

Intérêt du dépistage et du traitement de l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal chronique

Drs BENOÎT GEORGES^a, JUSTINE HUART^b, Prs JEAN-MARIE KRZESINSKI^b et FRANÇOIS JOURET^b

Rev Med Suisse 2018; 14: 1455-8

L'acidose métabolique est une anomalie biologique fréquente et précoce de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Les complications liées à cet état sont multiples et touchent notamment l'os, le muscle et le métabolisme protéidique, sans parler du risque accru d'hyperkaliémie. Une causalité entre acidose métabolique et accélération du déclin rénal a été démontrée. La mesure du taux de bicarbonate sérique doit, dès lors, faire partie du suivi biologique systématique du patient en IRC dont le taux de filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 50 ml/min/1,73 m². Le dépistage et le traitement de l'acidose métabolique sont en effet simples et peu coûteux. La correction de l'acidose métabolique, notamment par le bicarbonate de sodium, permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Screening and management of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease

Metabolic acidosis is a frequent and early biological abnormality of chronic kidney disease (CKD). Chronic metabolic acidosis affects the global homeostasis of the human body, including the metabolism of bone and muscles. Numerous studies have proved a causal relationship between metabolic acidosis and accelerated CKD progression. Hence, the measure of serum bicarbonate level should be part of the systematic follow-up of CKD patients of whom glomerular filtration rate decreases below 50 ml/min/1.73m². Both screening and treatment of metabolic acidosis are easy and cheap. Correcting metabolic acidosis, namely by the daily administration of sodium bicarbonate, helps slow down kidney decline.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 ml/min/1,73m² et/ou la présence d'une atteinte rénale structurelle (protéinurie, maladie polykystique...) pendant plus de 3 mois.¹ L'IRC touche environ 10% de la population adulte en Europe et aux Etats-Unis. Au fur et à mesure de la réduction du DFG apparaissent différentes complications de l'IRC, telles que l'anémie, la rétention hydrosodée, l'hypertension artérielle, des désordres hydroélectrolytiques, dont les anomalies du bilan phosphocalcique... et l'acidose métabolique. Cette dernière est une complication fréquente de la

maladie rénale chronique (MRC) et se définit habituellement par un taux de bicarbonate sérique inférieur à 22 mmol/l. La prévalence de l'acidose métabolique chez les patients en IRC non dialysés est d'environ 15%.² Ce chiffre se majore avec la sévérité du déficit rénal: de 2,3 à 13% chez les patients en IRC de stade 3 jusqu'à 19 à 37% chez les patients en IRC de stade 4.^{2,3} Hormis de rares situations extrêmement sévères, l'acidose métabolique est asymptomatique. Cependant, les conséquences de cette acidose métabolique sont multiples: déminéralisation osseuse, protéolyse et dénutrition, hyperkaliémie, favorisation d'un état pro-inflammatoire. L'acidose métabolique est considérée comme un facteur d'accélération du déclin rénal.⁴⁻⁹ La correction de l'acidose métabolique est actuellement un des objectifs majeurs de la néphroprotection, en association avec le contrôle strict de la pression artérielle, de la protéinurie, des facteurs de risque cardiovasculaire et de la restriction sodée et protéidique. Le traitement de l'acidose métabolique, notamment par du bicarbonate de sodium, est simple et peu coûteux, et permet de ralentir la progression de l'IRC. L'objectif recommandé est de maintenir le taux de bicarbonate ≥ 22 mmol/l, idéalement entre 24 et 26 mmol/l.¹⁰⁻¹²

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Le maintien du pH sanguin artériel à $7,4 \pm 0,04$ est le résultat d'une régulation étroite assurée par les reins et les poumons. En situation normale, il y a une production journalière nette d'1 mmol/kg de poids corporel d'acides endogènes, qui dépend largement de la quantité et du type de protéines (surtout animales), de fruits et de légumes ingérés et métabolisés, ainsi que de la quantité d'acides organiques anioniques excrétés dans les urines. Le rein réabsorbe et régénère la totalité des bicarbonates filtrés (75% dans le tubule proximal et 25% dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé). L'excrétion nette d'ions H⁺ se fait sous 3 formes: ammonium (65%) – acidité titrable (phosphates) (34%) – ions H⁺ libres (1%). Les poumons éliminent environ 15 000 mmol de CO₂ produit par le métabolisme cellulaire normal. En cas de surcharge acide, les ions H⁺ transforment le HCO₃⁻ en H₂CO₃, éliminé par les poumons sous sa forme volatile CO₂ entraînant la baisse de la PaCO₂. C'est la compensation respiratoire par hyperventilation. Les reins éliminent la charge acide en acidifiant les urines qui se caractérisent par un pH habituellement entre 5 et 6.

Dans l'IRC légère (de stade 2), le bilan d'ions H⁺ est déjà positif sans qu'il y ait d'acidose métabolique avérée, étant donné

^a Service de néphrologie et dialyse, Centre hospitalier Sambre et Meuse, 5000 Namur, Belgique, ^b Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
benoit.georges@chrsm.be | justine.huart@chuliege.be
JM.Krzesinski@chuliege.be | francois.jouret@chuliege.be

que les néphrons fonctionnels résiduels les éliminent dans les urines et que le tissu osseux tamponne les ions H^+ en libérant du carbonate de calcium osseux. Ceci contribue, notamment, à l'ostéomalacie liée à l'IRC. Au fur et à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave, la réduction de la masse néphronique dépasse les capacités d'adaptation tubulaire, avec, pour conséquences, la réduction de l'ammoniogenèse et la rétention plasmatique d'acides, ce qui conduit à l'acidose métabolique chronique. L'étiologie de l'IRC peut également influencer la sévérité de l'acidose métabolique. Ainsi, les néphrites interstitielles chroniques et certaines uropathies, dans lesquelles la réduction de l'ammoniogenèse et de l'ammoniurie est plus marquée, se caractérisent par une acidose métabolique plus précoce et plus grave malgré un DFG relativement préservé.

CONSEQUENCES DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX CHRONIQUES

Les principaux effets négatifs de l'acidose métabolique sont repris dans le **tableau 1**.² L'acidose métabolique diminue la synthèse protidique et favorise la protéolyse, avec perte de masse musculaire et faiblesse musculaire.^{13,14} La sévérité de l'IRC aggrave cette problématique. La correction de l'acidose métabolique améliore la dégradation protidique et la masse musculaire chez les patients urémiques.¹⁵ L'acidose métabolique a également des effets néfastes sur l'os. D'une part, elle induit une résorption osseuse en activant les ostéoclastes et en inhibant les ostéoblastes et favorise également l'hyperparathyroïdie en sensibilisant les glandes parathyroïdiennes au Ca^{2+} , ce qui stimule la sécrétion de parathormone conduisant à la déminéralisation osseuse et, *in fine*, à l'ostéodystrophie rénale. L'analyse des données de l'étude NAHNES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) souligne qu'un taux de bicarbonate sérique est associé à une hypoalbuminémie chez les patients en IRC.¹⁶ Cette observation n'a pas été confirmée dans d'autres études. Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'acidose métabolique majore la production de bêta2-microglobuline chez les patients en IRC, avec dépôts tissulaires – notamment cardiaques – de substance amyloïde.¹⁷ Mandel et coll. montrent, dans une étude cas/

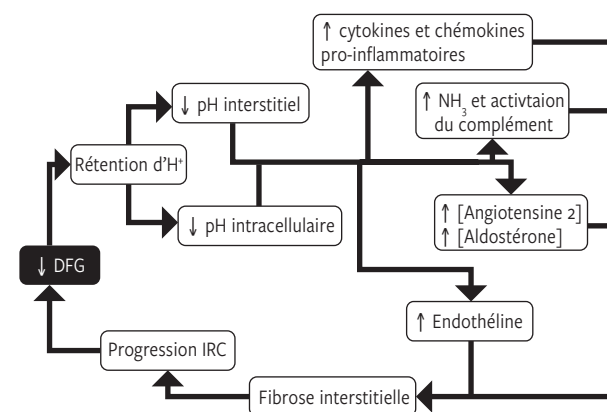
contrôles prospective, un lien modeste entre des taux élevés de bicarbonate sérique et un risque moindre de développer une hypertension artérielle chez des patientes adultes non obèses.¹⁸ Enfin, la mortalité est augmentée chez les patients en IRC de stades 3 et 4 avec acidose métabolique et des taux de HCO_3^- inférieurs à 22 mmol/l ou 23 mmol/l.¹⁹⁻²¹ Notons ici que la majorité de ces études associant acidose métabolique et morbi-mortalité sont observationnelles.

LIEN ENTRE ACIDOSE MÉTABOLIQUE ET PROGRESSION DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

D'anciennes études, réalisées chez le rat urémique en 1985, suggéraient déjà un lien entre l'acidose métabolique, la fibrose tubulo-interstitielle, la protéinurie et le déclin de la fonction rénale.²² Le mécanisme probable expliquant l'accélération du déficit rénal par l'acidose métabolique est expliqué dans la **figure 1**. L'acidose métabolique majore la production d'aldostérone tissulaire, d'angiotensine 2 et d'endothéline, toutes substances qui contribuent au développement de la fibrose interstitielle.²³ De plus, l'augmentation de production d'ammonium associée à l'IRC est associée à une activation du complément. Un environnement acide stimule la production de cytokines et chémokines pro-inflammatoires qui contribuent à l'aggravation de la fibrose. Shah et coll. ont montré, dans une étude de cohorte rétrospective observationnelle monocentrique de 5000 patients (avec suivi médian de 3,4 années), qu'avoir un taux de bicarbonate sérique inférieur à 22 mmol/l est associé à une progression de la MRC.⁴ Dans l'étude CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), les patients qui présentaient un taux de bicarbonate sérique inférieur à 22 mmol/l avaient deux fois plus de risques de voir leur maladie rénale progresser comparativement aux patients

FIG 1 Facteurs impliqués dans la progression de l'IRC liée à l'acidose métabolique

L'acidose augmente la production d'aldostérone, d'endothéline et d'angiotensine de type 2 qui entraînent une fibrose interstitielle du rein. Elle augmente également la production d'ammonium par le rein (ce qui a pour effet d'activer le complément), ainsi que la production de cytokines et chémokines pro-inflammatoires entraînant une majoration supplémentaire des lésions rénales. DFG: débit de filtration glomérulaire; IRC: insuffisance rénale chronique; NH_3 : ammonium; H^+ : protons.



(Adaptée de réf.²).

TABLEAU 1

Complications de l'acidose métabolique chronique

- Catabolisme protéique, protéolyse avec fonte de masse musculaire et retard de croissance chez l'enfant
- Déminéralisation osseuse
- Réduction de la synthèse d'albumine et prédisposition à l'hypoalbuminémie
- Progression de la maladie rénale chronique
- Stimulation de l'inflammation
- Déficit en sécrétion d'insuline
- Stimulation du dépôt de substance amyloïde
- Complications cardiovasculaires
- Augmentation du risque de décès
- Augmentation du risque d'hyperkaliémie

avec un taux de bicarbonate sérique entre 22 et 26 mmol/l.⁵ Dans l'étude MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), publiée en 2014, qui incluait des patients avec fonction rénale normale à l'entrée dans l'étude, un taux bas de bicarbonate sérique était associé à un déclin plus rapide de la fonction rénale.⁸ Enfin, deux études interventionnelles ont démontré que la correction de l'acidose métabolique ralentissait la progression de l'insuffisance rénale chez des patients en IRC. En 2009, de Brito-Ashurst et coll. publient une étude incluant 134 patients en IRC de stades 4 à 5 avec des concentrations de bicarbonate sérique entre 17 et 19 mmol/l, randomisés en 2 groupes: l'un recevant du bicarbonate de sodium, l'autre un traitement habituel. Après 2 ans de suivi, le groupe de patients recevant du bicarbonate de sodium avait une réduction significativement moins rapide du DFG (-1,88 vs -5,93 ml/min/1,73 m²) que l'autre groupe. Le risque d'être en insuffisance rénale terminale était également plus faible dans le groupe traité (risque relatif: 0,13; intervalle de confiance à 95%: 0,04-0,40).²⁴ De façon similaire, Phisitkul et coll. ont comparé des patients en IRC (DFG entre 20 et 60 ml/min/1,73 m²) avec un taux de bicarbonate inférieur à 22 mmol/l traités ou non par du citrate de sodium oral. Après 2 ans de suivi, la fonction rénale décline significativement moins vite dans le groupe traité par rapport aux patients du groupe contrôle (DFG: -3,6 vs -8,7 ml/min/1,73m²).²⁵

PRISE EN CHARGE DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL CHRONIQUE

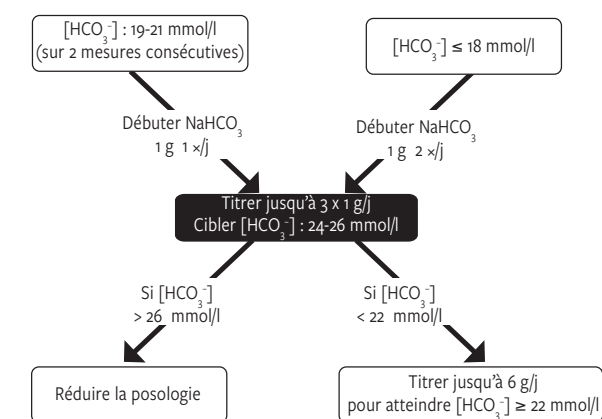
Dans le but d'éviter les différentes complications développées ci-dessus et de ralentir le déclin de la fonction rénale chez les patients en IRC, il est recommandé de maintenir un taux de bicarbonate sérique ≥ 22 mmol/l,^{3,4,11,12} avec un taux cible entre 24 et 26 mmol/l.¹⁰ Même si certaines études ont suggéré un intérêt d'un taux de bicarbonate sérique jusqu'à 28 mmol/l sur la mortalité et la progression de l'IRC^{6,20,24-26} d'autres études⁵ ont démontré, à l'inverse, que des valeurs de bicarbonatémie > 26 mmol/l étaient associées à une mortalité accrue et une incidence majorée d'insuffisance cardiaque.

Avant d'initier un traitement alcalinisant, il est raisonnable de confirmer le caractère chronique de l'acidose métabolique en mesurant la bicarbonatémie à deux reprises à un intervalle de 4 à 6 semaines. En effet, certaines causes d'acidose métabolique (sub) aiguës sont réversibles, telles que des diarrhées, une insuffisance rénale aiguë, la prise de médicaments comme la metformine, etc. Néanmoins, si le taux de bicarbonate sérique est inférieur à 18 mmol/l, il est conseillé de traiter sans attendre cette acidose métabolique.

Pour corriger l'acidose métabolique, nous disposons de différentes molécules: le bicarbonate de sodium, le citrate de sodium, le citrate de potassium et, plus récemment, le TRC101 (polymère sans sodium).²⁷ Le citrate de potassium est déconseillé vu le risque d'hyperkaliémie chez le patient en IRC avancée. Le bicarbonate de sodium est la molécule utilisée le plus couramment. Pour rappel, 1 gramme de NaHCO₃ contient 11,9 mmol de HCO₃⁻, soit 726 mg, et 11,9 mmol de Na⁺, soit 274 mg. Cette molécule est habituellement bien tolérée. Les effets secondaires potentiels sont un ballonnement abdominal, des éructations, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie

FIG 2 Prise en charge de l'acidose métabolique chronique chez le patient en IRC

NaHCO₃: bicarbonate de sodium; [HCO₃⁻]: concentration sanguine en bicarbonate.



(Adaptée de réf.¹⁰).

en cas d'alcalose et, rarement, de l'hypertension favorisée par une rétention hydrosodée en cas de posologie élevée. La contre-indication est l'acidose respiratoire chez le patient insuffisant respiratoire chronique. Dans l'étude de de Brito-Ashurst et coll., la posologie moyenne était de 1,82 g/jour.²⁴ La posologie maximale utilisable est de 5,850 g/jour¹⁰ (figure 2). Si le taux de bicarbonate sérique n'est pas corrigé malgré une posologie élevée en NaHCO₃, il faut se poser la question de l'adhésion au traitement. En cas d'intolérance digestive, il est préconisé de passer à du citrate de sodium mieux toléré. Récemment, Bushinsky et coll. ont publié des données sur l'efficacité et la sécurité du TRC101 pour traiter l'acidose métabolique chez les patients en IRC.²⁷ Il s'agit d'un polymère sans sodium qui se lie aux ions H⁺ dans l'intestin. La prise orale de cette molécule augmente le taux de bicarbonate de 3,2-3,9 mmol/l dans le groupe traité et normalise l'acidose métabolique chez 35% des patients de ce groupe.

A côté des molécules alcalines, il existe d'autres moyens pour corriger l'acidose métabolique. Notamment, si la kaliémie le permet, majorer l'apport alimentaire de fruits et légumes et réduire la consommation de protéines animales.^{28,29} On peut aussi augmenter son élimination en utilisant un diurétique de l'anse si, bien sûr, le patient n'est pas déshydraté.

CONCLUSION

L'acidose métabolique est une complication fréquente chez le patient en IRC. Son dépistage et son traitement sont simples et peu coûteux. L'acidose métabolique doit être systématiquement recherchée et traitée eu égard aux multiples complications métaboliques, notamment osseuses et musculaires, et à son rôle délétère sur le déclin de la fonction rénale. La mesure du taux sérique veineux de bicarbonate doit faire partie du suivi classique de tout patient en IRC et ce, dès le stade 3a (DFG ≤ 60 ml/min/1,73 m²). La correction de l'acidose métabolique est un objectif de néphroprotection. Pour atteindre un taux de bicarbonate sérique supérieur à 22 mmol/l, il est recommandé d'utiliser le bicarbonate de sodium qui est effi-

cace, néphroprotecteur, bien toléré et peu coûteux. L'alternative thérapeutique du TRC101, récemment suggérée, demande à être confirmée sur de larges études, prospectives et randomisées.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Tout patient insuffisant rénal chronique doit bénéficier d'un suivi du taux de bicarbonate sérique dès le stade 3a
- Des valeurs en dessous de 22 mmol/l doivent inciter à corriger cette acidose métabolique
- Le premier choix médicamenteux reste le bicarbonate de sodium
- Un dépistage précoce et une correction efficace de l'acidose métabolique permettent d'éviter ses nombreuses complications métaboliques et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Medline des articles publiés en anglais ou en français depuis 1981 dans le domaine de la néphrologie. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale pour chacune des sections principales de la revue ou couvraient les sujets suivants: conséquences de l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal chronique, prise en charge de l'acidose métabolique du patient insuffisant rénal chronique, physiopathologie de l'acidose métabolique dans l'insuffisance rénale chronique. Les deux mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient «metabolic acidosis» et «chronic kidney disease». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants: «pathophysiology», «treatment», «management», «consequences», «adverse drug reaction», «risk factors», «complications», «sodium bicarbonate», «sodium citrate», «TRC101», «diagnosis».

1 Levey AS¹, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KIDGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
 2 ** Kraut J, Madias N. Metabolic acidosis of CKD: an update. *Am J Kidney Dis* 2016;67:307-17.
 3 Raphael KL, Zhang Y, Ying J, et al. Prevalence of risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014;19:648-54.
 4 Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009;54:270-77.
 5 Dobre M, Yang W, Pan Q, et al. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:1-10.
 6 Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1232-7.
 7 * Raphael KL, Wei G, Baird BC, et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011;79:356-62.
 8 Driver TH, Shlipak MG, Katz R, et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study

of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2014;64:534-41.
 9 Rossier A, Bullani R, Burnier M, et al. Sodium bicarbonate to slow the progression of chronic kidney disease. *Rev Med Suisse* 2011;7:478-82.
 10 Raphael KL. Approach to the treatment of chronic metabolic acidosis in CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;67:696-702.
 11 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl. 2):S1-140.
 12 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl. 3):S1-201.
 13 May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremic: the influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987;79:1099-2003.
 14 Graham KA, Reaich D, Channon SM, et al. Correction acidosis in hemodialysis decreases whole body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:632-7.
 15 Movili E, Zani R, Carli O, et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decrease kinetically evaluated protein intake in hemodialysis patient: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1719-22.
 16 Eustache JA, Astor B, Munter PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum

albumin chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1031-40.
 17 Sonikian M, Gogusev J, Zingraff J, et al. Potential effect of metabolic acidosis on beta 2microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:350-6.
 18 Mandel EI, Forman JP, Curhan GC, et al. Plasma bicarbonate and odds of incident hypertension. *Am J Hypertens* 2013;26:1405-12.
 19 Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010;56:907-14.
 20 ** Navaneethan SD, Shold JD, Arragain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2395-402.
 21 Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1207-13.
 22 Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia and complement component C3. *J Clin Invest* 1985;76:667-75.
 23 Wesson DE, Simoni J, Broglio K, et al. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of aldosterone and endothelin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F830-7.
 24 ** de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplement-

tation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-84.
 25 Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010;77:617-23.
 26 Navaneethan SD, Shold JD, Arragain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2395-402.
 27 * Bushinsky D.A., Hostetter Th, Klaerner G, et al. Randomized controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:26-35.
 28 Goraya N, Simoni J, Jo C, et al. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patient with moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2012;81:86-93.
 29 Gennari FJ, Hood VL, Greene T, et al. Effect of dietary protein intake on serum total CO₂ concentration in chronic kidney disease: modification of diet in renal disease study findings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:52-7.

* à lire

** à lire absolument