

Êtes-vous néphroprotecteur ?

par Martine Raymond

Depuis longtemps dans la littérature médicale, on reconnaît que l'insuffisance rénale a une nature évolutive, voire progressive, et ce, au-delà de l'agression ou de la maladie initiale. L'enjeu d'une telle progression pour l'avenir d'une personne est grand, car l'insuffisance rénale évoluant vers un stade terminal a des conséquences lourdes et sérieuses, tant sur le plan médical qu'économique et humain.

PLUSIEURS MÉCANISMES D'ADAPTATION, ou plutôt de méadaptation propres à la régulation des reins ont été reconnus. Leur but est à court terme la préservation de la fonction rénale. Ces ajustements conjugués à diverses autres complications liées à l'insuffisance rénale vont ultimement perpétuer l'agression, et il en résultera à long terme des atteintes fonctionnelles plus grandes. Une sorte de cycle autodestructeur s'établit ainsi, qu'il faut savoir briser, ralentir ou même arrêter grâce à certaines interventions dites de néphroprotection.

Mécanismes contribuant à l'insuffisance rénale

Adaptations ou mésadaptations

Une fois la masse néphronique touchée par une maladie quelconque, les néphrons (unité fonctionnelle du rein) restants subissent des changements hémodynamiques visant à préserver au maximum la filtration glomérulaire^{1,2}.

Hypertension glomérulaire

Une hyperfiltration compensatrice associée à une hypertension systémique, cette dernière se manifestant dans la majorité des cas d'insuffisance rénale, contribueront à abolir l'autorégulation des néphrons préservés. C'est-à-dire qu'une vasodilatation de l'artériole afférente du glomérule ouvre la porte à une vague de pression qui augmentera la tension intraglomérulaire et endommagera ainsi à la longue les capillaires et les glomérules jusqu'à la glomérulosclérose.

Hypertrophie glomérulaire

Une hypertrophie compensatrice de la masse rénale résiduelle, et plus spécifiquement de la taille des glomérules, porterait en soi une prédisposition plus particulière à la glomérulosclérose. Ces glomérules seraient possiblement plus fragiles aux stress hémodynamiques, ou peut-être les facteurs de croissance impliqués dans cette hypertrophie stimulent-ils directement la sclérose par l'entremise des cellules prolifératives de synthèse du tissu conjonctif ou cicatriciel.

Élimination de l'acidité – production d'ammoniac

Et ce, jusqu'à des stades avancés d'insuffisance rénale, cette fonction d'élimination du lot acide provenant de notre régime alimentaire est préservée par une augmentation de la production d'ammoniac par les unités encore fonctionnelles du rein. Cela pourrait avoir un effet local d'activation du complément et, par le fait même, entraînerait une réponse inflammatoire dommageable.

Complications de l'insuffisance rénale

Ces autres mécanismes issus de l'insuffisance rénale ne tentent pas de restaurer la filtration glomérulaire. Cependant, ils peuvent contribuer à détériorer davantage la fonction rénale³.

Depuis longtemps dans la littérature médicale, on reconnaît que l'insuffisance rénale a une nature évolutive, voire progressive, et ce, au-delà de l'agression ou de la maladie initiale.

R E P È R E

La D^{re} Martine Raymond, interniste et néphrologue, exerce à la Cité de la Santé de Laval.

Anomalies du bilan phosphocalcique

L'une des conséquences de l'insuffisance rénale est la diminution de l'élimination du phosphore et son accumulation provoquant une précipitation de sels de phosphate de calcium dans les tissus corporels. Au niveau rénal, un certain degré de néphrocalcinose peut détériorer la fonction résiduelle. Cet aspect sera traité de façon plus spécifique dans l'article du D^r Pierre Granger intitulé « Les hauts et les bas de l'insuffisance rénale chronique », qui paraîtra dans le numéro de juin 2002.

Hyperlipidémie

Les anomalies du métabolisme lipidique se rencontrent dans nombre de maladies rénales, spécialement celles qui arborent un syndrome néphrotique. Dans certaines circonstances, les lipoprotéines circulantes pourraient directement endommager les capillaires glomérulaires. Un traitement pharmacologique réduit non seulement les atteintes rénales, mais également le risque de maladie cardiovasculaire.

Anomalies de la fonction plaquettaire et de la coagulation

Après une atteinte vasculaire rénale, les plaquettes s'activent, s'agrègent et relâchent certaines substances vasoactives pouvant provoquer une réponse inflammatoire et une progression de l'agression rénale.

Rôle des radicaux libres de l'oxygène

Toujours avec l'insuffisance rénale, la consommation d'oxygène par néphron augmenterait. Théoriquement, on assisterait à une genèse accrue de radicaux libres, molécules hautement réactives ayant le potentiel de léser les membranes cellulaires.

Rôle de la filtration des protéines

Une augmentation du mouvement des protéines à travers le capillaire glomérulaire, favorisée en partie par l'hyperfiltration compensatrice, peut provoquer ce qu'on ap-

pelle un trafic protéique, donc une captation accrue de protéines par le mésangium, et ainsi provoquer une réponse inflammatoire.

Anomalies de la régulation de fibrogenèse

Une lésion du néphron peut engendrer une réponse réparatrice, la fibrogenèse. Les facteurs impliqués dans cette réponse peuvent voir leur régulation altérée et les mécanismes de réparation aller au-delà de ce que nécessite la genèse de tissu conjonctif, produisant ainsi une glomérulosclérose.

Les facteurs de croissance impliqués dans ce processus et reconnus jusqu'à maintenant sont : le TGF- β (*Transforming Growth Factor-Beta*, ou facteur de croissance transformant β), le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*, ou facteur de croissance dérivé des plaquettes), le bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*, ou facteur de croissance basique des fibroblastes), l'ostéopontine et l'angiotensine II. Cette dernière, en plus d'intervenir comme vasoconstricteur de l'artériole efférente (augmentant ainsi la pression intraglomérulaire), devient un facteur trophique dans la prolifération des cellules musculaires lisses et mésangiales du glomérule, activant ainsi divers autres facteurs de croissance.

Stratégies de néphroprotection

Dans l'insuffisance rénale chronique, le déclin du taux de filtration glomérulaire est imprévisible, et établir un pronostic tient du défi. Le vieillissement normal des reins semble faire perdre en moyenne 1 % de fonction par an ; les patients souffrant d'hypertension essentielle en perdent plus, soit jusqu'à 4 % par année. La néphropathie diabétique non diagnostiquée ainsi que certaines glomérulonéphrites peuvent être associées à des réductions de la fonction rénale beaucoup plus graves⁴. Certains éléments ont été reconnus comme prédicteurs cliniques de progression, ce qui nous permet de reconnaître les patients à risque. D'abord, **le diagnostic rénal de base**, entre autres le diabète, l'hypertension et la maladie polykystique rénale de l'adulte, sont en soi des maladies à retenir et à sur-

Le vieillissement normal des reins semble faire perdre en moyenne 1 % de fonction par an ; les patients souffrant d'hypertension essentielle en perdent plus, soit jusqu'à 4 % par année. La néphropathie diabétique non diagnostiquée ainsi que certaines glomérulonéphrites peuvent être associées à des réductions de la fonction rénale beaucoup plus graves.

veiller. Puis viennent **la persistance et le degré de protéinurie** : plus celle-ci est importante, moins le pronostic rénal semble bon.

Les mesures de la fonction rénale, surtout dans un contexte d'insuffisance rénale, comportent certaines lacunes (voir l'article intitulé « La créatininémie : utile, mais parfois trompeuse », du D^r Louis Prud'homme, dans ce numéro). Il importe néanmoins de bien reconnaître cette insuffisance rénale et de suivre adéquatement une possible progression afin de faire intervenir différentes thérapies pouvant épargner le rein. Soulignons qu'on obtiendra de plus grands bienfaits en traitant vigoureusement avant que survienne une atteinte trop grande et irréversible. Nos interventions auront plus d'effet si elles sont amorcées au début de l'évolution de la maladie, par exemple au stade de la microalbuminurie chez le diabétique.

Devant la fréquente coexistence des maladies cardiovasculaire et rénale, on constate que leurs facteurs de risque et leurs mécanismes pathologiques sont intimement liés, et que les mêmes approches thérapeutiques sont utiles, tant pour freiner la progression de l'insuffisance rénale que pour prévenir la maladie cardiovasculaire.

Contrôle de la tension artérielle

Comme près de 80 à 85 % des patients atteints d'insuffisance rénale présentent une hypertension systémique, une réduction de celle-ci a indubitablement un effet positif. Elle vient en outre réduire la pression intraglomérulaire et la protéinurie.

Ajouté au traitement non pharmacologique habituellement recommandé, l'agent médicamenteux le plus large-

T A B L E A U I

Effets néphroprotecteurs attribués aux IECA

- Contrôlent l'hypertension systémique et glomérulaire
- Limitent l'hypertrophie glomérulaire
- Réduisent la protéinurie par plusieurs mécanismes
- Réduisent les dépôts protéiques au mésangium
- Limitent la croissance des muscles lisses des capillaires
- Inhibent les anomalies de la régulation de fibrogenèse
- Améliorent le profil lipidique

ment étudié dans ce contexte et le plus constamment garant de succès est **l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)**^{5,6}. L'angiotensine II ayant plusieurs actions physiologiques, nombre d'hypothèses ont été avancées quant aux mécanismes contribuant à l'effet protecteur de son blocage (*tableau I*). Indépendamment de son effet sur la tension systémique, il est prouvé que l'IECA est rénoprotecteur, tout spécialement chez le diabétique, mais également dans un contexte de néphropathie chronique (particulièrement protéinurique). La relâche de la vasoconstriction de l'artériole efférente du glomérule entraîne une nette réduction de la pression intraglomérulaire.

Bref, l'IECA est le traitement de choix de l'hypertension associée à une maladie rénale ou de la néphropathie protéinurique du patient normotendu.

Il est nécessaire d'ajouter au traitement médicamenteux d'autres classes d'antihypertenseurs pour atteindre le niveau de tension artérielle désiré, et certaines ont des

Certains éléments ont été reconnus comme prédicteurs cliniques de progression de l'insuffisance rénale : d'abord le diagnostic rénal de base, puis la persistance et le degré de protéinurie.

Nos interventions auront plus d'effet si elles sont amorcées au début de l'évolution de la maladie, par exemple au stade de la microalbuminurie chez le diabétique.

Devant la fréquente coexistence des maladies cardiovasculaire et rénale, on constate que leurs facteurs de risque et leurs mécanismes pathologiques sont intimement liés, et que les mêmes approches thérapeutiques sont utiles, tant pour freiner la progression de l'insuffisance rénale que pour prévenir la maladie cardiovasculaire.

L'IECA est le traitement de choix de l'hypertension associée à une maladie rénale ou de la néphropathie protéinurique du patient normotendu.

R E P È R E S

T A B L E A U II

Effets d'une restriction alimentaire en protéines sur la maladie rénale chronique

Hémodynamique rénale	↓ hypertension glomérulaire
Croissance rénale	↓ hypertrophie compensatrice
Métabolisme rénal	↓ formation de radicaux libres de l'oxygène ↓ taux de lipides
Immunologie	↓ atteintes à médiation cellulaire ou immune ↓ médiateurs de l'inflammation
Autres	↓ ingestion de phosphore ↓ trafic protéique au mésangium

effets possiblement néphroprotecteurs :

- ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) : antihypertenseur et antiprotéïnurique, il constitue une solution de rechange aux IECA. Une association de ces deux classes pour réduire la progression de l'insuffisance rénale chronique plaît, mais son efficacité reste à confirmer.
- BCC (bloqueurs des canaux calciques) : pourraient réduire les dépôts de sels de calcium dans le rein, diminuer la genèse de radicaux libres de l'oxygène et limiter l'hypertrophie glomérulaire ainsi que la prolifération de cellules mésangiales, spécialement les non-dihydropyridines.
- Diurétiques : ils sont souvent nécessaires aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique pour baisser la tension artérielle, car une certaine expansion volémique existe même en l'absence d'œdème franc (voir l'article du Dr Louis Prud'homme intitulé : « Diurétiques : mode d'emploi dans un contexte d'insuffisance rénale chronique », qui paraîtra dans le numéro de juin 2002).

Les valeurs cibles optimales de tension artérielle à atteindre dans un contexte d'insuffisance rénale sont $\leq 130/80$ mmHg en présence d'une protéinurie de moins de 1 g par jour, et $\leq 125/75$ mmHg pour une protéinurie de plus de 1 g par jour⁴.

Interventions diététiques

Restriction protéique

Une réduction des protéines dans la diète pourrait ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Fondamentalement, on sait qu'une charge protéique déclenche

transitoirement une hyperfiltration ainsi que d'autres mécanismes impliqués dans la progression de l'agression rénale (*tableau II*). Plusieurs études expérimentales tendent à le démontrer, mais il n'existe que peu d'études cliniques pour appuyer ces données. L'étude MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁴, publiée en 1994, a été conduite dans le but d'évaluer les effets d'une telle restriction chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique modérée (TFG [taux de filtration glomérulaire] de 25 à 55 mL/min/1,73 m²) et d'insuffisance rénale plus grave (TFG de 13 à 24 mL/min/1,73 m²). Ses résultats tendent à montrer qu'elle offre un bénéfice, tout comme ceux d'autres études plus récentes. Ainsi, une certaine restriction de l'apport protéique est approuvée, mais le degré idéal n'est pas bien établi, et il faut faire attention au risque de malnutrition qu'entraîne une telle diète. Il est raisonnable de recommander un apport quotidien en protéines de l'ordre de 0,6 à 0,8 g/kg⁷.

Restriction en sodium

En soi, la restriction sodée vient maximiser l'effet antiprotéïnurique des IECA, des ARA et des BCC. On recommande un maximum de 80 à 120 mmol par jour.

Contrôle lipidique

L'hypercholestérolémie a été associée à un déclin plus rapide de la fonction rénale. Plusieurs mécanismes semblent également impliqués, dont possiblement l'effet anti-inflammatoire des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Au niveau expérimental, une réduction des taux de lipides plasmatiques semble profitable, mais la preuve clinique de sa néphroprotection chez l'humain reste à faire. Cependant, les seuls effets d'une baisse des taux de lipides sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires justifient une thérapie diététique et médicamenteuse dans ce sens⁸.

Autres interventions de néphroprotection

Les choix thérapeutiques à offrir à un patient atteint d'insuffisance rénale chronique pour freiner la progression de la maladie comprennent plusieurs autres mesures, mais leur valeur contributive est plus ou moins reconnue. Le *tableau III* présente un condensé de ces mesures.

Attention aux agents de contraste radiologique !

L'administration d'agents de contraste en radiologie diagnostique, que ce soit pour des interventions angiographiques ou des techniques telle la tomographie de

T A B L E A U III

Autres mesures de néphroprotection⁷

Exercer un contrôle glycémique strict (patient diabétique).

- Hautement recommandé (voir l'article portant sur la néphropathie diabétique, dans ce numéro).

Contrôler l'hyperinsulinémie.

- Viser un poids santé.
- Faire de l'exercice.
- Choisir des hypoglycémifiants oraux pouvant réduire la résistance à l'insuline (voir l'article sur la néphropathie diabétique, dans ce numéro).

Arrêter de fumer.

Éviter les médicaments néphrotoxiques, tels les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Contrôler certaines complications inhérentes à l'insuffisance rénale.

- Corriger l'anémie : viser un taux d'hémoglobine de 110 à 120 g/L (voir l'article intitulé « Anémie et insuffisance rénale chronique », dans le numéro de juin 2002).
- Contrôler l'hyperphosphatémie : diète et chélateurs du phosphore.
- Contrôler le niveau d'homocystéine : thérapie à l'acide folique.
- Thérapie antioxydante : efficacité non prouvée.

Prendre 80 mg d'aspirine par jour si la tension artérielle est contrôlée : efficacité non prouvée.

Hormonothérapie substitutive chez la femme : efficacité non prouvée.

contraste, est considérée comme une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë.

Plusieurs facteurs semblent prédisposer d'emblée certains patients à cette complication, le premier étant l'insuffisance rénale préexistante, soit une créatininémie de plus de 130 mmol/L. Parmi les autres facteurs à considérer, citons le diabète, l'insuffisance cardiaque, la déshydratation, une dose élevée d'agent de contraste radiologique et le myélome multiple.

La pathogenèse n'est pas tout à fait connue. Elle peut être rattachée aux effets vasoconstricteurs de l'agent de contraste, par la libération d'endothéline et d'adénosine ou par un blocage de prostaglandines vasodilatatrices. Elle pourrait également être enclenchée par une toxicité directe de la sub-

T A B L E A U IV

Mesures à considérer pour éviter l'insuffisance rénale due aux produits de contraste radiologique⁹

- Éviter un état de déshydratation ou la prise d'AINS, lesquels peuvent stimuler une vasoconstriction rénale.
- Utiliser des agents de contraste non ioniques. Ils sont particulièrement bénéfiques pour les diabétiques atteints d'insuffisance rénale. Leur usage est restreint, car ils sont coûteux.
- Recourir à la résonance magnétique nucléaire au gadolinium, qui n'est pas néphrotoxique. C'est l'examen de choix pour le patient atteint d'insuffisance rénale nécessitant des images des structures vasculaires.
- L'hydratation est l'intervention de choix : administrer un soluté demi-salin à un débit de 1 mL/kg/h pendant les 12 heures précédant et les 12 heures suivant l'angiographie.
- Administrer de l'acétylcystéine : la prise de 600 mg *per os* b.i.d. la veille et la journée même de l'angiographie semble protéger le patient ayant une insuffisance rénale de base.
- Effectuer des dialyses prophylactiques afin de nettoyer l'excédent de produit de contraste de la circulation. Efficacité non prouvée.

stance de contraste radiologique.

Parmi les caractéristiques cliniques de cette néphrotoxicité, on note habituellement une montée rapide de la créatininémie, en moins de 24 heures. Le sédiment urinaire est muet, mais la fraction d'excrétion du sodium est très basse, témoignant de la cause hémodynamique de cette insuffisance rénale. L'atteinte rénale est habituellement transitoire, et le patient commence à se rétablir en trois à cinq jours.

Une thérapie doit d'abord être axée sur la prévention, et par conséquent, il faut éviter les tests inutiles et les interventions répétitives à court terme, et choisir si possible des examens qui n'exigent pas l'usage de produits de contraste pour les patients considérés comme à risque élevé (tableau IV).

PLUSIEURS MÉCANISMES sont maintenant reconnus pour expliquer la nature progressive de l'insuffisance rénale. Des mesures dites de néphroprotection s'avèrent efficaces, pour autant que l'on ait au préalable reconnu et diagnostiqué une insuffisance rénale. Une évaluation régulière de

S U M M A R Y

Are you renoprotective? Chronic renal disease may progress even if the original cause is eliminated. Maladaptive mechanisms that tend to preserve kidney function, combined with complications of renal failure will promote further damage in the kidney. Based on this, different strategies to reduce the incidence of end-stage renal disease are reviewed. Before anything, the proper diagnosis of chronic renal failure is essential; some characteristics become predictors of progression, like diagnosis of diabetes, hypertension or polycystic renal disease, and the presence and the degree of proteinuria.

Among the essential renoprotective strategies, the management of chronic renal failure includes control of blood pressure to less than 130/80 mmHg, or to less than 125/75 mmHg for patients with over 1 g/day of proteinuria. ACEI are the treatment of choice; its renoprotective effects are numerous. Dietary protein limitation seems to slow renal decline to glomerulosclerosis, as a good lipid and glycemic control. Other measures are studied and reviewed, but are not necessarily recommended. Radiocontrast media-induced acute renal failure is also a topic of attention. Of note, the coexistence of kidney failure and cardiovascular disease; their risk factors and therapies are very close.

Key words: chronic renal failure, glomerulosclerosis, renoprotection, hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI).

la fonction rénale des patients diabétiques, hypertendus ou atteints d'une maladie rénale particulière demeure essentielle. Le but ultime de la néprotection est tout au moins un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale et, bien sûr, la réduction de la morbidité et de la mortalité qui lui sont associées. Un contrôle strict de la tension artérielle, l'usage d'IECA, une certaine restriction protéique dans la diète et le contrôle de l'hyperlipidémie sont les principales stratégies de traitement à suivre. Elles deviennent doublement intéressantes puisqu'elles préviennent dans un deuxième temps toute la sphère des maladies cardiovasculaires. ☞

Date de réception : 16 avril 2002.

Date d'acceptation : 17 avril 2002.

Mots clés : insuffisance rénale chronique, glomérulosclérose, néprotection, hypertension artérielle, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Bibliographie

1. Dworkin LD. Progression of chronic renal failure. Dans : Greenberg A, réd. *Primer on Kidney Diseases*. National Kidney Foundation, Academic Press, 1994 : 276-81.
2. Meyer TW, Baboolal K, Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury. Dans : Brenner BM, réd. *The Kidney*. 5^e éd. Philadelphie : Saunders, 1966 ; vol. II : 2011-48.
3. Hunsicker LG, Levey AS. Progression of chronic renal disease: mechanisms, risks factors, and testing of interventions. Dans : Jacobson HR, Stricker GE, Klehr S, réd. *The Principles and Practice of Nephrology*. 2^e éd. Philadelphie : Mosby, 1995 : 622-31.
4. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1908-19.
5. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-63.
6. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-53.
7. Hebert LA, Wilmer WA, et al. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1211-26.
8. Taal MW, Brenner BM. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2001 ; 10 : 523-31.
9. Rudnick MR, Rose BD. Radiocontrast media-induced acute renal failure. *Up to Date* 2001 ; 9 (2).

CONFÉRENCE

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

15^e programme de formation médicale continue du Québec

Montebello (Québec)
du jeudi 3 octobre au samedi 5 octobre 2002

Conçue spécifiquement pour combler les besoins des spécialistes, des médecins de famille, des infirmières et des sages-femmes qui fournissent des soins de santé aux femmes. Les sujets présentés découlent d'une évaluation des besoins des membres menée par la SOGC au cours de réunions antérieures.

Pour de plus amples renseignements, communiquez avec la
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
au (613) 730-4192

ou visitez notre site Web à l'adresse :
www.sogc.org