

Le suivi de l'insuffisance rénale chronique

The follow-up of chronic renal failure

F. Collart

Clinique de Néphrologie-Dialyse, C.H.U. Brugmann

RESUME

Le suivi de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est un processus médical long et complexe. Il commence par la recherche de la cause et de la gravité de l'insuffisance rénale. Afin de ralentir l'évolution de l'IRC, une stratégie doit alors être mise en place qui comprendra principalement le blocage du système rénine angiotensine (SRA) et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Ultérieurement, l'évaluation et le traitement des complications classiques de l'IRC seront entrepris. L'anémie, les troubles ioniques, les anomalies du métabolisme phosphocalcique feront l'objet d'une thérapeutique spécifique. Avec l'aggravation de l'insuffisance rénale, la préparation à la dialyse et à la greffe deviendront prioritaires. Ce suivi implique une collaboration étroite entre le généraliste et le néphrologue dans le cadre d'un suivi alterné du patient et la fixation d'objectifs thérapeutiques spécifiques.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 299-304

ABSTRACT

The follow-up of chronic kidney failure is a long and complex process. The diagnosis of the kidney disease and the level of renal failure have first to be established. A strategy for slowing the evolution of chronic kidney disease has to be build. The blockade of the renin angiotensin system and the control of the cardiovascular risk factors are the main components of this strategy. The evaluation and the treatment of the classical complications of chronic kidney disease should also take place. Correction of anemia, and of phosphocalcic complications need specific therapies. Preparation for dialysis and transplantation have to be taken into account. Such a follow-up deserves a close collaboration between general practitioners and nephrologists.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 299-304

Key words : chronic kidney disease, prevention, cardiovascular risk factors

INTRODUCTION

L'observation, durant les années '90, de l'augmentation rapide de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale prise en dialyse dans les pays occidentaux a conduit à se poser la question du nombre de patients porteurs d'une IRC. Aucune étude épidémiologique à l'époque n'avait permis d'estimer l'importance de cette population. L'étude NHANES III aux Etats-Unis a proposé une standardisation de la classification des stades de l'IRC d'une part et, par une étude transversale d'un échantillon de la population américaine, a estimé la prévalence des différents stades de l'IRC (tableau 1)¹. C'est ainsi que l'on montrait qu'en 2002, à côté des 300.000 patients en dialyse aux Etats-Unis, il existait sans doute un " réservoir " de l'ordre de 7.600.000 patients porteurs d'une IRC stade 3. Il apparaissait donc important de mettre en place une stratégie précoce de prise en charge de ces patients dans l'espoir de retarder leur évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la

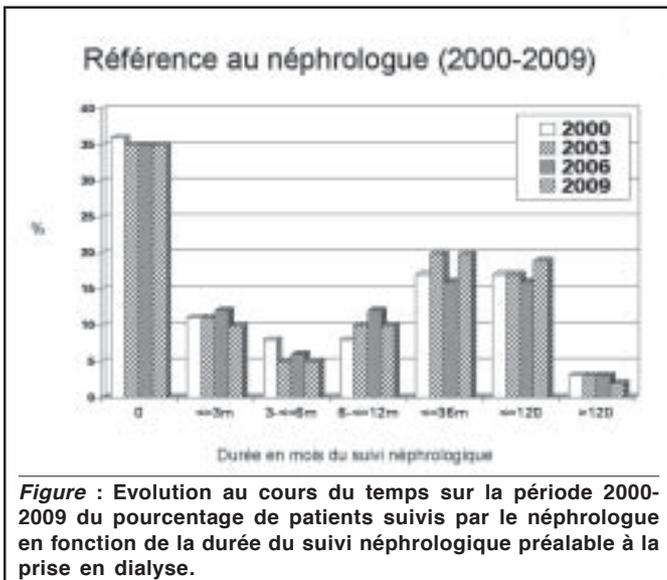
dialyse. Le registre de l'insuffisance rénale en dialyse en Belgique francophone a également montré depuis les années 1995 que près de 50 % des patients arrivent chez le néphrologue au stade de l'insuffisance rénale terminale ou n'ont pas fait l'objet d'un suivi ambulatoire de plus de 3 mois (figure)². Ici aussi, une stratégie visant à permettre aux patients porteurs d'une IRC d'être pris en charge précocement par le néphrologue devait être développée. Nous montrons en effet que le risque d'hospitalisation dans la première année de dialyse est bien plus important chez les patients qui n'ont pas fait l'objet d'un suivi néphrologique régulier préalable. Leur mortalité dans la première année de dialyse est également plus importante².

Il est usuel de subdiviser le stade 3 de l'insuffisance rénale en stade " 3A " et " 3B " pour les patients avec une clearance de la créatinine respectivement entre 59 et 45 ml/min et entre 44 et 30 ml/min. Par ailleurs, les patients en dialyse constituent le stade " 5D ".

Tableau 1 : Définition des stades de l'insuffisance rénale, estimation de leur prévalence et des stratégies cliniques à adopter (adapté de la référence 1).

Stade	Définition	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Prévalence USA chez adultes (en milliers)	Prévalence USA chez adultes (%)	Plan d'action
	Risque accru	≥ 90 avec facteurs de risque de MRC	> 20.000	> 10	Screening d'une MRC, réduction du risque
1	Lésion rénale avec DFG normale ou augmentée	≥ 90	5.900	3,3	Diagnostiquer et traiter, traiter les comorbidités, ralentir la progression, réduire le risque cardiovasculaire
2	Lésion rénale avec réduction modérée de DFG	60-89	5.300	3,0	Estimer le rythme de progression
3	Réduction moyenne de DFG	30-59	7.600	4,3	Evaluer et traiter les complications
4	Réduction sévère de DFG	15-29	400	0,2	Préparer à la dialyse et à la transplantation
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 (ou dialyse)	300	0,1	Dialyse et transplantation rénale (en présence de symptômes urémiques)

DFG : débit de filtration glomérulaire ; MRC : maladie rénale chronique.



EVALUATION INITIALE DU PATIENT SUSPECT D'UNE AFFECTION RENALE

Lors des premiers contacts avec le patient suspect d'une IRC, il faudra en déterminer la cause et en établir le stade.

L'anamnèse recherchera l'existence d'antécédents personnels ou familiaux de maladies urologiques ou néphrologiques, de pathologies cardiovasculaires, ainsi que de symptômes évocateurs de maladies rénales spécifiques ou de symptômes urémiques.

L'examen clinique comportera au moins une mesure du poids corporel, de la pression artérielle, une palpation et une auscultation cardiovasculaire, une palpation des reins.

- Les premiers examens biologiques utiles seront :
- une biologie sanguine générale pour l'évaluation de l'insuffisance rénale et des facteurs de risque cardiovasculaire ainsi qu'en cas d'éléments suggestifs à l'anamnèse ou à l'examen physique, la recherche de causes spécifiques à l'insuffisance rénale telles que maladies de système, glomérulonéphrites, etc. ;
 - des examens urinaires :
 - tigelette au cabinet de consultation pour la recherche d'une protéinurie, à confirmer en cas de positivité par la récolte urinaire de 24 h ou la recherche sur un échantillon du rapport protéinurie/créatininurie ;
 - examen microscopique des urines et culture ;
 - récolte urinaire de 24 h. Ce *gold standard* de l'évaluation de la fonction rénale par le calcul de la clearance de la créatinine est toutefois souvent difficile à réaliser en ambulatoire et toujours suspect d'une récolte urinaire incomplète.

Il faut rappeler que les mesures sanguines de l'urée et de la créatinine sont de mauvais reflets de la fonction rénale. Ils sont en effet influencés, pour l'urée, par les apports protidiques, pour la créatinine, par la masse musculaire. Ainsi, de jeunes sportifs, par exemple des haltérophiles, dont la masse musculaire est importante et qui consomment quotidiennement de grandes quantités de protéines peuvent avoir une élévation de l'urée et de la créatinine sans insuffisance rénale. Tenant compte de ces éléments et de la difficulté d'obtenir une récolte urinaire de 24 heures correcte, des équations ont été proposées pour estimer au départ de données biologiques et anthropométriques la clearance de la créatinine. Les deux formules les plus habituellement utilisées sont rappelées dans le tableau 2. La formule MDRD simplifiée ne nécessite pas la connaissance du poids corporel ; elle est

Tableau 2 : Equations proposées pour l'estimation de la fonction rénale (d'après la référence 3).

Titre	Equation
Gault et Cockcroft	Clearance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge} [\text{années}]) \times \text{poids} [\text{kg}] \times 0,85 [\text{si femme}]}{72 \times \text{créatinine} [\text{mg/dl}]}$
Formule MDRD simplifiée	GFR (ml/min/1,73m ²) = 186 x créat [mg/dl]exp-1,154 x âge [années]exp-0,208 x 0,742 [si femme] x 1,21 [si patient de race noire]

maintenant fournie systématiquement par les laboratoires de biologie clinique. Toutefois, cette formule donne uniquement une estimation de la filtration glomérulaire, c'est-à-dire un résultat toujours plus pessimiste que la clearance mesurée ou évaluée par la formule de Gault et Cockcroft. En outre, la formule MDRD n'a pas été validée dans tous les groupes d'âge³.

Parmi les autres examens utiles, c'est l'échographie rénale qui s'impose aujourd'hui comme l'examen de choix, et ce tenant compte de l'amélioration considérable les dernières années de cette technique et de son innocuité. L'examen échographique permet d'établir la présence de deux reins, d'évaluer leur volume et d'apprécier la différenciation cortico-médullaire. Entre des mains expertes, une évaluation de la scintillation du cortex rénal pourra orienter vers la présence de pathologies glomérulaires, et l'étude du Doppler vasculaire rénal vers la présence d'une sténose. Après ces examens, le patient devrait être référé au néphrologue pour une mise au point complémentaire éventuelle qui évaluera l'indication d'une biopsie rénale. Parmi les quatre principaux symptômes de maladies rénales (la protéinurie, l'hématurie, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique), la présence des deux premiers peut orienter vers la présence de maladies glomérulaires nécessitant un traitement spécifique (immunosuppresseur ou autre), ce qui implique de pratiquer une biopsie rénale. La fréquence importante du diabète dans la population amène à estimer le plus souvent, face à une protéinurie chez le diabétique, que celle-ci est d'origine diabétique sans biopsie rénale. Toutefois, le diabète peut survenir chez l'insuffisant rénal non pas comme maladie rénale primitive mais bien en tant que comorbidité surajoutée à une autre maladie rénale primitive. Tenant compte que la rétinopathie et la protéinurie surviennent souvent ensemble, on se méfiera tout particulièrement du diabétique protéinurique dont l'examen ophtalmologique ne montrerait pas de rétinopathie. Ce dernier méritera certainement de bénéficier d'une biopsie rénale.

LE RALENTISSEMENT DE L'EVOLUTION DES MALADIES RENALES

Le tableau 3 reprend les différentes interventions qu'il est utile de mettre en œuvre dans l'espoir de retarder l'évolution du patient vers l'insuffisance rénale terminale. Ce tableau mérite quelques commentaires spécifiques :

- Le blocage du système rénine angiotensine est la pierre angulaire de ces interventions. Ce blocage

Tableau 3 : Interventions et objectifs thérapeutiques destinés à retarder l'évolution de l'insuffisance rénale (adapté de la référence 4).

Intervention	Objectif thérapeutique
Blocage du système rénine angiotensine (IEC, ARA) (en monothérapie ou combinées)	Protéinurie < 0,5 g/jour Réduction de GFR < 2 ml/min/an
Traitement antihypertenseur (additionnel)	< 135/85 mmHg si protéinurie > 1 g/24 h (< 125/75 mmHg si protéinurie > 1 g/24 h)
Réduction des apports protidiques	0,6-0,8 g/kg/jour
Réduction des apports en sel	3-5 g/jour
Contrôle strict de la glycémie en cas de diabète	HbA1C < 6,5 %
Contrôle du profil lipidique	LDL-C < 100 mg/dl
Contrôle des paramètres phospho-calciques	Valeurs normales de calcémie et de phosphorémie
Anti-aggrégation plaquettaire	Réduction du risque thrombotique
Correction de l'anémie	10 g/dl < Hb < 12 g/dl
Tabagisme	Abstinence
Contrôle du poids	Poids idéal

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

permet de réduire la protéinurie et ralentit la réduction de la filtration glomérulaire⁴⁻⁵. Il est utile de rappeler ici que le blocage du SRA sera d'autant plus efficace que le patient est mis sous un régime désodé et qu'il est porteur d'une néphropathie protéinurique⁶. Une perte de DFG de moins de 2 ml/min et par an est extrêmement faible et se rapproche de la réduction liée à l'âge du DFG (1 ml/min/an) observée dès l'âge de 40 ans chez près de 30 % de la population. La blocage du SRA peut se faire aussi bien avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC, qu'un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine ARA ou que l'inhibiteur direct de la rénine. La combinaison de bloqueurs du SRA fait l'objet de nombreuses études qui restent à ce jour non concluantes. D'une part l'étude qui démontrait le bénéfice le plus important d'un double blocage a été retirée pour fraude⁷, d'autre part d'autres études démontrent que s'il existe une réduction complémentaire éventuelle

d'une telle association sur la protéinurie, ceci ne s'accompagne pas d'un bénéfice en termes d'amélioration de survie voire pourrait être associée avec un risque accru d'effets secondaires⁸.

- Le niveau tensionnel à atteindre chez le patient en IRC fait également débat. D'une part les valeurs les plus basses ne peuvent guère être atteintes que moyennant des combinaisons thérapeutiques lourdes et onéreuses et paraissent illusoire pour d'aucuns. Elles ne semblent pas toujours apporter de bénéfice en termes de complications.
- La réduction des apports protidiques est un élément important de la thérapeutique des patients porteurs de néphropathies protéinuriques mais ne doit probablement pas être poursuivie aux stades les plus avancés de la IRC, puisque l'on sait que la survie des patients entrant en dialyse est d'autant meilleure que leur profil métabolique est favorable. Le maintien d'une restriction protidique pourrait induire une sarcopénie préjudiciable au patient.

STRATEGIE GLOBALE DE SUIVI DU PATIENT EN INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

En dehors du ralentissement de l'évolution de l'insuffisance rénale, le suivi du patient en insuffisance rénale chronique comprendra les éléments qui sont rappelés dans le tableau 1 et détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Stratégie de suivi d'un patient porteur d'une insuffisance rénale chronique.	
Stratégie	Mesures
Réduction de la progression de l'insuffisance rénale	Voir tableau 1
Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire	Pression artérielle, glycémie, lipides, poids corporel tabagisme
Contrôle des complications de l'insuffisance rénale :	
- anémie	Injections d'érythropoïétine
- troubles du métabolisme phosphocalcique	Régime, apports en CaCO ₃ , chélateurs du phosphore, suppléments en vitamine D active et/ou native
- hyperkaliémie	Régime, chélateur du potassium
- acidose	Apports en NaHCO ₃
Prévention primaire	Vaccination antipneumococcique, vaccination antihépatite B
Choix dans les médicaments administrés	Adaptation des doses à l'insuffisance rénale Ecarter les AINS, éviter les produits de contraste
Préparation à la dialyse	Informations pluridisciplinaires sur les techniques de dialyse et la greffe rénale Création de l'accès de dialyse (fistule artério-veineuse ou cathéter de dialyse péritonéale enfoui)

Il faut insister sur les éléments suivants :

- Une réduction de la fonction rénale est associée avec une augmentation précoce du risque cardiovasculaire. De plus, d'un stade à l'autre de l'insuffisance rénale chronique, ce risque cardiovasculaire augmente de manière exponentielle⁹. Un contrôle de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire est donc un élément fondamental de cette stratégie de suivi.
- Au fur et à mesure de l'apparition des complications de l'insuffisance rénale, elles devront faire l'objet de traitements spécifiques. Rappelons ici que ces complications apparaissent à un rythme variable en fonction des maladies rénales. La polykystose rénale, où une sécrétion d'érythropoïétine peut rester observée au sein des kystes rénaux, ne se complique que rarement d'anémie. Les maladies rénales avec une atteinte tubulaire (néphrites interstitielles, pyélonéphrites chroniques) se compliquent sans doute plus vite de troubles du métabolisme phosphocalcique ou d'acidose.

Cette stratégie de suivi du patient en IRC est donc un suivi médical complexe fait à la fois de thérapeutique médicale, de prévention primaire et secondaire et de précautions particulières telles que l'adaptation des doses de médicaments à l'insuffisance rénale. De plus, il est essentiel d'éviter les médicaments qui pourraient décompenser la fonction rénale ou le contrôle tensionnel (les anti-inflammatoires non stéroïdiens, par exemple).

Deux mentions particulières :

- pour l'administration de la metformine, traitement de base fondamental des diabétiques de type 2, le médicament doit être arrêté dès le stade 4B vu le risque accru d'acidose lactique ;
- pour le choix des diurétiques administrés aux patients, il faut rappeler qu'en dessous d'une clearance de créatinine de l'ordre de 30 à 40 ml/min, les diurétiques thiazidiques deviennent inactifs et qu'ils doivent être remplacés par des diurétiques de l'anse. Ici on rappellera que l'absorption digestive du furosémide (Lasix®) est variable d'une personne à l'autre et qu'une absence apparente d'efficacité peut n'être due qu'à une mauvaise absorption digestive. Le problème sera résolu en prescrivant plus volontiers le bumétanide (Burinex®).

Tous ces éléments nécessitent de multiplier les consultations et les examens complémentaires et de fixer des objectifs réalistes avec le patient sur le long terme. Une collaboration entre le généraliste et le néphrologue est ici fondamentale en respectant le principe du suivi alterné des patients chez l'un et chez l'autre.

LE TRAJET DE SOINS NEPHROLOGIQUE

C'est dans cet esprit qu'a été créé par le législateur un " trajet de soins " néphrologique pour favoriser la prise en charge alternée précoce des

patients en IRC. Dès qu'une insuffisance rénale stade 4B est confirmée par deux contrôles à trois mois d'intervalle ou qu'une protéinurie à plus d'un gramme par jour est diagnostiquée et confirmée, le médecin généraliste détenteur du dossier médical global du patient peut demander le bénéfice pour son patient du trajet de soins. La prise en charge du patient sera améliorée et il pourra en outre bénéficier d'un appareil de mesure tensionnel. Le trajet de soins est bien un contrat tripartite entre le généraliste, le spécialiste et le patient, ce dernier s'engageant au suivi médical et à respecter ses objectifs.

PREPARATION A LA DIALYSE ET A LA GREFFE RENALE

Dès le stade 4 de l'IRC, il sera temps de préparer le patient à la dialyse. Il apparaît aujourd'hui que cette préparation peut utilement être faite au sein de consultations pluridisciplinaires spécialisées où le patient sera informé des différents types de techniques de dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale), des différences de prise en charge au sein de ces techniques (hémodialyse en centre, autodialyse, home-dialyse, dialyse péritonéale chronique ambulatoire, dialyse péritonéale automatisée)¹⁰. De nombreux hôpitaux ont ainsi mis en place une équipe de médecins et d'infirmières qui assurent au patient cette information sur les techniques de dialyse et l'aident à faire le choix de la technique la mieux adaptée à ses besoins. En effet, il n'existe guère de contre-indications absolues à l'une ou l'autre des techniques de dialyse mais bien des choix préférentiels. Ainsi implanter un cathéter de dialyse péritonéale peut se révéler difficile chez le patient qui a fait l'objet de multiples chirurgies abdominales. La régularité de l'ultrafiltration induite par la dialyse péritonéale en fait la technique de choix chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sévère. D'autres patients ne souhaitent absolument pas se prendre en charge eux-mêmes et seront donc plus volontiers orientés vers l'hémodialyse.

La décision ayant été prise quant à la technique de dialyse préconisée, l'accès de dialyse peut être mis en place, à savoir la création d'une fistule artérioveineuse ou la mise en place d'un cathéter de dialyse péritonéale enfoui sous la peau et qui sera extériorisé au moment de mettre la technique en route. Pour les patients qui choisissent l'hémodialyse, la mise en place de cathéters jugulaires à demeure doit être réservée aux patients chez qui une fistule ne peut pas être créée, ces cathéters entraînant un risque accru d'infections et d'hospitalisations.

Quant à la décision du moment de la prise en dialyse, elle ne dépend pas uniquement du débit de filtration glomérulaire résiduel mais plus de la présence de comorbidités ou de la survenue de symptômes urémiques (rétention hydrosodée difficile à contrôler, prurit, crampes, anorexie et nausées). De récentes études n'ont pas démontré de bénéfice à prendre en dialyse les patients à des seuils précoces de DFG de l'ordre de 15 ml/min ou plus¹⁰.

Dans bon nombre d'études, la dialyse péritonéale donne par rapport à l'hémodialyse un avantage de survie aux patients dans les deux premières années, ceci étant sans doute lié au fait que les patients en dialyse péritonéale gardent, du fait de l'ultrafiltration plus régulière, plus longtemps une fonction rénale résiduelle, élément déterminant de la survie du dialysé. A noter encore que la survie technique de la dialyse péritonéale est moins bonne que celle de l'hémodialyse, notamment suite à des problèmes de perte du pouvoir d'ultrafiltration de la membrane péritonéale. Les stratégies de prise en charge du patient en insuffisance rénale terminale préconisent donc de démarrer la dialyse par la dialyse péritonéale, de poursuivre par une greffe rénale d'une durée aussi longue que possible, suivie d'une reprise en dialyse, éventuellement orientée alors vers l'hémodialyse. De telles stratégies permettent d'observer des survies en insuffisance rénale terminale de 20 ans ou plus.

Nous l'évoquions ci-dessus mais il faut encore rappeler que le traitement de dialyse est un palliatif et que le seul vrai traitement de l'insuffisance rénale terminale est la greffe. Une information et une préparation spécifiques seront ici également nécessaires notamment en vue de la recherche d'un donneur vivant potentiel.

CONCLUSION

Ces considérations mettent en lumière combien la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale est un processus long et complexe au cours duquel tous les aspects de la prise en charge médicale sont sollicités : le diagnostic, la prévention primaire et secondaire, la thérapeutique active. La collaboration étroite entre le généraliste et le néphrologue par le suivi alterné des patients est une des clés du succès de cette prise en charge et doit assurer dans l'avenir la réduction de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale. Les premiers indices d'une telle réduction sont observés. Plusieurs registres de l'insuffisance rénale et notamment l'important registre américain (USRDS : *Unites States Renal data System*) montrent depuis 3-4 ans un plafonnement voire une légère réduction de l'incidence de la prise en dialyse. Ceci pourrait être le témoin de l'efficacité des mesures de prévention et de traitement mises en œuvre dans le suivi des patients en insuffisance rénale chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. K/DOQI : Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kid Dis 2002 ; 39 : S1-246
2. Rapports annuels du registre de néphrologie de la Communauté Française de Belgique (1995-2010). www.gnfb.be
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D : A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999 ; 130 : 461-70

4. Taal MW, Brenner BM : Evolving strategies for renoprotection : non-diabetic chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 ; 10 : 523-31
5. Ruggenenti P, Brenner BM, Remuzzi G : Remission achieved in chronic nephropathy by a multidrug approach targeted at urinary protein excretion. *Nephron* 2001 ; 88 : 254-9
6. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D : Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989 ; 36 : 272-9
7. Nakao N, Seno H, Kasuga H, Toriyama T, Kawahara H, Fukagawa M : Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease : a COOPERATE-ABP substudy. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 543-8. Epub 2004 Nov 3. Retraction in : Bakris GL : *Am J Nephrol* 2009 ; 30 : 563
8. Ritz E, Schmieder RE, Pollock CA : Renal protection in diabetes : lessons from ONTARGET. *Cardiovasc Diabetol* 2010 ; 9 : 60
9. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S : Cardiovascular Outcomes and Renal Disease. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 633-4
10. Lameire N, Van Biesen W : The initiation of renal-replacement therapy - just-in-time delivery. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 678-80

Correspondance et tirés à part :

F. COLLART
C.H.U. Brugmann
Clinique de Néphrologie-Dialyse
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : frederic.collart@chu-brugmann.be

Travail reçu le 31 mai 2011 ; accepté dans sa version définitive le 24 juin 2011.