

## MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC)

Auteur : Dr D. Lidsky-Haziza, Service de médecine de premier recours, HUG  
Dr Y. Bouatou, Service de néphrologie, HUG

Experts : Pr S. de Seigneux, Service de néphrologie, HUG  
Dr P. Saudan, Service de néphrologie, HUG  
Pr P-Y. Martin, Service de néphrologie, HUG

Relecteur : Dr T. Mach, Service de médecine de premier recours, HUG

Algorithmes et relecture: M. Le Braz  
Mise en page: J. Caliri

**2017**

### LES POINTS A RETENIR

- La maladie rénale chronique (MRC), est définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et/ou la présence d'une atteinte rénale structurelle (protéinurie, maladie polykystique, ...) pendant plus de 3 mois.
- La prise en charge globale consiste en une confirmation du diagnostic étiologique, une réduction de la vitesse de progression et un traitement des complications.
- La maladie rénale chronique (y compris la protéinurie isolée) met le patient à haut risque cardio-vasculaire, indépendamment des FRCV classiques.
- Le traitement de l'hypertension et le blocage du système rénine-angiotensine (SRA) couplés aux mesures hygiéno-diététiques, sont les interventions actuellement prouvées permettant des bénéfices à la fois sur la mortalité cardio-vasculaire et sur la progression de la MRC.
- La prise en charge est multidisciplinaire et nécessite un suivi spécialisé dès le stade 3b et/ou une protéinurie importante pour favoriser la bonne préparation aux méthodes de suppléance de l'insuffisance rénale chronique terminale.
- Chez les patients diabétiques, il s'agirait de privilégier les inhibiteurs SGLT2, si possible, en accord avec le diabétologue.

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 DÉFINITIONS

La maladie rénale chronique (MRC) se définit comme la présence d'une atteinte rénale (albuminurie, anomalies morphologiques du parenchyme rénal...) et/ou un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> durant plus de 3 mois.<sup>1,2</sup>

L'albuminurie est un reflet d'une lésion de la barrière glomérulaire. Elle peut précéder la survenue d'une baisse du DFGe. L'albuminurie n'est pas spécifique d'une maladie mais est spécifique du compartiment atteint. La protéinurie, lorsqu'elle est composée à >60% d'albumine, est considérée comme une protéinurie d'origine glomérulaire<sup>3</sup> alors qu'une protéinurie composée à moins de 50% d'albumine est considérée comme d'origine tubulaire ou de surcharge (nécessité alors de rechercher la présence de chaînes légères en cas de protéinurie avec albuminurie minoritaire).

Un groupe d'expert édite régulièrement des recommandations de prise en charge prenant en compte les évidences les plus récentes à ce sujet (KDIGO). La dernière mise à jour recommande de classer les patients en fonction de leur DFGe ainsi que leur degré d'albuminurie (Tableau 1). Cette classification permet de mieux identifier le pronostic des patients à moyen terme mais, comme toutes les classifications, expose le patient à un risque de surdiagnostic.<sup>4</sup>

Pronostic de progression de la MRC en fonction du stade (GxAx)				Description et classification en fonction de l'albuminurie (rapport albumine/créatinine)		
				A1	A2	A3
				Optimale à normale haute	Albuminurie modérée	Albuminurie sévère
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g	> 300 mg/g
Catégorie DFG estimé (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>G1</b>	Normal ou hyperfiltration	≥ 90			
	<b>G2</b>	Légèrement abaissé	60 – 89			
	<b>G3a</b>	Légèrement à modérément abaissé	45 – 59			
	<b>G3b</b>	Modérément à sévérement abaissé	30 – 44			
	<b>G4</b>	Sévérement abaissé	15 – 29			
	<b>G5</b>	IRT	< 15			

**Tableau 1** : Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif de progression vers une IRT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine) Adapté de <sup>4</sup>.

Les recommandations de suivi clinique et biologique de la progression sont : vert, 1 fois par an ; jaune, 2 fois par an ; orange, 3 fois par an ; rouge, minimum 4 fois par an voire une fois par mois (par exemple juste avant la mise en dialyse).

## 1.2 EPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie de la MRC est marquée depuis plusieurs décennies par une augmentation de sa prévalence.<sup>5</sup> Cette augmentation s'explique par plusieurs phénomènes : le vieillissement de la population, l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes et du diabète de type 2 et bien sûr, l'effort des sociétés internationales à sensibiliser les praticiens à dépister plus tôt ces maladies.

La MRC a un impact global significatif en termes de santé publique au vu du coût de prise en charge limitant fréquemment l'accès dans de nombreux pays à un suivi adéquat ou à un traitement de suppléance extra-rénale (dialyse ou transplantation rénale) qui est nécessaire au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT).

Des facteurs de risque de MRC ont été clairement identifiés dans la littérature et leur identification doit faire dépister la maladie rénale chronique.

Bien que l'âge soit un facteur de risque bien identifié de MRC, il est important de noter qu'il existe un déclin naturel de la fonction rénale à partir de 40 ans qui est indépendant de toute maladie rénale (environ 0.75 à 1 ml/min/an après 40-50 ans mais très variable). Les facteurs de risque de MRC sont résumés dans le tableau 2.

Âge
Ethnie (non caucasien ; en particulier les patients originaires d'Afrique subsaharienne)
Facteurs génétiques
Petit poids de naissance et/ou prématurité
Hypertension artérielle
Diabète
Maladie cardiovasculaire
Albuminurie
Obésité et syndrome métabolique
Dyslipidémie
Hyperuricémie (discuté)
Tabac
Facteurs socio-économiques
Exposition à des substances néphrotoxiques

**Tableau 2** : Facteurs de risque de maladie rénale chronique.<sup>2</sup>

## 1.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que plusieurs étiologies différentes puissent mener à une MRC, la physiopathologie de la progression vers l'IRT connaît un processus physiopathologique commun. Sans rentrer dans les détails, une compréhension de ce processus permet de mieux comprendre l'intérêt d'un suivi adéquat de la MRC.

La MRC associe au plan histologique une apparence commune incluant une glomérulosclérose, une artériosclérose et une fibrose interstitielle associée à une atrophie tubulaire. Ainsi, les changements adaptatifs des néphrons après une lésion initiale sont supposés être « mal adaptatifs » entraînant une cicatrice. Puis, en l'absence de capacité à produire de nouveaux néphrons, les néphrons restants s'hypertrophient perpétuant ainsi un cercle vicieux menant à l'IRT. Les principaux mécanismes impliqués sont : les facteurs hémodynamiques (HTA et hypertension glomérulaire), le système rénine-angiotensine aldostérone, des facteurs de croissance tel que le TGF- $\beta$ , la perte de podocytes, la protéinurie, la dyslipidémie et bien sûr des facteurs spécifiques de la maladie de base.<sup>6</sup>

## 1.4 ETIOLOGIES

Il ne s'agirait pas ici de reprendre toutes les causes de MRC. Toutefois, il est important de distinguer deux groupes de patients : les patients présentant une MRC communautaire et ceux avec une MRC suivie par un service de néphrologie. Cette distinction est utile pour le médecin de premier recours car l'orientation diagnostique et la prise en charge peut parfois différer.<sup>2</sup>

### 1.4.1 MRC communautaire

Il s'agit en général d'une population de patients âgés. Elle se caractérise par une baisse de DFG (débit de filtration glomérulaire) supérieure à celle attendue pour l'âge. L'étiologie est en général associée à une comorbidité cardiovasculaire telle que l'**hypertension** et/ou le **diabète**. Ces patients auront une MRC dont l'histoire naturelle sera marquée par une évolution progressive vers l'IRT<sup>7</sup> avec toutefois la possibilité de freiner la progression en préconisant des mesures strictes de néphroprotection (cf. ci-dessous).

### 1.4.2 MRC suivie en néphrologie

Il s'agit de patients en général plus jeunes qui présentent une maladie spécifique par exemple une maladie rénale héréditaire telle que la polykystose hépatorénale autosomique dominante (PKHAD), une atteinte glomérulaire (glomérulonéphrite), un diabète avec progression rapide de la MRC, une protéinurie de haut grade, etc.

Les étiologies potentielles de MRC (liste non exhaustive) sont multiples et peuvent être séparées selon le segment du néphron atteint :

- Atteinte glomérulaire : glomérulonéphrite primaire ou secondaire, hyalinose segmentaire et focale
- Atteinte vasculaire : atteinte des grands vaisseaux (sténose artérielle) ou des petits vaisseaux (microangiopathie, vasculite)
- Atteinte tubulo-interstitielle (toxicité médicamenteuse, maladie auto-immune, obstruction chronique)

## 2. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

### 2.1 QUELS OUTILS DIAGNOSTIQUES EN MÉDECINE DE PREMIERS RECOURS ?

Le DFG est estimé à partir de formules permettant une meilleure évaluation de la fonction rénale que la créatinine seule, prenant en compte des paramètres comme le sexe, l'âge et l'ethnie.

La formule CKD-EPI, développée par la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) est la plus utilisée actuellement en pratique clinique. Elle a démontré sa supériorité sur la formule de l'étude *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) en termes de classification des patients dans les premiers stades de MRC.<sup>8, 9</sup> Elle a également permis une prédiction plus précise de la mortalité et du risque d'arriver au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT). Ces formules donnent un DFG par surface corporelle et devraient être corrigées pour la surface corporelle pour obtenir un DFG par patient. A noter que pour l'adaptation médicamenteuse et chez les patients âgés, la formule de Cockcroft et Gault reste une mesure encore utilisée.

Par ailleurs, l'albuminurie (définie par la présence d'albumine dans les urines à une quantité supérieure à 30 mg/24 heures) est un facteur de risque bien établi de maladie cardiovasculaire et de progression de la MRC.<sup>10</sup> Cette albuminurie peut être mesurée par une collecte d'urines de 24 heures ou être estimée sur la base d'un spot urinaire dans lequel est mesuré le ratio albumine : créatinine (RAC) qui est une estimation validée de l'albuminurie. Elle permet, en association au DFGe, une meilleure prédiction du risque de développer une IRT.<sup>11</sup> Le RAC s'exprime en mg/g de créatinine ou en mg/mmol de créatinine. La mesure de l'albuminurie sur un spot urinaire est le moyen de dépistage recommandé chez les patients à risque rénal : comme les patients diabétiques par exemple. C'est aussi la mesure recommandée de suivi de l'albuminurie. Chez tout patient avec un DFG réduit, cette mesure doit être réalisée en simultané avec la protéinurie afin de caractériser la protéinurie : glomérulaire, tubulaire ou de surcharge. Pour rappel, une protéinurie sans albuminurie doit faire rechercher des chaînes légères.

Le **tableau 3** indique les stades de l'albuminurie selon la méthode de mesure utilisée (récolte d'urines sur 24 heures ou spot urinaire avec calcul du RAC).

	Albuminurie optimale ou normale	Albuminurie haute	Albuminurie modérée	Albuminurie sévère
En mg/24 heures	< 30	> 30	30 – 300	> 300
En mg/g (spot urinaire)	< 30	> 30	30 – 300	> 300
En mg/mmol (spot urinaire)	< 3	> 3	3 – 30	> 30

**Tableau 3.** Classification de l'albuminurie.

## 2.2 QUI DÉPISTER ?

Les patients présentant un facteur de risque de MRC (Tableau 2) devraient bénéficier d'un dépistage par une mesure de la créatinine plasmatique et par un « sédiment urinaire » lors de leur première consultation : une analyse d'urine (stick urinaire) complétée par un examen au microscope. La fréquence de suivi dépend ensuite du grade de MRC (Tableau 1). Chez les patients à risque tels que les patients avec diabète ou maladie immunologique, l'albuminurie sur spot avec calcul du RAC est recommandée pour le dépistage de l'atteinte rénale.

## 2.3 QUI ADRESSER À UN NÉPHROLOGUE ET DANS QUEL DÉLAI ?

Lors de la prise en charge d'un patient, il est nécessaire de distinguer une insuffisance rénale aiguë d'une MRC. Par exemple, une créatinine mesurée à 120 µmol/l pourrait correspondre à :

- Une fonction rénale normale chez un patient de 25 ans avec une masse musculaire importante ;
- Une fonction rénale stable chez un patient ayant une MRC connue avec des valeurs fluctuant entre 120 et 140 µmol/l sans changement de poids récent ;
- Une insuffisance rénale aiguë.

Toute valeur de créatinine doit idéalement être évaluée en fonction de valeurs antérieures.

Lors de cette évaluation initiale, il est nécessaire d'obtenir des éléments supplémentaires permettant l'orientation diagnostique (Figure 1).

<b>Anamnèse</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent (personnel ou familial) de maladie rénale</li> <li>• Antécédent de maladie rhumatologique associée à une atteinte rénale</li> <li>• Antécédent de transplantation (organe ou moelle)</li> <li>• Comorbidités :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HIV</li> <li>○ HCV</li> <li>○ HTA nouvelle</li> <li>○ Diabète</li> </ul> </li> </ul>
<b>Examen clinique</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure de la tension artérielle</li> <li>• Examen cutané (lésions associées à une maladie rhumatologique, œdèmes)</li> <li>• Loges rénales</li> </ul>
<b>Examens complémentaires à obtenir dans les 12-24 heures</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sang : Formule sanguine simple (à compléter par une formule sanguine complète avec répartition et réticulocytes, LDH en cas d'anémie), CO2 total, calcémie, kaliémie. Dosage des chaînes légères libres et immunofixation</li> <li>• Sédiment urinaire (protéinurie et/ou hématurie glomérulaire)</li> <li>• Spot urinaire : mesure de l'albuminurie, de la protéinurie et de la créatininurie</li> <li>• US de l'appareil urinaire avec examen Doppler.</li> </ul>

**Tableau 4.** Evaluation initiale d'un patient présentant une créatinine élevée.

Cette évaluation permettra de déterminer, **en cas de valeurs pathologiques pertinentes**, l'indication à adresser rapidement le patient à un néphrologue. Les principales urgences néphrologiques nécessitant d'informer **en urgence** le néphrologue de garde sont :

- La **glomérulonéphrite rapidement progressive** (élévation rapide de la créatinine associée à une oligoanurie dans le cadre d'un syndrome néphritique)
- La **microangiopathie thrombotique** (anémie hémolytique, thrombopénie, insuffisance rénale aiguë et hypertension artérielle sévère voire urgence hypertensive)
- La **néphropathie à cylindres myélomateux** (à suspecter en particulier en été chez un patient suivi pour un myélome et devenant anurique)
- Un **syndrome urémique** débutant au stade G5 d'une maladie rénale chronique
- Le **syndrome néphrotique**.

Par ailleurs, les **patients à référer à la consultation ambulatoire pour un suivi en néphrologie** sont :

- Patients avec une clairance inférieure à 45ml/min et cause claire de MRC (diabète, HTA)
- Patients avec une réduction du DFGe et/ou une protéinurie sans cause évidente
- Patients avec un sédiment actif (hématurie et protéinurie de tout grade)
- Patients avec atteinte rénale et anamnèse familiale positive
- Patients avec atteinte rénale et gammopathie monoclonale
- Toute protéinurie d'ordre néphrotique
- Néphropathies diabétiques rapidement progressives sous la forme d'un déclin rapide du DFG ou d'une augmentation rapide de la protéinurie
- Hématuries glomérulaires isolées (sans HTA, sans altération de la fonction rénale, sans albuminurie, sans anamnèse familiale ou maladie immunologique connue) sont détaillées dans une autre stratégie SMPR). En règle générale, ces patients peuvent être suivis en médecine communautaire mais la fonction rénale, la TA et l'albuminurie doivent être mesurées deux fois par an. En cas de doute, un avis néphrologique se justifie.

### 3. PLAN DE PRISE EN CHARGE COMMUNE A TOUS LES STADES

#### 3.1 À TOUS LES STADES

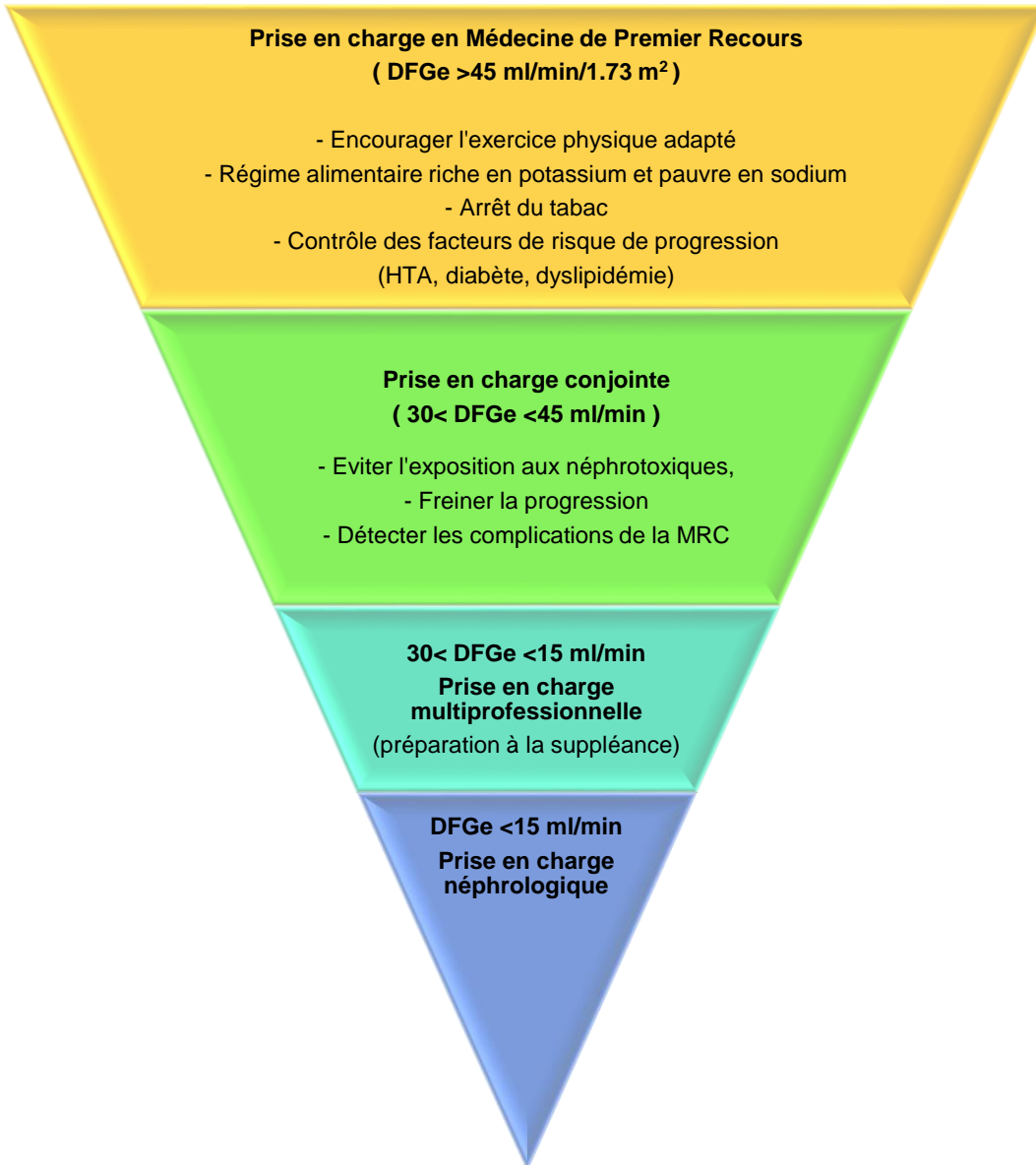
- Anamnèse et conseils diététiques adaptés : une réduction de la consommation de sel est à proposer par son effet positif sur la pression artérielle et la protéinurie à court terme.<sup>12</sup>
- Examen clinique à chaque consultation incluant une mesure de la pression artérielle et un contrôle d'un éventuel carnet d'automesures. Recherche de la présence d'œdèmes et auscultation cardio-pulmonaire.
  - Examens biologiques à une fréquence déterminée par le **tableau 1** incluant au minimum dans le sang : urée, créatinine, potassium, sodium, CO<sub>2</sub> total, hémoglobine et dans les urines : créatinine, albumine. Le patient sera orienté vers le néphrologue traitant en cas de déclin du DFGe ou lorsque les objectifs de traitement ne sont pas atteints.  
À noter qu'une fois par an (à adapter au stade), le bilan devrait être plus complet incluant : Sang : **Formule sanguine, Na, K, CO<sub>2</sub>, urée, créatinine, calcium, phosphates, vitamine D, PTH, ferritine, saturation de la transferrine** ; Urines : **albumine, créatinine, protéine, sédiment urinaire**.
- Dépister une dépression : la MRC est un facteur de risque de même que l'entrée dans une maladie chronique en général.<sup>13</sup>
- Veiller à la cohérence des messages des différents intervenants (par exemple certaines consultations peuvent être conjointes à organiser avec le néphrologue traitant si celui-ci consulte aux HUG). Comme toute maladie chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire, la communication entre les intervenants est un point-clé permettant la cohérence du message délivré au patient et participant ainsi à son adhérence au programme thérapeutique.
- Contrôle de la pression artérielle incluant un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (suivi par des automesures à domicile et mesure ambulatoire sur 24 heures quand jugé nécessaire).
- Agir sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, dyslipidémie,...)
- Optimiser le contrôle glycémique en cas de diabète et si possible inclure un inhibiteur SGLT2.
- Proscrire les AINS, éviter les néphrotoxiques et prévoir une préparation avant l'injection avec du produit de contraste.

#### 3.2 DÈS LE STADE G3B (DFG <45ML/MIN/1.73M<sup>2</sup>)

- Dépister les complications.
- Adresser au néphrologue (en particulier dans le cas de complications).
- Adopter les mesures de préservation du capital veineux du membre supérieur non dominant.

### 3.3 PRISE EN CHARGE DE SUIVI ET THÉRAPEUTIQUE DES LE STADE 3

La prise en charge générale est décrite dans la **figure 1**.



**Figure 1** : Acteurs de la prise en charge en fonction du degré de MRC.

### 3.4 QUAND ADRESSER LE PATIENT AU NÉPHROLOGUE ?

Dès le stade 3b, le patient devrait bénéficier d'un suivi par un néphrologue. Il en va de même lorsqu'un patient présente un déclin rapide du DFG estimé. Le déclin annuel du DFG est estimé ainsi :

$$\text{DFG année } n - \text{DFG année } n - 1$$

- Déclin annuel « physiologique » observé après 40 ans : 0.75 à 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an
- Déclin annuel « modéré » : entre 2 et 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an
- Déclin annuel « rapide » : 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an

Pour que cette estimation reflète au mieux la réalité, la mesure du DFG devrait idéalement être effectuée dans le même laboratoire et en dehors d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë. Plus récemment, un consortium a déterminé qu'un *endpoint* alternatif à considérer est une baisse du DFG >30% sur 2 ans comme une progression rapide et donc un risque de survenue d'une IRCT.<sup>14</sup>

### 3.5 PRINCIPES SPÉCIFIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT AVEC UNE MRC PAR LE NEPHROLOGUE

La prise en charge par le néphrologue est résumée sous la forme d'une check liste dans le tableau 4. Certains points sont à souligner.

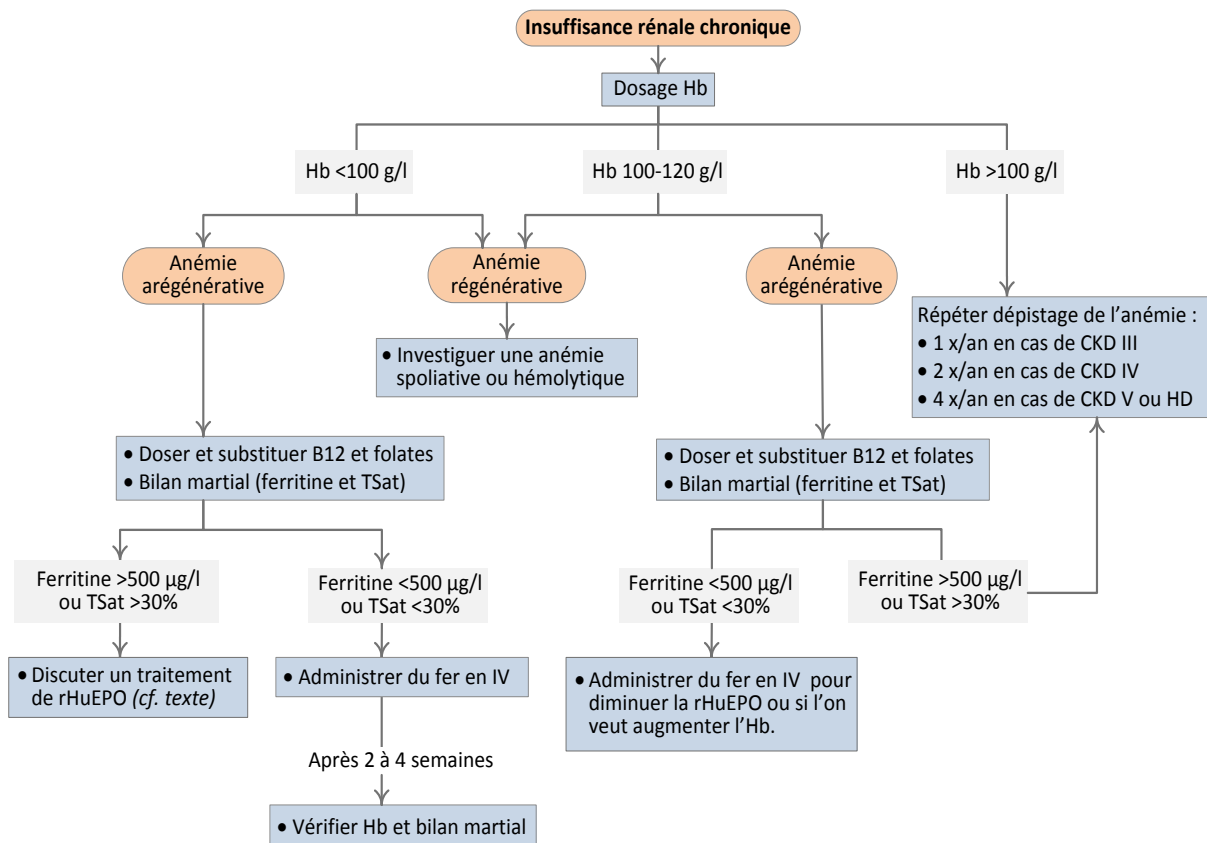
#### 3.5.1 Contrôle des FRCV

Le ralentissement de la progression de la MRC passe par un contrôle des FRCV. En effet, la MRC est déjà en soit un FRCV du fait de l'urémie (toxines urémiques cardiotoxiques, défaut de capacité de vasodilatation) et du risque de calcification vasculaire. Il existe donc une interaction entre l'hypertension, le système RAA, le métabolisme phosphocalcique et cette interaction complexe est au centre de la recherche actuelle en néphrologie.<sup>15</sup> Un patient avec une MRC est donc considéré comme à « très haut risque cardiovasculaire » dès le stade 3 et indépendamment des autres FRCV classiques.

Les cibles thérapeutiques sont indiquées dans la 'check list' de suivi du patient atteint d'une MRC.

#### 3.5.2 Anémie rénale

Elle est due à un déficit en EPO, à une inhibition de l'érythropoïèse induite par les toxines urémiques, à une diminution de la durée de vie des globules rouges et à une perte de l'homéostasie du fer.<sup>16</sup> La figure ci-dessous résume la prise en charge d'une anémie rénale.



**Figure 2 :** Prise en charge de l'anémie rénale.

**Cave at :** chercher à exclure une anémie ferriprive par spoliation.



### 3.5.3 Nutrition et maladie rénale chronique

Les recommandations nutritionnelles sont adaptées à chaque cas. Elles peuvent être retrouvées sur le site internet des HUG

([http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels\\_de\\_sante/regimeirc21012013.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels_de_sante/regimeirc21012013.pdf)).

Le détail de la prise en charge nutritionnelle en cas de MRC dépasse le cadre de ces recommandations. Les messages-clés à retenir à tous les stades sont :

- Assurer un message cohérent entre les différents intervenants.
- Adresser le patient à une consultation par un diététicien spécialisé.
- Insister sur l'importance de la réduction des aliments riches en sel et de réduire les apports en phosphate inutiles (conservateurs alimentaires retrouvés dans la liste des ingrédients avec les lettres E).
- Discuter de l'apport des protéines. Un régime pauvre en protéines (<0.8 g/kg/j) freine la progression de la MRC mais expose les patients à un risque de malnutrition qui peut annuler les bénéfices. Un apport de 0.8-1 g/kg/jour est recommandé et correspond généralement à l'apport journalier du patient suisse. Néanmoins, si des patients sont très friands de viandes rouges, il faut recommander une diminution et une alternance avec des viandes blanches et du poisson.
- Privilégier un régime type DASH qui combinent beaucoup d'avantages (alcalins, faible absorption des phosphates, riche en potassium).
- Encourager un apport suffisant en liquide (1-2 litres par jour) sans tomber dans l'excès.
- Eviter les sodas (riches en fructose et additifs).

### 3.5.4 Le métabolisme phosphocalcique

La baisse du DFG lors de la MRC est associée à une baisse des fonctions d'excrétion et de production hormonale qui se traduisent par une diminution de l'excrétion de phosphate et de la production de l'alpha 1 hydroxylase avec comme conséquence, une diminution de la production de 1, 25 (OH) 2 vitamine D3. En l'absence de vitamine D3 activée, on assiste à une baisse de l'absorption intestinale de phosphate mais également, et surtout, de calcium. L'adaptation à cette augmentation de la phosphatémie et une baisse de la calcémie se fait par : 1) une augmentation de la sécrétion de FGF23, hormone phosphaturiante, qui est sécrétée dès les stades précoces ; 2) une augmentation de la sécrétion de PTH pour maintenir la calcémie en mobilisant les réserves osseuses.

Les buts du traitement des troubles phosphocalciques sont de normaliser dans la mesure du possible ce bilan incluant : PTH, vitamine D, calcium, phosphatémie et phosphatase alcaline osseuse. Il s'agit d'un équilibre relatif que le néphrologue cherche à atteindre par un suivi rapproché, une prise en charge non médicamenteuse (régime alimentaire) et médicamenteuse (chélateurs du phosphate, vitamine D).

Au plan du suivi, les recommandations sont les suivantes :

- Suivi des taux de calcium, phosphate et PTH sériques et de l'activité des phosphatases alcalines sériques osseuses dès le stade 3 de MRC
- Mesure de la concentration plasmatique de calcidiol (25(OH) vitamine D) lors de la première consultation avec suivi en fonction des recommandations du néphrologue
- La prescription de marqueurs de remodelage osseux n'est pas recommandée et doit faire l'objet d'un avis spécialisé des spécialistes des maladies osseuses et/ou de néphrologie.<sup>17</sup>

Au plan du traitement, il s'agit essentiellement :

- De réduire l'hyperphosphorémie et de maintenir le calcium sérique normal :
  - Maintenir la calcémie et la phosphatémie dans les intervalles normaux
  - Les chélateurs du phosphate\* sont prescrits dès qu'il dépasse 1.45 mmol/l. Il s'agit alors de limiter les doses de chélateurs calciques et de privilégier les chélateurs non calciques. **Cave at** : le remboursement par l'assurance peut être limité.
- De traiter les taux anormaux de PTH avec du calcitriol\* (= 1,25-OH-Vit D = vitamine D active) dès que ceux-ci montent progressivement, sont supérieurs à 9 fois la limite supérieure de la normale (pour la méthode de dosage utilisée) **et** qu'ils poursuivent leur augmentation malgré les mesures de traitement de base (mesures hygiéno-diététiques, supplémentation en vitamine D, correction de la phosphatémie et de la calcémie). Par ailleurs une PTH élevée <9 fois avec une phosphatase alcaline osseuse augmentée devrait probablement être traitée par vitamine D active, sous réserve de la phosphatémie.

\* Prescrit par spécialiste-néphrologue

Objectif principal	Action	Cibles thérapeutiques	Molécules préférées	Précaution à prendre suite à l'introduction du traitement	Check
Dès le stade 3b	Veinoprotection	Mesures de préservation du capital veineux du membre supérieur non dominant en vue de la confection éventuelle d'une fistule artérioveineuse comme accès préférentiel pour la dialyse. Concrètement, le patient doit en être informé afin qu'il puisse lui-même signaler ce point lors de prises de sang. Il est également nécessaire de coordonner au mieux les prises de sang entre les différents intervenants en fonction des RDV à venir pour tout regrouper dans la mesure du possible.			
Ralentir la progression	Néphroprotection	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Contrôle des prescriptions en cours à chaque consultation (évitement des médicaments néphrotoxiques, adaptation des doses au DFGe)</li> <li>2) Limiter les examens avec un produit de contraste (PC) iodé : vérifier si une alternative est possible et, dans le cas contraire, organiser une préparation (Bicarbonate : 1 heure avant l'administration de PC à raison de 3 ml/kg/h et 6 heures après (1 ml/kg/h)).</li> <li>3) Proscrire les préparations pour colonoscopie à base de phosphate (Colophos®)</li> <li>4) Arrêt du tabac</li> <li>5) Eviction des AINS</li> </ol>			
		TA <140/90 mmHg	Inhibiteur de l'enzyme de conversion  OU Antagoniste du récepteur à l'angiotensine II  <i>Cf. Stratégie SMPPR sur l'hypertension.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension orthostatique ?</li> <li>• Hyperkaliémie ?</li> <li>• ↑ créatinine &gt;30% de la valeur de base ? Si non à ces questions, le traitement peut être titré jusqu'à la dose minimale efficace.</li> <li>• Attention : informer le patient qu'il doit arrêter le traitement en cas d'épisode de vomissements et/ou diarrhées.</li> <li>• Favoriser également l'adoption d'un régime pauvre en sel et riche en potassium dans la mesure où les valeurs de kaliémie le permettent.</li> <li>• Consultation de diététicien(ne)</li> </ul>	
	Albuminurie <0.5 g/24 h				
	Traiter les facteurs de risque cardiovasculaire associés	LDL <1.8 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures hygiéno-diététiques</li> <li>• Combinaison simvastatine et ézétimibe en 1<sup>ère</sup> intention<sup>18</sup></li> </ul>	Suivi de l'apparition d'effets indésirables (douleurs musculaires, élévation des CK) Ne pas monter à des doses trop élevées de statines mais si cible non atteinte	
	HbA1C <7 – 8 %  Cave at : HbA1C mauvais marqueur chez le patient avec une MRC (effet des toxines urémiques et anémie rénale).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformine jusqu'au stage G3b inclus adapté à la fonction rénale.<sup>19</sup></li> <li>• Empagliflozine<sup>20</sup> à privilégier vu le caractère néphroprotecteur (<b>Cave at</b> : hypovolémie, hypotension)</li> </ul>	A discuter en collaboration avec un diabétologue. Le patient peut être adressé à la consultation de néphropathie diabétique.		

Vaccination contre la grippe (1x/an), le pneumocoque et l'hépatite B				
Traiter les complications	Anémie (Hb <100 g/L)	Pas de déficit en Vitamine B12 et/ou Acide folique ?	Correction des déficits vitaminiques Evaluation d'une maladie hématologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réserver les transfusions pour les complications sévères de l'anémie et/ou les états de choc hémorragiques (risque d'allo-immunisation).</li> <li>• Les ASEs sont prescrits par les néphrologues et doivent être systématiquement associés avec un traitement de fer, et sont indiqués en cas d'Hb &lt;100 g/L après correction du déficit ferrique.</li> <li>• Nous privilégions la voie IV mais la substitution <i>per os</i> à dose suffisante (3 x /jour) est aussi efficace mais moins rapide.</li> </ul>
		Ferritine >300 mcg/l et Saturation de la transferrine >30%	Supplémentation en fer (IV. ou <i>per os</i> )	
		100< Hb <110 g/L	Si l'hémoglobine reste hors des cibles, introduction d'un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE)	
	Acidose métabolique	CO2 total entre 23 et 25 mmol/L	Bicarbonate de sodium* (max 3 g/j)	Préparation magistrale à la pharmacie de bicarbonate de sodium (Néphrotrans® rarement remboursé) ou eau de Vichy. Suivi de la pression artérielle et de la rétention hydrosodée suite à l'augmentation des doses
	Hyperkaliémie	K+ <5.0 mmol/L	Adaptation du régime alimentaire	L'adaptation du traitement peut prendre plusieurs semaines avec une balance parfois précaire entre le traitement diurétique, les chélateurs du potassium, l'IEC et les écarts de régime alimentaire.
			Introduction d'un chélateur du potassium	
	Troubles phosphocalciques	25 (OH) Vitamine D >75 nmol/L	Supplémentation en vitamine D3 ex. : ViDé3® 1000 UI/j (soit 10 gouttes) ou 1 flacon en 1 prise (45'000 UI) par mois	Encourager le patient à prendre son traitement avec un corps gras pour favoriser l'absorption.
		Phosphatémie entre 0.8 et 1.45 mmol/L	Adaptation du régime alimentaire. Chélateur du phosphate : 1) Bicarbonate de sevalamer (Renvela®)* si possible 2) Chélateurs calciques* si nécessaire ou si non calciques non disponibles	L'adaptation du traitement des troubles du métabolisme phosphocalciques relèvent du néphrologue.
		PTH entre 2 et 9 fois la norme supérieure du laboratoire (il ne s'agit pas d'une vraie cible thérapeutique mais de la 'zone grise').	1) Correction d'un déficit en vit. D 2) Traitement de l'hypocalcémie et de l'hyperphosphatémie 3) Si augmentation de la phosphatase alcaline, considérer le calcitriol en 1 <sup>er</sup> lieu	Si la PTH devient inférieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (pour la méthode de dosage utilisée), le calcitriol, les analogues de la vitamine D et/ou les calcimimétiques doivent être réduits ou arrêtés.

\*: Prescrit par le spécialiste-néphrologue



## REFERENCES :

1. National Kidney, F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39, S1-266 (2002).
2. Floege, J. r., Johnson, R. J. & Feehally, J. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th edn, (Saunders/Elsevier, 2010).
3. Isaza, C., de Seigneux, S. & Martin, P. Y. [Proteinuria: pathophysiology and clinical implications]. *Rev Med Suisse* 8, 466-472 (2012).
4. Levey, A. S. *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80, 17-28, doi:10.1038/ki.2010.483 (2011).
5. Kainz, A. *et al.* Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant* 30 Suppl 4, iv113-118, doi:10.1093/ndt/gfv073 (2015).
6. Fogo, A. B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22, 2011-2022, doi:10.1007/s00467-007-0524-0 (2007).
7. Garimella, P. S. & Sarnak, M. J. Cardiovascular disease in CKD in 2012: moving forward, slowly but surely. *Nat Rev Nephrol* 9, 69-70, doi:10.1038/nrneph.2012.285 (2013).
8. Levey, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150, 604-612 (2009).
9. Stevens, L. A. *et al.* Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 56, 486-495, doi:10.1053/j.ajkd.2010.03.026 (2010).
10. Matsushita, K. *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3, 514-525, doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6 (2015).
11. Tangri, N. *et al.* A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 305, 1553-1559, doi:10.1001/jama.2011.451 (2011).
12. McMahon, E. J., Campbell, K. L., Bauer, J. D. & Mudge, D. W. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD010070, doi:10.1002/14651858.CD010070.pub2 (2015).
13. Bautovich, A., Katz, I., Smith, M., Loo, C. K. & Harvey, S. B. Depression and chronic kidney disease: A review for clinicians. *Aust N Z J Psychiatry* 48, 530-541, doi:10.1177/0004867414528589 (2014).
14. Coresh, J. *et al.* Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 311, 2518-2531, doi:10.1001/jama.2014.6634 (2014).
15. de Seigneux, S. & Martin, P. Y. Phosphate and FGF23 in the renoprotective benefit of RAAS inhibition. *Pharmacol Res* 106, 87-91, doi:10.1016/j.phrs.2016.02.015 (2016).
16. Gianella, P., Martin, P. Y. & Stucker, F. [Management of renal anemia in 2013]. *Rev Med Suisse* 9, 462-464, 466-467 (2013).
17. Sprague, S. M. *et al.* Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 67, 559-566, doi:10.1053/j.ajkd.2015.06.023 (2016).
18. Sharp Collaborative, G. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 160, 785-794 e710, doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012 (2010).
19. Lamine, F., Lalubin, F., Pitteloud, N., Burnier, M. & Zanchi, A. Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. *Swiss Med Wkly* 146, w14282, doi:10.4414/smw.2016.14282 (2016).
20. Wanner, C. *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375, 323-334, doi:10.1056/NEJMoa1515920 (2016).

Création document 2017 par : D. Lidsky-Haziza, Y. Bouatou, S. de Seigneux, P. Saudan et P- Y. Martin