



**A** g e n c e **N** a t i o n a l e  
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t  
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

# **Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte**

**Recommandations**

**Septembre 2002**

**Service des recommandations et références professionnelles**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en septembre 2002. Il peut être recommandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**  
Service Communication  
159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13 – Tél.: 01 42 16 72 72 – Fax: 01 42 16 73 73  
© 2002. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

---

## **TABLE DES MATIÈRES**

---

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>3</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>I. MÉTHODES D'ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE</b> .....	<b>5</b>
<b>II. VALEURS NORMALES DU DFG ET SES VARIATIONS LIÉES À L'ÂGE</b> .....	<b>6</b>
<b>III. DÉFINITIONS DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES ET DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE</b> .....	<b>6</b>
<b>IV. DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE</b> .....	<b>8</b>
<b>V. ORGANISER LE SUIVI DU PATIENT SELON LA GRAVITÉ DE L'INSUFFISANCE RÉNALE</b> .	<b>11</b>
<b>VI. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RÉNALE OU UNE MALADIE RÉNALE ?</b> .....	<b>14</b>
<b>VII. PROPOSITIONS D'ACTION FUTURES</b> .....	<b>15</b>
<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>16</b>
<b>ANNEXE 2</b> .....	<b>17</b>
<b>PARTICIPANTS</b> .....	<b>21</b>
<b>FICHE DESCRIPTIVE</b> .....	<b>24</b>

## RECOMMANDATIONS

Ces recommandations sur le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte ont pour objectif d'aider le praticien à reconnaître l'insuffisance rénale précoce des patients ayant une IRC débutante et ainsi concourir à une prise en charge précoce des patients ayant une insuffisance rénale chronique non terminale.

Les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes:

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analysées de décision basées sur des études bien menées;
- une recommandation de grade B est fondée sur une preuve scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple des essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

### Contexte

En France, l'IRC est un problème de santé publique :

- Si la prévalence de l'insuffisance rénale chronique non terminale est encore mal précisée à ce jour, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) traitée par dialyse peut être estimée à 400 par million d'habitants et son incidence à 100 par million d'habitants. Prévalence et incidence sont en augmentation. Les néphropathies vasculaires et diabétiques représentent 40% des causes d'insuffisance rénale terminale;
- Le coût global du traitement de l'IRCT est estimé à 2% de la totalité des dépenses de santé au bénéfice d'environ 0,75% de la population française globale;
- 20 à 35% des patients admis en dialyse sont adressés aux néphrologues moins de 6 mois avant la mise en dialyse (grade C). Cette prise en charge néphrologique tardive a des conséquences néfastes pour le patient : significativement plus de première dialyse en urgence, plus d'accès vasculaires temporaires lors de la première dialyse, durée d'hospitalisation initiale significativement plus longue (grade C).

Plusieurs facteurs expliquent cette prise en charge tardive: le caractère volontiers asymptomatique de l'insuffisance rénale, l'âge élevé (grade C), l'existence de comorbidités (grade C), des facteurs liés aux médecins et aux patients (peur de la dialyse, refus d'une consultation de néphrologie, première consultation à un stade avancé d'insuffisance rénale).

L'ensemble de ces données et l'absence actuelle de consensus sur la définition de l'insuffisance rénale chronique non terminale justifient d'élaborer des recommandations sur la définition et le diagnostic de l'IRC.

Ces recommandations n'abordent pas :

- la prise en charge de l'IRC et de ses complications ;
- les facteurs de progression de l'IRC.

Les questions traitées sont les suivantes :

- I Méthodes d'évaluation de la fonction rénale
- II Valeurs normales du débit de filtration glomérulaire et variations liées à l'âge
- III Définitions des maladies rénales et de l'insuffisance rénale
- IV Diagnostic de l'insuffisance rénale
- V Organisation du suivi du patient
- VI Quand rechercher une insuffisance rénale ou une maladie rénale ?

## I. MÉTHODES D'ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE

La fonction rénale est appréciée par l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Celui-ci peut être mesuré ou estimé.

Les méthodes de mesure du DFG (clairance de l'inuline, méthode isotopique, Iohexol) sont de réalisation complexe et nécessitent une infrastructure spécifique. Leur utilisation en pratique clinique courante en est ainsi limitée, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG et plus particulièrement, la mesure de la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault.

**Il est recommandé, en pratique clinique courante, d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le DFG chez tous les patients.**

### Formule de Cockcroft et Gault

– avec la créatininémie exprimée en mg/l :

**chez l'homme :**

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}],$$

**chez la femme :**

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}] \times 0,85$$

– Avec la créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol/l}$

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k,$$

Avec  $k = 1,23$  pour les hommes,  $1,04$  pour les femmes, poids en kg, âge en années.

Chez l'adulte, la normalisation à la surface corporelle (cf. Annexe 1) améliore la performance de prédiction de l'équation mais nécessite de connaître la taille du patient.

La performance de la formule de Cockcroft et Gault est inconnue chez l'obèse (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) et peu évaluée chez le sujet âgé (âge > 75 ans). Il est donc nécessaire d'avoir des données complémentaires de mesure du DFG pour définir le seuil d'insuffisance rénale dans ces deux populations (accord professionnel).

**Il est recommandé au biologiste de donner une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault pour chaque demande de créatininémie. Ceci suppose que lui soient transmis l'âge, le poids et le sexe du patient (accord professionnel).**

**La créatininémie est un marqueur imparfait du DFG. Elle garde cependant une valeur d'alerte:**

**85% des adultes ayant un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont une créatininémie:**

- >137 µmol/l (15,4 mg/l) pour les hommes
- >104 µmol/l (11,7 mg/l) pour les femmes (grade B)

## II. VALEURS NORMALES DU DFG ET SES VARIATIONS LIÉES À L'ÂGE

Les données sur les valeurs normales du DFG dans la population générale sont peu nombreuses et essentiellement fondées sur des estimations et non des mesures du DFG. Le DFG peut être estimé pour un sujet de 40 ans aux environs de 120 ± 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La diminution du DFG avec l'âge est le plus souvent une conséquence de l'âge et non d'une autre population.

## III. DÉFINITIONS DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES ET DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

**L'IRC est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire.**

**L'IRC est secondaire à une maladie rénale.**

La définition proposée implique une stratégie de prise en charge selon le niveau de DFG et des marqueurs d'atteinte rénale éventuellement associés (détaillés dans l'annexe 2):

<b>Définition des marqueurs d'atteinte rénale:</b>	
<b>protéinurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques</b>	
<b>Microalbuminurie</b>	: 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures ou rapport albuminurie/créatininurie > 2 mg/mmol
<b>Protéinurie</b>	> 300 mg/24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/g
<b>Hématurie pathologique:</b>	GR > 10/mm <sup>3</sup> ou 10000/ml
<b>Leucocyturie pathologique:</b>	GB > 10/mm <sup>3</sup> ou 10000/ml
<b>Anomalies morphologiques à l'échographie rénale</b>	: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs biologiques d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1) et/ou d'anomalies morphologiques témoigne d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique et/ou une surveillance néphrologique.

Un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques).

Les patients ayant un DFG diminué entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (N-2DS):

- avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois seront considérés comme porteurs de maladie rénale chronique.
- sans marqueurs d'atteinte rénale devront avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale car les données épidémiologiques sont insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique.

La classification de sévérité des maladies rénales et de l'insuffisance rénale est présentée dans le *tableau 1*.

**Tableau 1.** Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique.

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale †	< 15

\*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

†le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

L'indication du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) dépend du DFG et du contexte clinique. Les recommandations de l'ANAES de 1996: «Indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique» sont ici rappelées: «le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté».

#### IV. DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

**Lors de la découverte d'une insuffisance rénale, il est recommandé:**

- de confirmer la réalité de l'insuffisance rénale;
- d'éliminer une insuffisance rénale aiguë et d'affirmer le caractère chronique;
- de préciser le diagnostic étiologique.

##### → Confirmer la réalité de l'insuffisance rénale

La découverte d'une insuffisance rénale nécessite de confirmer l'insuffisance rénale en recherchant les facteurs de variation de la créatininémie: interférences liées à d'autres substances, médicamenteuses ou non, à la prise de médicaments affectant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, triméthoprime) ou aux circonstances du dosage.

En cas de doute, une deuxième estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault est recommandée. Le dosage de la créatininémie doit être pratiqué avec la même méthode de dosage et, si possible, dans le même laboratoire. Si le doute persiste, une mesure du DFG est recommandée.

##### → Éliminer une insuffisance rénale aiguë et affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale

**Devant une élévation de la créatininémie et une diminution du DFG estimé, il faut rechercher:**

- une insuffisance rénale fonctionnelle, en particulier chez le sujet âgé;
- une insuffisance rénale aiguë, nécessitant un bilan uro-néphrologique en urgence, en particulier:
  - un obstacle;
  - une cause médicamenteuse (produits de contraste iodés, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides...);
  - une glomérulonéphrite rapidement progressive (insuffisance rénale rapidement progressive, protéinurie, hématurie, signes extra-rénaux);
  - une cause vasculaire.

**Les arguments en faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale sont:**

- l'existence d'antécédents familiaux de néphropathie, d'antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de maladie athéromateuse, la prise chronique de médicaments néphrotoxiques;
- l'existence antérieure d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une créatininémie élevée;
- l'existence d'une anémie normochrome normocytaire a régénérative, d'une hypocalcémie;
- l'existence d'une diminution de la taille des reins à l'imagerie (diamètre bipolaire < 10 cm à l'échographie rénale). La taille des reins peut cependant ne pas être diminuée si la maladie rénale initiale est un diabète, une amylose, et peut même être augmentée en cas de polykystose rénale.

**L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible.**



→ **Préciser le diagnostic étiologique**

**Il est recommandé de rechercher systématiquement l'étiologie de l'insuffisance rénale car sa découverte peut conduire à la mise en œuvre d'un traitement spécifique qui aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il sera institué précocement.**

**Les éléments d'orientation diagnostique sont donnés par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques. Ils sont présentés dans le tableau 2.**

**Tableau 2.** Bilan initial à faire devant la découverte d'une IRC.

Interrogatoire	Examen clinique	Examens paracliniques
<p><b>Rechercher à l'interrogatoire:</b></p> <p><b>Des antécédents familiaux de néphropathie,</b></p> <p><b>Des antécédents personnels:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie athéromateuse;</li> <li>– d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de lithiase;</li> <li>– de maladies systémiques ou de maladie auto-immune;</li> <li>– de goutte;</li> <li>– de protéinurie, d'hématurie.</li> </ul> <p><b>La prise chronique ou intermittente de médicaments potentiellement néphrotoxiques :</b></p> <p>anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies, certains antiviraux...</p> <p><b>L'exposition à des toxiques professionnels:</b></p> <p>plomb, cadmium.</p>	<p><b>Rechercher à l'examen clinique:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une hypertension artérielle, un souffle vasculaire sur les axes artériels, la disparition de pouls périphérique;</li> <li>– des œdèmes, des reins palpables, un obstacle urologique (globe vésical, touchers pelviens);</li> <li>– des signes extrarénaux de maladie systémique.</li> </ul> <p><b>Bandelette urinaire lors de la consultation à la recherche :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une hématurie;</li> <li>– d'une protéinurie;</li> <li>– d'une leucocyturie ;</li> <li>– de nitrites, en faveur d'une infection des urines à germes à Gram négatif.</li> </ul>	<p><b>Examens biologiques sanguins:</b></p> <p><b>Électrophorèse des protéines sériques</b></p> <p><b>Glycémie à jeûn:</b> le diabète est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne) <math>\geq 1,26</math> g/l (7 mmol/l) vérifiée sur un deuxième prélèvement.</p> <p><b>Examens biologiques urinaires:</b></p> <p><b>Protéinurie des 24 h</b> (associée à un dosage de la créatininurie des 24 h, qui permet de valider la qualité de recueil urinaire des 24 h) ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urines il est possible.</p> <p><b>Cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pour rechercher et quantifier une hématurie (numération des globules rouges par ml);</li> <li>– pour rechercher des leucocytes par ml;</li> <li>– pour rechercher des cylindres.</li> </ul> <p><b>Imagerie:</b></p> <p><b>L'échographie rénale :</b> taille des reins, asymétrie, des contours bosselés, gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calculs, hydronéphrose, kyste(s), tumeur(s).</p> <p><b>L'échographie vésicale :</b> pathologie du bas appareil, résidu postmictionnel.</p> <p><b>L'abdomen sans préparation :</b> calculs, calcifications artérielles.</p>

À l'issue de cette démarche, un avis néphrologique est recommandé pour orienter le diagnostic étiologique vers une cause glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire (tableau 3).

**Tableau 3.** Orientation du diagnostic étiologique devant une insuffisance rénale chronique.

	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
<b>Néphropathie glomérulaire</b>	HTA Oedèmes ATCD de protéinurie, d'hématurie	Protéinurie >3 g/24h ou >300 mg/mmol de créatinine Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques Reins symétriques, contours réguliers Atrophie harmonieuse à un stade évolué
<b>Néphropathie tubulo-interstitielle</b>	HTA absente ou modérée et tardive ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique	Protéinurie de faible débit (souvent <1 g/24h) Leucocyturies sans germes Cylindres leucocytaires Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
<b>Atteinte vasculaire parenchymateuse</b>	HTA ancienne Facteurs de risque cardiovasculaire	Protéinurie faible Reins de taille asymétrique
<b>Atteinte réno-vasculaire</b>	HTA sévère résistante à une bithérapie synergique Souffle Facteurs de risque cardiovasculaire	Protéinurie faible Reins de taille asymétrique (petite inducôté de l'athérosclérose)

HTA: hypertension artérielle, ATCD: antécédent

La conduite du diagnostic étiologique peut nécessiter d'autres examens comme une électrophorèse des protéines urinaires, une immunofixation des protéines urinaires, un écho-Doppler des artères rénales, une ponction biopsie rénale, une cystographie, une urographie intraveineuse, un scanner avec ou sans injection, une IRM avec ou sans injection, une angiographie rénale qui ne sera réalisée qu'à visée thérapeutique (décision de revascularisation). Les examens sans injection de produit de contraste iodé sont à privilégier. L'injection de produit de contraste iodé est à éviter devant une insuffisance rénale.

## V. ORGANISER LE SUIVI DU PATIENT SELON LA GRAVITÉ DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Un avis néphrologique est recommandé pour le patient ayant une maladie rénale chronique, dans le but de rechercher et de corriger des facteurs éventuellement réversibles, d'optimiser la stratégie d'intervention et pour organiser le suivi du patient.

Le rythme et l'organisation du suivi (entre néphrologue et médecin correspondant) dépendent de la gravité de l'insuffisance rénale et des pathologies associées.

Le suivi a pour objectif:

- de surveiller le traitement spécifique de la néphropathie;
- de supprimer les médicaments néphrotoxiques et d'adapter la posologie des médicaments à l'élimination rénale;
- de ralentir la progression de l'insuffisance rénale ;
- de prendre en charge les complications de l'IRC, les facteurs de risque cardio-vasculaire, en particulier l'hypertension artérielle et les comorbidités;
- de préparer le patient à un éventuel traitement de suppléance.

L'information du patient sur sa maladie et les modalités thérapeutiques est à débiter précocement. Le contenu de l'information est à adapter à chaque patient et à chaque stade de l'insuffisance rénale.

Par ailleurs, il est important de préserver le capital veineux de tout insuffisant rénal chronique.

Le *tableau 4* décrit les interventions en fonction du stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique.

**Chaque stade inclut les interventions du ou des stades précédents.**

**Tableau 4.** Interventions selon le stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique.

Stades	Définitions	Interventions
1	<b>Maladie rénale chronique</b> * <b>DFG <math>\geq 60</math></b>	<b>Diagnostic étiologique et traitement</b> <b>Ralentir la progression</b> <b>Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités:</b> hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, diabète <b>Éviction des produits néphrotoxiques</b>
2	<b>Insuffisance rénale modérée</b> <b><math>30 \leq \text{DFG} \leq 59</math></b>	<b>Diagnostic, prévention et traitement des complications, des comorbidités, des pathologies associées physiques ou cognitives:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hypertension artérielle;</li> <li>– déséquilibre nutritionnel protéino-énergétique;</li> <li>– anémie;</li> <li>– anomalie du métabolisme phosphocalcique et atteintes osseuses (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie dynamique);</li> <li>– acidose métabolique et hyperkaliémie.</li> </ul> <b>Préserver le capital veineux pour les futurs abordages vasculaires</b> <b>Vaccination contre le virus de l'hépatite B</b>
3	<b>Insuffisance rénale sévère</b> <b><math>15 \leq \text{DFG} \leq 29</math></b>	<b>Information et préparation au traitement de suppléance:</b> dialyse péritonéale, hémodialyse en centre ou hors centre, transplantation rénale avec donneur cadavérique ou donneur vivant
4	<b>Insuffisance rénale terminale</b> <b>DFG <math>&lt; 15</math> ou traitement de suppléance<sup>†</sup> (dialyse ou transplantation)</b>	<b>Prise en charge palliative</b> <b>Outraitement de suppléance<sup>†</sup></b> (dialyse et/ou transplantation) <b>L'indication du traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique</b>

\* anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques; DFG: ml/min/1,73m<sup>2</sup>;

<sup>†</sup> Les recommandations de l'ANAES de 1996: «indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique» sont ici appelées: «le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement, lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté».

## VI. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RÉNALE OU UNE MALADIE RÉNALE?

→ Une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault (au mieux normalisée) est recommandée:

- **Chez les patients ayant une anomalie rénale:** protéinurie, hématurie, uropathie, lithiase, infections urinaires hautes récidivantes, néphropathie connue familiale ou non, suivi d'une insuffisance rénale aiguë réversible.
- **Chez des patients ayant un risque de maladie rénale :** antécédents familiaux de néphropathie, diabète, hypertension artérielle, maladie athéromateuse, maladie systémique avec atteinte rénale potentielle (amylose, sclérodermie, lupus, sarcoïdose), insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, goutte, dysglobulinémie monoclonale, prise prolongée ou consommation régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiviraux, ciclosporine, tacrolimus, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, antalgiques).
- **Dans certaines circonstances:**
  - avant et pendant la prescription d'aminosides, avant et après une chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine et dérivés);
  - pour les injections de produits de contraste iodés, les précautions d'emploi mentionnées dans le VIDAL sont d'éviter toute déshydratation préalable à l'examen et de maintenir une diurèse abondante chez les sujets insuffisants rénaux, diabétiques, myélomateux, hyperuricémiques et chez les sujets athéromateux; la vérification du créatininémie n'est demandée que pour les produits de contraste iodés de haute osmolalité;
  - chez le sujet âgé (âge > 75 ans), avant la prescription de médicaments à élimination rénale.
- **Devant des anomalies cliniques ou biologiques extra rénales:** découverte d'une anémie normochrome, normocytaire arégénérative, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), anomalies du métabolisme phosphocalcique cliniques (douleurs osseuses, fractures, tassement) ou biologiques (hypocalcémie, hypercalcémie).

*Dans certaines conditions, la formule de Cockcroft et Gault est d'interprétation difficile et une mesure du DFG peut s'avérer alors utile (accord professionnel) :*

- **Quand la production endogène de créatinine peut être modifiée:**
  - dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée;
  - augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle qu'en soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation...);
  - insuffisance hépatocellulaire sévère.
- **Pour confirmer le diagnostic d'une insuffisance rénale en cas de doute.**
- **Pour préciser le degré d'insuffisance rénale.**

- Dans le cadre du suivi d'administration au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques.
- **Une recherche de microalbuminurie est recommandée** chez les sujets diabétiques de type 1 et 2 une fois par an si la recherche de protéinurie est négative à la bandelette urinaire.
- **Une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire est recommandée** chez les diabétiques une fois par an et les hypertendus une fois tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative, complétée par un dosage de la protéinurie des 24 heures en cas de positivité.
- **Une recherche de protéinurie et d'hématurie est recommandée** en présence d'œdèmes, lors de la suspicion d'une gammapathie monoclonale, dans le suivi des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la découverte d'un DFG inférieur à  $90\text{ml/min/1,73m}^2$ .

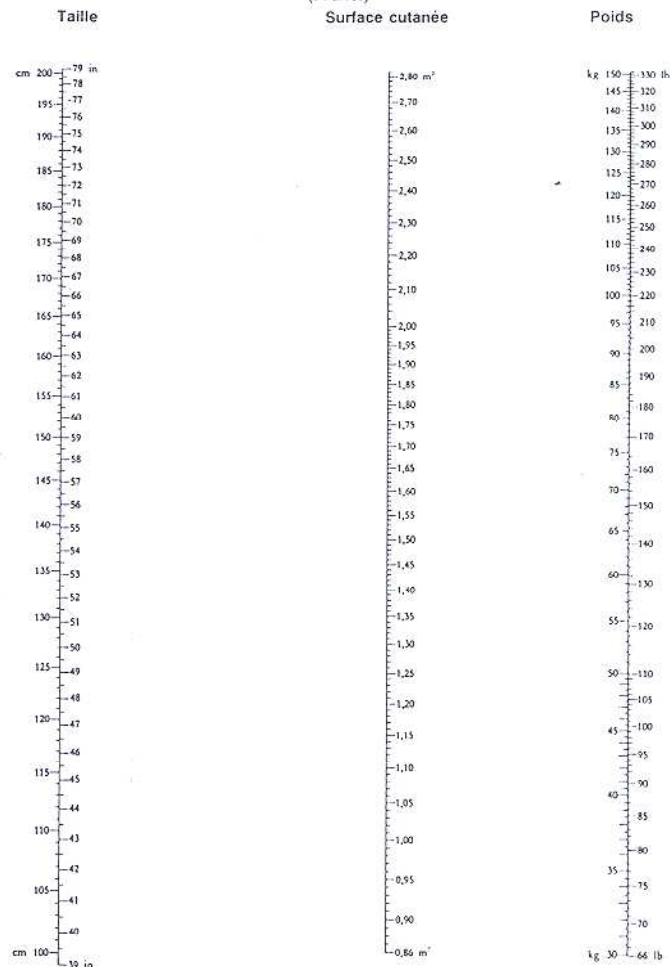
## VII. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Le groupe de travail propose que les études suivantes soient menées:

- détermination des valeurs normales du DFG dans la population générale et notamment chez le sujet âgé;
- performance de prédiction du DFG par la formule de Cockcroft et Gault chez le sujet âgé et chez l'obèse;
- prévalence de l'insuffisance rénale chez les sujets insuffisants cardiaques et hépatiques;
- impact des recommandations sur le recours plus précoce à un néphrologue;
- prise en charge de l'insuffisance rénale chez le sujet âgé (>75 ans);
- collaboration avec la Société Française de Biologie Clinique pour l'élaboration de recommandations sur le dosage de la créatininémie.

## ANNEXE 1

Nomogramme pour l'estimation de la surface cutanée à partir de la taille et du poids (adultes)



Selon la formule de Du Bois et Du Bois, *Arch. intern. Med.*, 17, 863 (1916) :  
 $S = P^{0,425} \times T^{0,725} \times 71,84$  ou  $\log S = \log P \times 0,425 + \log T \times 0,725 + 1,8564$   
 (S= surface cutanée en cm<sup>2</sup>, P= poids en kg, T= taille en cm)

(Source: Leporrier M. Petite encyclopédie médicale Hamburger. 18<sup>e</sup> éd. Paris: Flammarion; 1993).

**La surface corporelle (Sc) peut être estimée par le nomogramme ci-dessus ou calculée avec la formule simplifiée suivante:**

$$Sc(m^2) = [Poids(kg) \times Taille(cm)] / 3600^{0,5}$$

**La normalisation à la surface corporelle du DFG est estimée par la formule de Cockcroft et Gault effectuée de la façon suivante:**

$$[DFG(ml/min) \times 1,73] / Sc$$



## ANNEXE 2

### Lamicroalbuminurie ou paucialbuminurie

La microalbuminurie, terme quantitatif, désigne une albuminurie peu importante (paucialbuminurie) et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie.

Le dosage peut être effectué sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h) ou sur les urines de 4 heures (ou sur les urines de la nuit) (résultat en  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) ou sur un échantillon d'urine, exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine en mg/mmol ou en mg/g. Le dosage de la microalbuminurie doit être effectué à 3 reprises et le diagnostic de microalbuminurie à caractère permanent est affirmé lorsqu'au moins deux des trois examens objectivent une microalbuminurie. Les valeurs normales et anormales sont présentées dans le *tableau 5*. Une microalbuminurie est un marqueur d'atteinte rénale chez le sujet diabétique de type 1.

### La protéinurie

Elle peut être recherchée à la bandelette urinaire, en cas de positivité, elle doit être confirmée et quantifiée sur les urines de 24 heures ou sur un échantillon urinaire par le rapport protéinurie/créatininurie à n'importe quel moment de la journée lors de la recueillance des urines sur 24 heures n'est pas possible. Elles sont exprimées soit en mg/24 heures, soit en mg/g ou en mg/mmol pour le rapport protéine/créatinine sur un échantillon urinaire. Les valeurs normales et pathologiques sont présentées dans le *tableau 5*.

**Tableau 5.** Définition des anomalies de l'albuminurie et de la protéinurie pathologique.

<b>Albuminurie normale</b> <30mg/24heures
<b>Microalbuminurie</b> :20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 30-300mg/24heures ou rapport albuminurie/créatininurie >2mg/mmol
<b>Protéinurie</b> >300mg/24heures ou rapport protéinurie/créatininurie >200mg/g (22mg /mmol)

### L'hématurie

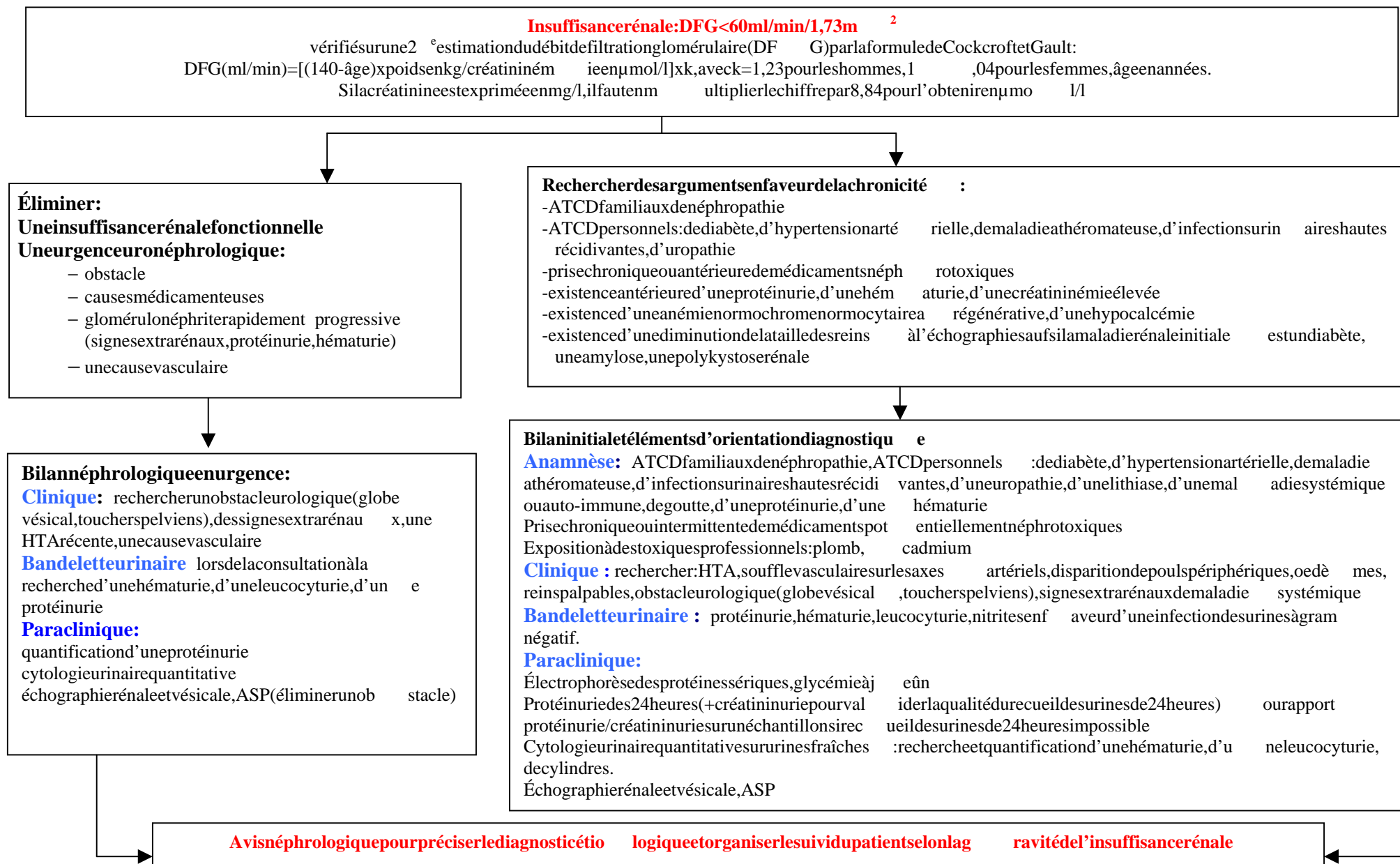
Elle est recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative. Elle est pathologique si elle est supérieure à 10 G R/mm<sup>3</sup> ou 10000/ml. Les cylindres hématiques permettent d'affirmer l'origine glomérulaire de l'hématurie.

### La leucocyturie

Elle est recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative. Elle est pathologique si elle est supérieure à 10 G B/mm<sup>3</sup> ou 10000/ml. L'existence de cylindres leucocytaires oriente vers une atteinte interstitielle, surtout si elle est associée à une protéinurie de faible taux.

### Anomalies morphologiques

La découverte à l'échographie rénale d'une asymétrie de taille, de contours bosselés, de reins de petite taille ou au contraire de gros reins polycystiques, d'une néphrocalcinose, de calculs, d'une hydronéphrose témoignant d'une maladie rénale.



**Classification proposée de maladie rénale chronique et de sa sévérité d'insuffisance rénale**

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou † traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

\* anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques  
 † Les recommandations de l'ANAES de 1996: «indicateurs de l'insuffisance rénale chronique» sont cités et rappelés lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque le DFG est inférieur à 10 ml/min. Dans tous les cas où le DFG est inférieur à 10 ml/min, le traitement doit être débuté».

**Définition des marqueurs d'atteinte rénale: protéinurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques**

**Albuminurie normale** < 30 mg/24 heures  
**Microalbuminurie:** 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures  
 ou rapport albuminurie sur créatinurie > 2 mg/mmol  
**Protéinurie** > 300 mg/24 heures ou: rapport protéinurie/créatinurie > 200 mg/g  
**Hématurie pathologique:** GR > 10/mm<sup>3</sup> ou 10000/ml  
**Leucocyturie pathologique:** GB 10/mm<sup>3</sup> ou 10000/ml  
**Anomalies morphologiques** à l'échographie rénale: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polycystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

**Quelques soit le DFG, la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale témoigne d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique et/ou une surveillance néphrologique.**

**Orientation du diagnostic étiologique devant une insuffisance rénale chronique**

**Néphropathie glomérulaire**  
**Arguments cliniques:**  
 HTA, œdèmes, ATCD de protéinurie, d'hématurie  
**Arguments paracliniques:**  
 Protéinurie > 3g/24h ou > 300mg/mmol de créatinine  
 Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques  
 Reins asymétriques, contours réguliers  
 Atrophie harmonieuse à un stade évolué

**Néphropathie tubulo-interstitielle**  
**Arguments cliniques:**  
 HTA absente ou modérée et tardive  
 ATCD d'infections urinaires hautes récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie de faible débit (souvent < 1g/24h)  
 Leucocyturies sans germes  
 Cylindres leucocytaires  
 Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés

**Atteinte vasculaire parenchymateuse**  
**Arguments cliniques:**  
 HTA ancienne  
 Facteurs de risque cardiovasculaire  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie faible  
 Reins détaillés symétriques

**Atteinte réno-vasculaire**  
**Arguments cliniques:**  
 HTA sévère résistante à une bithérapie synergique  
 Souffle vasculaire  
 Facteurs de risque cardiovasculaire  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie faible  
 Reins détaillés asymétriques (petit rein induit de l'atrophie)



---

## PARTICIPANTS

---

Ces recommandations ont été réalisées à la demande du Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie.

Elles ont été établies selon la méthode décrite dans le guide d'élaboration des «Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999» publié par l'ANAES.

Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations:

- l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- l'Association des Diététiciens de Langue Française
- l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
- le Collège National des Enseignants en Néphrologie
- le Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie
- la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste
- la Société Française de Biologie Clinique
- la Société Française de Gériatrie
- la Société Française de Médecine Générale
- la Société Francophone de Dialyse
- la Société Nationale Française de Médecine Interne
- la Société Nationale de Médecine Générale
- la Société de Néphrologie

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Sabine Laversin, chef de projet, sous la direction du Dr Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations et références professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Maud Lefevre.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>lle</sup> Élodie Sallez.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail.

---

## COMITÉ D'ORGANISATION

---

D<sup>r</sup> Jean-Louis Acquaviva, médecin généraliste,  
Le Cannet-des-Maures  
D<sup>r</sup> Pierre-Louis Caraman, néphrologue,  
Thionville  
D<sup>r</sup> Évelyne Carre, médecin généraliste, Reims  
P<sup>r</sup> Jacques Chanard, néphrologue, Reims

D<sup>r</sup> Raymond Frayssinet, néphrologue, Aix-en-Provence  
P<sup>r</sup> Maurice Laville, néphrologue, Lyon  
P<sup>r</sup> Bruno Moulin, néphrologue, Strasbourg  
P<sup>r</sup> Pierre Ronco, néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> Armelle Tilly-Gentric, médecine interne,  
gériatre, Brest

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>r</sup> Claire POUTEIL-NOBLE, néphrologue, Pierre-Bénite –  
D<sup>r</sup> Catherine LASSEUR, néphrologue, Bordeaux – Chargée  
Présidente du groupe de travail  
de projet

D<sup>r</sup> Évelyne CARRÉ, médecin généraliste, Reims  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre CHARMES, gériatre,  
néphrologue, Limoges  
D<sup>r</sup> Jean-François DÉZIER, biologiste, Bain-de-Bretagne  
D<sup>r</sup> Éric DRAHI, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye

D<sup>r</sup> Marc FROISSART, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Samy HADJADJ, endocrinologue,  
diabétologue, Poitiers  
D<sup>r</sup> Catherine PAILLOLE, cardiologue, Paris  
P<sup>r</sup> Jérôme ROSSERT, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Paul STROUMZA, néphrologue, Marseille

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>r</sup> Jean-Louis ACQUAVIVA, médecin  
généraliste, Le Cannet-des-Maures  
D<sup>r</sup> Norbert BALARAC, endocrinologue, Saint-Laurent-du-Var  
D<sup>r</sup> Benoît BARROU, urologue, Paris  
P<sup>r</sup> Joël BELMIN, médecine interne, gériatre,  
Ivry-sur-Seine  
D<sup>r</sup> Michel BÉRUARD, médecine interne,  
réanimateur, Villeurbanne  
D<sup>r</sup> Pascal BINDI, néphrologue, Verdun  
D<sup>r</sup> Guillaume BOBRIE, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Jean-Louis BOUCHET, néphrologue,  
Bordeaux  
D<sup>r</sup> Georges BRILLET, néphrologue,  
Chateauroux  
P<sup>r</sup> Bernard CANAUD, néphrologue, Montpellier  
D<sup>r</sup> Pierre-Louis CARAMAN, néphrologue,  
Thionville  
D<sup>r</sup> Évelyne CARRÉ, médecin généraliste, Reims

P<sup>r</sup> Jacques CHANARD, néphrologue, Reims  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre CLAVEL, biologiste, Nogent-sur-Marne  
P<sup>r</sup> Christian COMBE, néphrologue, Bordeaux  
P<sup>r</sup> Daniel CORDONNIER, néphrologue,  
Grenoble  
D<sup>r</sup> Denis CUVELIER, médecine interne,  
néphrologue, Rouvroy  
D<sup>r</sup> Philippe DE CHAZOURNES, médecin  
généraliste, Saint-Denis-La-Réunion  
D<sup>r</sup> Alexandre DELCORO, biologiste, Paris  
D<sup>r</sup> Michel DELAHOUSSE, néphrologue,  
Suresnes  
D<sup>r</sup> Gérard DERRIEN, médecine interne, Arras  
P<sup>r</sup> Patrice DETEIX, néphrologue, Clermont-Ferrand  
D<sup>r</sup> Jean-Marc DUEYMES, néphrologue, Brest  
D<sup>r</sup> François DUMEL, médecin généraliste,  
Audincourt

- P<sup>r</sup> Denis FOUQUE, néphrologue, Lyon  
D<sup>r</sup> Bruno FOUQUERAY, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Raymond FRAYSSINET, néphrologue, Aix-en-Provence  
P<sup>r</sup> Michel GODIN, néphrologue, Rouen  
P<sup>r</sup> Régis GONTHIER, médecine interne, gériatre, Saint-Étienne  
P<sup>r</sup> Nicolas GRENIER, radiologue, Bordeaux  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre GRUNFELD, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Anne GRUSON, conseil scientifique de l'Anaes, Paris  
P<sup>r</sup> Serge HALIMI, diabétologue, GRENOBLE  
P<sup>r</sup> Thierry HANNEDOUCHE, néphrologue, STRASBOURG  
D<sup>r</sup> Patrick HERRMANN, médecin généraliste, EBERSHEIM  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre HILLEBRANT, urologue, ARRAS  
M<sup>me</sup> Bernadette HYM, biochimiste, THIONVILLE  
D<sup>r</sup> Gérard JANIN, néphrologue, MÂCON,  
P<sup>r</sup> Paul JUNGERS, néphrologue, PARIS  
P<sup>r</sup> Michèle KESSLER, néphrologue, Vandœuvre-lès-Nancy  
D<sup>r</sup> Anne KOLKO-LABADENS, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Jean-Louis LACOMBE, néphrologue, Toulouse  
D<sup>r</sup> Paul LANDAIS, conseil scientifique de l'Anaes, Paris  
D<sup>r</sup> Bruno LANSON, biologiste, Pont-L'Abbé  
D<sup>r</sup> Sylvie LAVAUD, néphrologue, Reims  
P<sup>r</sup> Maurice LAVILLE, néphrologue, Lyon  
D<sup>r</sup> Christian LEMAIRE, néphrologue, Roubaix  
D<sup>r</sup> Claudie LOCQUET, médecin généraliste, Plourivo  
P<sup>r</sup> Denis LYONNET, radiologue, Lyon  
D<sup>r</sup> Jacques MAIRE, médecine interne, Dijon  
D<sup>r</sup> Alain MARCHAL, biologiste, Dole  
D<sup>r</sup> Jean-Luc MAS, médecin généraliste, Bourgoin-Jallieu  
P<sup>r</sup> Françoise MIGNON, néphrologue, Paris  
M<sup>me</sup> Françoise MOREAU, biologiste, Paris  
P<sup>r</sup> Bruno MOULIN, néphrologue, Strasbourg  
D<sup>r</sup> Josette PENGLOAN, néphrologue, Tours  
D<sup>r</sup> Armand PERRET-LIAUDET, biochimiste, Lyon  
P<sup>r</sup> François PIETTE, gériatre, médecine interne, Ivry-sur-Seine  
D<sup>r</sup> Joseph POLLINI, néphrologue, Avignon  
P<sup>r</sup> Jacques POURRAT, néphrologue, Toulouse  
D<sup>r</sup> Bertrand PROUFF, médecin généraliste, Anglet  
D<sup>r</sup> Catherine QUERE-MAUROUARD, néphrologue, Alençon
- P<sup>r</sup> Muriel RAINFRAY, médecine interne, gériatre, Pessac  
D<sup>r</sup> Patrick RISPAL, médecine interne, Agen  
P<sup>r</sup> Pierre RONCO, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Emmanuel ROUBERTIE, médecin généraliste, expert des dommages corporels, Vendôme  
P<sup>r</sup> Jean-Philippe RYCKELYNCK, néphrologue, Caen  
D<sup>r</sup> Jean-Marie SCHNEIDER, biologiste, La Ciotat  
D<sup>r</sup> Sophie SERONIE-VIVIEN, biologiste, Toulouse  
D<sup>r</sup> Roland SERVEL, médecin généraliste, Vitry-le-François  
D<sup>r</sup> Bénédicte STENGEL, épidémiologiste, Villejuif  
P<sup>r</sup> Michel STERNBERG, biochimiste, néphrologue, Paris  
D<sup>r</sup> Éric THERVET, néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> Armelle TILLY-GENTRIC, médecine interne, gériatre, Brest  
D<sup>r</sup> Philippe VANHILLE, médecine interne, néphrologue, Valenciennes  
D<sup>r</sup> Anne VASSAULT, biologiste, Paris  
D<sup>r</sup> Jean-Marie VETEL, gériatre, Le Mans

## FICHE DESCRIPTIVE

TITRE	Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte
<b>Typededocument</b>	Recommandation pour la pratique clinique
<b>Datedevalidation</b>	Septembre 2002
<b>Objectif(s)</b>	<p>Les questions suivantes sont traitées:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Méthodes d'évaluation de la fonction rénale</li> <li>2) Valeurs normales du débit de filtration glomérulaire et variations liées à l'âge</li> <li>3) Définitions des maladies rénales et de l'insuffisance rénale</li> <li>4) Diagnostic de l'insuffisance rénale</li> <li>5) Organisation du suivi du patient</li> <li>6) Quand rechercher une insuffisance rénale ou une maladie rénale?</li> </ol>
<b>Professionnel(s)de santéconcerné(s)</b>	Tous les médecins
<b>Demandeur</b>	Collège universitaire des enseignants en néphrologie
<b>Promoteur</b>	Anaes (Service des recommandations et références professionnelles)
<b>Pilotageduprojet</b>	<p>Coordination: Dr Sabine Laversin, chef de projet du service des recommandations et références professionnelles (chef de service: Dr Patrice Dosquet)</p> <p>Secrétariat: Mlle Elodie Sallez</p> <p>Recherche documentaire: Mme Christine Devaud, documentaliste du service de documentation de l'Anaes (chef de service: Mme Rabia Bazi), avec l'aide de Mlle Maud Lefèvre,</p>
<b>Participants</b>	Sociétés savantes, Comité d'organisation, Groupe de travail (président: P <sup>r</sup> Claire Pouteil-Noble, néphrologue, Pierre-Bénite), Groupe de lecture: cf. liste des participants
<b>Recherche documentaire</b>	Recherche documentaire effectuée par le service de documentation de la HAS (période de recherche: Janvier 1991-Décembre 2001)
<b>Auteursde l'argumentaire</b>	Chargé de projet: Dr Catherine Lasseur, néphrologue, Bordeaux Dr Sabine Laversin, chef de projet du service des recommandations et références professionnelles de l'Anaes
<b>Auteursdes recommandations</b>	Groupe de travail, accord du groupe de lecture
<b>Validation</b>	Conseil scientifique de l'Anaes en septembre 2002
<b>Autresformats</b>	Fiches de synthèse et argumentaire des recommandations téléchargeables gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>



