

## Avis du Haut Comité de la santé publique

Le Haut Comité de la santé publique a été saisi par le ministre chargé de la Santé le 18 octobre 1995 afin de conduire une mission de réflexion pour élaborer des propositions d'actions de santé publique dans le domaine de la prévention de l'insuffisance rénale chronique et de son diagnostic précoce.

Le Haut Comité de la santé publique et la Direction générale de la santé ont commandé à l'INSERM une expertise collective afin d'établir une synthèse des connaissances actuelles sur l'étiologie de l'insuffisance rénale en France et dans les pays industrialisés comparables, sur l'évaluation des méthodes de diagnostic, ainsi que sur l'évaluation des possibilités de prévention de la progression de l'insuffisance rénale.

Sur la base de ce rapport d'expertise collective dont la synthèse est reproduite en annexe I, le Haut Comité de la santé publique établit un constat sur les connaissances actuelles, souligne les interrogations qui persistent, et émet des recommandations.

**Le constat** À partir des données épidémiologiques disponibles, il apparaît évident que l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale augmente régulièrement en France, et dans l'ensemble des pays industrialisés.

Elle atteint cependant des taux variables : environ 75 nouveaux cas annuels par million d'habitants en France contre 180 pour les États-Unis et le Japon. En France même, les taux d'incidence sont différents selon les régions. Globalement, sur les vingt dernières années, l'accroissement annuel de l'incidence peut être estimé en France à 5 %. Celui de la prévalence serait plus élevé (environ 8 %), compte tenu de l'augmentation parallèle de la survie des dialysés ou greffés.

L'augmentation de l'incidence résulte pour une part du vieillissement de la population, qui constitue la caractéristique dominante de l'évolution démographique des pays industrialisés, et de la France en particulier. Cependant, l'accroissement des taux d'incidence est observé indépendamment de l'effet de l'âge, et son interprétation reste complexe. En dehors de l'hypothèse d'un effet direct de l'amélioration de l'offre de soins, l'augmentation de l'incidence peut relever d'une réelle extension de la pathologie rénale, mais aussi d'un effet indirect lié à la meilleure prise en charge thérapeutique des pathologies inductrices que sont le diabète et les maladies cardiovasculaires. Dans cette dernière hypothèse, les complications souvent létales de ces maladies (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), seraient mieux contrôlées, permettant à l'insuffisance rénale de se développer et d'atteindre le stade terminal. Cette hypothèse est étayée par

l'accroissement récent de la part des étiologies vasculaires et diabétiques de l'insuffisance rénale chronique (IRC).

C'est surtout en matière d'étiologie que les données épidémiologiques restent incertaines, en raison des faiblesses du système de recueil d'information, mais aussi à cause de l'absence de pratique systématique de la ponction biopsie rénale. En effet, le caractère tardif du diagnostic rend souvent inutile la pratique d'un examen du tissu rénal, qui serait sans intérêt pour le patient.

Les néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale terminale sont glomérulaires dans 20 % des cas, interstitielles dans 10 %, vasculaires dans 19 %, diabétiques dans 14 %, dues pour 7 % à la polykystose, et imputables à d'autres origines dans 10 % des cas. Pour 20 % environ des patients, l'origine reste inconnue. Soulignons cependant que la connaissance de la lésion n'indique pas nécessairement la ou les causes initiales, toxiques ou infectieuses par exemple, qui ne peuvent faire l'objet que de conjectures. En dehors de la polykystose autosomique dominante, les autres néphropathies d'origine génétique sont rares (syndrome d'Alport, néphronophtise,...). Les taux d'incidence pour les étiologies vasculaires et diabétiques ont été multipliés environ par trois durant les dix dernières années.

L'analyse des facteurs généraux de risque identifie le rôle de l'âge et la prédominance du sexe masculin. Par ailleurs, les relations entre le diabète et l'IRC sont bien établies, ainsi que les rôles étiologiques réciproques de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'IRC. Les risques toxiques d'insuffisance rénale liés aux métaux lourds (plomb, mercure, cadmium) et aux solvants (toluène, tétrachlorure de carbone) sont identifiés, et doivent être l'objet de mesures de prévention et de dépistage en milieu professionnel à risque, ou s'intégrer dans le cadre d'actions de santé publique menées par ailleurs (saturnisme de l'enfant). La connaissance et l'identification des facteurs de risque génétique devraient s'améliorer dans les prochaines années, en relation avec l'effort général de recherche actuellement mené dans ce domaine. De fait, les facteurs de risque connus permettent difficilement de déterminer dans la population générale des cibles pour un dépistage élargi.

De nombreux médicaments présentent un risque de néphrotoxicité, dont l'expression peut dépendre de la dose, de la durée du traitement, de l'association à d'autres médicaments, et des caractéristiques du sujet (âge, fonction rénale). Il s'agit de certains antibiotiques, certains analgésiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou de produits d'utilisation plus spécifique : lithium (psychiatrie), cis-platine (anticancéreux), produits de contraste iodés utilisés en radiologie.

Il existe des examens de dépistage d'une néphropathie très simples, consistant à évaluer la présence de protéinurie et d'hématurie par dosage au laboratoire ou par l'utilisation de bandelettes colorimétriques. En revanche, la fonction rénale ne peut être appréciée que par

les dosages plasmatiques (créatinine, calcul de la clairance). En cas de dépistage positif, la démarche diagnostique débouche sur des explorations rénales plus complexes et comportant des examens invasifs, tels que la ponction biopsie rénale, ou l'angiographie rénale pour les étiologies vasculaires.

En matière de thérapeutique, il est établi que le traitement de l'hypertension retarde l'apparition et l'évolution d'une insuffisance rénale secondaire. De même, en cas de diabète insulino-dépendant, le contrôle correct du diabète, et le recours aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) retardent l'évolution vers une IRC terminale. Dans tous les autres cas, l'efficacité thérapeutique en vue de prévenir l'évolution de l'IRC ne paraît pas avoir été établie avec un niveau de preuve optimal.

## Les interrogations

L'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique reste en France, comme dans la plupart des pays, mal connue. Les données les plus fiables, malgré l'absence actuelle de recueil organisé, concernent les patients en insuffisance rénale terminale, relevant d'un traitement substitutif (dialyse, greffe). On connaît donc mal l'épidémiologie de l'insuffisance rénale débutante ainsi que les caractéristiques de son évolution.

Ce retard dans le diagnostic de l'insuffisance rénale rend particulièrement difficile l'identification de ces caractéristiques physiopathologiques et étiologiques. Il est probable en particulier que l'on sous-estime les origines iatrogènes et surtout toxiques de l'IRC. La fréquence des étiologies infectieuses, qui représentaient une part importante des glomérulopathies dans le passé, a très largement diminué, mais on voit apparaître de nouvelles causes infectieuses de l'IRC avec le VIH et hépatite C dont l'impact est encore mal connu. De même, les origines urologiques (lithiase, infections urinaires) restent mal évaluées.

En matière de dépistage, peu d'études évaluent les caractéristiques coût/efficacité d'un dépistage, en population ou sur des groupes à risque, qui utiliserait la détection de la protéinurie par dosage en laboratoire ou au moyen de bandelettes. Il faut en estimer les coûts, mais aussi évaluer les risques pour le patient de l'ensemble de la démarche, en incluant les examens complémentaires en cas de test initial positif. Parallèlement, la sensibilité et la spécificité du test par bandelettes restent mal évaluées en situation pragmatique d'utilisation. Il faudrait également mieux connaître la faisabilité de ce type d'examen au cabinet du généraliste.

L'efficacité thérapeutique de molécules telles que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est bien attestée dans la prévention de l'IRC pour les diabétiques de type 1 (insulino-dépendants), mais reste à affirmer pour les risques d'IRC liés au diabète de type 2. Certaines études

récentes suggèrent un effet protecteur des IEC contre la progression de l'IRC dans certaines étiologies. En revanche, l'action des IEC semble défavorable dans le cas des insuffisances rénales d'origine vasculaire. Les régimes hypoprotidiques sont utilisés depuis longtemps, et une étude récente indique qu'ils pourraient être d'une certaine efficacité pour ralentir la progression de l'IRC.

Compte tenu du faible nombre d'essais contrôlés actuellement rapportés, on peut cependant considérer que le niveau de preuve reste insuffisant et que, de manière générale, l'efficacité de la prise en charge thérapeutique spécifique de l'IRC demeure mal étayée.

## Les recommandations

Sur la base de ces analyses, le HCSP propose des recommandations portant d'une part sur les actions de santé à entreprendre, et d'autre part sur les domaines de connaissance en épidémiologie et en recherche clinique qui devraient faire l'objet de travaux de recherche.

### Les actions

#### ● renforcer le dépistage dans les populations à risque spécifique :

- les patients atteints de pathologies vasculaires et diabétiques,
- les professionnels exposés à des agents néphrotoxiques,
- au-delà d'un certain âge, les patients soumis à un traitement potentiellement néphrotoxique.

*En revanche, le Haut Comité estime qu'on ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour évaluer l'efficacité et l'efficience ainsi que les risques iatrogènes d'un dépistage de masse sur des groupes à risque plus étendus, et a fortiori en population générale.*

#### ● développer la prévention primaire des risques néphrotoxiques en milieu professionnel par :

- la réduction ou la suppression des sources d'exposition aux substances toxiques,
- la surveillance systématique et régulière des niveaux d'exposition toxique.

Cette démarche de surveillance doit être étendue à l'environnement général et à l'alimentation pour les produits les plus toxiques.

#### ● diffuser largement auprès du corps médical les règles de bonnes pratiques pour la surveillance et la prise en charge thérapeutique des pathologies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle, génératrices de néphropathies.

Il faut :

- introduire ces règles dans l'enseignement médical initial, qui doit accorder une place plus grande à la prévention et au dépistage de l'insuffisance rénale chronique ;
- entreprendre la même démarche dans les programmes de formation médicale continue.

La mise en œuvre des bonnes pratiques de surveillance et de prise en charge devrait être facilitée par la création de réseaux incluant généralistes, spécialistes et paramédicaux.

- **informer précisément le corps médical sur le risque néphrotoxique de certains médicaments et de leurs associations**, en particulier chez la personne âgée. Ces recommandations, qui doivent être clairement explicitées au niveau de l'AMM, doivent inciter à pratiquer un dépistage simplifié (bandelettes), ou une évaluation préalable de la fonction rénale (créatininémie). Il doit en être de même pour l'utilisation des produits de contraste iodés. Par ailleurs, une surveillance périodique de la fonction rénale doit être systématiquement exercée dans tout traitement au long cours potentiellement néphrotoxique.

Le Haut Comité propose en outre que la mention du risque néphrotoxique d'un médicament figure explicitement sur son emballage, de manière à en informer directement le patient.

## L'amélioration des connaissances

Le HCSP n'envisage ici que les connaissances qui pourraient avoir un impact direct en matière de santé publique, sans pour autant négliger l'intérêt de recherches d'autres natures.

Il recommande :

- **d'améliorer la connaissance épidémiologique** de l'insuffisance rénale chronique. Il semble dans un premier temps utopique d'espérer obtenir des données épidémiologiques fiables sur les stades précoces de l'insuffisance rénale en dehors de situations particulières. En revanche, le passage en dialyse constitue une étape repère permettant la recherche systématique de facteurs de risque à partir d'enquêtes rétrospectives.

Le suivi de la cohorte des insuffisants rénaux chroniques terminaux conduirait par ailleurs à mieux connaître en France la prise en charge de cette pathologie, son évolution et ses résultats. L'échec relatif du « registre » de l'*European dialysis and transplant association* (EDTA), incite à rechercher des solutions alternatives, et l'assurance maladie devrait être un opérateur privilégié dans cette démarche.

Des études spécifiques sur les facteurs de risque eux-mêmes — en particulier le risque iatrogène — ainsi que sur les facteurs

influençant la progression de l'IRC permettraient de quantifier leur impact.

- **d'encourager le développement et l'évaluation de méthodes non invasives** pour le dépistage des insuffisances rénales d'origine vasculaire.
- **de favoriser la réalisation d'études** sur l'efficacité des thérapeutiques spécifiques de l'IRC, et en particulier l'efficacité des IEC et des régimes hypoprotidiques pour retarder l'évolution de la dégradation rénale. De telles études devraient permettre en particulier de bien identifier les formes d'insuffisance rénale chronique dont l'évolution pourrait être retardée.