 50 % du nombre de néphrons qui est à l'origine d'une hypertrophie glomérulaire et d'une glomérulosclérose sévère. L'intérêt majeur de ce modèle est d'illustrer l'importance du génotype dans le développement de la glomérulosclérose : pour une même hypertrophie et hyperplasie glomérulaire, la sévérité de la glomérulosclérose dépend de la souche de souris exposée à cette mutation (He 1996).

#### **DÉFICITS NÉPHRONIQUES ACQUIS**

On peut rapprocher de ces déficits congénitaux en néphrons, les déficits acquis dont la démonstration dans des modèles animaux est probablement d'une importance majeure en termes de compréhension de l'hétéro-

généité de la progression des lésions rénales au cours de l'insuffisance rénale humaine. Il a été démontré que de nombreux facteurs hormonaux et paracrines (facteurs de croissance et rétinoides entre autres) influencent, au cours du développement, le nombre de néphrons fonctionnels à la naissance. Un déficit en néphrons peut être acquis, in utéro, par un retard de croissance intra-utérin lié, par exemple, à une carence en protéines de la mère gestante ou par l'exposition du fœtus à des médicaments tels que la gentamicine (Merlet-Benichou 1996).

*Modèles animaux de polykystose rénale* Ils sont le résultat soit de mutations spontanées, soit d'induction chimique, soit enfin, de manipulations génétiques (Aziz 1995).

*Mutations spontanées* Ces mutations sont rencontrées soit au niveau de la souris : cpk, pcy, jck (à partir d'une lignée transgénique), PKD (à partir de souris CFWWD), jcpk (induite par le chlorambucil) ; soit au niveau du rat : cy (mutation dans la souche Han : SPRD), PKD (ADPKD).

*Induction chimique* Cette induction est réalisée à partir des dérivés de la diphénylamine (DPA, DPT), de NDGA, des corticoïdes (*gluco/progestin-like*).

#### ANIMAUX TRANSGÉNIQUES

Ces animaux sont porteurs de l'antigène T, du c-myc, ont le TgN737Rpw par insertion du gène CAT ou une surexpression de c-H-Ras, c-Erb  $\beta 2$ , TGF- $\alpha$ .

#### **Modèles expérimentaux d'hypertension artérielle**

Ces modèles sont cités pour mémoire. Ce sont essentiellement des souches de rats obtenues par sélection après mutation spontanée : SHR, DOCA-sel, Dahl, Milan. Il faut y ajouter les souches transgéniques d'apparition récente, en particulier la souche mRen2.

#### **Modèles de néphropathie diabétique**

Il s'agit soit de modèles génétiques, soit de diabètes induits par des agents chimiques (alloxane, streptozotocine) (Tableau 9-1).

#### **Modèles de néphropathie obstructive**

Ces modèles sont provoqués par la striction partielle et contrôlée des uretères, striction réalisée le plus souvent en manchonnant l'uretère dans le psoas. Cette manœuvre est très difficile à réaliser sur de petits animaux (souris).

**Tableau 9-1 Modèles expérimentaux de diabète**

Espèce	Souche	Méthode d'induction	Type
Souris	NOD	gen	I
	C57/BLKsJ	chim	I
	KK	gen	II
Rat	BB	gen	I
	Wistar	chim	I
	Lewis	chim	I
	Sprague-Dawley	chim	I
	Zucker	gen	II
	Cohen	gen	II
	Obese SHR	gen	II
	SHR/N-cp	gen	II
	Wistar fatty	gen	II
Hamster	Chinese	gen	I
Chien		chim + chir	I
Singe		chim + chir	I

gen = diabète induit génétiquement; chim = diabète induit chimiquement  
 chir = diabète induit par pancréatectomie chirurgicale; type = type de diabète

Ils ont permis d'étudier les anomalies tubulaires liées à l'obstruction et les altérations hémodynamiques liées aux modifications de synthèse de prostaglandines (thromboxanes) et d'angiotensine.

Les lésions rénales comportent une infiltration interstitielle par des lymphocytes, des macrophages et une prolifération fibroblastique. Les résultats sont très variables en fonction de l'âge des animaux, du degré et de la durée de l'obstruction.

On peut rapprocher de ces modèles la réalisation de reins hydronéphrotiques, utilisés pour étudier, par des méthodes de vidéomicroscopie, la microvascularisation rénale et sa modulation, et ainsi analyser l'histoire de la pathogenèse induite.

### Autres modèles, en particulier transgéniques

Leur liste exhaustive ne peut être établie en raison de l'évolution très rapide dans ce domaine (Cartier 1995). Certaines souches d'animaux obtenus par transgénèse ou par recombinaison homologue trouvent l'une de leurs applications dans la recherche portant sur la progression des lésions au cours de l'insuffisance rénale chronique. On peut citer les animaux qui surexpriment un facteur de croissance (EGF, IGF-I, TGF- $\beta$ ) ou son récepteur, une hormone (GH), un protooncogène (Ras), ... Le contrôle en intensité de cette expression et son ciblage dans un organe particulier, en l'occurrence le rein, constituent des améliorations substantielles.

**Conclusion** Malgré leurs imperfections, les modèles animaux sont un outil indispensable à l'étude de l'insuffisance rénale chronique et de sa progression, particulièrement en ce qui concerne les mécanismes impliqués. En revanche, ils n'ont, à ce jour, que peu contribué à l'identification de marqueurs de progression facilement transposables en pathologie humaine.

Ils ont permis d'identifier certains des mécanismes qui entraînent la dégradation progressive du parenchyme rénal et d'impliquer des protooncogènes, des facteurs de croissance et leurs récepteurs, des cytokines, des autoçides et des hormones dans les phénomènes de prolifération/hypertrophie qui touchent des cellules glomérulaires, tubulaires et interstitielles. A ces phénomènes cellulaires s'ajoutent des remaniements de la matrice extracellulaire qui peuvent aboutir à la glomérulosclérose et à la fibrose interstitielle.

Ils ont fourni une base expérimentale à des stratégies thérapeutiques, en particulier nutritionnelles et pharmacologiques. Ils ont permis d'évaluer, entre autres, l'efficacité de la restriction de l'apport protéique et de l'administration des inhibiteurs de conversion de l'angiotensine. Une limite à leur pertinence vis-à-vis des maladies humaines, tant en termes de transposition inter-espèces que d'intensité et de vitesse de progression des lésions, réside dans la plus grande homogénéité des groupes expérimentaux animaux en comparaison des groupes de patients.

Ces limites seront repoussées par l'élaboration de modèles de plus en plus raffinés, combinant des approches moléculaires, immunologiques et pharmacologiques. En termes de santé publique, l'enjeu est tel que les efforts de recherche de tels modèles sont légitimes permettant ainsi d'espérer pouvoir « démanteler » des formes de microhétérogénéité des pathologies humaines qui, n'étant pas actuellement perçues, aboutissent éventuellement à la dilution de la perception de l'effet de leur prise en compte.

## Études de pathologie humaine

En pathologie humaine, deux approches, diététique et pharmacologique, seront décrites.

### Approches diététiques

Trois approches sont utiles : sur les protéides, les lipides et sur l'apport hydrique.

## RESTRICTION PROTIDIQUE (Klahr 1996)

*Bases théoriques*

La restriction protidique fait partie depuis plus de cent ans (Wasserstein 1993) du traitement de l'insuffisance rénale chronique, afin de réduire les symptômes d'urémie puis de retarder le début du traitement de suppléance. La possibilité d'un effet propre sur la progression de la destruction néphronique a été reconnue expérimentalement au début des années 1980 (Kleinknecht 1979; Hostetter 1981) et attribuée à l'abaissement de la pression capillaire glomérulaire. L'augmentation de la perméabilité de la membrane basale, la surcharge fonctionnelle accompagnée d'une hypertrophie tubulaire, l'expression locale des facteurs de croissance, sont également affectées par la restriction protidique.

*Aspects méthodologiques*

La mesure clinique de l'effet d'une restriction protidique se heurte à deux difficultés :

*Les critères de jugement* 1. La créatininémie peut diminuer du fait d'une diminution de la masse musculaire, sans modification de la vitesse de décroissance de la filtration glomérulaire; 2. la créatininémie dépend de la sécrétion tubulaire qui peut représenter jusqu'à 30 % de l'excrétion urinaire et est l'objet d'interférences pharmacologiques; 3. le début de la dialyse peut être retardé du fait d'une meilleure tolérance à l'urémie grâce à des chiffres d'urée et de créatinine abaissés.

*Les effets « fonctionnels »* Dans la mesure où l'alimentation occidentale sollicite en permanence la réserve fonctionnelle rénale, le passage à une alimentation normo- ou hypoprotidique s'accompagne initialement d'une baisse du débit de filtration glomérulaire qui ne doit pas être interprétée comme une progression accélérée de l'insuffisance rénale; cet effet est particulièrement apparent dans l'étude MDRD (Klahr 1994), mais aussi au cours des traitements pharmacologiques.

*Résultats des essais cliniques*

Les premiers résultats favorables d'un essai contrôlé ont été publiés en 1984 (Rosman 1984). Depuis, seulement un petit nombre d'essais contrôlés ont été réalisés, qui ont donné lieu à deux méta-analyses : en 1992 sur 890 patients (Fouque 1992) avant la publication de l'étude MDRD, inconclusive, puis en 1996 (Pedrini 1996) incluant ces nouvelles données sur 1 413 patients non diabétiques.

Ces deux méta-analyses concluent à un effet bénéfique de la restriction protidique sur la progression de l'insuffisance rénale lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/min. La différence d'apport protidique entre groupe traité et groupe contrôle est d'au moins 0,2 g/kg/j (traités  $\leq$  0,6 g/kg/j), la durée de suivi d'au moins 18 mois, la réduction de risque de 33 à 46 %, jugée sur la mort rénale (décès, dialyse ou greffe), et indé-

pendamment d'un effet sur la pression artérielle. Cet effet serait plus marqué sur les néphropathies glomérulaires, controversé dans les néphropathies interstitielles, faible voire nul dans la polykystose (Choukroun 1995). La dernière méta-analyse portant également sur 108 patients diabétiques montre une réduction de risque de 46 %, indépendamment d'un effet sur la pression artérielle et l'équilibre glycémique.

#### *Applications pratiques*

L'apport protidique moyen en France est de 95 g/j chez les hommes et 72 g/j chez les femmes (Vol 1992). La compliance des patients à la restriction protidique varie de 40 à 70 % selon les études (Combe 1993). Elle est conditionnée par la fréquence et la spécificité du suivi diététique. L'apport protidique des insuffisants rénaux diminue spontanément avec la progression de la maladie, à raison de  $-0,06$  g/kg/j par  $-10$  ml/min de filtration glomérulaire (Ikizler 1995), du fait des conseils médicaux et d'une inappétence pour la viande, surtout lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 25 ml/min. Cela s'accompagne d'une réduction spontanée parallèle de l'apport énergétique qui peut être prévenue par le conseil diététique, et d'une altération des paramètres nutritionnels qui pourrait accroître la morbidité. Le niveau minimum acceptable d'adaptation du métabolisme protidique est 0,6 g/kg/j : en deçà, le choix est entre dialyse précoce, ou supplémentation par acides aminés essentiels ou mieux, céto-analogues. Le seuil de protéinurie nécessitant une compensation spécifique est discuté.

#### *Autres interactions de la restriction protidique*

D'autres événements doivent être observés au cours de la restriction protidique.

*L'interaction avec le métabolisme phosphocalcique* La restriction protidique s'accompagne d'une réduction parallèle de l'apport en phosphore qui prévient l'hyperparathyroïdie, et peut ainsi contribuer indirectement à ralentir la progression (la parathyroïdectomie prévient expérimentalement la progression induite par une alimentation hyperprotidique).

*L'interaction avec l'acidosepartie* L'acidose induit expérimentalement une hypertrophie tubulaire. Elle participe au phénomène « d'hypermétabolisme tubulaire » et pourrait contribuer à l'extension des lésions interstitielles. Il n'y a pas de données cliniques sur l'effet de la correction de l'acidose sur la progression de l'insuffisance rénale.

*L'interaction avec les agents pharmacologiques* L'inhibition de l'enzyme de conversion ne modifie pas la réponse hémodynamique rénale à une charge en protéines. La restriction protidique et l'inhibition de l'enzyme de conversion ont des effets additifs sur la réduction de la protéinurie.

*L'interaction avec le métabolisme glucidique* La restriction protidique améliore la sensibilité à l'insuline, altérée chez les insuffisants rénaux chroniques (Rigalleau 1997).

## INTERVENTIONS SUR LES LIPIDES

Des anomalies lipidiques sont fréquentes au cours de l'évolution des néphropathies : hypercholestérolémie totale et lipoprotéïnémie de basse densité (LDL) des syndromes néphrotiques (Moulin 1992) – où les anomalies sont fonction de l'abondance de la protéinurie – des dialysés péritonéaux et des transplantés; hypertriglycéridémie et abaissement des lipoprotéine de basse densité (HDL) chez les insuffisants rénaux chroniques non dialysés. Elles contribuent à l'augmentation du risque cardiovasculaire (Ordonez 1993; Kronenberg 1994) et vraisemblablement rénal, par l'intermédiaire des lésions athéromateuses mais aussi plus directement par la glomérulosclérose et l'effet des médiateurs d'origine lipidique sur la prolifération cellulaire.

*Résultats expérimentaux*

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré l'influence des lipides sur la progression de l'insuffisance rénale.

Les régimes riches en cholestérol accélèrent l'apparition et la progression de la glomérulosclérose focale et des lésions interstitielles chez les rats uninephrectomisés; ils aggravent l'évolution de la néphrose induite par l'aminonucléoside de puromycine, ou des glomérulonéphrites à immuns complexes (voir ci-dessus).

L'administration d'un traitement hypolipémiant par fibrates ou inhibiteurs de l'HMG CoA exerce un effet favorable sur l'évolution de la protéinurie et de la fonction rénale dans le modèle de réduction néphronique du rat, indépendamment de variations de pression artérielle. Les mêmes effets sont retrouvés dans le modèle de néphrose induite par l'aminonucléoside de puromycine, de néphropathie hypertensive des rats Dahl sensibles au sel, des rats diabétiques Zucker.

L'administration d'acides gras polyinsaturés (acides linoléique  $\omega 6$  et linoléique  $\omega 3$ ) a donné lieu à des résultats controversés dans le modèle de réduction néphronique, favorables chez le rat diabétique Zucker, alors que dans la glomérulonéphrite à immuns complexes, un effet favorable n'est observé qu'avec les acides gras en  $\omega 3$ . L'intérêt potentiel des acides gras en  $\omega 3$  dans les néphropathies immunologiques résulte de leur action inhibitrice sur la production de leukotriènes et de cytokines pro-inflammatoires, et sur l'agrégation plaquettaire, parallèlement à leur effet d'élévation du HDL cholestérol et d'abaissement des triglycérides plasmatiques.

*Données cliniques*

Les régimes de restriction protidique améliorent le profil lipidique des patients atteints de syndrome néphrotique (D'Amico 1992) et d'insuffisance rénale chronique (Loschiavo 1988; Bernard 1996).

Les données cliniques sur les effets d'une intervention directe sur les lipides sont beaucoup plus limitées et peuvent être regroupées en trois chapitres :

- l'efficacité et la tolérance des traitements hypolipémiants chez les sujets atteints de néphropathies (Massy 1995);
- leur effet sur la protéinurie et la fonction rénale et, en corollaire, l'amélioration du risque cardiovasculaire des sujets atteints de syndrome néphrotique traités par hypolipémiants;
- et surtout l'administration d'acides gras en  $\omega 3$  chez des sujets présentant une glomérulonéphrite de Berger (Donadio 1994) ou d'autres types de glomérulonéphrites (Lenz 1996), incluant la transplantation (van der Heide 1993).

Le premier essai contrôlé favorable (Donadio 1994) a été réalisé chez 105 patients présentant une maladie de Berger histologiquement prouvée. Les patients étaient sélectionnés sur des critères de gravité : protéinurie  $> 1$  g/24 h, ascension de la créatininémie  $> 25$  % en 6 mois, et avaient à leur entrée dans l'étude une protéinurie moyenne à plus de  $2,5 \pm 1,7$  g/24 h, une créatinine anormale dans 70 % des cas, une hypertension artérielle dans 60 % des cas. L'étude a montré que l'administration pendant 2 ans de 12 g/j d'huiles de poisson diminuait significativement le risque d'élévation de la créatininémie d'au moins 50 % par rapport aux valeurs basales (3 cas contre 14 dans le groupe contrôle), et le risque de mort rénale définie par l'entrée en dialyse ou le décès des patients (5 cas contre 14 dans le groupe contrôle), ce résultat étant obtenu indépendamment de modifications de la pression artérielle ou du débit de la protéinurie. Cependant, le nombre de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) dans chaque groupe n'est pas mentionné. Deux essais contrôlés antérieurs, sur des effectifs plus faibles, n'avaient pas montré d'effet favorable de ce type de traitement. Un complément d'évaluation prospective est nécessaire.

D'autre part, chez des transplantés rénaux recevant prednisone et ciclosporine, un essai contrôlé a montré un effet favorable de l'administration de 6 g/j d'huiles de poisson, pendant 1 an après la greffe, sur l'hémodynamique rénale, la pression artérielle et la fréquence des rejets. L'essai comportait environ 30 patients dans chaque groupe (van der Heide 1993).

Malgré l'intérêt des résultats expérimentaux obtenus, en particulier avec la classe des statines, sur la progression de la glomérulosclérose et de l'insuffisance rénale, on ne dispose pas de résultats d'essais cliniques d'intervention pharmacologique. Les programmes de recherche dans ce domaine doivent être encouragés.

#### HYDRATATION ET DÉBIT URINAIRE

La stimulation des mécanismes de concentration urinaire qui accompagne la réduction néphronique a donné lieu à plusieurs travaux expérimentaux qui montre des similitudes entre l'effet des stimulus de concentration (ADH) et l'augmentation de l'apport alimentaire en protéines (Bankir

1995), et l'influence de la concentration urinaire sur la progression de l'insuffisance rénale. Aucun résultat clinique n'est actuellement disponible pour valider ces hypothèses chez l'homme, où la mise en œuvre d'une hydratation abondante et étalée sur le nyctémère se heurte à certaines difficultés pratiques.

## Interventions pharmacologiques

### BASES THÉORIQUES

Depuis de nombreuses années, plusieurs types d'agents pharmacologiques ont été étudiés dans le but de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, d'abord chez l'animal, puis sur des cellules glomérulaires en culture et, enfin, chez l'homme (Tableau 9-2). La classe médicamenteuse la mieux explorée est celle des antihypertenseurs, en raison du rôle aggravant – et peut-être même primaire dans un certain nombre de cas – de l'hypertension artérielle mal contrôlée (Alvestrand 1988; Brazy 1990). L'effet favorable du contrôle de l'hypertension artérielle sur la progression de l'insuffisance rénale est positivement corrélé à l'abondance de la protéinurie initiale (Klahr 1994 et 1996). Certaines classes d'antihypertenseurs sont plus efficaces que d'autres. Ainsi, chez l'animal atteint d'insuffisance rénale chronique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont supérieurs au traitement plus classique de l'hypertension, associant diurétiques, antagonistes  $\beta$ -adrénergiques et antihypertenseurs à action centrale (Anderson 1995). L'efficacité des antagonistes des canaux calciques a été trouvée comparable aux IEC dans certaines expériences chez l'animal, alors que dans d'autres essais elle était nulle, voire néfaste, sur la progression. Il est maintenant établi que les IEC n'agissent pas seulement, même pas essentiellement pour certains auteurs, en abaissant la pression systémique et intracapillaire glomérulaire. Ils s'opposent à la prolifération cellulaire, notamment mésangiale, en inhibant la génération d'un des puissants facteurs de croissance qu'est l'angiotensine II. Il faut cependant noter que d'autres facteurs de croissance comme le TGF- $\beta$  et le PDGF ainsi que plusieurs cytokines contribuent également, de façon importante, à la prolifération cellulaire et à la fibrogenèse rénale (Floège 1995).

Le rôle de plusieurs autres agents contrôlant le tonus vasculaire, dont certains sont impliqués également dans la croissance du muscle lisse vasculaire et des cellules mésangiales, a été exploré chez l'animal. Leur efficacité a pu être démontrée en termes de ralentissement de l'insuffisance rénale. Cela est également vrai pour des classes médicamenteuses très différentes, telles celles des agents interférant avec le système de la coagulation, des antagonistes des prostaglandines, des agents modifiant le métabolisme lipidique et, tout récemment, des drogues inhibant la glycation terminale.

**Tableau 9-2 Liste générale des interventions pharmacologiques**

---

**Antihypertenseurs et agents associés**

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC)
- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
- Inhibiteurs des canaux calciques
- Autres antihypertenseurs
- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline
- L-Arginine
- Antagonistes de la vasopressine

**Agents interférant avec les systèmes de coagulation et des prostaglandines**

- Héparine et dérivés
- Anti-agrégants plaquettaires
- Inhibiteurs de la thromboxane synthétase
- Antagonistes du récepteur TXA<sub>2</sub>/endoperoxyde

**Agents modifiant le métabolisme lipidique**

- Graisses mono- ou polyinsaturées vs. graisses saturées
- Inhibiteurs de la HGM-CoA-réductase (« statines »)
- Autres hypolipémiants

**Agents inhibant l'action de différents facteurs de croissance**

- Antagonistes ou anticorps anti-PDGF, anti-bFGF, anti-TGFB (?)
- Anticorps anti-IGF-1 ou anti-récepteur IGF-1 (?)
- L-Arginine
- Inhibiteurs de la HGM-CoA-réductase

**Agents inhibant la glycation terminale**

- Aminoguanidine
  - Vitamine E?
- 

Plus récente, l'inhibition de l'expression d'un certain nombre de facteurs de croissance constitue une autre approche expérimentale, pour empêcher la progression de l'insuffisance rénale chronique qui nous paraît extrêmement prometteuse du moins sur la base des études expérimentales chez l'animal et sur les cellules mésangiales en culture.

**ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES**

Dans la plupart des études effectuées chez l'animal, les critères d'évaluation de l'efficacité des interventions pharmacologiques comprenaient une modification de la protéinurie et /ou de la sclérose glomérulaire. Rares sont les études cliniques dans lesquelles le débit de filtration glomérulaire a été mesuré. Certains auteurs ont choisi le critère peu discutable de la mortalité par insuffisance rénale. Ce n'est que plus récemment qu'on a commencé également à s'intéresser au devenir du tubule rénal et de l'interstitium. Il est pourtant bien connu, de longue date, que la fibrose interstitielle constitue le paramètre histologique le mieux corrélé avec la sévérité de l'insuffisance rénale.

Les modèles d'étude *in vitro* les plus récents utilisent des cellules dérivées du glomérule ou du tubule rénal maintenues en culture. Ce genre d'approche permet d'examiner de plus près, et de façon isolée, l'action d'un certain nombre de facteurs de croissance et son inhibition par des approches

pharmacologiques. Ce type d'expérience est susceptible d'ouvrir de nouvelles voies mais ne peut, bien entendu, pas être directement extrapolé à l'homme.

### RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Les études faites chez le malade atteint d'insuffisance rénale chronique sont beaucoup moins nombreuses que les études expérimentales. Parmi elles, il n'y a qu'un tout petit nombre qui puisse être acceptable sur le plan méthodologique. C'est pourquoi nous limiterons notre analyse et les recommandations qui en découlent à six études publiées depuis 1992. Les auteurs de ces études ont tous examiné l'effet potentiel d'une seule classe médicamenteuse (IEC), sauf dans la première étude où ils ont comparé l'efficacité d'un IEC à celle d'un antagoniste des canaux calciques.

*La première étude* (Zuchelli 1992) compare l'effet du captopril (IEC) à celui de la nifédipine (antagoniste des canaux calciques), sur la progression de l'insuffisance rénale chez des malades atteints d'insuffisance rénale chronique et d'hypertension artérielle. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et randomisée, effectuée chez 142 patients où les malades étaient leur propres témoins, et s'étendant sur 4 années. Après une année d'observation pendant laquelle les malades sont soumis à une restriction protidique modérée, ils sont randomisés à un traitement soit par captopril, soit par nifédipine pendant trois autres années. Les principaux résultats se résument en un ralentissement de la diminution de la fonction rénale après randomisation, par rapport à la période avant randomisation, et en l'absence d'une différence de progression entre le groupe traité par captopril et le groupe traité par nifédipine. Certaines limites méthodologiques méritent cependant d'être soulignées. La fonction rénale a été mesurée, chez la totalité des malades, à l'aide de la clairance de la créatinine (Ccréat) et du paramètre « 1/créatininémie » qui sont tous deux critiquables quant à la fiabilité de l'évaluation de la fonction rénale. Chez un plus petit nombre de ces malades, une clairance par le DTPA radiomarqué a également été pratiquée. Même si les résultats de cette évaluation plus fiable vont dans le même sens que ceux obtenus par la Ccréat, on sait bien qu'il faut accorder une confiance limitée à l'absence d'une différence dans le cas d'un petit échantillon. La remarque la plus importante est probablement que l'étude ne comporte pas de groupe de malades traités par des antihypertenseurs conventionnels, suivis en parallèle et permettant de comparer les efficacités respectives.

*La deuxième étude* porte sur 92 malades (Ravid 1993). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée (énalapril à 10 mg contre placebo), en double aveugle, ayant pour but l'évaluation de l'effet à long terme (5 ans) d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion sur la protéinurie et la vitesse de diminution de la fonction rénale chez des sujets atteints d'un diabète de type II avec microalbuminurie, sans altération de la fonction rénale et sans

hypertension artérielle à l'entrée dans l'étude. L'efficacité du traitement est jugée sur l'albuminurie et la créatinine sérique. La pression artérielle et l'hémoglobine glycosylée sont mesurées régulièrement. L'albuminurie diminue dans la première année du traitement par énalapril, puis remonte à la valeur de base après 5 ans; au contraire, elle augmente progressivement sous placebo pour atteindre une valeur multipliée par un facteur de 2,5 à 5 ans. La fonction rénale, évaluée par la détermination du rapport 1/créatinine sérique, diminue de 13 % dans le groupe placebo alors qu'elle reste stable dans le groupe énalapril. L'effet du traitement actif semble être indépendant de l'effet antihypertenseur de l'énalapril. L'interprétation de cette étude est rendue difficile par la valeur limitée des paramètres choisis pour apprécier l'installation de l'insuffisance rénale (créatinine sérique, albuminurie). Par ailleurs, la pression artérielle moyenne est en permanence de 2 à 3 mmHg plus basse dans le groupe énalapril que dans le groupe placebo ce qui jette un doute sur l'absence postulée d'un retentissement quelconque de l'effet antihypertenseur de ce médicament.

*La troisième étude* (Lewis 1993) est prospective et randomisée comparant l'effet du captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) à celui d'un placebo chez 409 malades diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique, ayant une protéinurie supérieure à 500 mg/24 h et une créatininémie de 221 mM. Les critères d'évaluation de la progression de l'insuffisance rénale chronique sont un doublement de la créatininémie et le degré de diminution de la Ccréat. Alors qu'un doublement de la créatininémie est observé chez 43 patients « placebo », cet effet est retrouvé chez seulement 25 patients « captopril » ( $p < 0,007$ ). De même, la Ccréat a diminué de 17 % dans le groupe placebo, mais seulement de 11 % dans le groupe captopril ( $p < 0,03$ ). Il faut cependant signaler que le contrôle de la PA est meilleur dans le groupe captopril que dans le groupe placebo (différentiel de 4,5 mmHg PA moyenne et de 2 à 3 mmHg PA diastolique), que la protéinurie initiale est plus basse dans le groupe captopril que dans le groupe placebo (2,5 vs. 3,0 g/24 h), que la Ccréat initiale est plus élevée dans le groupe captopril que dans le groupe placebo (différence de 5 ml/min) et que le groupe placebo a reçu plus de diurétiques et de  $\beta$ -bloquants. Cependant, la prescription de Ca-bloqueurs, qui aurait pu être la meilleure alternative, a été interdite et aucune information n'a été donnée sur le contrôle de la glycémie et sur la consommation de protides au cours de l'étude.

*La quatrième étude* (Hannedouche 1994) est prospective et randomisée et compare l'effet de l'énalapril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) à celui d'un traitement antihypertenseur conventionnel ( $\beta$ -bloquant + Ca-bloqueur + diurétiques + antihypertenseur central) chez 100 malades non diabétiques, atteints d'insuffisance rénale chronique et d'hypertension artérielle, ayant une créatininémie comprise entre 200 et 400 mM et une protéinurie moyenne de 2,2 g/24 h. La survenue d'une insuffisance rénale

chronique terminale s'observe chez 10 malades traités par énalapril, contre 17 malades traités par les autres antihypertenseurs ( $p = 0,05$ ). La pente du paramètre  $1/\text{créatininémie}$  est plus faible dans le groupe énalapril que dans l'autre groupe ( $p = 0,05$ ). Le contrôle de la pression artérielle ne montre pas de différence. Un certain nombre de commentaires s'imposent également pour ce travail. L'inclusion dans l'étude a concerné seulement des malades atteints d'insuffisance rénale chronique avec hypertension artérielle. Il n'y a donc pas d'informations sur les malades sans hypertension artérielle. Il y a un meilleur contrôle de la PA dans le groupe énalapril que dans le groupe placebo (différence de 6 mmHg pour la PA systolique et de 2 mmHg pour la PA diastolique à 36 mois). Aucune différence significative n'est trouvée entre les deux groupes pour la clairance de l'inuline :  $-0,33 \text{ ml/min/mois}$  (énalapril) vs.  $-0,57 \text{ ml/min/mois}$  (autres traitements) ( $p = \text{NS}$ ).

La cinquième étude (Maschio 1996) est prospective et randomisée et compare l'effet du bédézépril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) chez 283 malades à un placebo chez 300 malades atteints d'une insuffisance rénale chronique qualifiée de débutante à moyenne. Les patients sont majoritairement normotendus, la plupart sous un traitement antihypertenseur, et aucun d'entre eux n'est diabétique. L'insuffisance rénale chronique est caractérisée par une Ccréat moyenne de 43 ml/min et protéinurie moyenne de 1,8 g/24 h. Un doublement de la créatinémie ou la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale 3 ans après l'inclusion dans l'étude sont les deux critères cibles fixés pour l'étude. Ceci est le cas chez 31 malades traités par bédézépril et chez 57 malades traités par placebo ( $p = 0,001$ ). De plus, la diminution du risque d'atteindre les critères cibles dans le groupe bédézépril est de 53 % de façon globale, de 71 % pour le sous-groupe avec insuffisance rénale chronique de degré modéré et de 46 % pour le sous-groupe avec insuffisance rénale chronique de degré moyen. La réduction du risque est plus grande chez l'homme que chez la femme. Une première critique à cette étude est qu'il n'y a pas de mesure valable de la fonction rénale. Une autre remarque concerne la pression artérielle qui est mieux contrôlée dans le groupe bédézépril ( $-3,5$  à  $5,0 \text{ mmHg}$ ) que dans le groupe placebo ( $+0,2$  à  $1,5 \text{ mmHg}$ ) ce qui résulte en une différence de 5 à 10 mmHg pour la pression systolique et de 3,5 à 6,5 mmHg pour la pression diastolique (à 2,7 ans). Enfin, les auteurs constatent une mortalité beaucoup plus grande dans le groupe bédézépril que dans le groupe placebo (8 contre 1), ce qui est préoccupant.

À côté de ces études rétrospectives et randomisées, il faut mentionner la méta-analyse menée par Maki et coll. (1995) qui, à partir de l'analyse de 14 études randomisées, concluent que les IEC entraînent une diminution significative de la protéinurie et de la pression artérielle, et améliorent la filtration glomérulaire. L'effet de réduction de la protéinurie dépasse le seul résultat attendu en raison de la baisse de la pression artérielle.

*La sixième étude* (Ihle 1996) sur 31 patients suivis pendant 2 ans montre des résultats comparables aux précédentes sur la protéinurie et l'insuffisance rénale, comparant l'énalapril à un placebo.

Enfin, il convient de souligner l'importance critique, au cours de ces études, de la méthode d'évaluation du débit de filtration glomérulaire (MDRD Study Group 1996). La sécrétion et l'excrétion de créatinine sont influencées par l'apport protidique. De plus, la sécrétion de créatinine est influencée par les traitements antihypertenseurs et la pathologie rénale sous-jacente. Ces phénomènes peuvent faire conclure à tort à un effet bénéfique (ou délétère) d'un traitement sur le débit de filtration glomérulaire, qu'il est donc indispensable de mesurer par les méthodes de référence (clairance de l'inuline, traceurs radioactifs).

## Conclusions

Les nombreuses études effectuées chez l'animal d'expérience ont permis, dans un premier temps, de mieux caractériser l'évolution spontanée de différents types de néphropathies et d'individualiser un grand nombre de facteurs et de mécanismes impliqués dans la progression de l'insuffisance rénale chronique. Elles ont permis, dans un deuxième temps, de démontrer l'efficacité de différentes mesures diététiques et d'interventions pharmacologiques, dans le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique, voire dans sa prévention dans certains cas.

Les limites des modèles expérimentaux ont été détaillées plus haut. Elles concernent essentiellement la transposition à la pathologie humaine des résultats obtenus chez l'animal en termes de spécificité d'espèces. Par ailleurs, nous avons souligné l'homogénéité des groupes d'animaux d'expérience en regard de l'hétérogénéité des groupes de patients.

Les études d'interventions diététiques et pharmacologiques, prospectives et randomisées, effectuées chez le malade atteint d'insuffisance rénale chronique indiquent :

- que la restriction protidique est susceptible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, du moins dans certains types de néphropathies ;
- que le traitement par les IEC peut également ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, même si chaque étude présente un certain nombre d'écueils. Le ralentissement observé avec les IEC doit, au moins en partie, être attribué à un meilleur contrôle de la pression artérielle que celui qui est obtenu avec le traitement antihypertenseur conventionnel. Il n'y a pas à ce jour d'étude contrôlée méthodologiquement indiscutable qui évalue l'efficacité des antagonistes des canaux calciques sur des marqueurs fiables de la fonction rénale.

L'efficacité des IEC ne doit pas faire oublier le danger potentiel (Textor 1997) pour la fonction rénale, de leur administration, danger accru par leur association à des diurétiques ou des anti-inflammatoires chez des sujets âgés, déshydratés, atteints de certaines pathologies (diabète, myélome) ou soumis à des investigations invasives (produits de contraste). Cela souligne la nécessité d'une évaluation, au cas par cas, du rapport risque/bénéfice thérapeutique et d'un suivi rapproché.

Il convient de souligner qu'il est important de veiller à ce que la restriction protidique n'entraîne pas un état de dénutrition. C'est la raison pour laquelle cette restriction ne doit pas être trop drastique. Une surveillance régulière et simple à mettre en œuvre de l'adhésion au traitement diététique (mesure de l'excrétion urinaire de sodium et d'urée) est indispensable et peut être effectuée par tout praticien.

Enfin, il nous paraît important d'insister sur le fait qu'aucune des études d'intervention pharmacologique dont nous disposons à l'heure actuelle, n'a encore exploré de façon satisfaisante l'effet des traitements sur la progression de l'insuffisance rénale chronique en fonction des différents types de néphropathies. De telles études s'imposent afin de savoir si l'administration des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ou d'autres agents) peut être conseillée dans tous les cas d'insuffisance rénale chronique lentement progressive ou si, au contraire, elle doit être réservée à certains types de néphropathie.

Il est vraisemblable que, dans l'avenir, les approches thérapeutiques et prophylactiques devront prendre en compte certaines prédispositions génétiques. A titre d'exemple, on peut citer le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui pourrait jouer un rôle soit dans la vitesse de progression de l'insuffisance rénale chronique, soit dans certains types d'atteinte rénale (Yoshida 1996), soit même dans l'ensemble des néphropathies (van Essen 1996). Un tel rôle favorisant et son importance dans la réponse au traitement restent incertains (Schmidt 1996; Van Essen 1996; Yoshida 1996).

## Propositions

### Évaluation du débit de filtration glomérulaire

La concentration plasmatique de créatinine est la mesure de base. En tenant compte de la mauvaise corrélation entre l'augmentation de la créatininémie et la baisse du débit de filtration glomérulaire lorsqu'il est compris entre 50 et 100 % de sa valeur normale, toute élévation même minime de la créatininémie doit faire mesurer la clairance de la créatinine (recueils minutés d'urine ou recueils de 24 heures) ou plus simplement estimer sa valeur par la formule de Cockcroft.

En raison de la surestimation du débit de filtration glomérulaire donnée par la clairance de la créatinine lorsque celui-ci est inférieur à 30 % de sa valeur normale, et de rares interférences médicamenteuses (cimétidine), des mesures de débit de filtration glomérulaire par la clairance de l'inuline ou la clairance de traceurs radioactifs doivent être utilisées lorsqu'une plus grande précision est nécessaire, en particulier lors des études d'investigation clinique.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique avancée, la créatininémie suffit pour surveiller l'évolution et dépister une aggravation aiguë inattendue de la fonction rénale.

Formule de Cockcroft (chez la femme, multiplier le résultat par 0,85)

$$C = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatinine} \times 0,814}$$

avec : âge en années; poids en kg; créatinine plasmatique en mmol/l; C en ml/min

### Prescriptions diététiques

Avant toute prescription à caractère restrictif, il convient de s'assurer par un recueil des urines de 24 heures, que les apports en sel et en protéines dépassent les apports recommandés. Une évaluation des apports énergétiques est utile.

Lorsque le débit de filtration glomérulaire est compris entre 55 et 25 ml/min, un apport de 1 g/kg/j doit être conseillé aux patients atteints de néphropathie (en dehors des cas de polykystose rénale). Lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 25 ml/min, il est utile de réduire les apports à 0,6 g/kg/j. Des apports inférieurs nécessiteraient une supplémentation en acides aminés essentiels. Dans tous les cas, l'apport énergétique doit être maintenu à plus de 25 kCal/kg.

L'adhésion à la restriction de l'apport en protéines peut être aisément contrôlée en mesurant l'excrétion urinaire sur 24 heures : la quantité d'urée en mmol/l divisée par 5 donne une évaluation des apports protidiques en g/j. Dans les cas où une restriction sodée s'impose, celle-ci peut être contrôlée par la natriurèse des 24 heures.

L'apparition d'une dénutrition, éventuellement liée à une restriction protidique trop sévère ou à une réduction spontanée des apports énergétiques, doit être recherchée par des paramètres cliniques (poids, index de masse corporelle, masse et force musculaires) et biochimiques (albumine, transferrine, cholestérol plasmatiques).

L'aide d'une diététicienne s'avère souvent indispensable pour adapter la restriction protidique aux habitudes alimentaires, maintenir l'apport énergétique, et assurer un suivi efficace et à long terme, des mesures diététiques prescrites par le néphrologue.

### Traitement antihypertenseur

Ce traitement est indispensable en présence d'une hypertension artérielle, ce qui est le cas le plus fréquent. Il est souhaitable que le traitement comporte un IEC, surtout s'il existe une protéinurie > 3 g/24 h. L'objectif est d'atteindre des chiffres  $\leq 130/80$  mmHg, voire  $\leq 125/75$  mmHg chez les patients protéinuriques (Striker 1995). Il n'est pas encore possible d'établir dans quelle mesure un tel traitement peut également être proposé en l'absence de protéinurie.

La mise en route d'un traitement par IEC, en débutant par la posologie la plus faible, nécessite de prendre en compte les facteurs susceptibles de majorer le risque de diminution du débit de filtration glomérulaire et d'hyperkaliémie (IR sévère, âge, déshydratation, ...) et de surveiller la tolérance (pression artérielle, créatinine et potassium) dès la première semaine de traitement.

Il nous paraît hautement souhaitable que d'autres études prospectives et randomisées soient effectuées pour évaluer, notamment et de façon plus spécifique, l'effet néphroprotecteur des IEC ainsi que des inhibiteurs des canaux calciques pour les diverses catégories de néphropathie à l'instar de ce qui a été déjà bien établi pour la néphropathie diabétique.

Tableau 9-3

DIABÈTE	TRAITEMENT	AUTRES NÉPHROPATHIES
<p><b>contrôle glycémique</b></p> <p><b>DID :</b> microalbuminurie ou PA &gt; 140/90 mmHg</p> <p><b>DNID :</b> macroprotéinurie ou PA &gt; 140/90 mmHg</p> <p>DFG &lt; 55 ml/min</p> <p>DFG &lt; 25 ml/min</p>	<p>IEC</p> <p><b>Restriction protidique</b> <math>\leq 0,8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}</math></p> <p><b>Restriction protidique</b> <math>\leq 0,6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}</math></p>	<p>PA &gt; 140/90 mmHg ou protéinurie &gt; 3 g / 24 h</p> <p>(sauf PKR)</p> <p>DFG &lt; 55 ml/min</p> <p>DFG &lt; 25 ml/min</p>

Le tableau 9-3 montre, de façon schématique, les mesures thérapeutiques et préventives qui viennent d'être exposées.

### Qui fait quoi?

La détection d'une insuffisance rénale, d'une hypertension artérielle ou d'une néphropathie (protéinurie, hématurie) est le plus souvent le fait d'un praticien généraliste ou d'un médecin du travail. L'investigation d'une néphropathie, le bilan d'une IR et la mise en place du traitement de l'hypertension artérielle sont au mieux réalisés dans les centres de néphrologie. Le suivi des patients et la prise de la bonne décision thérapeutique au bon moment nécessitent une interaction forte entre médecins généralistes et néphrologues. Il faut encore insister ici sur les indispensables précautions qui doivent assortir le maniement de traitements ou d'investigations susceptibles d'accélérer la dégradation de la fonction rénale.

Un point critique est la détection la plus précoce possible d'une insuffisance rénale. De cette précocité dépend la survie du rein malade et du patient. L'effort de formation toujours meilleure des médecins généralistes dans ce domaine reste une priorité.

### RÉFÉRENCES

- ALVESTRAND A, GUTIERREZ A, BUCHT H *et al.* Reduction of blood pressure: retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Transplant* 1988 **3** : 627-631.
- ANDERSON S, RENNKE HG, BRENNER BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986 **77** : 1993-2000.
- AZIZ N. Animal models of polycystic kidney disease. *Bioessays* 1995 **17** : 703-712.
- BANKIR L, KRIE W. Adaptation of the kidney to protein intake and to urine concentrating activity : similar consequences in health and CRF. *Kidney Int* 1995 **47** : 7-24.
- BERNRD S, FOUQUE D, LAVILLE M *et al.* Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996 **22** : 143-146.
- BRAZY PC, FITZWILLIAM JF. Progressive renal disease : role of race and antihypertensive medications. *Kidney Int* 1990 **37** : 1113-1119.
- CARTIER N. Contribution au Livre blanc sur l'IRC 1995.
- CHOUKROUN G, IKATURA Y, ALBOUZE G *et al.* Factors influencing progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 **6** : 1634-1642.
- COMBE C, DEFORGES-LASSEUR C, CAIX J *et al.* Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of renal chronic failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993 **8** : 412-418.
- D'AMICO G, GENTILE MG, MANNA G *et al.* Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992 **339** : 1131-1134.

DONADIO J.V. JR, BERGSTRALH EJ, OFFORD KP *et al.* A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo nephrology collaborative group. *N Engl J Med* 1994 **331** : 1194-1199.

FLOEGE J, GRONE HJ. Progression of renal failure : What is the role of cytokines? *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** : 1575-1586.

FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP *et al.* Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency : meta-analysis. *Br Med J* 1992 **304** : 216-220.

GRETZ N, STRAUCH M (editors). *Experimental and genetic rat models of chronic renal failure*. Karger, Basel, 1993, p. 343.

HANNEDOUCHE T, LANDAIS P, GOLDFARB B *et al.* Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *Br Med J* 1994 **309** : 833-837.

HE CJ, ESPOSITO C, PHILLIPS C *et al.* Dissociation of glomerular hypertrophy, cell proliferation, and glomerulosclerosis in mouse strains heterozygous for a mutation (Os) which induces a 50 % reduction in nephron number. *J Clin Invest* 1996 **97** : 1242-1249.

HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG *et al.* Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981 **241** : F85-F93.

IHLE BU, WHITWORTH JA, SHAHINFAR S *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency : a controlled double-blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996 **27** : 489-495.

IKIZLER TA, GREENE JH, WINGARD RL *et al.* Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995 **6** : 1386-1391.

KLAHR S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996 **49** : 1783-1789.

KLAHR S, LEVEY AS, BECK GJ *et al.* For the modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994 **330** : 877-884.

KLEINKNECHT C, SALUSKY I, BROYER M *et al.* Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats. *Kidney Int* 1979 **15** : 534-541.

KRONENBERG F, KATHREIN H, KONIG P *et al.* Apolipoprotein (a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscl Thromb* 1994 **14** : 1405-1411.

LENZ S, CAPRIOLI R, RINDI P *et al.* Omega-3 fatty acid supplementation and lipoprotein (a) concentration in patients with chronic glomerular diseases. *Nephron* 1996 **72** : 383-390.

LEWIS EJ, HUNDSICKER LG, BAIN RP *et al.* For the collaborative study group. *N Engl J Med* 1993 **329** : 1456-1462.

LOSCHIAVO C, FERRARI S, PANEBIANCO R *et al.* Effect of protein-restricted diet on serum lipids and atherosclerosis risk factors in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1988 **29** : 113-118.

MAKI DD, MA JZ, LOUIS TA *et al.* Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Int Med* 1995 **155** : 1073-1080.

MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G. *et al.* ACE inhibition in progressive renal insufficiency Study : Group Effect of the ACE inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 **334** : 939-945.

MASSY ZA, MA JZ, LOUIS TA *et al.* Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995 **48** : 188-198.

MDRD Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996 **7** : 556-565.

MERLET-BENICHOUS C, VILAR J, LELIEVRE-PREGORIER *et al.* Masse néphronique chez le fœtus : son contrôle et son déficit. *Actualités Néphrologiques Necker* 1996 **25** : 19-45.

MOULIN B, OLLIER J, OLMER M. Disturbances of lipid metabolism during nephrotic syndrome : physiopathology and treatment. *Néphrologie* 1992 **13** : 193-199.

ORDONEZ JD, HIATT RA, KILLEBREW EJ *et al.* The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 **44** : 638-642.

PEDRINI MT, LEVEY AS, LAU J *et al.* The effects of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 **124** : 627-632.

RAVID M, SAVIN H, JUTRIN I *et al.* Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993 **118** : 577-581.

RIGALLEAU V, COMBE C, BLANCHETIER V *et al.* Low protein diet in uremia : effects on glucose metabolism and energy production rate. *Kidney Int* 1997 **51** : 1222-1227.

ROSMAN JB, ter WEE PM, MEIJER S *et al.* Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984 **2** : 1291-1296.

SCHMIDT A, KIENER HP, BARNAS U *et al.* Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996 **7** : 314-317.

STRIKER G. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1995 **5** : 1537-1540.

TEXTOR SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997 **17** : 67-76.

VAN DER HEIDE JJ, BILO HJ, DONKER JM *et al.* Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Engl J Med* 1993 **329** : 769-773.

VAN ESSEN GG, RENSMAN PL, DE ZEEUW D *et al.* Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet* 1996 **347** : 94-95.

VOL S, DOCTORIARENA A, LE CLESIAU H *et al.* Food habits of adults in France. Epidemiological data. *Presse Méd* 1992 **21** : 1105-1109.

WASSERSTEIN AG. Changing patterns of medical practice : protein restriction for chronic renal failure. *Ann Intern Med* 1993 **119** : 79-85.

YOSHIDA H, MITARAI T, KAWAMURA T *et al.* Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1996 **96** : 2162-2169.

ZUCHELLI P, ZUCCALA A, BORGHI M *et al.* Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992 **42** : 452-458.