

Prescrire dans l'insuffisance rénale chronique : ayons les bons réflexes

par le Dr Miguel Ange GUILLEN ANAYA*

* Néphrologue
Centre médical Solbosch
et CH Epicura-Hornu
miguelguillendoc@skynet.be

Un patient hypertendu traité voit sa fonction rénale s'aggraver, une patiente âgée sous IEC est victime de la gastro-entérite qui règne dans sa maison de repos, un patient cardiaque et insuffisant rénal ne répond plus bien au Lasix®, etc. Voilà quelques exemples, parmi d'autres, de situations vécues au quotidien, face auxquelles le présent article va nous aider à adapter notre prescription.

ABSTRACT

The prevalence of the chronic renal disease is continuously increasing. This condition affects our prescriptions. This article offers a general point of view about pharmacological science in kidney disease, followed by a review of the rules for the prescriptions of 5 common classes of medications: inhibitors of the renin angiotensin system, diuretics, low molecular weight heparin, metformin and new oral anticoagulants.

Key Words : chronic kidney disease, pharmacology, toxicity, drugs.

RÉSUMÉ

La prévalence de la maladie rénale chronique est en constante augmentation. Or celle-ci influe sur nos prescriptions. Cet article propose une approche générale de la pharmacologie en IRC, suivie de l'appréciation pratique de 5 classes thérapeutiques courantes : inhibiteur de l'axe rénine angiotensine, diurétiques, héparine de bas poids moléculaire, metformine, et nouveaux anticoagulants oraux.

Mots-clefs : insuffisance rénale chronique, pharmacologie, toxicité, médicament.

Prétest

1. La prise fractionnée d'un diurétique de l'anse peut être plus efficace que la prise unique d'une même dose totale.
2. La prescription de metformine doit obligatoirement être suspendue en dessous de 45 ml/min de clearance de créatinine.
3. Le dosage d'HBPM doit d'emblée être adapté à la fonction rénale.

Vrai Faux

[Réponses en page 31.](#)

Quelle journée passe-t-on sans prescrire et se poser la question de l'innocuité de notre geste ? L'insuffisance rénale chronique (IRC) prend une part croissante dans l'activité médicale suite à une augmentation importante de sa prévalence entre autre au-dessus de 65 ans¹. Également, la pharmacopée s'élargit et sa gestion devient de plus en plus complexe.

Savoir comment prescrire chez l'insuffisant rénal chronique nécessite certains rappels généraux, avant d'ensuite discuter plus spécifiquement de certaines molécules parmi les plus couramment prescrites en médecine générale. Des notions de pharmacologie permettent de rester vigilant par rapport aux nouvelles médications, leur emploi, leurs effets secondaires attendus ou inattendus².

Généralités

L'étude de la pharmacologie clinique commence par celle des mécanismes qui influencent la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. La fonction rénale constitue un facteur majeur à cet égard pour de très nombreuses médications. La créatinine plasmatique, déchet du métabolisme musculaire, sert à la mesure de la fonction rénale. Celle-ci est exprimée par la clearance de la créatinine (Cl_{CR}), taux d'épuration de volume sanguin en ml/min et est approchée par divers formules dont la MDRD2. Le piège le plus important des formules pour l'estimation de la Cl_{CR} est représenté par les variations importantes de masse musculaire (vieillard, comorbidité importante, sujet sportif, obèse...).





$$\text{MDRD2} = 186 \times [\text{créatinine}]^{-1,154} \times [\text{âge}]^{-0,203}$$

(x 0,742 pour les femmes, x 1,212 pour les Africains)
(créatinine en mg/l, âge en années)
Le résultat est standardisé pour une surface corporelle de 1,73 m².

Un consensus des stades d'IRC est accepté pour une gestion structurée des recommandations de bonne pratique³:

- Stade I : > 90 ml/min
- Stade II : 89-60 ml/min
- Stade IIIa : 45-59 ml/min
- Stade IIIb : 30-44 ml/min
- Stade IV : 29-15 ml/min
- Stade V : < 15 ml/min

À noter que, malgré l'avancée des connaissances et des recommandations, de nombreuses imperfections du niveau de preuve persistent pour d'anciennes et de nouvelles médications. Il reste alors légitime de se référer aux notices médicamenteuses qui suivent les directives de la FDA (USA) ou de l'EMA (Europe).

La pharmacocinétique

Comment l'IRC influence-t-elle la pharmacocinétique de nos prescriptions ? Bien entendu, une médication éliminée par la **filtration glomérulaire** verra son taux sanguin augmenter suite à la diminution de la fonction rénale. Mais il ne s'agit pas du seul mécanisme en jeu. Ainsi, le **volume de distribution** varie aussi en IRC (majoration de la liaison aux tissus, diminution de la liaison à l'albumine). L'**élimination extrarénale** (transporteur ionique, cytochrome) se modifie également. Enfin, l'**absorption** au niveau du tube digestif peut être modifiée, entraînant des modifications de la biodisponibilité.

Le **type de néphropathie** (présence ou non d'un syndrome néphrotique) fera également varier la pharmacocinétique de certaines médications.

Par ailleurs, la probabilité d'une **interaction** médicamenteuse se majore chez les patients IRC consécutivement à leur fréquente poly-médication. Également, la présence de **troubles ioniques ou acido-basiques** (acidose métabolique) influencera l'effet ou le potentiel toxique de certaines drogues. Au total, l'adaptation à la Cl_{CR} sera toutefois le premier réflexe à avoir.

La pharmacodynamie

La pharmacodynamie clinique permet de définir le meilleur ajustement posologique pour atteindre l'effet du traitement: ceux dépendant de l'aire sous la courbe (les pénicillines par exemple) ou dépendant du pic (quinolones). Il en va de même de quelques mécanismes de toxicités. L'IRC influençant ces profils plasmatiques, elle va donc

modifier la pharmacodynamie, donc l'efficacité (mais aussi la toxicité) de certains médicaments.

L'ajustement thérapeutique devra tenir compte de tous ces paramètres et de la vitesse de l'effet désiré. La **dose de charge** devra, à ce titre, être modifiée en fonction du volume de distribution s'il est connu, ou en fonction de la demi-vie de la molécule, par exemple lorsqu'il est nécessaire d'obtenir rapidement un pic de concentration plasmatique (c'est rarement le cas en extra-hospitalier, hormis pour les antibiothérapies). La **dose d'entretien** sera modifiée d'après la fonction rénale, soit en augmentant l'intervalle entre les prises (passage de deux doses par jour à une dose par jour), soit en diminuant la posologie afin de maintenir une concentration optimale.

L'existence d'un métabolite

Nombre de médications sont transformées en métabolites. Quelques-uns de ceux-ci sont éliminés par le rein. En cas d'IRC, leur pouvoir de toxicité va donc se majorer suite à leur accumulation alors même que la médication active n'aura pas son profil modifié de manière significative si elle est éliminée par voie extra-rénale.

Le monitoring

Concernant les drogues qui bénéficient d'un monitoring sanguin, il faut savoir que le dosage sanguin total (souvent donné par le laboratoire) ne fait pas la part entre la fraction libre et celle qui est liée à l'albumine. Ce dosage peut ainsi sous-estimer cette fraction libre (ex: le valproate⁴). Or, en cas d'IRC, cette fraction libre augmente. Un surdosage est ainsi possible malgré un taux sanguin « thérapeutique ».

L'éducation du patient

Devant toute prescription chronique, il convient de s'assurer d'une éducation minimale du patient quant au monitoring des effets secondaires. Le renouvellement de la prescription peut permettre de renforcer cette éducation.

Étapes pour l'ajustement thérapeutique en insuffisance rénale chronique

Avant de prescrire	Faut-il adapter la dose ? Faut-il adapter les intervalles de prise ? Existe-t-il un risque d'interaction ?
En cours de traitement	Suivi de la fonction rénale et de l'ionogramme Monitoring thérapeutique (attention si liaison à l'albumine) Suivi clinique (éducation nécessaire du patient)

Tableau 1 : les étapes pour l'ajustement thérapeutique en insuffisance rénale chronique.



Mécanisme de toxicité

De façon générale, la toxicité des drogues en IRC comprend deux grands chapitres : la toxicité rénale et la toxicité extrarénale.

Toxicité rénale

Les médicaments peuvent entraîner de nombreux effets secondaires néphrologiques. Ceux-ci peuvent être dus, soit à une diminution du taux de filtration glomérulaire (effet hémodynamique), soit à des lésions rénales diverses (effet néphrotoxique direct), dont la réversibilité est variable. Quel que soit le mécanisme de toxicité, la diminution de la fonction rénale qui en résulte accroît en retour la concentration plasmatique des drogues, augmentant ainsi encore leur potentiel néphrotoxique, et réalisant donc un effet « boule de neige ».

Mécanisme hémodynamique

Il s'agit de la diminution du débit sanguin rénal au niveau du glomérule. Le cas de figure le plus fréquent est l'introduction d'un AINS chez un patient présentant un syndrome cardio-rénal qui est sous IEC/Sartan. L'AINS provoque une vasoconstriction glomérulaire. Or, chez ces patients, la pression de perfusion glomérulaire est bien souvent juste à l'équilibre en raison de la coexistence d'une cardiopathie, d'une artériopathie et de la prescription d'un inhibiteur de l'axe rénine-angiotensine. La diminution consécutive de la pression de filtration glomérulaire provoque une insuffisance rénale fonctionnelle. Celle-ci est parfois sévère, pouvant être associée, alors, à des complications telles qu'œdème aigu du poumon, hyperkaliémie, trouble du rythme... Si la diminution de perfusion est sévère et prolongée, elle peut entraîner une nécrose tubulaire dont la réversibilité et les séquelles seront variables⁵.

Mécanisme néphrotoxique direct

Toute nouvelle médication est susceptible d'entraîner une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (phénomène immuno-allergique) qui va péjorer encore la fonction rénale de manière inattendue. À côté de l'aggravation de cette fonction et de ses conséquences biologiques, les signes cliniques, quant à eux, sont souvent aspécifiques voire absents : gêne lombaire, état fébrile, éventuellement rash allergique. D'autres lésions rénales sont également possibles. Elles sont détaillées à la figure 1.

À noter que de nombreuses médications peuvent présenter une toxicité rénale directe. Lorsque celle-ci est peu fréquente, elle n'a souvent pas pu être identifiée durant les études cliniques qui ont précédé la mise sur le marché. Aussi ne le sera-t-elle

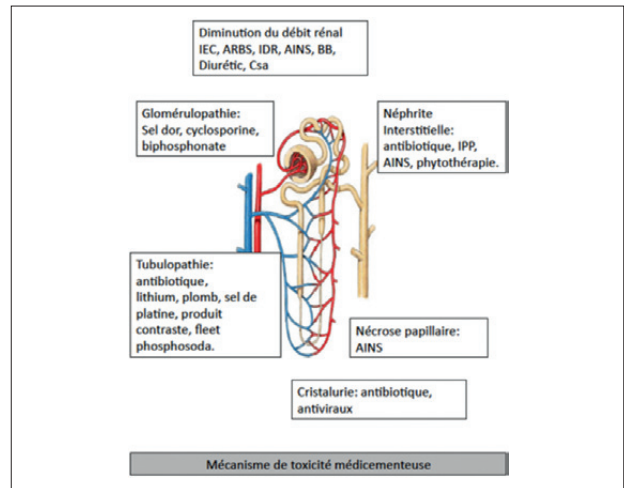


Figure 1 : mécanisme de néphrotoxicité pour diverses médications et toxiques classiques.

qu'après commercialisation, lors de son usage à grande échelle. La mise à jour régulière des connaissances à cet égard reste donc déterminante.

Toxicité extrarénale

Il s'agit de la toxicité de la médication sur d'autres organes que le rein suite à son accumulation dans le cadre d'une non-adaptation posologique. Cette toxicité peut exister, soit sans modification notable de la fraction totale de la médication, soit par augmentation de la fraction libre (diminution du lien à l'albumine). Quelques exemples marquants :

- allongement du QT suite à la surcharge de procainamide, dysopyramide, sotalol, clarithromycine, fluoroquinolone, pentamidine, etc.⁶
- encéphalopathie à l'aciclovir sur accumulation de son métabolite⁷
- hyperammoniémie suite à une accumulation d'acide valproïque⁸.

Si le trait commun est la majoration incidentelle du risque d'effet secondaire suite à une modification de la pharmacocinétique (accumulation), d'autres mécanismes existent aussi tels, par exemple, un changement de la physiologie d'organe dans le contexte de l'IRC.

Ainsi en va-t-il de la **maladie ostéodystrophique rénale**, conséquence de l'altération de l'homéostasie phosphocalcique dans l'IRC. Les médications qui influencent la capacité de cette homéostasie calcique sont donc à risque d'effet secondaire accru dans la pathologie rénale. Ainsi le denosumab⁹, indiqué dans l'ostéoporose, augmente le risque d'hypocalcémie sévère chez les patients en insuffisance rénale chronique de par son action d'inhibition de la résorption ostéoclastique (inhibition du récepteur Rank)⁹. Dans

a. Prolia®



l'IRC, en effet, du fait d'une moindre résorption intestinale de calcium (déficit en vitamine D active), le maintien d'un taux normal de calcium n'est possible que grâce à l'accroissement de la résorption osseuse.

Comment adapter nos prescriptions?

Indépendamment de cette vision générale de la pharmacologie dans l'insuffisance rénale, nous allons faire le tour de plusieurs classes de molécules fréquemment prescrites en médecine générale.

IEC/Sartans

Les inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone sont représentés par les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), les Sartans (antagonistes du récepteur II de l'angiotensine) et l'inhibiteur direct de la rénine (IDR). Outre leur effet bénéfique démontré dans l'hypertension artérielle, il existe un effet bénéfique indépendant de l'effet tensionnel dans les cardiopathies congestives, et les néphropathies protéinuriques (dont, en particulier, la néphropathie diabétique) qui en font des médicaments incontournables.

Les effets indésirables fréquents de ces médicaments se résument en trois mots : hypotension, hypoperfusion, hyperkaliémie.

L'**effet hypotenseur** de ces médicaments se manifeste dans les premières semaines qui suivent leur introduction. On est donc en droit d'attendre 2 à 4 semaines avant de juger de l'effet maximal.

L'**hypoperfusion rénale** sous IEC/Sartan/IDR entraîne une diminution attendue de la fonction rénale. En pratique néphrologique, on tolère une majoration de 25 % de la créatinine sérique. Ce changement de fonction rénale est accepté compte tenu du bénéfice attendu à long terme du traitement qui peut se mesurer par la pente de la perte de fonction rénale. Mais en cas de déshydratation (diarrhée, fièvre) ou d'hémorragie¹⁰, l'hypoperfusion rénale devient critique et cette médication doit être transitoirement suspendue.

L'**hyperkaliémie** est secondaire à une diminution de l'élimination par inhibition de l'aldostérone. Cette hyperkaliémie peut être majorée en présence d'un diurétique d'épargne potassique (spironolactone e.a.). Elle nécessite une majoration du pool intracellulaire de potassium avant d'être mesurable et éventuellement symptomatique. Aussi est-il recommandé de réaliser un monitoring 3 à 4 semaines après l'introduction ou la majoration de la médication. Il faut être plus prudent chez les patients présentant une kaliémie au départ dans les limites supérieures (5,0 à 5,5 mEq/l). Sous traitement, un taux $\leq 5,5$ mEq/l est rassurant. Pour un taux $> 5,6$ mEq/l la balance risque/bénéfice doit

être pesée par le médecin spécialiste. Un taux > 6 mEq/l impose une correction thérapeutique.

Les signes d'appel d'une hyperkaliémie sont, soit des troubles du rythme (syncope possible), soit une fatigue musculaire extrême (parfois, paralysie).

La double inhibition par IEC + Sartan n'a, quant à elle, que des indications très limitées : cardiopathie congestive avec fraction d'éjection $< 40\%$, et syndrome néphrotique. Ces indications sont à haut risque de complication et nécessitent un suivi rapproché (mensuel) que sous-tend une excellente adhérence du patient.

IEC/Sartans/IDR et IRC

- suivi tensionnel (surtout > 2 à 4 sem.);
- suivi de la créatinine (ok jusqu'à $+ 25\%$);
- suivi de la kaliémie (ok si $\leq 5,5$ mEq/l);
- arrêt temporaire en cas de déshydratation (fièvre, diarrhée) ou d'hémorragie.

Diurétiques

La motivation de la prescription des diurétiques dans le cadre de l'IRC est double : amélioration du contrôle tensionnel et normalisation de la volémie du patient. L'effet pervers de ces diurétiques est par contre la péjoration de la fonction rénale. Cette péjoration sera ainsi toujours présente en cas de cardiopathie congestive. Dans ce cas, en effet, l'hypermolémie est responsable d'une fausse « bonne fonction ». Or il ne s'agit en aucun cas d'un argument pour ne pas introduire un diurétique car la cardiopathie congestive, même à bas bruit, est cardio⁻¹¹ et néphrotoxique¹². On suivra, par la clinique, l'impact de la prescription sur l'hypermolémie : oedèmes (hypermolémie périphérique), turgescence jugulaire (volume circulant).

Les **thiazides** sont indiqués dans les rétentions « légères » et en cas d'IRC modérée (ils sont inefficaces en-dessous de 45 ml/min de Cl_{CR}).

Les **diurétiques de l'anse** sont indiqués en cas de rétention sévère ou résistante aux thiazides. Dans le cas des néphropathies protéinuriques ou du syndrome cardio-rénal, une dose élevée n'est pas exceptionnelle (80 à 160 mg de furosémide^b, 2 à 5 mg de bumétanide^c). La titration (empirique) de la dose optimale est l'habitude. La résistance aux diurétiques de l'anse peut trouver plusieurs explications : non-adhérence au traitement, état d'anasarque diminuant l'absorption gastrique, présence d'un syndrome néphrotique diminuant l'action tubulaire, ou effet rebond post meridiem. Ce dernier, fréquent, est secondaire à une dose matinale trop importante qui provoque une diminution brutale du volume

b. Lasix®

c. Burinex®

circulant. Celle-ci fait ainsi obstacle à la diurèse de l'après-midi. Un moyen simple est de diviser la dose sur le début de journée (matin/midi). On évitera par ailleurs les doses vespérales (cf. risque de chute nocturne).

Les effets toxiques communs de ces diurétiques sont triples :

- déshydratation (jugulaires plates, crampes, fatigue à l'effort, orthostatisme) ;
- hyponatrémie (trouble cognitif, trouble de l'équilibre),
- hypokaliémie (faiblesse musculaire, trouble du rythme).

Les **diurétiques d'épargne potassique** ont des indications plus particulières que le simple contrôle volémique. Par son action sur le récepteur minéralocorticoïde, la spironolactone^d est un inhibiteur partiel de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Son indication générale est triple : amélioration du contrôle de la cardiopathie congestive, amélioration du contrôle de la volémie en cas de résistance aux diurétiques, contrôle de l'hypertension (4^e ligne : hypertension résistante). En cas d'IRC, et du fait de son action potentiellement hyperkalémiante, il doit absolument être titré (majoration progressive sous surveillance clinique et biologique). Pour une IRC de stade II à IIIa, on peut débiter par 25 mg/jour, voire la moitié pour un stade plus sévère, avec progression mensuelle de la dose la plus adaptée. Notons également que l'aldactone seul provoque une rétention d'ions H⁺ non compensée par du bicarbonate. Aussi, le bilan acido-basique doit-il être suivi au même titre que le potassium (réserve alcaline, HCO₃, CO₂)¹³.

Diurétiques et IRC

Indications et dosage

- thiazides (hypervolémie modérée, Cl_{CR} > 45 ml/min) ;
- diurétiques de l'anse (hypervolémie majeure, Cl_{CR} < 45 ml/min), à majorer en cas de protéinurie, à fractionner en deux prises (matin/midi) ;
- spironolactone (cardiopathie, HTA), à débiter par 12,5 à 25 mg/j.

Suivi clinique

- effet sur la volémie (œdèmes, jugulaires) ;
- déshydratation ? ;
- symptômes d'hyponatrémie ou d'hypokaliémie (thiazides et diurétiques de l'anse) ? ;
- symptômes d'hyperkaliémie (spironolactone) ?

Suivi biologique

- Na⁺ et K⁺ (thiazides et diurétiques de l'anse) ;
- K⁺ et HCO₃ (spironolactone).

d. Aldactone®

Metformine

La metformine^e est une des médications les plus utilisées dans le diabète de type II. Son mécanisme de toxicité est lié à son action sur la chaîne respiratoire mitochondriale avec inhibition consécutive du cycle de Krebs (glycolyse aérobie)¹⁴. La conséquence peut en être une acidose lactique parfois sévère, voire mortelle. La présentation la plus sévère est un choc cardiogénique associé à une insuffisance rénale aiguë anurique avec acidose métabolique sévère. L'élimination de la metformine est rénale. Le risque d'intoxication augmente donc dans l'IRC¹⁵.

La prescription et le dosage de metformine doit donc être conditionnée par (1) la présence éventuelle d'une IRC et (2) le risque éventuel d'une insuffisance rénale aiguë (compromettant donc son élimination). Ainsi, en présence d'une déshydratation (et donc d'une diminution de la filtration glomérulaire), la metformine doit être arrêtée transitoirement. L'éducation du patient ou des paramédicaux (MRS, Home...) est primordiale pour diminuer ce risque.

Metformine et IRC^e

- Cl_{CR} > 45 ml/min : Ok
- Cl_{CR} = 45 à 30 ml/min : demi-dose, revoir indication
- Cl_{CR} < 30 ml/min : stop

Héparines de bas poids moléculaire

L'élimination des Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) est partiellement rénale. Le dosage de l'activité anti-Xa des HBPM est peu pratiqué en médecine générale. On rappellera que, pour toute thérapie anti-agrégante et anticoagulante, l'appréciation clinique des signes d'hémostases est également un bon indicateur. Il s'agit des signes de diathèses (hématome, hémorragie digestive à bas bruit...).

En pratique (pour dalteparine, enoxaparine, nadroparine) une adaptation de la dose ou de l'intervalle d'administration doit se faire dès < 30 ml/min de Cl_{CR} et à partir de 48h de traitement. Cependant, pour des préventions de courtes durées (10 jours) la dose peut ne pas être adaptée¹⁶. Pour le long cours, l'anticoagulation aux antivitamines K sera préférée compte tenu du monitoring possible et facilement accessible de l'INR.

HBPM et IRC (Cl_{CR} < 30 ml/min)

À partir du 3^e jour de traitement, réduire la dose de moitié ou doubler l'intervalle d'administration (1x/12h → 1x/24h)

e. Glucophage®, Metformax®



NOAC et IRC ¹⁸					
Cl _{créat} (ml/min)	Dabigatran (en 2x/j)		Rivaroxaban		
	Prév TVP	Prév AVC (FA)	Prév TVP	Prév AVC	Traitement TVP
> 50	220 mg	220 à 300 mg	10 mg	20 mg	30 mg J1-21 puis 20 mg
30-50	150 mg	220 à 300 mg	10 mg	15 mg	? mg J1-21 puis 15 mg
< 30	CI	CI	CI	CI	CI

Nouveaux anticoagulants^{17,18}

Les nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) sont disponibles en Belgique pour des indications thérapeutiques diverses selon leur classe (inhibiteur de la thrombine, inhibiteur anti-Xa). Il s'agit du rivaroxaban^f (élimination rénale à 30%), de l'apixaban^g (élimination rénale à 20%) et du dabigatran^h (élimination rénale à 80%). Les données pour les patients présentant une fonction rénale en dessous de 30 ml/min de Cl_{CR} sont très limitées. En ce qui concerne le dabigatran^h, sa dose doit être adaptée en dessous de 50 ml/min de Cl_{CR}, et il est contre-indiqué en dessous de 30 ml/min.

L'intérêt des tests de coagulation reste très limité car les corrélations intertests sont faibles et la relation entre le test et la réalité hémostatique (risque hémorragique) clinique n'a pas été étudiée. Un point important dans le management en cas de phase aiguë est le moment de la dernière dose prise par le patient (effet pic). Le suivi des patients à risque d'évolution d'insuffisance rénale est donc important. L'éducation du patient est ici également importante.

Conclusion

La prévalence de l'IRC, ainsi que celle du risque d'insuffisance rénale aiguë sont en constante augmentation. Or, de nombreux médicaments ont leurs effets thérapeutiques et leur toxicité potentielle modifiés par l'IRC. Il est donc important pour le médecin prescripteur de dépister les patients en IRC ainsi que ceux à risque d'insuffisance aiguë, afin d'adapter la prescription et la posologie. Également, face à un tableau d'aggravation de la fonction rénale sous traitement par une molécule nouvellement mise sur le marché, le médecin généraliste ne doit pas hésiter à évoquer la possible responsabilité de cette nouvelle molécule. En cas de doute ou de difficultés, un dialogue avec le confrère néphrologue s'impose.

f. Xarelto®
g. Eliquis®
h. Pradaxa®

QUIZZ

- (1) Patient de 79 ans, BPCO, présentant une cardiopathie congestive avec FA. Sa Cl_{CR} est de 55 ml/min/1,73 m². Le traitement est composé de IEC, diurétique thiazidique et Xarelto® 20 mg. Le patient téléphone pour une gastroentérite avec vomissement. Outre l'arrêt de l'IEC et du diurétique, il convient de (une seule réponse correcte) :
- vérifier le TCA ;
 - vérifier la fonction rénale pour adapter la dose de Xarelto® ;
 - remplacer 10 jours le Xarelto® par une HBPM ;
 - diminuer le Xarelto® durant une semaine ;
 - se fier à l'hémostase clinique.

Réponse : vérifier la fonction rénale car outre l'aspect aigu de la déshydratation pouvant entraîner une péjoration de la fonction, l'IRC peut évoluer par elle-même et la dose de 20 mg de Xarelto® peut exposer à un surdosage.

- (2) Patient diabétique sous insuline, avec une IRC de stade IV et un poids de 90 kg, présentant une TVP. L'indication d'anticoagulation est posée. On commence dès lors par (une seule réponse possible) :
- un antivitaminique K ;
 - un NOAC ;
 - une HBPM avec adaptation de posologie ;
 - une hospitalisation pour Héparine de haut poids moléculaire.

Réponse : une HBPM avec adaptation de la posologie. Le NOAC est en effet contre-indiqué et l'héparine perfusée n'est pas supérieure en termes de réponse thérapeutique. Le traitement par AVK, quant à lui, doit être précédé par une HBPM compte tenu de son effet prothrombophilique des premiers jours.

- (3) Patiente de 42 ans présentant une pyélonéphrite droite sans signe de choc. La décision est prise de la traiter par antibiothérapie. Un sédiment culture est réalisé avant l'antibiothérapie, associée à du paracétamol. Trois jours plus tard, malgré la sensibilité confirmée du germe, la patiente présente un état fébrile persistant, un abattement et des douleurs lombaires. La T° est de 37° °C, la fréquence cardiaque est à 90/min et la TA à 118/72 mmHg. Il n'y a ni urticaire, ni ictère. Par conséquent (une seule réponse possible) :

- a. on suppose une résistance in vivo et on change l'antibiotique ;
- b. on rassure la patiente sur la durée des symptômes ;
- c. on ajoute un AINS ;
- d. on contrôle le sédiment urinaire ;
- e. on réalise une biologie sanguine (fonction rénale, syndrome inflammatoire ?).

Réponse : malgré l'absence de signe allergique la possibilité d'une néphrite tubulo-interstitielle allergique reste possible (réponse e). La bilatéralité des douleurs lombaires est inattendue, aussi la prudence impose un contrôle biologique à la recherche d'apparition d'une dysfonction rénale. Le sédiment, compte tenu de l'infection, ne sera pas discriminant.

- (4) Patient présentant une HTA de grade II (OMS) mal contrôlée et associée à une IRC de stade II non protéinurique. L'adhérence au suivi médical est satisfaisante (contrôle 3 à 4 x par an pour adaptation du traitement). Le patient décide de commencer un activité sportive (vélo de promenade 3x par semaine). Son traitement actuel est composé d'un anticalcique, d'un IEC associé à un thiazide, d'un β -bloquant et d'un régime pauvre en sel. À la dernière consultation, sa TA est mesurée et confirmée à 155/88 mmHg. On prescrit (une seule bonne réponse) :
- a. on ajoute un Sartan ;
 - b. on ajoute un inhibiteur de la rénine ;
 - c. on ajoute une faible dose de spironolactone ;
 - d. on ajoute un antihypertenseur central.

Réponse : l'ajout d'une deuxième inhibition de l'axe rénine-angiotensine n'est pas indiqué et augmentera le risque de complication du traitement (hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë). Outre attendre l'hypothétique bénéfice des mesures hygiéno-diététiques l'ajout d'un antihypertenseur central est de faible risque compte tenu de la quadrithérapie antihypertensive.

- (5) Patiente de 81 ans en maison de repos, 79 kg, diabétique sous metformine, hypertendue sous anticalcique et Sartan (ARBS). La dernière biologie réalisée deux mois plutôt montre une IRC de stade II. Elle présente une infection sévère (T° à 39 °C) des voies respiratoires supérieures d'allure virale avec abattement mais ne nécessitant pas d'hospitalisation. L'adaptation transitoire du traitement nécessite (une seule bonne réponse) :
- a. l'arrêt de l'anticalcique ;
 - b. l'arrêt de l'anticalcique et du Sartan ;
 - c. l'arrêt des trois médicaments ;
 - d. l'arrêt du Sartan ;
 - e. l'arrêt du Sartan et de la metformine ;
 - f. aucun arrêt car l'infection est virale.

Réponse : l'hyperthermie et l'infection des voies respiratoires supérieures (risque d'odynophagie...) exposent à un risque important de déshydratation. Dans

ce contexte, il est prudent d'arrêter transitoirement le Sartan. Si l'on ajoute le risque d'une péjoration de la fonction rénale, l'arrêt de la metformine pendant quelques jours est également légitime.

Bibliographie

1. Guillen Anaya M. Comment aborder l'insuffisance rénale ensemble Grande journée SSMG, Bruxelles. *Epidémiologie* 2012.
2. Mtazke GR et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease – a clinical update from KDIGO. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 1122-37.
3. Houet JL. [MDRD2 et la fonction rénale. RMG 2011 ; 283 : 200-203.](#)
4. Gugler R, Mueller G. [Plasma Protein Binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. Br J Clin Pharmacol 1978 ; 5 : 441-6.](#)
5. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 643-53
6. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas E. [Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome : a comprehensive review. Sci World J 2012 article ID 212178.](#)
7. Hellden A et al. [High sérum concentrations of the acyclovir main métabolite 9 CMMG in rénal failure patient with acyclovir related neuropsychiatric side effects : an observational study. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1135 -41.](#)
8. Ichikawa et al. [Fatal hyperammonemia in a patient with systemic lupus erythematosus. Intern Med 1988 ; 65 : 238-45.](#)
9. Block A, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. [A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of rénal impairment. J Bone Miner Res 2012 ; 27 : 1471-9.](#)
10. KDIGO 2012. [Clinical practice guideline for évaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Supp 2013 ; 3 : Vii.](#)
11. Drazner MH, Rame JE, Lynne MP et al. [Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. New Engl J Med 200 ; 345 : 574-81.](#)
12. Gnanaraj JF, von Haehling S, Anker SD, Raj DS, Radhakrishnan J. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 384-91
13. Chaig D. Drug therapy : Diuretic therapy. *New Engl J Med* 1998 ; 339 : 387-94.
14. Violette B et al. [Cellular and molecular mechanisms of metformin : an overview. Clin Sci 2012 ; 122 : 253-70.](#)
15. Friescke S. [Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. Crit care 2010 ; 14 : R 226.](#)
16. Garcia DA et al. [Parenteral anticoagulation 9TH ED : ACCP guidelines. Chest 2012 ; 141, Suppl 2.](#)
17. Zimmer S, [Nouveaux anticoagulants oraux et insuffisance rénale. Lettre ICAR, 05 Janvier 2013.](#)