



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 27 novembre 2014

# L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale



**Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président:* M. VERMEYLEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Comité d'organisation

*Président :* P. CHEVALIER

*Secrétaire :* H. BEYERS (INAMI)

*Experts :* M. JADOUL, R. RUTSAERT

*Représentants du groupe bibliographique :* D. BOUDRY, L. CHRISTIAENS, C. DE MONIE, J.-M. DOGNÉ, G. GOESAERT

*Membres CEM :* G. HANS, F. NIESTEN

## Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : L. CHRISTIAENS, G. VANDERMEIREN, C. VEYS)

## Experts (orateurs)

P. ARNOUITS, B. BOLAND, J.-L. BOSMANS, P. DELANAYE, J. HAMDANI, J.-M. HOUGARDY, P. SINNAEVE, S. STEURBAUT, G. VERPOOTEN

## Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

27 novembre 2014

## L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).

# Composition du jury

## Représentants des médecins

Gert Colpin (spécialiste)  
Bart De Moor (spécialiste)  
Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vice-Président  
Gilles Henrard (médecin généraliste)  
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président  
Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)

## Représentant des organismes assureurs

Bruno Meunier

## Représentants des pharmaciens

Sandrine Peeters  
Lorenz Van der Linden

## Représentants des paramédicaux

Ayhan Findik  
Marc Glorieux

## Représentant du public

René Vincke

## Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Liste des abréviations utilisées

5-ASA	Acide 5-aminosalicylique
ACR	Ratio albumine/créatinine (Albumin-to-creatinine ratio)
ADO	Antidiabétique oral
AER	Taux d'excrétion de l'albumine (Albumin excretion rate)
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
ARB	Angiotensin II receptor antagonists (= sartans)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BIS	Berlin Initiative Study
BSA	Body surface area
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CCB	Calcium channel blockers
CEC	Circulation extracorporelle
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
CKD	Chronic kidney disease (= IRC - Insuffisance rénale chronique)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMP	Concertation médico-pharmaceutique
DFG	Débit de filtration glomérulaire (= GFR - Glomerular filtration rate)
dL	Décilitre
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
ECR	Essai Contrôlé Randomisé (=RCT)
eDFG	Estimation du débit de filtration glomérulaire (= eGFR - Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
FA	Fibrillation auriculaire
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FSN	Fibrose systémique néphrogénique
g	Gramme
GFR	Glomerular filtration rate (= DFG - Débit de filtration glomérulaire)
GST	Glutathion S-transférase
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HTA	Hypertension artérielle
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IL	Interleukine
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRA	Insuffisance rénale aigüe
IRC	Insuffisance rénale chronique (= MRC - Maladie rénale chronique)
IRPT	Insuffisance rénale en phase terminale
i.v.	Intraveineux
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KIM-1	Kidney injury molecule-1
L	Litre
LDL-C	Cholestérol à lipoprotéines de basse densité (Low density lipoproteins cholesterol)
LFABP	protéine de liaison des acides gras hépatiques (liver fatty acid binding protein)
m <sup>2</sup>	Mètre carré
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
μmol	Micromole
mTOR	Mammalian target of rapamycin
n	Nombre de patients
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux
NAG	N-acétyl-glucosaminidase
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
PCR	Ratio protéine/créatinine (Protein-to-creatinine ratio)
PER	Taux d'excrétion protéique (Protein excretion rate)
PLM	Problèmes liés aux médicaments
PRR	Rapport de notification disproportionné (Proportional Reporting Ratio)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCT	Randomized Controlled Trial (Essai Contrôlé Randomisé)
SCAR	Severe cutaneous allergic reactions
SCr	Créatinine sérique
SDR	Signal de rapport disproportionné (Signal of Disproportionate Reporting)
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SMQ	Questions MedDRA normalisées (Standardised MedDRA Queries)
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

# Introduction

Le jeudi 27 novembre 2014, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale.

La présente réunion de consensus est la 32<sup>e</sup> de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

Cette conférence de consensus abordera plusieurs aspects d'un usage rationnel des médicaments dans une situation de diminution de la filtration glomérulaire (en cas d'insuffisance rénale connue, selon le stade de celle-ci, les situations pièges avec diminution (aiguë) de la fonction rénale posant problème pour l'utilisation de certains médicaments et la néphrotoxicité de certains médicaments ou de certaines associations médicamenteuses).

Après un rappel de la pratique d'une évaluation de la fonction rénale et des effets potentiels de certains médicaments sur la fonction rénale, nous aborderons un ensemble de situations pièges dans lesquelles, en dehors d'une insuffisance rénale préalablement identifiée, l'utilisation de certains médicaments peut altérer la fonction rénale et la rendre déficitaire, notamment en cas de recours à des associations médicamenteuses.

Le bon usage des médicaments en cas d'insuffisance rénale connue, selon le stade de cette insuffisance, constitue le sujet essentiel de ce consensus et fut la cible de la recherche dans la littérature pour celui-ci. Nous analyserons surtout les médicaments suivants :

- Les antidiabétiques oraux
- Les anticoagulants
- Les médicaments à visée cardiovasculaire autres que les anticoagulants
- Les analgésiques et anti-inflammatoires
- Les autres médicaments posant problème dans la pratique en Belgique (suivant l'expérience de praticiens et des données de pharmacovigilance).

Pour chacun de ces domaines particuliers, les données issues de la littérature sont commentées par un expert praticien. Des données de la pharmacovigilance belge et internationale sont également fournies en ce qui concerne les AINS les plus couramment utilisés (et le paracétamol) et les limites dans l'interprétation de ces données sont soulignées tout comme l'importance d'une notification des effets indésirables plus dynamique.

Nous aborderons ensuite le suivi particulier en médecine générale des médicaments avec néphrotoxicité identifiée ainsi que le rôle du pharmacien dans le suivi des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale.

Comme les précédents consensus organisés par l'INAMI et la CEM, celui-ci cible la première ligne de soins. Les traitements réservés à l'hôpital ne seront pas détaillés (hors suivi nécessaire par le médecin généraliste). Les médicaments pris en considération sont ceux qui sont actuellement disponibles sur le marché belge.

Il n'était évidemment pas possible de discuter de tous les médicaments pouvant poser problème dans toutes les situations cliniques possibles ; nous nous sommes limités aux principales classes de médicaments et aux situations cliniques les plus fréquentes. Nous donnons cependant un aperçu des ressources plus complètes possibles sous la forme de guides de pratique ou de traités de référence.

# 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 27 novembre 2014. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## 2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

#### C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### Niveaux de recommandation

#### 1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### 2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

### 3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

#### Question 1 : Evaluation de la fonction rénale

- 1.1. Quelles sont les méthodes les plus performantes pour l'évaluation de la fonction rénale ?
- 1.2. Existe-t-il des circonstances et/ou des caractéristiques particulières pour un patient (âge par exemple) justifiant une autre méthode d'évaluation, plus fiable ?

#### Question 2 : Médicaments et fonction rénale

- 2.1. Quelles sont les notions pharmacologiques générales (pharmacocinétique, pharmacodynamique) indispensables en médecine de première ligne pour la bonne gestion d'une prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale connue ?
- 2.2. Quelles sont les notions pharmacologiques générales (pharmacocinétique, pharmacodynamique) indispensables en médecine de première ligne pour la bonne gestion d'une prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale survenant dans le cadre d'une situation-piège – hors médicaments identifiés comme néphrotoxiques (point 3.5.) ?

#### Question 3 : Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

En soulignant le versant efficacité comme le versant sécurité.

##### **3.1. Les antidiabétiques oraux**

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement d'un diabète de type 2 en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

##### **3.2. Les anticoagulants**

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement anticoagulant (oral ou non) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

##### **3.3. Les médicaments cardiovasculaires (hors anticoagulants)**

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement à visée cardiovasculaire (HTA, angor/post infarctus, insuffisance cardiaque, artérite périphérique, hyperlipidémies) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

##### **3.4. Les analgésiques/ anti-inflammatoires et les médicaments particuliers posant problème dans la pratique (hors points 3.1. à 3.3.)**

Quels sont les analgésiques/ anti-inflammatoires et autres médicaments particuliers qui, dans la pratique courante, posent problème en relation avec la fonction rénale ?

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement analgésique/anti-inflammatoire en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

##### **3.5. Médicaments néphrotoxiques : suivi particulier en première ligne de soins**

Quel suivi doit-il être assuré en première ligne de soins en cas de prescription d'un médicament dont la néphrotoxicité (aiguë ou chronique) est identifiée ?

## Question 4 : Rôle du pharmacien dans le suivi d'un traitement médicamenteux chez un patient en insuffisance rénale

Quel rôle le pharmacien d'officine peut-il jouer dans l'accompagnement d'un traitement médicamenteux en cas d'insuffisance rénale connue/suspectée ?

## 4. Définitions

### DFG / eDFG (KDIGO AKI 2012)

Le **débit de filtration glomérulaire** (DFG, GFR en anglais) est communément admis comme étant le meilleur indice global de la fonction rénale en matière de santé. Le DFG est toutefois difficile à mesurer et est souvent **estimé** (eDFG, eGFR en anglais) sur base du niveau sérique des marqueurs de filtration endogènes, comme la créatinine.

Le jury a remarqué que le DFG et l'eDFG étaient souvent utilisés pour parler de la même chose. En pratique, c'est souvent de l'eDFG que l'on parle.

### Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

#### Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

#### Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

#### Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

#### Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficace, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

## Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

## IRA (Insuffisance rénale aigüe) (KDIGO AKI 2012)

L'**insuffisance rénale aigüe** (IRA) est l'une des nombreuses maladies qui affectent la structure et la fonction rénales. L'IRA se définit comme une diminution soudaine de la fonction rénale qui inclut une atteinte rénale aigüe (mais ne s'y limite pas). Il s'agit d'un vaste syndrome clinique englobant diverses étiologies, notamment les maladies rénales spécifiques (ex. néphrite interstitielle aigüe, maladie glomérulaire aigüe et maladie rénale vasculaire) ; les maladies non spécifiques (ex. ischémies, lésions toxiques) ; de même que les pathologies extrarénales (ex. azotémie prérénale et néphropathie obstructive post-rénale aigüe).

L'IRA se définit par la présence d'un des signes suivants (*sans grade*) :

- Augmentation de la créatinine sérique (SCr) de  $\geq 0,3$  mg/dL ( $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) dans les 48 heures ; ou
- Augmentation de la SCr jusqu'à  $\geq 1,5$  fois la base de référence, dont on sait ou on présume qu'elle a eu lieu au cours des 7 jours qui ont précédé ; ou
- Volume urinaire  $< 0,5$  mL/kg/heure pendant 6 heures.

## IRC (Insuffisance rénale chronique) (= Maladie rénale chronique, chronic kidney disease) (KDIGO CKD 2012)

Une IRC est définie par la présence d'anomalies de la structure ou de la fonction rénale, présentes depuis  $>3$  mois et ayant des implications sur la santé. (*sans grade*)

Critères pour l'IRC (n'importe lequel des critères suivants présents depuis  $> 3$  mois)

Marqueurs de lésions rénales (un ou plus)

- Albuminurie (AER  $30$  mg/24 heures ; ACR  $\geq 30$  mg/g [ $\geq 3$  mg/mmol])
- Anomalies du sédiment urinaire
- Électrolyte et autres anomalies dues à des troubles tubulaires
- Anomalies détectées par histologie
- Anomalies structurelles détectées par imagerie
- Antécédents de transplantation rénale

Baisse du DFG

- DFG  $< 60$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> (DFG catégories G3a–G5)

## Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation :  $P = I \times D_m$ , soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

## 5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

# 6. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

## Population

La majorité des essais cliniques ont été réalisés auprès de patients se trouvant à des stades précoces d'IRC (1-3). Il n'existe pas de données concernant les patients au stade 4 d'une IRC.

Les études ont utilisé des critères d'inclusion hétérogènes pour la fonction et l'atteinte rénales, basés sur différentes définitions des stades de l'IRC. Les méta-analyses figurant dans ce rapport ont combiné ces diverses données. De plus, les études ont rarement rapporté des résultats stratifiés par stade d'IRC ou autres marqueurs de l'IRC. Il est dès lors difficile de déterminer si des bénéfices cliniques ont été apportés aux patients présentant des stades d'IRC spécifiques ou des catégories spécifiques d'eDFG ou d'albuminurie. Seules des données limitées examinaient la question de savoir si l'efficacité relative du traitement différait entre les patients avec et sans IRC, ou entre les patients présentant différents stades d'IRC. Enfin, dans un grand nombre d'études, la description incomplète des caractéristiques des patients limite également notre capacité à évaluer l'applicabilité des résultats de l'étude à des populations de patients spécifiques atteints d'une IRC. (Fink 2012)

Pour ce qui concerne la section relative aux antihypertenseurs, outre l'hétérogénéité de la fonction rénale, certaines études ont inclus des patients normotendus, d'autres des patients hypertendus et d'autres encore n'ont précisé aucun paramètre tensionnel. Il s'ensuit que, dans le rapport AHRQ, les études incluant des patients hypertendus et normotendus ont été regroupées. (NICE CKD 2014)

## Interventions

À l'exception des études comparant sartans et un placebo, de nombreuses études ont comparé des médicaments à des doses considérées comme infra-thérapeutiques, qui ne sont pas censées apporter un bénéfice. Ceci limite donc les preuves obtenues pour ces comparaisons. Dans une série d'autres études, les doses finales atteintes n'ont pas été communiquées; dès lors, on ignore si les doses comparées étaient équivalentes. (NICE CKD 2014)

## Critères d'évaluation

### Critères de jugement composites

Les résultats vasculaires composites et les résultats rénaux composites rapportés dans le cadre des études se sont avérés très hétérogènes. Bien que le rapport AHRQ (Fink 2012) ait réalisé une méta-analyse de ces résultats, le groupe bibliographique a choisi de ne pas rapporter ces résultats car aucune conclusion clinique ne peut être formulée sur leur base.

### Effets indésirables

Peu d'études ont rapporté les effets indésirables. Lorsqu'ils étaient rapportés, les effets indésirables n'étaient que rarement prédéfinis, n'étaient pas recueillis ou rapportés systématiquement et n'étaient souvent pas rapportés séparément par groupe de traitement. Bien que ces limitations dans la collecte des effets indésirables aient entravé la synthèse quantitative des données relatives aux retraits et aux effets indésirables des différentes études, les effets indésirables rapportés étaient généralement compatibles avec les profils de sécurité établis pour ces traitements (p. ex. hypotension avec les antihypertenseurs ; toux avec les IECA ; œdèmes avec les antagonistes du calcium ; hyperkaliémie avec les IECA, les sartans et l'aldostérone). (NICE CKD 2014)

## Méthodologie et qualité des études (Chevalier 2010, Chevalier 2006)

Pour certaines classes de médicaments, en particulier les statines et les médicaments antithrombotiques, les études disponibles sont de très mauvaise qualité : la plupart correspondent à des analyses *post-hoc* de sous-groupes. Ces analyses *post-hoc* ne garantissent pas le maintien de la randomisation ni une taille suffisante des groupes.

Quelques analyses de sous-groupes prédéfinis ont été identifiées, mais aucune correction n'a été réalisée pour l'utilisation de comparaisons multiples. Ces analyses doivent être interprétées avec prudence, car plus le nombre d'analyses de sous-groupes est élevé, plus le risque est grand que le résultat identifié résulte du hasard.

## Guides de pratique

La plupart des recommandations actuelles reprises dans les guides de pratique reposent principalement sur un faible niveau de preuves, ce qui reflète le manque d'études de qualité menées auprès de patients atteints d'une IRC. Certaines recommandations sont basées sur des études menées dans une population avec fonction rénale normale, soulignant qu'il n'a pas été établi si les résultats obtenus peuvent être extrapolés à une population de patients atteints d'une IRC. Les recommandations mentionnent fréquemment le manque de données disponibles chez les patients en IRC, particulièrement lorsque le DFG est < 30 mL/minute. Par conséquent, une grande partie des recommandations reposent sur un consensus d'experts.

## Manuels

Les manuels pris en compte dans le cadre de cette revue de la littérature ne sont pas entièrement fondés sur les preuves, mais utilisent de nouvelles sources dans la littérature pour actualiser leurs informations. Les ajustements posologiques et les recommandations relatives à l'utilisation de médicaments dans l'IRC précisés dans les manuels reposent essentiellement sur des modèles pharmacocinétiques et sur des avis d'experts, plutôt que sur des données probantes. Toutefois, comme indiqué plus haut, les études de qualité menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale sont rares. Ceci explique les divergences fréquentes relevées entre les différents compendiums de pharmacologie.

## Manque d'études

Nous avons déjà souligné le manque d'études réalisées sur l'IRC au stade 4 et la mauvaise qualité des études existantes dans les autres stades. De plus, pour certaines classes médicamenteuses, on n'a pas identifié la moindre étude chez des patients atteints d'une IRC.

En conclusion, le groupe de recherche bibliographique estime qu'il existe un manque important de preuves concernant l'utilisation de médicaments chez des patients atteints d'une IRC, alors que ces patients représentent une proportion très large de la population globale et qu'un traitement médicamenteux leur est fréquemment prescrit. Il est à espérer que ce manque pourra être comblé par la réalisation future d'études ciblant spécifiquement cette importante population de patients.

## Remarques s'appliquant à la lecture du résumé des guides de pratique

Pour certaines classes de médicaments utilisés dans l'IRC, les guides de pratique ne comportent aucune recommandation ; toutefois, dans le texte lui-même ou les tableaux, elles contiennent des remarques qu'il nous a semblé intéressant de reproduire dans le présent résumé, en dépit de l'absence de niveaux de preuve (Levels of evidence) et de degrés de recommandation (Grades of recommendation). Ces remarques sont reprises en tant que complément d'information et ne doivent en aucun cas être considérées comme des recommandations. Pour ce type de remarques, par souci de clarté, il sera toujours mentionné qu'il s'agit non pas d'une recommandation, mais d'un simple complément d'information.

# 7. Chiffres de délivrance des médicaments en cas d'insuffisance rénale (Van de Castele 2014)

## 7.1. Question de base

Dans les trois approches développées ci-dessous, nous donnons le nombre de patients présentant une insuffisance rénale et consommant des médicaments comportant un risque chez ce type de patient. Chacune des 3 approches est particulière. Il fallait faire un choix : 1° comment repérer dans les chiffres un patient avec une insuffisance rénale et 2° quels sont les médicaments comportant un risque. En ce qui concerne ce dernier point, l'usage des produits de contraste et des antibiotiques n'a pas été analysé par manque de temps. Ainsi les données ci-dessous correspondent aux questions posées par le Jury concernant la pratique du médecin de famille (Farmaka 2014).

Concrètement il s'agit de l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) plus un diurétique; des fibrates; de l'association statine plus fibrate; de la metformine en monothérapie; d'au moins un antidiabétique oral (ADO); d'un glycoside digitalique; de sotalol; du méthotrexate; de l'allopurinol; du lithium.

## 7.2. Remarques techniques

Pour mesurer le nombre de patients prenant une association de médicaments, la fenêtre de durée était d'un trimestre au cours duquel un patient a obtenu un remboursement d'au moins une fois l'association dans une officine publique. Pour calculer le nombre annuel de patients qui prennent l'association, le nombre moyen de patients qui prennent l'association par trimestre a été calculé.

Chaque mention d'un nombre de patients reflète des patients uniques (anonymisés). En d'autres termes, il n'y a pas eu de double comptage de patients.

Il est clair qu'un patient en insuffisance rénale peut prendre une dose réduite. La dose journalière prescrite en Belgique, par contre, n'est pas connue dans la banque de données Pharmanet et n'est qu'indirectement déductible sur base de la quantité de doses et de la durée d'utilisation. Par conséquent, pour des raisons de délai, ce type d'analyse n'a pas été effectué.

## 7.3. 1<sup>re</sup> approche

→ Source : banque de données de l'Echantillon Permanent (environ 250.000 belges), qui contient d'une façon anonyme l'usage de médicaments et les prestations médicales dans le cadre de l'assurance-maladie.

→ Année: 2012

→ Critère de sélection pour l'insuffisance rénale: les 4 codes d'honoraires médicaux propres au Trajet de soins Insuffisance rénale chronique par le médecin généraliste et le spécialiste, notamment les n° 107096, 107111, 107133, 107155. Le groupe de patients présentant un débit de filtration glomérulaire calculé entre 60 et 45 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> n'est donc pas repris, un groupe non négligeable (Jha 2013).

En faveur de cette méthode : les patients suivis dans le Trajet de soins insuffisance rénale chronique sont identifiés.

Contre cette méthode : le point de départ concerne ~ 1/40<sup>e</sup> de la population belge.

Le nombre de patients adultes obtenu est de n = 885.

**Tableau 1 : 1<sup>re</sup> approche**

n	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	2	7	2
fibrate	10	24	10
fibrate + statine	4	7	1
metformine sans autre ADO	16	35	7
au moins un ADO	57	149	42
glycoside digitalique	0	10	7
sotalol	2	15	5
méthotrexate	0	0	0
allopurinol	17	103	51
lithium	0	0	0
par tranche d'âge	138	490	257
tous	885		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	1,6	1,3	0,9
fibrate	6,9	4,8	3,7
fibrate + statine	2,9	1,5	0,2
metformine sans autre ADO	11,8	7,1	2,8
au moins un ADO	41,5	30,4	16,4
glycoside digitalique	0,0	1,9	2,5
sotalol	1,4	3,0	1,9
méthotrexate	0,0	0,0	0,0
allopurinol	12,1	20,9	19,8
lithium	0,0	0,0	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

## 7.4. 2<sup>e</sup> approche

→ Source : banque de données de Pharmanet officines publiques (approximativement 11 millions de belges), banque de données qui contient d'une façon anonymisée les données de délivrance remboursée des médicaments. Cette même banque de données nous fournit également des chiffres d'achat d'un tensiomètre dans le cadre du Trajet de soins insuffisance rénale.

→ Année: 2013

→ Critère de sélection pour l'insuffisance rénale: les 2 codes pour l'achat d'un tensiomètre, dans ou en dehors de l'officine publique, dans le cadre du Trajet de soins insuffisance rénale chronique, c'est-à-dire n° 754294 et 757492.

En faveur de cette méthode : le point de départ est la population belge globale.

Contre cette méthode : tous les patients inclus dans le Trajet de soins ne pas sont repris ci-dessous.

Le nombre de patients adultes obtenu est de n = 7.295.

**Tableau 2 : 2<sup>e</sup> approche**

n	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	11	28	13
fibrate	58	118	42
fibrate + statine	32	31	7
metformine sans autre ADO	86	227	52
au moins un ADO	214	723	255
glycoside digitalique	8	58	46
sotalol	12	56	31
méthotrexate	4	5	1
allopurinol	285	727	336
lithium	1	3	0
par tranche d'âge	1.773	3.583	1.939
tous		7.295	

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	0,6	0,8	0,7
fibrate	3,2	3,3	2,2
fibrate + statine	1,8	0,9	0,4
metformine sans autre ADO	4,8	6,3	2,7
au moins un ADO	12,1	20,2	13,1
glycoside digitalique	0,4	1,6	2,3
sotalol	0,7	1,6	1,6
méthotrexate	0,2	0,1	0,1
allopurinol	16,1	20,3	17,3
lithium	0,1	0,1	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous		-	

## 7.5. 3<sup>e</sup> approche

→ Source : banque de données Pharmanet officines publiques.

→ Année: 2013

→ Critère de sélection pour l'insuffisance rénale: le patient a obtenu au moins une des spécialités pharmaceutiques remboursables suivantes:

**Tableau 3**

Code ATC <sup>2</sup> et groupe	principe actif	nom commercial
Dérivés de la vitamine D A11C03	alfacalcidol	1-ALPHA LEO
A11C04	calcitriol	ROCALTROL
A11C06	calcifédiol	DEDROGYL
Chélateurs de phosphate V03AE02	sévélamer	RENAGEL; RENVELA
V03AE03	lanthane	FOSRENOL
A12AA12	calcium acétate	PHOSLO
V03AE04	calcium acétate + magnésium carbonate	RENEPHO
Calcimimétique H05BX01	cinacalcet	MIMPARA uniquement si remboursé en catégorie B
Chélateur de potassium V03AE01	polystyrène sulfonate	KAYEXALATE Ca, KAYEXALATE Na, POLYSTYRIT

<sup>2</sup> ATC = Anatomic Therapeutic Chemical classification of pharmaceuticals of the World Health Association

En faveur de cette méthode : la prise en compte des patients en insuffisance rénale sévère et des patients dialysés, aussi bien des adultes que des mineurs d'âge.

Contre cette méthode : l'utilisation des préparations magistrales à base de calcium carbonate ne peut pas être prise en compte.

Le nombre de patients adultes et mineurs ainsi obtenu est de n = 35.714.

**Tableau 4** : 3<sup>e</sup> approche

n	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	63	103	58
fibrate	170	244	115
fibrate + statine	64	79	15
metformine sans autre ADO	473	620	223
au moins un ADO	955	1.813	919
glycoside digitalique	43	175	162
sotalol	66	181	123
méthotrexate	10	8	6
allopurinol	851	1.621	970
lithium	11	13	2
par tranche d'âge	12.196	12.976	10.542
tous	35.714		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	0,5	0,8	0,6
fibrate	1,4	1,9	1,1
fibrate + statine	0,5	0,6	0,1
metformine sans autre ADO	3,9	4,8	2,1
au moins un ADO	7,8	14,0	8,7
glycoside digitalique	0,4	1,4	1,5
sotalol	0,5	1,4	1,2
méthotrexate	0,1	0,1	0,1
allopurinol	7,0	12,5	9,2
lithium	0,1	0,1	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

## 7.6. Chiffres à utiliser comme point de repère pour les 3 approches précédentes

a) Le nombre de patients belges dans le Trajet de soins insuffisance rénale chronique (Rapport Audit 2013).

2009: 4.328; 2010: 12.872; 2011:17.330; 2012: 20.233; 2013: 21.459 patients adultes.

b) Le nombre de patients belges en dialyse (European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association 2012) en 2010.

La prévalence était de 13.034 patients. En 2010, 2.111 nouveaux patients ont commencé une dialyse.

c) Population belge globale en 2013, avec la même répartition par médicament que celle appliquée dans les 3 approches précédentes:

**Tableau 5**

n	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	15.006	13.939	5.881
fibrate	42.704	33.886	13.269
fibrate + statine	11.777	5.872	897
metformine sans autre ADO	121.305	97.374	28.696
au moins un ADO	184.214	171.650	61.128
glycoside digitalique	3.299	11.256	15.457
sotalol	14.436	25.833	15.563
méthotrexate	2.230	1.504	485
allopurinol	61.470	63.996	26.458
lithium	5.034	1.421	208
par tranche d'âge	9.051.132	1.370.723	589.050
tous	11.010.905		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IECA + diurétique	0,2	1,0	1,0
fibrate	0,5	2,5	2,3
fibrate + statine	0,1	0,4	0,2
metformine sans autre ADO	1,3	7,1	4,9
au moins un ADO	2,0	12,5	10,4
glycoside digitalique	0,0	0,8	2,6
sotalol	0,2	1,9	2,6
méthotrexate	0,0	0,1	0,1
allopurinol	0,7	4,7	4,5
lithium	0,1	0,1	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

d) Données de la littérature sur la prévalence de l'insuffisance rénale chronique.

Dans le monde occidental (James 2010), 2,5 à 11,2 % de la population adulte seraient en insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire estimée à moins de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ; en ajoutant le critère de la microalbuminurie ou macroalbuminurie, ce chiffre augmente jusqu'à 10,5 à 13,1 %. Chez des personnes âgées américaines, une croissance de la prévalence a été observée durant les dernières décennies : *"Between the 1988-1994 Survey study and the 2003-2006 Survey study, the prevalence of chronic kidney disease in people ages 60 and older jumped from 18,8 % to 24,5 %"* National Health and Nutrition Examination Surveys (National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse 2012). En ce qui concerne le taux de croissance annuelle de patients en insuffisance rénale terminale, il peut être estimé à + 5 à 8 % par an (Lameire 2005).

## 7.7. Discussion et conclusion

1. En se basant sur des chiffres de la littérature, il est probable qu'en Belgique le nombre de patients en insuffisance rénale chronique augmente également, car il faut prendre en considération le vieillissement de la population belge. Il n'a jamais été prouvé que tout patient âgé évolue vers une insuffisance rénale terminale, comme il existe des groupes à haut risque et à faible risque (Domus Medica CNI 2012 - SSMG). Quoi qu'il en soit, des patients âgés peuvent avoir un risque important en prenant certains médicaments, et d'avantage en cas de polypharmacie (INAMI Infospot 2014).

2. Le taux d'utilisation de fibrates se situe entre 1 et 2 % pour l'ensemble des patients en pré-dialyse et en dialyse (= comme estimé dans l'approche n° 3) mais est remarquablement plus important chez les patients inscrits dans le Trajet de soins insuffisance rénale chronique, entre 2 et 5 %, et pour la totalité des personnes âgées de 66 ans ou plus dans la population globale, 2 à 3 %.
3. Le taux d'utilisation d'allopurinol s'avère typiquement plus élevée dans le Trajet de soins, allant de 12 à 20 % selon la tranche d'âge, mais très probablement administrée à posologie réduite. Ce taux dans le Trajet de soins est plus élevé par rapport à l'ensemble des patients en pré-dialyse et en dialyse (= comme estimé dans l'approche n° 3), 7 à 12 %, ou par rapport à la population globale, approximativement 5 %.
4. Il est à noter que, dans les 3 approches, la metformine en monothérapie est utilisée chez des patients en insuffisance rénale dans la tranche d'âge de 66-80 ans (chez 4 à 7 %), ce qui est inférieur, comme l'on peut s'y attendre, à l'utilisation dans la même tranche d'âge dans la population globale (7 %).
5. L'utilisation de méthotrexate, d'un glycoside digitalique et du sotalol est peu répandue dans la population en insuffisance rénale, par rapport à la population globale. Il en est de même pour l'association d'un AINS + IECA + diurétique (< 1 %, même chez les personnes très âgées).

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 27 novembre 2014, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Evaluation de la fonction rénale

### 1.1. Quelles sont les méthodes les plus performantes pour l'évaluation de la fonction rénale ?

1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? (guides de pratique uniquement)

Remarque du jury : la revue de la littérature a fourni un résumé de l'évaluation de l'insuffisance rénale chronique, mais pas des différentes manières d'analyser la fonction rénale.

#### 1.1.1.1. KDIGO CKD 2012 (KDIGO CKD 2012)

KDIGO recommande d'utiliser la créatinine sérique et une formule de calcul pour le DFG lors de l'évaluation initiale de la fonction rénale. (1A)

KDIGO conseille aux cliniciens (1B) :

- d'utiliser une formule de calcul basée sur la créatinine sérique pour évaluer le DFG, plutôt que de se baser uniquement sur la mesure de la créatinine sérique.

KDIGO suggère de mesurer le DFG avec un marqueur de filtration exogène lorsque les décisions de traitement peuvent être différentes si la mesure du DFG est plus précise. (2B)

Il est recommandé de définir les catégories de DFG comme ci-dessous (*Sans Grade*) :

**Tableau 6** : Les catégories de DFG en cas d'IRC telles que définies par KDIGO (tirées du guide de pratique KDIGO en cas d'IRC) (KDIGO CKD 2012)

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

\*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Il est recommandé de définir les catégories d'albuminurie comme ci-dessous (*Sans Grade*) :

**Tableau 7** : Les catégories d'albuminurie telles que définies par KDIGO (tirées du guide de pratique KDIGO en cas d'IRC) (KDIGO CKD 2012)

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

\*Relative to young adult level.

\*\*Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

### 1.1.1.2. NICE CKD 2014 (NICE CKD 2014)

Les laboratoires cliniques devraient rapporter un débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG<sub>creat</sub>) en se basant sur une formule de calcul, en plus de la mention de la créatinine sérique. Il faut appliquer un facteur correcteur chez les patients d'origine afro-caribéenne ou africaine (multiplier l'eDFG par 1,159).

Les laboratoires cliniques devraient rapporter le DFG comme un nombre entier si le résultat atteint 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou moins ou s'il est supérieur à 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>. Lorsque le DFG est supérieur à 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, il faut utiliser une augmentation de la créatinine sérique de plus de 20% afin de supposer une réduction significative de la fonction rénale.

Il convient d'interpréter les valeurs eDFG de 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou plus avec prudence, en gardant à l'esprit que les estimations du DFG sont moins précises lorsque celui-ci augmente.

Chez les individus dotés d'une masse musculaire extrême (ex. les bodybuilders), après une amputation ou en cas de perte musculaire), il convient d'interpréter l'eDFG<sub>creat</sub> avec prudence. (Une masse musculaire moindre entraîne une surévaluation du DFG, tandis qu'une masse musculaire accrue entraîne une sous-évaluation du DFG). Conseillez aux patients de ne pas manger de viande dans les 12 heures qui précèdent une prise de sang destinée à déterminer l'eDFG<sub>creat</sub>. Envoyez les échantillons de sang le plus vite possible, afin de vous assurer que l'arrivée et le traitement au labo auront lieu dans les 12 heures qui suivent le prélèvement.

Lorsqu'il est nécessaire de disposer d'une valeur correcte pour le DFG (par exemple pendant le monitoring d'une chimiothérapie ou lors de l'évaluation de la fonction rénale des donneurs rénaux potentiels), il vaut mieux envisager une détermination suivant une méthode de référence (inuline, 51Cr-EDTA, 125I-iothalamate ou iohexol).

### 1.1.1.3. Domus Medica CNI 2012 (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Domus Medica recommande les tests de laboratoire suivants pour détecter une insuffisance rénale : créatinine avec eDFG (calculé selon la formule MDRD ('Modification of Diet in Renal Disease')) (1A).

Pour diagnostiquer une maladie rénale chronique, il faut mesurer l'eDFG au moins trois fois sur une période de 90 jours. (*consensus*)

On estime qu'il y a maladie rénale chronique si l'eDFG est <60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> pendant au moins 90 jours. Envisagez une possible insuffisance rénale aigüe en cas de forte diminution soudaine de la fonction rénale.

#### 1.1.1.4. Sommaire des guides de pratique sur l'évaluation de la fonction rénale

Toutes les guides de pratiques recommandent d'utiliser l'eDFG comme premier test, basé sur la créatinine sérique. (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG, KDOQI DM and CKD 2007, NICE CKD 2014)

Si une valeur exacte du DFG est nécessaire, certains guides de pratique préconisent une mesure basée sur un marqueur de filtration exogène. (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014)

#### 1.1.2. Avis de l'expert (Delanaye 2014)

##### 1.1.2.1. Estimer le DFG par les équations basées sur la créatinine : oui, mais laquelle ?

Il apparaît clairement des différentes recommandations et de la revue de la littérature que des formules ou des équations basées sur la créatinine doivent être utilisées pour l'estimation du DFG en première intention. Une question fondamentale, particulièrement pour l'adaptation posologique des médicaments, est celle du choix de cette formule. Cette problématique n'est pas abordée dans la revue de la littérature. Sur base de la littérature et de l'usage clinique, trois formules se détachent clairement des formules qui ont été proposées depuis les années cinquante : la formule de Cockcroft, la formule MDRD et la formule CKD-EPI ('Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration'). Ces formules sont rappelées dans le Tableau 8. La formule de Cockcroft a été proposée en 1976 pour estimer la clairance de créatinine sur les urines de 24 heures. La clairance des urines de 24 heures n'est cependant plus recommandée pour estimer le DFG. Toutes les recommandations sont d'accord sur ce point. En effet, la clairance urinaire de 24 heures est très imprécise, d'une part à cause des erreurs nombreuses dans la récolte des urines, et d'autre part, à cause des variations intraindividuelles énormes de l'excrétion urinaire de créatinine (Toto 1997). La formule de Cockcroft a été développée à partir d'un échantillon relativement limité et avec des méthodes statistiques qui paraissent aujourd'hui insuffisantes. Cette équation, qui intègre le poids, a cependant rencontré un grand succès qui s'explique, du moins en partie, par sa grande simplicité d'utilisation (Cockcroft 1976). Les formules de MDRD et de CKD-EPI, plus récentes (publiées respectivement en 1999 et en 2009) (Levey 1999, Levey 2009), ont l'avantage d'avoir été développées puis validées sur des milliers de patients et de ne pas intégrer le poids, ce qui permet au laboratoire de rendre un résultat de DFG estimé automatiquement. Enfin, ces formules, contrairement à Cockcroft, estiment un DFG réellement mesuré.

Pour ce qui est de l'estimation du DFG par la formule de Cockcroft, les données de la littérature sont claires et concordantes pour affirmer que les formules MDRD, et probablement CKD-EPI, sont meilleures que cette ancienne équation (Froissart 2005, Levey 1999). La situation dans le cadre spécifique de l'adaptation posologique est cependant bien moins évidente (Matzke 2011). En effet, il faut bien constater le poids historique indéniable de l'équation de Cockcroft. L'immense majorité des publications sur l'adaptation posologique des médicaments ont, de fait, utilisé la formule de Cockcroft. Jusqu'en 2008, la formule de Cockcroft était d'ailleurs encore la seule à être recommandée par la FDA (FDA 2010) pour les études sur l'adaptation posologique des médicaments (Matzke 2011). La FDA accepte maintenant l'utilisation de la formule MDRD dans ce type d'étude (EMA 2014). Cependant, ces dernières années, force est de constater que c'est encore et toujours l'équation de Cockcroft qui est la plus utilisée dans ces études pharmacologiques (Dowling 2010). Il existe donc une différence très nette entre les pratiques des néphrologues et celles des pharmacologues, et cette différence persiste aujourd'hui. De nombreuses études ont montré des résultats très différents pour les doses qui seraient administrées selon l'utilisation de la formule de Cockcroft ou de la formule MDRD/CKD-EPI. Toutes ces études sont cependant, pour la plupart, des simulations (Cathomas 2014, Dufour 2012, Gill 2007, Hellden 2013, Hijazi 2014, Park 2012, Stevens 2009). Les études sur la prédiction de la clairance de médicaments par les différentes équations sont rares et les résultats contra-

dictoires (Bookstaver 2008, Chin 2013). A ce jour, il n’y a aucune étude prospective comparant les doses, les effets indésirables, les éventuels échecs thérapeutiques selon que l’une ou l’autre formule est utilisée. Les choses sont encore compliquées par l’utilisation de « variantes » de l’équation de Cockcroft (avec le poids idéal calculé, le poids maigre etc.), par la problématique de la mesure de créatinine (mesure actuellement standardisée mais qui ne l’était pas à l’époque de la formule de Cockcroft, ce qui, théoriquement, induit un biais), et par l’utilisation différente de l’indexation, ou non, par le ‘body surface area’ (BSA) selon les études. Les pharmacologues justifient l’utilisation de Cockcroft par différents arguments. D’une part, c’est la formule qui a été utilisée dans les études d’adaptation posologique. D’autre part, le poids est présent dans la formule de Cockcroft. Ceci peut être un avantage au niveau pharmacocinétique car le poids est une estimation, certes vague, du volume de distribution du médicament qui intervient nécessairement dans l’adaptation posologique. Ceci pourrait expliquer que la formule de Cockcroft donne de meilleurs résultats dans certaines études et soit encore préférée par certains auteurs (Dufour 2012).

**Tableau 8 : Les principales équations basées sur la créatinine (SCr)**

<p><u>Formule MDRD (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>)</u></p> <p>DFG (mL/minute/1,73m<sup>2</sup>) = 175 x SCr (mg/dL)<sup>-1,154</sup> x Age<sup>-0,203</sup> x 0,742 (pour les femmes)</p> <p><u>Formule CKD-EPI (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>)</u></p> <p>Femmes</p> <p>Créatinine sérique ≤ 0,7 mg/dL</p> <p>DFG (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) = 144 x (SCr/0,7)<sup>-0,329</sup> x 0,993<sup>age</sup></p> <p>Créatinine sérique &gt; 0,7 mg/dL</p> <p>DFG (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) = 144 x (SCr/0,7)<sup>-1,209</sup> x 0,993<sup>age</sup></p> <p>Hommes</p> <p>Créatinine sérique ≤ 0,9 mg/dL</p> <p>DFG (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) = 141 x (SCr/0,9)<sup>-0,411</sup> x 0,993<sup>age</sup></p> <p>Créatinine sérique &gt; 0,9 mg/dL</p> <p>DFG (mL/minute/1,73m<sup>2</sup>) = 141 x (SCr/0,9)<sup>-1,209</sup> x 0,993<sup>age</sup></p> <p><u>Formule de Cockcroft-Gault</u></p> <p>Clairance de créatinine (mL/minute) = [(140-âge)/(72×SCr)]×poids×(0,85 pour les femmes)</p>
--

### 1.1.2.2. Le rôle de la cystatine C dans la définition du DFG

Dans ce contexte, l’expert ne recommande pas, à titre personnel, de mesurer la cystatine C chez tous les sujets avec un DFG estimé par la créatinine entre 45 et 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>. Ceci lui semble à tout le moins prématuré. Enfin, il rappelle que la mesure de la cystatine C n’est actuellement pas remboursée dans le cadre de l’assurance obligatoire soins de santé en Belgique.

### 1.1.2.3. Quand et comment estimer ou mesurer le DFG en pratique ?

Mesurer le DFG avec une méthode dite « de référence » reste le meilleur moyen d’appréhender au mieux la fonction globale du rein, et notamment sa capacité de filtration et d’excrétion. Mesurer le DFG chez un patient donné est souvent présenté comme un processus lourd et coûteux. Il est tout à fait correct d’affirmer que réaliser une mesure de DFG via une mesure de la clairance urinaire de l’inuline reste quelque chose de compliqué (Smith 1951). Il existe cependant des méthodes alternatives, plus simples pratiquement et moins coûteuses, comme la mesure de la clairance plasmaticque

d'iohexol (Soveri 2014). Une telle mesure ne peut pas s'envisager chez tous les patients et dans tous les hôpitaux. Elle doit probablement être réservée à des cas bien précis et aux centres hospitaliers les plus importants. Notons qu'il reste des indications relativement claires de mesure du DFG, comme le bilan néphrologique d'un sujet voulant faire un don de rein. Plusieurs auteurs, y compris les plus grands défenseurs des équations d'estimation, recommandent la mesure du DFG dans ces situations particulières où un DFG précis doit être connu (Stevens 2009, Soveri 2014, Delanaye 2013). C'est le cas, autre exemple, dans le contexte d'une chimiothérapie néphrotoxique, qui plus est si la fenêtre thérapeutique est étroite. Ainsi, avant une chimiothérapie à base de dérivés du platine, certains auteurs recommandent une mesure du DFG afin d'adapter au mieux la dose à administrer (formule de Calvert) (Cathomas 2014, Calvert 1989).

L'expert pense que la mesure du DFG par une méthode de référence peut constituer une alternative intéressante pour des patients spécifiques, chez qui l'on suspecte que la créatinine ne soit pas un bon reflet du DFG, et dans des situations particulières où une mesure précise du DFG est nécessaire. Pour ce qui est de la pharmacologie générale, la situation idéale pour la posologie des médicaments serait la suivante : chaque société pharmaceutique étudie les doses d'un traitement en fonction du stade de l'IRC en mesurant le DFG avec une méthode de référence. Notons que c'est ce qui est d'ailleurs recommandé explicitement par l'EMA (EMA 2014). Ensuite, le clinicien pourrait choisir la formule d'estimation du DFG qui permettra la meilleure estimation de ce DFG. Dans certaines situations exceptionnelles, on pourrait aller jusqu'à mesurer le DFG. Cette situation idéale n'est malheureusement pas la réalité. Dans les études pharmacologiques, les adaptations posologiques sont proposées à partir d'un estimateur qui a été et est encore très souvent le Cockcroft, avec toutes ses limites. Le choix de l'estimateur du DFG dans le contexte de l'adaptation posologique reste, en pratique, bien complexe à appréhender.

### 1.1.3. Conclusion du jury

1. Pour évaluer la fonction rénale dans l'optique de déterminer une dose thérapeutique, il faut mesurer la créatinine sérique par une technique de référence et appliquer une formule. (GRADE A, forte recommandation)

**Tableau 8 :** Les principales formules basées sur la créatinine (SCr)

<u>Formule MDRD (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>)</u>
DFG (mL/minute/1,73m <sup>2</sup> ) = 175 x SCr (mg/dL) <sup>-1,154</sup> x Age <sup>-0,203</sup> x 0,742 (pour les femmes)
<u>Formule CKD-EPI (mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>)</u>
Femmes
Créatinine sérique ≤ 0,7 mg/dL
DFG (mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> ) = 144 x (SCr/0,7) <sup>-0,329</sup> x 0,993 <sup>age</sup>
Créatinine sérique > 0,7 mg/dL
DFG (mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> ) = 144 x (SCr/0,7) <sup>-1,209</sup> x 0,993 <sup>age</sup>
Hommes
Créatinine sérique ≤ 0,9 mg/dL
DFG (mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> ) = 141 x (SCr/0,9) <sup>-0,411</sup> x 0,993 <sup>age</sup>
Créatinine sérique > 0,9 mg/dL
DFG (mL/minute/1,73m <sup>2</sup> ) = 141 x (SCr/0,9) <sup>-1,209</sup> x 0,993 <sup>age</sup>
<u>Formule de Cockcroft-Gault</u>
Clairance de créatinine (mL/minute) = [(140-âge)/(72×SCr)]×poids×(0,85 pour les femmes)

2. La formule proposée dépend de la notice médicale (Avis d'expert, faible recommandation).
  - a. Si la notice propose une adaptation de la dose selon la clairance de la créatinine (en mL/minute), on peut opter pour la formule de Cockcroft-Gault.
  - b. Si la notice propose une adaptation de la dose selon le DFG (en mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) ou selon la classification IRC (de 1 à 5), on peut alors calculer l'évaluation du DFG (eDFG) via la formule MDRD ou la formule CKD-EPI. En ce qui concerne la classification IRC, on utilise la classification IRC proposée par KDIGO CKD.

**Tableau 6 :** les catégories de DFG en cas d'IRC telles que définies par KDIGO (tirées du guide de pratique KDIGO en cas d'IRC) (KDIGO CKD 2012)

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

\*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

3. Un échantillon d'urine pour la recherche microscopique ou pour déterminer l'albuminurie ou la protéinurie est rarement nécessaire pour des questions pharmacothérapeutiques. (Avis d'expert, faible recommandation)
4. Un prélèvement d'urine de 24 heures avec mesure de la clairance de la créatinine est rarement nécessaire pour des questions pharmacothérapeutiques. (Avis d'expert, faible recommandation)
5. L'évaluation de la fonction rénale par mesure de la cystatine C sérique et par application d'une formule DFG basée sur la cystatine C n'est pas nécessaire en première ligne et n'est pas remboursée dans le cadre de l'assurance obligatoire soins de santé en Belgique. (Avis d'expert, forte recommandation)
6. Lorsqu'il est nécessaire de disposer d'une valeur très précise pour le DFG (par exemple pendant le monitoring d'une chimiothérapie ou lors de l'évaluation de la fonction rénale des donneurs rénaux potentiels), il vaut mieux envisager une détermination de référence standard du DFG (inuline, 51Cr-EDTA, 125I-iothalamate ou iohexol). (GRADE B, faible recommandation)

## 1.2. Existe-t-il des circonstances et/ou des caractéristiques particulières pour un patient (âge par exemple) justifiant une autre méthode d'évaluation, plus fiable ?

### 1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 1.2.1.1. KDIGO CKD 2012 (KDIGO CKD 2012)

KDIGO recommande que les cliniciens (1B) :

- comprennent les circonstances cliniques dans lesquelles une eDFG<sub>creat</sub> est moins précis. Quelques exemples : insuffisance rénale aigüe, autre ethnicité que la population blanche et noire des USA ou d'Europe, masses musculaires ou dimensions corporelles extrêmes, régime ou condition alimentaire (régime riche en protéines, suppléments en créatine), maladies impliquant une perte musculaire, ingestion de viande cuite, médication (triméthoprime, cimétidine, fénofibrate, antibiotiques), dialyse,

perte importante de liquide extracellulaire, interférence avec les dosages de la créatinine (exemple : bilirubine, quelques médicaments, glucose, cétones...).

### 1.2.1.2. NICE CKD 2014 (NICE CKD 2014)

Appliquez un facteur correcteur chez les patients d'origine afro-caribéenne ou africaine (multiplier l'eDFG par 1,159).

Les laboratoires cliniques devraient rapporter le DFG comme un nombre entier si le résultat atteint 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou moins ou s'il est plus grand que 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>. Lorsque le DFG est plus grand que 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, il faut utiliser une augmentation de la créatinine sérique de plus de 20% afin de supposer une réduction significative de la fonction rénale.

Il convient d'interpréter les valeurs eDFG de 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou plus avec prudence, en gardant à l'esprit que les estimations du DFG sont moins précises lorsque celui-ci augmente. Confirmez un résultat eDFG plus faible que 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> par un nouveau test dans les deux semaines chez une personne sans mesure préalable. Tolérez une variabilité biologique et analytique de la créatinine sérique ( $\pm$  5%).

Chez les individus dotés d'une masse musculaire extrême (ex. les bodybuilders, après une amputation ou en cas de perte musculaire), interprétez l'eDFG<sub>creat</sub> avec prudence. (Une masse musculaire moindre entraîne une surévaluation du DFG, tandis qu'une masse musculaire accrue entraîne une sous-évaluation du DFG).

### 1.2.1.3 KDIGO AKI guidelines 2012 (KDIGO AKI 2012)

L'insuffisance rénale aigüe (IRA ou AKI, Acute Kidney Injury) est établie lors d'une des constatations suivantes (*sans grade*):

- Augmentation de la créatinine sérique d'une valeur supérieure ou égale à 0,3 mg/dL (= 26,5  $\mu$ mol/L) dans les 48 heures ; ou
- Augmentation de la créatinine sérique dépassant 1,5 fois la valeur basale de référence, dont on sait ou on suppose qu'elle a été déterminée au cours des 7 jours qui ont précédé ; ou
- Volume urinaire inférieur à 0,5 mL/kg/heure pendant 6 heures.

## 1.2.2. Avis des experts (Delanaye 2014, Boland 2014)

### 1.2.2.1. Delanaye

#### 1.2.2.1.1. L'indexation par la surface corporelle

Le DFG est classiquement rendu pour une valeur indexée par la surface corporelle (BSA pour « body surface area »). Cette indexation est sensée permettre la comparaison du DFG entre personnes de corpulence différentes. Les bases physiologiques de cette indexation restent cependant faibles et discutables (Delanaye 2009). Plus important, et cela n'est pas retrouvé dans les documents de la recherche de littérature, les KDIGO recommandent, même si le niveau de preuve est assez bas, d'utiliser les valeurs de DFG non-indexées quand on considère la problématique de l'adaptation posologique (Matzke 2011). Ceci est repris par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) (EMA 2014, FDA 2010). Cela implique, pour le DFG mesuré et la formule de Cockcroft, de ne pas indexer les résultats par la BSA. Les autres formules de type MDRD ou CKD-EPI donnent un résultat où l'indexation par la BSA est intégrée (Levey 1999, Levey 2009). Cela implique donc que, pour ce qui est de l'adaptation posologique, on « désindexe » les résultats obtenus par la valeur de BSA (KDIGO CKD 2012, Matzke 2011). Ceci appelle quelques commentaires. Premièrement, il paraît justifié de ne pas indexer un résultat de DFG mesuré ou estimé pour l'adaptation posolo-

gique. En effet, on adapte la dose d'un médicament au niveau réel de DFG, pas au niveau du DFG que le patient aurait si sa BSA était de 1,73 m<sup>2</sup> (Delanaye 2011). La désindexation des résultats de MDRD et de CKD-EPI est un peu plus discutable d'un point de vue théorique et mathématique (Delanaye 2011) mais le fait est qu'elle diminue sans doute la différence que l'on peut observer entre les différentes formules d'estimation (Cockcroft et CKD-EPI, par exemple). Enfin, il faut se souvenir que cette problématique de l'indexation du DFG ne va avoir des répercussions réellement importantes et « impactantes » que chez les patients avec un BSA très différent de la normalité, à savoir les sujets obèses ou, à l'inverse, les sujets très maigres (Delanaye 2009, Delanaye 2011). Ces sujets ne sont cependant pas une exception, loin s'en faut.

#### 1.2.2.1.2. Quelle formule eDFG ?

En termes d'estimation du DFG, la supériorité de l'équation CKD-EPI sur l'équation MDRD a été quelque peu discutée par certains auteurs (Delanaye 2013). En résumé, on peut dire que CKD-EPI présente une meilleure performance que MDRD dans les valeurs hautes de DFG (aux alentours de 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). MDRD a en effet tendance à sous-estimer le DFG des patients sains (et particulièrement des femmes jeunes) et donc de surestimer la prévalence de l'IRC (Delanaye 2013, Froissart 2005). L'avantage de la formule CKD-EPI au niveau épidémiologique est assez clair, alors qu'au niveau individuel, sa valeur ajoutée est plus modeste. Certains auteurs ont même montré que cette meilleure performance de CKD-EPI dans les niveaux hauts de DFG était obtenue au prix de moins bons résultats chez le sujet avec une IRC (Delanaye 2013, Murata 2011).

Le problème du choix de l'équation se pose évidemment chez les patients qui présenteront des DFG estimés très différents selon que Cockcroft ou CKD-EPI est utilisé. En simulation (situation, il est vrai un peu artificielle), Cockcroft et CKD-EPI sont d'autant plus concordants que l'âge augmente, ce qui ne veut pas dire que leur performance pour estimer le DFG augmente, que du contraire. Le profil type du patient pour lequel Cockcroft sous-estime CKD-EPI est le suivant : une créatinine proche de la normale et un patient mince (pour les sujets de 80 ans) ou très maigres (pour les sujets de 70 ans et moins). Le profil type du patient pour lequel Cockcroft surestime CKD-EPI est le suivant: le patient en surcharge pondérale (quels que soient l'âge et la créatinine) ou le patient « normo-pondéral » à créatinine « normale-basse » (données personnelles). Encore une fois, l'expert insiste sur le fait que ces données concernent les différences entre les deux équations et ne présument pas de la performance d'une ou des deux équations pour estimer réellement le DFG dans une population spécifique.

Rappelons pour terminer que toutes ces formules d'estimation du DFG ne sont valables et (relativement) performantes qu'en situation d'équilibre, c'est-à-dire en dehors d'une atteinte rénale aigüe.

#### 1.2.2.1.3. La problématique du sujet âgé

La problématique de l'estimation du DFG chez le sujet âgé de plus de 70 ans est bien entendu d'une importance capitale vu le pourcentage que représentent ces patients dans la pratique médicale. Il faut remarquer que les sujets âgés de plus de 70 ans représentaient une minorité des patients des cohortes de développement des équations Cockcroft, MDRD et CKD-EPI. Théoriquement, ces équations ne sont donc pas validées pour les sujets de plus de 70 ans. En effet, l'application de ces équations chez le sujet âgé peut se révéler problématique, car la masse musculaire diminue physiologiquement avec l'âge, ce qui modifie théoriquement la relation entre DFG et créatinine. La formule de Cockcroft n'est clairement pas un bon indicateur du DFG dans cette population (Flamant 2012, Schaeffner 2012). Certes, à l'échelle d'une population, le biais moyen (c'est-à-dire l'erreur systématique par rapport au DFG mesuré) de Cockcroft, par rapport à MDRD et CKD-EPI, est relativement bon. Cependant ce biais a tendance à augmenter avec l'âge et, d'autre part, la précision de la formule est insuffisante, ce qui en fait un estimateur discutable au niveau individuel (Flamant 2012, Schaeffner 2012). La performance de MDRD et CKD-EPI a été étudiée en population âgée (Flamant 2012, Kilbride 2013, Koppe 2013, Schaeffner 2012). Pour la population générale (c'est moins le cas en population avec IRC), ces deux formules ont tendance à surestimer le DFG vrai, alors que leur préci-

sion reste meilleure, bien que sub-optimale, par rapport à la formule de Cockcroft. L'expert a déjà évoqué les arguments qui motivent encore les pharmacologues à utiliser la formule de Cockcroft. Dans la population spécifique des sujets âgés, un autre argument est souvent avancé par les gériatres. MDRD et CKD-EPI donnent un résultat plus haut par rapport à Cockcroft, et donc, les gériatres proposent souvent d'adapter les doses de médicament en fonction du Cockcroft sur base d'un principe de précaution (Hellden 2013). Cet argument est certes pragmatique mais peu scientifique. Il est difficile de défendre cet argument pleinement quand on sait qu'il est surtout valable pour les patients âgés maigres (alors que, au contraire, Cockcroft aura tendance à donner un résultat de DFG estimé plus haut que CKD-EPI chez le sujet avec un poids normal ou supérieur à la normale) (Corsonello 2011). De plus, cet argument ne tient pas compte de la performance intrinsèque de la formule à estimer le DFG. Cependant, l'absence de données et d'études comparant les conséquences éventuelles de l'une ou l'autre formule sur la posologie et les effets secondaires éventuellement associés des médicaments néphrotoxiques doit, encore une fois, être soulignée. En 2012, une nouvelle équation basée sur la créatinine, l'équation BIS (Berlin Initiative Study), a été proposée (Schaeffner 2012). Le biais de cette nouvelle équation développée uniquement en population générale de plus de 70 ans est excellent et la précision remarquable (Schaeffner 2012). Les études de validation externe sont cependant encore trop peu nombreuses que pour recommander de manière définitive cette équation chez le sujet âgé (Alshaer 2014, Koppe 2013, Vidal-Petiot 2014). Les premières données montrent une excellente performance en population générale (Alshaer 2014, Koppe 2013) mais la formule BIS pourrait surestimer le DFG en IRC, tout en gardant une meilleure précision (Vidal-Petiot 2014). Cette équation est trop récente que pour pouvoir évaluer son impact éventuel sur la posologie des médicaments mais il est clair qu'il y a un intérêt à l'étudier à l'avenir.

### 1.2.2.2. Boland

Ces seuils de DFG doivent être appréciés avec prudence, du moins chez des patients à profil gériatrique, puisqu'une étude française (O'Mahony 2014) a montré des biais, qui étaient négatifs mineurs pour la formule Cockcroft-Gault (- 3,5 mL/min) mais positifs majeurs pour la formule MDRD-4 (+ 20 mL/min) dans l'estimation du DFG, par rapport au gold standard clinique (mesure du DFG sur collectes complète des urines de 24 h par sondage urinaire) chez 121 patients âgés hospitalisés en gériatrie (86 ± 6 ans ; 58 ± 12 kg, 54% de femmes) : voir Tableau 9.

**Tableau 9 :** Valeurs de la clairance de la créatinine mesurée, Cockcroft-Gault et MDRD

Statistical Parameters	Measured CrCl	CG-CrCl	MDRD-CrCl
<b>Median, Median (Interquartile Range)</b>			
mL/min	43.8 (33.6–61.1)	40.9 (31.0–52.6)*	61.3 (49.4–77.0) <sup>†</sup>
mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	49.0 (35.0–62.1)	44.7 (34.2–58.3)*	67.9 (57.0–87.0) <sup>†</sup>
<b>Bias, mean ± standard deviation</b>			
mL/min	—	- 3.5 ± 22.5	20.1 ± 28.2 <sup>‡</sup>
mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	—	- 3.7 ± 23.9	22.3 ± 30.5 <sup>‡</sup>
<b>Accuracy, %</b>			
30%	—	66.1	35.5 <sup>‡</sup>
50%	—	83.5	56.2 <sup>‡</sup>

\* P = .04 versus measured CrCl.

<sup>†</sup> P < .001 versus measured CrCl.

<sup>‡</sup> P < .001 versus CG-CrCl.

Table issue de l'article « Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification Diet in Renal Disease formula » (Péquignot 2009).

La probabilité (prévalence) d'une insuffisance rénale (DGF < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) augmente de 10 à 20% entre 70 et 80 ans (Elinder 2014), et plus encore après 80 ans (Van Pottelbergh 2013), de 20 à

45% dans la population tout venant, et jusqu'à 50% dans le groupe des octogénaires à profil gériatrique. Chez ces derniers, il convient de retrancher 10 à 20 mL/minute de l'estimation fournie par les laboratoires qui utilisent la formule MDRD-4, puisque cette dernière - qui ne considère pas le poids - surestime le DFG de 20 mL/minute en moyenne dans cette population (Péquignot 2009).

### 1.2.3. Conclusion du jury

1. Les formules précitées sont incorrectes en cas d'insuffisance rénale aigüe. Dans ce cas, on propose la définition de l'IRA du groupe KDIGO, ne se basant pas sur des formules (SANS GRADE, forte recommandation), et de tolérer une variabilité biologique et analytique de la créatinine sérique ( $\pm 5\%$ ) (guide de pratique NICE).
2. Les formules précitées sont moins correctes lorsque la fonction rénale est plus élevée que 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> (guide de pratique NICE, faible recommandation).
3. La formule CKD-EPI la plus récente possède une meilleure performance que la formule MDRD lorsque le DFG est plus élevé que 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> (avis d'expert, faible recommandation).
4. Les formules précitées sont utilisées chez les personnes âgées (> 70 ans), mais ne sont pas validées pour cette population. Calculez Cockcroft-Gault et l'eDFG et utilisez la fonction rénale la plus sûre (avis d'expert, faible recommandation).
5. Les formules précitées sont moins correctes dans les cas de situation corporelle extrême, comme l'obésité et l'anorexie. La formule de Cockcroft-Gault n'est pas normalisée, tandis que les formules eDFG sont standardisées par rapport à la surface corporelle (par 1,73 m<sup>2</sup>). En cas de poids élevé, la formule de Cockcroft-Gault sera donc plus élevée et en cas de faible poids, elle affichera un résultat plus faible que les formules eDFG.
6. Les formules précitées se basent sur la créatinine sérique (un produit de dégradation de la créatine présente dans les muscles). Elles s'avèrent donc moins exactes dans les cas extrêmes de masse musculaire comme la sarcopénie, après une amputation ou chez les bodybuilders. Une masse musculaire réduite entraînera une surévaluation de la fonction rénale (et une sous-évaluation en cas de masse musculaire accrue).
7. Les formules précitées se basent sur la créatinine sérique et sont donc moins correctes lorsque le patient prend des compléments de créatine, après avoir mangé de la viande cuite (dans les 12 heures précédents la prise de sang) et en cas d'interférence médicamenteuse de la sécrétion tubulaire de créatinine (triméthoprime, cimétidine, fénofibrate, certains antibiotiques).
8. Les formules pour l'évaluation du DFG nécessitent un facteur correctif chez les patients d'origine afro-caribéenne ou africaine (multipliez l'eDFG obtenu par un facteur de 1,159) (GRADE A, forte recommandation).

## 2. Médicaments et fonction rénale

2.1. Quelles sont les notions pharmacologiques générales (pharmacocinétique, pharmacodynamique) indispensables en médecine de première ligne pour la bonne gestion d'une prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale connue ?

### 2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

La revue de la littérature ne dit rien sur le sujet.

### 2.1.2. Avis des experts (Delanaye 2014, Boland 2014)

A ce sujet le jury retient des exposés des experts les éléments suivants :

#### 2.1.2.1. Delanaye

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut théoriquement interférer avec le métabolisme des médicaments à tout niveau du processus, à savoir lors de son absorption, lors de sa distribution dans l'organisme et, enfin et surtout, lors de son élimination.

L'effet de l'IRC sera bien entendu le plus important sur la dernière phase de la pharmacocinétique, à savoir sur l'élimination rénale.

#### 2.1.2.2. Boland

Une liste de médicaments à balance bénéfice/risque défavorable a été réactualisée dans la version publiée de l'outil STOPP/START en octobre 2014 (O'Mahony 2014). De façon intéressante, par rapport à la version 1 (2008), est apparue une nouvelle section intitulée « Fonction rénale et prescriptions » (section E).

Comment réagir en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG 30 à 59 mL/minute) ou sévère (DFG < 30 mL/minute) ?

- Envisager l'arrêt ou la diminution de la posologie pour les médicaments potentiellement dangereux en présence d'un certain seuil du DFG<sub>CG</sub> (selon Cockcroft & Gault), tels que listés par l'outil STOPP version 2, publié en octobre 2014 : (O'Mahony 2014)
  - DFG < 50 mL/minute : les AINS en usage prolongé
  - DFG < 30 mL/minute : la digoxine
  - les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) : dabigatran, apixaban, rivaroxaban
  - la metformine
  - DFG < 10 mL/minute : la colchicine
  
- Diminuer la posologie des 10 substances listées par le « Formul R/info » de février 2009 (paru avant l'arrivée des NACO), sélectionnés dans le « Formulaire MRS » de Farmaka (Groupe de travail Formulaire MRS 2009) : digoxine, spironolactone, metformine, allopurinol, ibuprofène, alendronate, ranitidine, ciprofloxacine, cotrimoxazole, et l'usage chronique de nitrofurantoïne.

## 2.1.3. Conclusion du jury

Même si la pharmacocinétique de tous les médicaments peut théoriquement être influencée par une maladie rénale chronique, une attention particulière est à apporter aux médicaments dont l'élimination est principalement rénale, à plus forte raison ceux dont la marge thérapeutique est étroite et/ou qui sont néphrotoxiques (par exemple : la digoxine, la spironolactone, la metformine, l'allopurinol, les AINS, les NACO, l'alendronate, la ranitidine, la ciprofloxacine, le cotrimoxazole, et la nitrofurantoïne en usage chronique).

Pour la bonne gestion des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale connue, les prescripteurs de première ligne ont probablement besoin, à côté de « notions de pharmacologies générales », d'outils pratiques et clairs d'aide à la prescription. L'adaptation de certaines thérapeutiques (diminution des doses ou retrait de la molécule) est recommandée en fonction de la fonction rénale du patient. Les seuils d'action sont propres à chaque molécule et les recommandations dans ce domaine se basent principalement sur des avis d'experts ou des études de faible niveau de preuve. Le jury recommande de se fier dans ce domaine à des sources reconnues comme par exemples le RCP du produit, les guides de pratique SSMG/Domus Medica (octobre 2012) ou l'outil STOPP/START. (SANS GRADE (avis d'expert))

## 2.2. Quelles sont les notions pharmacologiques générales (pharmacocinétique, pharmacodynamique) indispensables en médecine de première ligne pour la bonne gestion d'une prescription médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale survenant dans le cadre d'une situation-piège – hors médicaments identifiés comme néphrotoxiques (point 3.5.) ?

### 2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

La revue de la littérature ne dit rien sur le sujet.

### 2.2.2. Avis des experts (Boland 2014, Delanaye 2014, Steurbaut 2014)

#### 2.2.2.1. Boland

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) correspond dans ce texte à la diminution soudaine du débit de filtration glomérulaire (DFG, exprimé en mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) atteignant le stade 3 (30 à 59 mL/minute) ou le stade 4 ou 5 (< 30 mL/minute) (KDIGO CKD 2012).

Les situations-pièges en pratique médicale courante qui induisent une IRA associent fréquemment des facteurs prédisposants et des facteurs déclenchants.

- Les principaux facteurs prédisposants à une IRA, d'une part, sont
  - les altérations de la fonction rénale, mais aussi cardiaque, pulmonaire, hépatique,
  - le diabète sucré avec syndrome pluri-métabolique,
  - les cancers,

- l'anémie,
  - l'hypovolémie,
  - l'âge avancé; ce dernier facteur de risque est bien souvent associé à plusieurs autres.
- Les principaux éléments déclenchants à une IRA, d'autre part, sont
- les infections sévères,
  - les traumatismes (dont les chutes avec fracture),
  - les interventions chirurgicales importantes,
  - les états de choc cardio-circulatoires,
  - les produits néphrotoxiques (tels que les produits de contraste iodés),
  - les aminoglycosides,
  - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### Conseils pour éviter les situations pièges

- Estimer la fonction rénale (DFG) chez tout patient recevant une polymédication ( $\geq 5$  médicaments/jour), a fortiori s'il s'agit d'un patient âgé.
- Etre vigilant lors de la survenue d'un événement piège qui peut précipiter un IRA, tel que
- une perte liquidienne,
  - une infection importante,
  - un traumatisme,
  - une période de canicule,
  - une décompensation cardiaque, ...
- surtout en cas de polyopathie et d'âge avancé.
- Prévenir les incidents en avertissant - en cas d'utilisation « appropriée » de médicaments à risque (par exemple : metformine, IECA, spironolactone, digoxine, lithium,...) - les patients et leur entourage (dont les Maison de Repos / Maison de Repos et de Soins) que lors de la survenue d'un des évènements ci-dessus, s'imposent
- 1) la diminution, voire l'arrêt immédiat, de ces médicaments potentiellement toxiques
  - 2) ainsi qu'un contrôle biologique urgent et un suivi rapproché du DFG (Recommandation KDIGO 2012). » (KDIGO CKD 2012)

Il faut également souligner la **complexité du système des soins**, un même patient recevant des prescriptions médicamenteuses de plusieurs médecins différents, pas toujours suffisamment concertées, avec l'apparition d'erreurs de prescription médicamenteuse, par excès ou par défaut, survenant régulièrement lors des passages d'un lieu à un autre du système de soins (domicile, consultation médicale spécialisée, salle d'urgence, hospitalisation, revalidation, ...).

#### 2.2.2.2. Delanaye

En pratique clinique, vu la complexité des interactions possibles et les variations interindividuelles qui peuvent être observées, on conseillera le monitoring sanguin des thérapeutiques les plus délicates à utiliser en IRC, du moins quand un tel monitoring est disponible (antiépileptiques, aminoglycosides, vancomycine, digoxine, ganciclovir, immunosuppresseurs).

#### 2.2.2.3. Steurbaut

Sur base de la littérature et des expériences pratiques au niveau national et international, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

- 1) Encourager une étroite collaboration entre les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine, de même qu'entre les pharmaciens cliniques et les pharmaciens d'officine en ce qui

concerne la gestion des médicaments néphrotoxiques et des patients souffrant d'insuffisance rénale. Cette collaboration peut être établie dans le cadre d'une concertation médico-pharmaceutique (CMP) et/ou de projets transmuraux.

- 2) Pour un suivi performant des patients atteints d'insuffisance rénale, il est souhaité et nécessaire de pratiquer un échange de données concernant les diagnostics, les valeurs de la fonction rénale et l'usage de médicaments pour ces patients entre les médecins généralistes, hôpitaux et pharmaciens d'officine. Les applications eHealth peuvent jouer un rôle facilitateur dans ce processus.
- 3) Comme aux Pays-Bas, il est important de disposer d'une banque de données nationale à propos des médicaments exigeant une attention spécifique en cas de baisse de la fonction rénale, et contenant des conseils quant à l'ajustement de la dose.
- 4) Grâce à l'échange des informations ci-dessus, que l'on associera à des banques de données de médicaments exhaustives (association de contexte), les pharmaciens d'officine pourront ainsi assurer un suivi performant des patients souffrant d'insuffisance rénale. Par ailleurs, ils pourront aussi apporter une contribution importante en évitant les 'Problèmes liés aux médicaments' (PLM) au sein de cette population.
- 5) Dans cette configuration, il est nécessaire de mener une recherche pour évaluer les pratiques ci-dessus et pour vérifier si celles-ci sont efficaces.

La littérature cite également l'utilité des outils informatiques et des systèmes de soutien à la décision clinique pour les pharmaciens en ce qui concerne la délivrance sûre des médicaments (le bon médicament et la bonne dose) chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'importance de ces dispositifs ne doit pas être sous-estimée parce qu'ils diminuent le pourcentage d'erreurs médicales dans une mesure constante et importante dans une étude américaine à grande échelle menée sur 32.917 patients (Bhardwaja 2011).

### 2.2.3. Conclusion du jury

Le jury recommande aux prestataires de première ligne d'identifier au mieux les « situations pièges », c.-à-d. à risque d'insuffisance rénale aiguë, lors de l'occurrence d'un élément déclenchant chez un patient avec facteur(s) prédisposant(s) (voir Tableau 10).

**Tableau 10** : Causes de l'IRA (traduction du tableau 6 de KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

#### Causes de l'IRA : expositions et prédispositions pour l'IRA non spécifique

Expositions	Prédispositions
Septicémie	Déshydratation ou hypovolémie
Pathologie critique	Âge avancé
Choc circulatoire	Sexe féminin
Brûlures	Population de race noire
Traumatismes	IRC (Insuffisance rénale chronique)
Chirurgie cardiaque (surtout avec CEC)	Maladies chroniques (cardiaques, pulmonaires, hépatiques)
Intervention chirurgicale majeure (non cardiaque)	Diabète sucré
Médicaments néphrotoxiques	Cancer
Agents de contraste radio	Anémie
Plantes vénééuses et animaux venimeux	

CEC : circulation extracorporelle

Chez les patients avec facteur(s) prédisposant(s), la fonction rénale de base devrait être surveillée au moins annuellement.

En cas d'occurrence d'un élément déclenchant chez ces patients, un « principe de précaution » devrait être appliqué avec adaptation de la thérapeutique (diminution des doses ou retrait de certaines molécules, par exemple la digoxine, la spironolactone, la metformine, l'allopurinol, les AINS, les NA-CO, l'alendronate, la ranitidine, la ciprofloxacine, le cotrimoxazole, et la nitrofurantoïne en usage

chronique) et réévaluation rapide de la fonction rénale, en se rappelant que l'évaluation de la fonction rénale par les formules communément utilisées est peu fiable en cas de maladie rénale aiguë. Cela suppose donc une prudence accrue en cas d'insuffisance rénale aiguë et un monitoring sanguin des médicaments potentiellement dangereux et à élimination rénale.

En termes de perspective d'amélioration possible dans le domaine, le jury souligne l'intérêt de :

- Favoriser le développement d'outils informatiques d'aide à la décision clinique, notamment sous forme d'alerte en cas de prescription potentiellement inappropriée.
- Favoriser, dans le respect de la vie privée du patient et du secret professionnel, le partage d'informations utiles entre la première et deuxième ligne de soins et entre les différents prestataires au sein de la première ligne (notamment médecins généralistes, infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes et pharmaciens, en respectant les différents cadres médico-légaux (par exemple par le développement d'une plateforme informatique eHealth).
- Favoriser la création d'espace de concertation entre pharmaciens et médecins (voir question 4).

(SANS GRADE (avis d'expert))

### 3. Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

#### 3.1. Les antidiabétiques oraux

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement d'un diabète de type 2 en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO2 de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

##### 3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

###### 3.1.1.1. Que disent les guides de pratique: contrôle glycémique ?

Le Tableau 11 présente les principales recommandations en matière de contrôle glycémique chez les patients atteints d'une IRC, ainsi que leurs degrés de recommandation. (KDIGO CKD 2012, KDOQI DM and CKD 2007, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

**Tableau 11:** Résumé des recommandations sur le contrôle glycémique

Contrôle glycémique en IRC		KDIGO CKD	KDOQI DM and CKD	Domus Medica CNI
AGREE score du secteur Rigueur de développement		75%	66%	60%
Cible HbA <sub>1c</sub>	~7,0 % (53mmol/mol) chez la plupart des patients	1A	-	1A
	Pas <7,0% chez les patients présentant un risque d'hypoglycémie	1B	-	1B
	> 7,0% si comorbidités ou espérance de vie limitée et risque d'hypoglycémie	2C	-	2C
Metformine	Arrêter si DFG<60 mL/minute	-	-	controversé
	Poursuivre si DFG ≥ 45 mL/minute	1C	-	controversé
	Revoir si DFG 30-44 mL/minute	1C	-	controversé
	Ajuster la dose si DFG 30-50 mL/minute	-	txt	-
	Arrêter si DFG <30 mL/minute	1C	txt	controversé

*Txt= aucune recommandation hormis dans le texte ou dans le tableau, sans grade ; 1, 2 sur une échelle de 1 à 2 ; A = Haute qualité ; B = Qualité modérée ; C = Faible qualité de preuves ; sur une échelle de A à D ; controversé = pas de recommandation parce que toujours controversé*

La plupart des guides de pratique recommandent des taux cibles d' HbA<sub>1c</sub> de l'ordre de 7,0 % chez les patients présentant une IRC. (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Les valeurs seuils de DFG à partir desquels la metformine doit être arrêtée chez les patients ayant une IRC varient selon les guides de pratique.

Concernant les autres médicaments antidiabétiques, aucune recommandation n'est formulée dans les guides de pratique - seules des remarques sont émises. Ces remarques correspondent en grande partie aux informations issues des manuels. En outre, étant donné qu'aucun degré de recommandation ou niveau de preuve n'est mentionné, ces remarques n'ont pas été reprises dans ce rapport abrégé. Pour plus d'information, veuillez vous référer à la version exhaustive de ce rapport.

### 3.1.1.2. Manuels: contrôle glycémique? (Health Base 2014, Ashley 2009)

#### 3.1.1.2.1. Metformine

**Posologie** : une réduction importante de la dose est recommandée, selon l'état de la fonction rénale.

**Effets indésirables** : l'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave, susceptible de survenir à la suite d'une accumulation de metformine. Les cas signalés concernaient principalement des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. Le patient doit être invité à consulter son médecin en cas de maladies intercurrentes associées à un risque de déshydratation, afin de discuter d'un arrêt temporaire de la metformine.

**Surveillance** : la metformine étant excrétée par voie rénale, les valeurs de l'eDFG doivent être déterminées avant d'instaurer le traitement, puis à intervalles réguliers : au moins une fois par an chez les patients dont la fonction rénale est normale, et au moins 2 à 4 fois par an chez les patients dont l'eDFG est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés. Une prudence particulière est de mise chez les patients âgés dans des situations où la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de l'instauration d'un traitement par antihypertenseurs, diurétiques ou AINS.

**Contre-indications** : la metformine est contre-indiquée en cas de DFG < 10 mL/minute.

#### 3.1.1.2.2. Incrétinomimétiques

**Posologie** : augmenter la dose d'exénatide avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

**Effets indésirables** : augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés ; peut provoquer une insuffisance rénale, y compris une protéinurie.

**Contre-indications** : l'exénatide est contre-indiqué en cas de DFG < 30 mL/minute.

#### 3.1.1.2.3. Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)

**Posologie** : un ajustement de la dose est nécessaire si le DFG < 50 mL/minute.

**Contre-indications** : à la question de savoir si la vildagliptine est contre-indiquée ou non en cas d'insuffisance rénale, les manuels apportent des réponses contradictoires.

#### 3.1.1.2.4. Glinides

**Posologie** : le répaglinide peut être utilisé normalement en cas de DFG > 30 mL/minute. En cas de DFG < 30 mL/minute, utiliser une dose initiale faible puis l'augmenter selon la réponse.

**Contre-indications** : les glinides ne sont pas contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale.

#### 3.1.1.2.5. Glitazones

**Posologie** : aucune adaptation de la dose de pioglitazone n'est requise.

**Contre-indications** : pas de contre-indications.

### 3.1.1.2.6. Sulfamidés hypoglycémiants

**Posologie** : pour la plupart des sulfamides hypoglycémiants, débiter le traitement avec une faible dose (25-50% de la dose normale) et surveiller le patient. Selon le *The renal drug handbook* (Ashley 2009), tant que le DFG est de 10 mL/minute, le glimépiride peut être administré comme en cas de fonction rénale normale; selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014), la dose de gliclazide ne doit pas être ajustée.

**Effets indésirables** : l'insuffisance rénale peut conduire à une élévation des concentrations sanguines de sulfamidés hypoglycémiants, susceptible d'induire une hypoglycémie.

**Surveillance** : une surveillance étroite est recommandée en cas d'insuffisance rénale.

**Contre-indications** : les fabricants contre-indiquent la prescription dans certains stades d'insuffisance rénale; les valeurs seuils dépendent de la molécule.

### 3.1.1.3. Conclusions des tableaux des preuves : contrôle glycémique

#### 3.1.1.3.1. Contrôle glycémique intensif versus contrôle glycémique standard chez des patients en IRC

Aucun essai clinique n'a été conçu pour comparer l'efficacité et la sécurité du contrôle glycémique intensif au contrôle standard dans une population composée uniquement de patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale chronique (IRC= CKD en anglais). Des études avec des patients diabétiques de type 2, faisant état de critères d'évaluation en fonction d'une stratification présélectionnée de la fonction rénale, sont également rares.

Le guide de pratique de KDOQI pour le diabète et l'IRC (KDOQI DM and CKD 2007, KDOQI DM and CKD 2012) a inclus trois RCTs de petite taille avec des patients atteints d'une IRC et de microalbuminurie. Dans ces études, un contrôle glycémique intensif versus contrôle standard comportait un traitement intensif à l'insuline par plusieurs injections quotidiennes, comparé au traitement standard avec des injections d'insuline plus espacées. Comme le traitement par l'insuline dépasse la portée de notre synthèse de la littérature, le sujet ne sera pas discuté plus en détail.

Les seules données disponibles proviennent d'une analyse de sous-groupe présélectionnée de l'étude VADT (Duckworth 2009) qui incluait des patients avec une réponse sous-optimale au traitement pour un diabète de type 2. Parmi une population globale de 1.791 sujets, 491 patients présentaient une microalbuminurie au début de l'essai. Les participants à l'étude attribués au groupe sous contrôle intensif ont commencé avec des doses maximales de traitement oral. De l'insuline était ajoutée si nécessaire pour atteindre la valeur cible de la HbA<sub>1c</sub> inférieure à 6%. Les participants assignés au contrôle standard ont débuté avec la moitié des doses maximales du traitement oral et de l'insuline était ajoutée si nécessaire pour obtenir une valeur cible de la HbA<sub>1c</sub> inférieure à 9%. Après un suivi médian de 5,6 ans, 7,6% du groupe sous traitement intensif et 12,1% des patients sous traitement standard ont progressé de la micro- vers la macroalbuminurie (p=0,10 ; statistiquement non significatif). Aucun autre critère d'évaluation n'a été mentionné pour ce sous-groupe atteint d'IRC.

<b>Intensive versus standard glycaemic control</b>
--

Bibliography: Duckworth 2009 (VADT)
-------------------------------------

Le contrôle glycémique intensif (HbA<sub>1c</sub> -cible < 6%) n'est pas significativement meilleur par rapport au contrôle glycémique standard (HbA<sub>1c</sub> < 9%) pour prévenir la progression de la micro- vers la macroalbuminurie chez des patients avec un diabète de type 2 et une IRC débutante.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Chez des patients diabétiques en IRC, nous n'avons pas trouvé de preuves suffisantes concernant une différence éventuelle entre un traitement intensif ou standard (pas d'insuline) pour le risque de mortalité ou d'insuffisance rénale en phase terminale (IRPT).

### 3.1.1.3.2. Metformine, glinides, glitazones, incrétinomimétiques chez des patients en ICR

Aucune RCT sur l'efficacité et la sécurité de ces antidiabétiques chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée.

Bien qu'il y ait plusieurs études concernant l'effet d'un traitement antidiabétique sur le développement de l'insuffisance rénale, des études chez des patients avec une insuffisance rénale établie font défaut. Seule une étude de cohorte satisfaisait aux critères d'inclusion de cette recherche dans la littérature.

Une étude de cohorte réalisée en Suède avec un suivi de 4 ans a comparé l'utilisation de la metformine avec l'utilisation d'autres antidiabétiques oraux ou de l'insuline chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale. Avec la metformine, on a constaté une diminution de la mortalité totale (HR 0,87, IC à 95% 0,77-0,99) chez les patients avec eDFG entre 45 et 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et on n'a pas constaté de risque plus élevé de mortalité totale, acidose/infection sévère ou événements cardio-vasculaires chez les patients avec eDFG entre 30 et 45 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, par comparaison aux autres traitements antidiabétiques (Ekström 2012).

*GRADE: not applied*

### 3.1.1.3.3. Inhibiteurs de la DPP-4 versus placebo chez des patients en IRC

<b>DPP 4-inhibitors versus placebo</b>
--

Bibliography: McGill 2013, Nowicki 2011, Chan 2008, Lukashevich 2011
--

Quatre RCTs ont comparé des inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) avec un placebo, en plus du traitement de fond existant chez des patients diabétiques de type 2 et atteints d'IRC. L'essai le plus vaste a été effectué avec la vildagliptine.

L'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 au traitement antidiabétique existant entraîne une baisse supplémentaire de la HbA<sub>1c</sub> d'environ 0,5%, par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Bien que le traitement par inhibiteur de la DPP-4 semble sûr chez des patients en IRC, les informations concernant la sécurité restent très limitées.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 3.1.1.3.4. Inhibiteurs de la DPP-4 versus sulfamidés hypoglycémisants chez des patients en IRC

<b>Sitagliptine versus glipizide</b>
--------------------------------------

Bibliography: Arjona Ferreira 2013
------------------------------------

Une RCT a évalué l'efficacité et la sécurité de l'ajout de la sitagliptine ou du glipizide au traitement antidiabétique existant chez des patients avec un diabète de type 2 et une IRC modérée à sévère.

Il n'y a pas de différence significative entre la sitagliptine et le glipizide concernant le degré de contrôle glycémique.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La sitagliptine est associée à un risque réduit d'hypoglycémie symptomatique par rapport au glipezide.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

### 3.1.2. Avis de l'expert (Arnouts 2014)

La mise à jour de 2012 du guide de pratique clinique KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) pour le diabète et les IRC recommande une valeur cible d'hémoglobine A1c (HbA<sub>1c</sub>) de  $\approx 7,0\%$  pour empêcher ou repousser la progression des complications microvasculaires ou le diabète, y compris chez les patients avec IRC (niveau de preuve 1A). Elle conseille de ne pas traiter en visant une valeur cible de HbA<sub>1c</sub>  $<7,0\%$  chez les patients présentant un risque d'hypoglycémie (1B). Elle suggère d'étendre la cible HbA<sub>1c</sub> au-delà de 7,0% chez les individus présentant des comorbidités, une espérance de vie limitée et des risques d'hypoglycémie.

#### 3.1.2.1. Metformine

La metformine est bon marché, possède une efficacité et un profil d'innocuité bien caractérisés, n'augmente pas le risque d'hypoglycémie ; elle a des effets hypolipémiants modestes et n'entraîne pas de gain de poids. En outre, la metformine est associée à une plus faible incidence des complications macrovasculaires.

Chez les patients souffrant d'une IRC faible à modérée, la demi-vie plasmatique de la metformine peut être considérablement prolongée et on peut observer une dangereuse accumulation chez les sujets dont la fonction rénale est gravement touchée (eDFG  $< 15$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) ou en dialyse.

On recommande une réduction de la dose quotidienne chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale (eDFG  $< 60$  mL/minute).

##### Avis d'expert

Recommandation de dosage :

eDFG > 60	IRC 1-2	3 x 850 mg
eDFG 60-45	IRC 3a	2 x 850 mg
eDFG 45-30	IRC 3b	1 x 850 mg
eDFG < 30	IRC 4-5-D	ARRÊT

Une accumulation de metformine suffisante pour produire de l'acidose lactique ne peut survenir qu'en présence d'un dysfonctionnement rénal grave.

Il faut toujours éviter la metformine chez les patients dont la fonction rénale se détériore gravement et dont l'oxygénation, la perfusion tissulaire ou la fonction hépatique sont gravement atteintes.

Cependant, chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique stable ou d'insuffisance cardiaque stable, les cliniciens ne rendent pas service à leur patient en arrêtant prématurément et inutilement leur traitement à la metformine.

Les médecins devraient informer tous les patients diabétiques traités à la metformine qu'ils doivent arrêter la metformine dans toutes les circonstances favorisant une déshydratation, comme les vomissements ou la diarrhée.

L'usage de diurétiques et/ou de laxatifs peut favoriser la déshydratation, surtout chez les personnes âgées. Plusieurs médicaments peuvent interférer avec la fonction rénale. Les AINS et les antagonistes du SRAA (Système rénine-angiotensine-aldostérone) peuvent entraîner une insuffisance rénale aigüe, surtout chez les individus déshydratés.

Certainement en cas d'IRC 3, la metformine devrait être arrêtée temporairement pendant une maladie aiguë, quand un examen radiologique (avec un agent de contraste intraveineux) est nécessaire ou quand on pratique une chirurgie électorive.

Le suivi, vraisemblablement basé sur une opinion d'expert et un consensus, devra être accompagné d'une éducation complète des professionnels de la santé, mais aussi des patients, à propos des avantages de la metformine, mais aussi des situations dans lesquelles la metformine devrait être évitée ou arrêtée temporairement.

L'éducation devrait être une priorité pour promouvoir largement un usage sûr de la metformine pour le diabète de type 2.

### 3.1.2.2. Sulfonylurées

On signale que le risque d'hypoglycémie avec des sulfonylurées est augmenté de 4-9% comparé aux patients traités avec d'autres hypoglycémisants oraux. On estime que de graves épisodes hypoglycémiques surviennent à un rythme de plus de 2.400 pour 100.000 patients-années. Parmi les autres facteurs de risque d'hypoglycémie, citons un âge avancé, une association entre la thérapie et des comorbidités, en particulier l'insuffisance rénale chronique.

#### **Glibenclamide**

Recommandation de dosage :

IRC 3-4-5-D : à éviter

#### **Glimépiride**

Recommandation de dosage :

IRC 3-4 : commencer à faible dose, 1 mg tous les jours

IRC 5-D : à éviter

#### **Gliclazide**

Recommandation de dosage :

IRC 3-4-5-D : ajustement de dose non nécessaire

#### **Glipizide**

Recommandation de dosage :

IRC 3-4-5-D : ajustement de dose non nécessaire e.

#### **Gliquidone**

Recommandation de dosage :

IRC 3-4-5-D : ajustement de dose non nécessaire

### 3.1.2.3. Sécrétagogues de l'insuline non sulfonylurée (Glinides)

#### **Répaglinide**

Recommandation de dosage :

IRC 3-4-5-D: ajustement de dose non nécessaire

### 3.1.2.4. Sécrétagogues de l'insuline à base d'incrétine

#### 3.1.2.4.1. Inhibiteurs DPP-4

##### **Sitagliptine**

Recommandation de dosage :

IRC 1-2 : ajustement de dose non nécessaire

IRC 3 : 50 % de la dose (50 mg/jour)

IRC 4 : 25 % de la dose (25 mg/jour)

IRC 5-D : 25 % de la dose (25 mg/jour)

### **Vildagliptine**

Recommandation de dosage :

IRC 1-2 : 2 x 50 mg/jour

IRC 3-4-5D : 50 mg/jour

### **Saxagliptine**

Recommandation de dosage :

IRC 1-2 : ajustement de dose non nécessaire (5 mg/ jour)

IRC 3 : 50 % de la dose (2,5 mg/ jour)

IRC 4 : 50 % de la dose (2,5 mg/ jour)

IRC 5-D : 50 % de la dose (2,5 mg/ jour)

### **Linagliptine**

Recommandation de dosage :

IRC 2-3-4-5-D : ajustement de dose non nécessaire

### **Alogliptine**

Recommandation de dosage :

IRC 1-2 : ajustement de dose non nécessaire (25 mg)

IRC 3 : 50 % de la dose (12,5 mg/jour)

IRC 4-5-D : 25 % de la dose (6,25 mg/jour)

## 3.1.2.4.2. Incrétinomimétiques

### **Exénatide**

Recommandation de dosage :

IRC 2 : ajustement de dose non nécessaire

IRC 3 : Augmenter la dose de 5 µg 2 fois par jour à 10 µg 2 fois par jour en procédant avec prudence

IRC 4-5-D : non recommandé

### **Liraglutide**

Recommandation de dosage :

IRC 2 : ajustement de dose non nécessaire

IRC 3 : ajustement de dose non nécessaire, mais expérience limitée

IRC 4-5-D : ajustement de dose non nécessaire, mais aucune expérience pour l'instant, non recommandé pour IRC 3-4-5-D

### **Lixisénatide**

Recommandation de dosage :

IRC 2 : ajustement de dose non nécessaire.

IRC 3 : Probablement inutile d'ajuster la dose, mais expérience limitée.

IRC 4-5-D : Aucune expérience

## 3.1.2.5. Thiazolidinediones (Glitazones)

Parmi les effets indésirables importants des glitazones, surtout dans une situation d'IRC, citons la rétention d'eau avec œdème et même une insuffisance cardiaque congestive (ICC).

La pioglitazone devrait être utilisée avec la plus grande précaution chez les patients présentant un risque accru d'ICC, et elle est contre-indiquée chez les individus présentant une insuffisance cardiaque NYHA de classe III et IV.

Recommandation de dosage :

IRC 3-4-5-D : ajustement de dose non nécessaire

### 3.1.2.6. Inhibiteurs des alpha-glucosidases acarbose

Recommandation de dosage :  
IRC 3-4-5-D : à éviter

### 3.1.3. Conclusion du jury

- L'hyperglycémie est une cause importante de lésions vasculaires, notamment la néphropathie diabétique.
- La valeur cible pour l'HbA<sub>1c</sub> est bien souvent de 7,0% (53 mmol/mol). (GRADE B, forte recommandation)
- La valeur cible pour l'HbA<sub>1c</sub> est plus élevée que 7,0% (53 mmol/mol) chez les patients à comorbidité importante ou chez les individus dont l'espérance de vie est limitée et en cas de risque d'hypoglycémie. (GRADE C, forte recommandation)
- A dose adaptée, la metformine peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale chronique. (GRADE C, forte recommandation)

Le jury part de la proposition pratique de l'expert et *ajoute* :

Recommandation de dosage :

eDFG > 60	IRC 1-2	3 x 850 mg <i>ou maintenir la dose</i>
eDFG 60-45	IRC 3a	2 x 850 mg <i>ou de toute façon suivre davantage la fonction rénale</i>
eDFG 45-30	IRC 3b	1 x 850 mg <i>ou de toute façon réduire la dose et suivre de plus près</i>
eDFG < 30	IRC 4-5-D	ARRÊT

- La metformine doit être évitée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale aigüe, d'insuffisance hépatique et chez les patients ayant des problèmes de perfusion ou d'oxygénation tissulaire. (GRADE C, forte recommandation)
- Chez les patients IRC 3, le traitement à la metformine doit être interrompu à temps si une maladie aigüe apparaît, si on utilise un agent de contraste intraveineux ou si on pratique une chirurgie élective. (GRADE C, forte recommandation)
- S'il existe des contre-indications à l'usage de la metformine ou si une monothérapie à la metformine se révèle insuffisante pour assurer un contrôle optimal, on peut aussi opter pour d'autres antidiabétiques, chez les patients avec IRC. Les ajustements de dose proposés sont indiqués dans le Tableau 12 (voir page suivante).
- La glibenclamide est contre-indiquée en cas d'IRC (GRADE C, forte recommandation). Les autres sulfonylurées peuvent être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique à condition d'ajuster la dose. Le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez les patients souffrant d'une IRC, c'est pourquoi il faut se montrer particulièrement prudent.
- Les inhibiteurs DPP-4 les incrétinomimétiques ne provoquent pas d'hypoglycémie. Un ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale est bien souvent nécessaire. (voir Tableau 12).

**Tableau 12** : Utilisation d'antidiabétiques oraux suivant la classification IRC en cas d'insuffisance rénale

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Metformine	Pas d'ajustement		2 x 850 mg	1 x 850 mg	À éviter	
Glipizide	Pas d'ajustement					
Gliclazide	Pas d'ajustement					
Glibenclamide	À éviter					
Glimépiride	Réduire le dosage à 1 mg/jour					À éviter
Gliquidone	Pas d'ajustement					
Repaglinide	Pas d'ajustement					
Acarbose	Pas d'ajustement		À éviter			
Pioglitazone	Pas d'ajustement					
Sitagliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 50 mg/jour		Réduire à 25 mg/jour	
Vildagliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 50 mg/une fois par jour			
Saxagliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 2,5 mg/jour			
Linagliptine	Pas d'ajustement					
Alogliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 12,5 mg/jour		Réduire à 6,25 mg/jour	
Exénatide	Pas d'ajustement		Réduire à 5 µg /une ou deux fois par jour		À éviter	
Liraglutide	Expérience limitée					
Lixisénatide	Pas d'ajustement		Expérience limitée			

## 3.2. Les anticoagulants

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement anticoagulant (oral ou non) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO2 de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

### 3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 3.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

**NICE** recommande d'envisager un traitement par apixaban plutôt que par warfarine chez les patients ayant une eDFG confirmée de 30-50 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et une fibrillation auriculaire non valvulaire avec 1 facteur de risque ou plus, à savoir (NICE CKD 2014) :

- antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- 75 ans ou plus
- hypertension
- diabète sucré
- insuffisance cardiaque symptomatique

Chez les patients sous anticoagulants oraux qui présentent une fibrillation auriculaire, le **CCS** recommande (CCS Atrial fibrillation 2012) :

- de contrôler la fonction rénale au moins une fois par an (Strong, Moderate-Quality).
- d'envisager à intervalles réguliers la nécessité d'adapter la médication ou la dose sur la base de l'eDFG (Strong, Moderate-Quality).

Quant au traitement antithrombotique des patients atteints d'une IRC

- présentant une eDFG > 30 mL/minute, le CCS recommande d'administrer à ces patients un traitement antithrombotique selon leur score CHADS<sub>2</sub>, tout comme chez les patients dont la fonction rénale est normale. (*Strong, High-Quality*). À noter que chez les patients ayant une fonction rénale normale, le CCS privilégie le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban, plutôt que la warfarine.
- présentant une eDFG de 15-30 mL/minute et non dialysés, le CCS suggère d'administrer à ces patients un traitement antithrombotique selon leur score CHADS<sub>2</sub>, tout comme chez les patients dont la fonction rénale est normale. Chez ces patients, le médicament de choix est la warfarine. (*Conditional, Low-Quality*). (CCS Atrial fibrillation 2012)

**SIGN** précise que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) doivent être utilisées avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique de stade 4-5. Selon SIGN, dans la population normale, les nouveaux anticoagulants oraux peuvent remplacer la warfarine dans le traitement des patients présentant une fibrillation auriculaire et des facteurs de risque d'AVC (*Grade A*) ; à cet égard, l'insuffisance rénale n'est pas mentionnée comme un problème particulier éventuel pour l'apixaban. En revanche, une attention spéciale est requise avec le rivaroxaban et le dabigatran, compte tenu du manque de données disponibles chez les patients présentant une IRC (SIGN antithrombotics 2013).

Toutes les guides de pratique soulignent que les données disponibles sur les nouveaux anticoagulants sont insuffisantes pour les patients dont l'eDFG est <30 mL/minute (NICE CKD 2014, CCS Atrial fibrillation 2012, SIGN antithrombotics 2013).

### 3.2.1.2. Que disent les études ?

Aucun essai n'a été conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité des NACO dans une population comportant exclusivement des patients en IRC. Les données disponibles reposent sur des analyses de sous-groupes, effectuées sur des sous-ensembles de patients avec une IRC dans des populations d'études plus vastes qui n'étaient pas limitées aux patients avec une IRC au départ.

Le groupe de recherche bibliographique est entièrement d'accord avec les conclusions telles qu'elles sont formulées par le groupe de travail NICE (NICE CKD 2014) et les niveaux de qualité de preuves (*levels of quality of evidence*) attribués par eux. Le groupe de recherche bibliographique a donc décidé de copier leurs conclusions.

Apixaban versus placebo (Agnelli 2013 AMPLIFY-EXT, Alexander 2011)

- *Moderate quality evidence* montrant que l'apixaban à des doses de 2,5 ou 5 mg est plus efficace qu'un placebo pour réduire le risque de mortalité toutes causes confondues et de thromboembolie veineuse ou de décès du à une thromboembolie veineuse dans une population avec une IRC légère, modérée ou sévère, et qui présentaient également une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire symptomatique. Par contre, chez des sujets avec un syndrome coronarien aigu récent et au moins deux facteurs de risque d'événements ischémiques récurrents, *low and very low quality evidence* pour suggérer qu'il n'y a pas de différence entre le placebo et l'apixaban chez des sujets avec une insuffisance rénale.
- *Low quality evidence* pour suggérer qu'il y a un risque accru d'hémorragie majeure ou d'hémorragie non majeure mais cliniquement pertinente aux deux doses d'apixaban par rapport au placebo chez des sujets avec une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire symptomatique. Le risque d'hémorragie majeure est également plus élevé chez des sujets avec un syndrome coronarien aigu récent et une insuffisance rénale modérée ou sévère.

### Apixaban versus acide acétylsalicylique (Eikelboom 2012 AVERROES)

*Very low quality evidence* pour suggérer qu'il n'y a pas de différence entre 5 mg d'apixaban deux fois par jour et l'aspirine (à doses variables) chez des sujets avec une IRC de stade 3 et une fibrillation auriculaire (FA) paroxystique ou permanente, et au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC, dans la réduction du risque de mortalité toutes causes confondues ou d'hémorragie majeure. Cependant *low quality evidence* montrant que l'apixaban est plus efficace que l'aspirine pour réduire le risque d'AVC ou d'embolie systémique dans cette population.

### Apixaban versus warfarine (Hohnloser 2012 ARISTOTLE)

L'apixaban à la dose de 2,5 ou 5 mg deux fois par jour semble plus efficace que la warfarine pour réduire le risque de la mortalité toutes causes confondues, d'AVC et d'embolie systémique et d'hémorragie majeure ou d'hémorragie non majeure mais cliniquement pertinente chez des sujets ayant un taux de filtration glomérulaire estimé (eDFG) de 15 à 50 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et une fibrillation ou un flutter auriculaire (*low and very low quality evidence*).

### Dabigatran versus warfarine (Hijazi 2014 RE-LY)

Chez des sujets avec une fibrillation auriculaire et au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC, *low and very low quality evidence* ne montrant pas différence entre le dabigatran à 100 ou 150 mg deux fois par jour et la warfarine en termes de réduction de mortalité en cas d'eDFG de 30 à 80 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, ou l'apparition d'hémorragies majeures à des doses de 110 mg avec une eDFG de 30 à 50 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, ou de 150 mg avec une eDFG de 50 à 80 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>.

Les preuves suggèrent que le dabigatran à 150 mg deux fois par jour est plus efficace que la warfarine pour la réduction de la mortalité chez des sujets sans insuffisance rénale (eDFG > 80 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>). Par contre, avec la dose de 110 mg deux fois par jour, il y a plus d'incertitude au sujet de l'effet. *Low and very low quality evidence* montrant que le dabigatran 110 mg et 150 mg deux fois par jour est plus efficace que la warfarine pour réduire l'apparition d'hémorragies majeures. Elles suggèrent aussi que 150 mg de dabigatran deux fois par jour est plus efficace que la warfarine pour réduire l'apparition d'AVC et d'embolie systémique à tous les niveaux d'insuffisance rénale. Une incertitude persiste cependant quant à l'ampleur de ces effets. *Very low quality evidence* pour suggérer que le dabigatran 150 mg deux fois par jour est moins efficace que la warfarine chez des sujets avec une eDFG de 30 à 50 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>.

### Rivaroxaban versus placebo (Mega 2012 ATLAS ACS 2-TIMI 51)

*Very low quality evidence* ne montrant aucune différence en efficacité entre le rivaroxaban (2,5 mg/jour) et un placebo dans la réduction de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde ou d'AVC chez des sujets atteints d'un syndrome coronarien aigu et avec une eDFG inférieure à 50 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>.

### Rivaroxaban versus warfarine (Fox 2011 ROCKET-AF)

Chez des sujets avec une fibrillation auriculaire non valvulaire documentée par électrocardiogramme, et qui avaient un risque modéré à élevé d'AVC et une eDFG de 30 - 49 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, *very low and low quality evidence* montrant qu'il n'y a pas de différence en efficacité clinique entre 15 mg de rivaroxaban et la warfarine en termes de réduction du risque d'AVC ischémique ou de chute de l'hémoglobine, de transfusion, d'hémorragie fatale ou organique cliniquement pertinente. Les preuves suggèrent que le rivaroxaban pourrait être plus efficace dans la réduction d'AVC hémorragiques, d'AVC d'origine indéterminée et d'hémorragie intracrânienne, mais il reste une incertitude quant à l'ampleur et la direction de cet effet.

### 3.2.2. Avis de l'expert (Hougardy 2014)

Un véritable enjeu pour l'anticoagulation dans la population des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) est celui d'une anticoagulation à moyen et à long terme. En effet, pour de courtes durées chez le patient hospitalisé, le recours à l'héparine non fractionnée est aisé. Les HBPM sont une option de choix pour le patient IRC ambulatoire qui nécessite une anticoagulation de durée courte ou intermédiaire (cf. infra). Depuis peu, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont été mis sur le marché (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) et d'autres sont encore en développement (p. ex. edoxaban, betrixaban). Leur place comme anticoagulants de choix dans la population IRC mérite une véritable attention et nécessite de stratifier leur utilisation selon le grade de sévérité de l'IRC.

#### **La FA comme principal facteur de risque thromboembolique dans la population IRC**

Le contrôle du risque thromboembolique chez le patient IRC s'accompagne donc d'un dilemme consistant à couvrir suffisamment le risque thrombotique tout en limitant le risque hémorragique (Reinecke 2009). En cas d'IRC sévère (stades 4 et 5, soit un DFG de 30-15 mL/minute et <15 mL/minute respectivement), le rapport bénéfice-risque d'une anticoagulation peut donc devenir faible, voire même défavorable. De manière générale, il convient d'évaluer systématiquement la balance bénéfice/risque de l'anticoagulation, mais aussi de tenir compte des caractéristiques de l'agent anticoagulant choisi (Reinecke 2009).

#### 3.2.2.1. Agents anti-vitamine K (AVK) et nouveaux anticoagulants oraux (NACO)

Les AVK permettent de réduire le risque d'AVC d'environ 2/3, mais ils ont aussi un spectre thérapeutique étroit, des interactions alimentaires et médicamenteuses nombreuses, nécessitent un monitoring et sont associés à des événements hémorragiques. L'arrivée récente des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) modifiera certainement les pratiques à court terme. Cependant, et c'est le cas pour l'ensemble des anticoagulants, les données spécifiques à la population IRC restent peu abondantes et l'IRC sévère (DFG < 25-30 mL/minute) est restée un critère d'exclusion constant des études menées avec les anticoagulants. L'exclusion de l'IRC sévère de ces études s'explique par le risque hémorragique accru du patient en IRC et l'élimination rénale de l'agent anticoagulant qui varie de ~80 à ~30% selon les NACO. L'expérience clinique reste également limitée chez ces patients et ne permet pas d'assurer actuellement que les NACO présentent une meilleure balance bénéfice/risque que les AVK en cas d'IRC sévère.

**Les AVK** restent des molécules de choix pour l'anticoagulation en cas d'IRC sévère. Cependant, il est important de souligner que les études réalisées dans cette population de patients sont peu abondantes. Chez le patient en IRC, il est recommandé de tenir compte d'une balance bénéfice/risque parfois défavorable, et de la nécessité d'adapter les doses régulièrement.

**Les NACO** ont pu démontrer leur supériorité par rapport à la warfarine chez le patient ne présentant pas d'IRC ou en cas d'IRC de stades 1 à 3b inclus. Les NACO sont donc des agents de choix, particulièrement chez le patient en IRC pour qui il est difficile d'atteindre l'objectif thérapeutique d'INR de 2-3. De plus, leur profil de sécurité est meilleur en cas d'IRC modérée (DFG entre 80 et 50 mL/minute), ce qui souligne leur intérêt pour cette population particulière de patients. Cependant, nous ne disposons pas des données nécessaires pour conclure à leur intérêt formel chez les patients en IRC aux stades sévères (stades 4 et 5) ni chez le patient en IRC de stade 3b (c.-à-d. 44-30 mL/minute) qui est à risque d'insuffisance rénale aiguë ou de progression rapide. Chez ces patients, le risque hémorragique est certainement majoré, mais dans des proportions encore inconnues et certainement variables selon le NACO concerné. En effet, l'élimination principalement rénale du dabigatran est son talon d'Achille et ne permet pas de le recommander en cas de DFG proche ou inférieur à 30 mL/minute (stade 3b, 4 et 5). L'élimination de l'apixaban et du rivaroxaban dépend nettement moins de la fonction rénale. Même si leur usage pourrait être approuvé par les instances (EMA, FDA) pour

une clairance de créatinine inférieure ( $\geq 15$  mL/minute), les données scientifiques sont limitées et ne permettent pas d'assurer un usage sûr chez les patients présentant une clairance de créatinine  $\leq 25$  mL/minute (apixaban) ou  $\leq 30$  mL/minute (rivaroxaban, dabigatran). À noter que l'European Society of Cardiology (ESC) s'est prononcée contre l'utilisation actuelle des NACO chez les patients présentant un DFG  $< 30$  mL/minute (Camm 2012). Au sein des NACO, l'apixaban pourrait présenter le profil le plus sûr en cas d'IRC de stade 3b ou de stade 4, mais débutante. Cependant, des études spécifiques comparant les NACO entre eux sont absolument nécessaires pour confirmer cette tendance. Par conséquent, la prudence s'impose quant à leur utilisation chez ce type de patient et leur prescription devrait se limiter aux valeurs de DFG supérieur à 30 mL/minute (ou 25 mL/minute pour l'apixaban) en tenant compte du risque hémorragique et du risque de voir la fonction rénale se dégrader rapidement (IRC progressive, IRA). Dans les cas particuliers, il est aussi important de considérer les interactions médicamenteuses potentielles via la P-gp et le CYP3A4 qui peuvent modifier significativement le taux plasmatique de certains médicaments à spectre thérapeutique étroit (par ex. tacrolimus, ciclosporine chez le patient transplanté).

### 3.2.2.2. Les HBPM

Les HBPM sont une alternative valable à l'héparine non fractionnée en raison d'une plus grande facilité d'utilisation (monitoring non nécessaire) et du risque moins élevé de thrombopénie induite par l'héparine. Les HBPM ne sont pas équivalentes en termes de risque hémorragique chez le patient en IRC. De ce point de vue, la tinzaparine possède un profil plus sûr que l'énoxaparine. En effet, les propriétés de dégradation extrarénale de la tinzaparine préviennent son accumulation à moyen terme. La tinzaparine ne s'accumule pas chez le patient en IRC et peut être prescrite aux doses habituelles. La tinzaparine est donc une HBPM de choix pour l'anticoagulation en cas d'IRC, quel que soit le degré de sévérité de l'IRC. (ICAR 2014)

### 3.2.2.3. Conclusion de l'expert

L'expert conclut que l'anticoagulation à moyen et long terme du patient avec IRC à risque d'événement thromboembolique est un véritable enjeu. L'IRC est un facteur de risque thrombotique et hémorragique. Ce risque hémorragique est indépendant du choix de l'anticoagulant (AVK versus NACO). Il est aussi important de souligner que ne pas prescrire d'anticoagulation par crainte du risque hémorragique peut participer au pronostic catastrophique des événements thromboemboliques chez le patient en IRC.

L'arrivée sur le marché des NACO est une réelle opportunité thérapeutique, non inférieure, voire supérieure aux AVK et relativement sûre, pour une utilisation à long terme chez le patient en IRC jusqu'au stade 3b inclus. La force des recommandations ne peut cependant être élevée dans la mesure où aucune étude n'a concerné spécifiquement la population IRC. À ce jour, il serait idéalement nécessaire d'obtenir des études spécifiques du patient en IRC comparant les différents NACO de manière prospective et contrôlée et de proposer un choix d'utilisation le plus sûr possible.

Nous savons déjà, dit l'expert, que le patient en IRC de stade 3b (plus précisément pour un DFG de 30-50 mL/minute) nécessite de réduire les doses des NACO (c.-à-d. 15 mg 1x/jour pour le rivaroxaban ou 2,5 mg 2x/jour pour l'apixaban) pour préserver une balance bénéfique/risque favorable. À noter que les modélisations pharmacocinétiques concernant les doses réduites de dabigatran chez le patient en IRC doivent encore démontrer leur efficacité. Les publications de risque hémorragique accru de NACO comme le dabigatran chez le patient qui présente une IRC de stade 3b ou plus sévère, permettent d'insister sur l'importance de l'adaptation des doses, du suivi régulier de la fonction rénale, mais aussi du choix de proposer une anticoagulation ou non.

La vérification systématique de la fonction rénale avant de démarrer tout traitement par NACO est aussi corollaire de ces observations. Pour tout patient en IRC, il est crucial d'évaluer le risque thromboembolique (par ex. AVC ischémique) par l'utilisation de scores adaptés (par ex. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

score) et de proposer une anticoagulation préventive chez le patient à risque en tenant compte de son risque d'événement hémorragique secondaire (Reinecke 2013). Des recommandations canadiennes récentes vont également dans ce sens (CCS Atrial fibrillation 2012). Les 6 à 8 premières semaines de traitement, il est indispensable de proposer un contrôle intensifié qui évalue notamment la fonction rénale (Reinecke 2009). Un suivi régulier s'impose par la suite également, avec le contrôle de la fonction rénale tous les 3 ou 6 mois en cas d'IRC sévère ou modérée respectivement (Heidbuchel 2013).

Enfin, toute situation à risque d'insuffisance rénale aiguë (infection, syndrome cardio-rénal aigu, etc.) et/ou de progression de l'IRC doit également faire reconsidérer le risque hémorragique en cas de traitement par NACO.

### 3.2.3. Conclusion du jury

Tout d'abord, le jury tient à rappeler les précédentes réunions de consensus qui ont abordé le « traitement aux anticoagulants » et renvoie aux rapports du jury suivants:

« Prévention et traitement des thrombo-embolies veineuses » du 21 novembre 2013 et « Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins » du 10 mai 2012.

En plus le jury est partisan de ne pas changer un traitement en cours, que les patients traités par AVK continuent leur traitement aussi longtemps que nécessaire et que les patients prenant des NACO continuent à les prendre jusqu'au moment où leur insuffisance rénale chronique passe du stade modéré (KDIGO stade 3, eDFG 30-59 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) au stade sévère (KDIGO stade 4, eDFG < 30 mL/minute). A ce moment il est indiqué de passer aux AVK avec la warfarine comme premier choix.

Pour répondre à la question posée, le jury suit les recommandations formulées dans l'étude bibliographique et conclut que pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée (**grade KDIGO 2, 3a et 3b**; eDFG confirmé de > 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) il est recommandé d'administrer un traitement antithrombotique selon leur score CHADS<sub>2</sub>, tout comme chez les patients dont la fonction rénale est normale. (GRADE A, forte recommandation).

La recommandation est de privilégier l'apixaban plutôt que la warfarine (NICE CKD 2014, CCS Atrial fibrillation 2012, Agnelli 2013 AMPLIFY-EXT, Alexander 2011). (GRADE A, forte recommandation)

Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique sévère (**grade KDIGO 4-5**, eDFG de 15-30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) et non dialysés, la recommandation est de privilégier la warfarine en premier choix. (CCS Atrial fibrillation 2012, SIGN antithrombotics 2013).

Il y a un manque de donnée probante sur les NACO en cas d'IRC sévère. (GRADE A, forte recommandation)

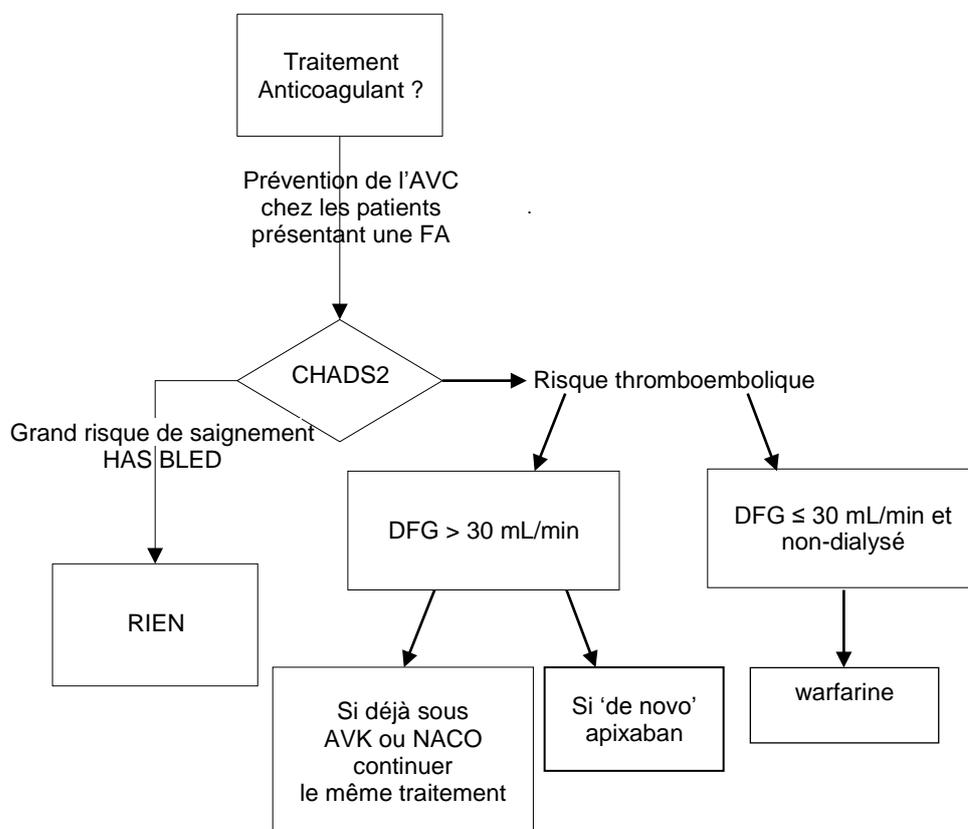
Un suivi régulier s'impose avec le contrôle de la fonction rénale tous les 3 mois pour le patient avec IRC sévère et tous les 6 mois pour le patient avec IRC modérée et anti-coagulé. (GRADE B, forte recommandation)

Étant donné que les patients sous **dialyse** sont exclus des critères de recherche dans l'étude de la littérature et que leur prise en charge dépasse le domaine de la première ligne de soins, le jury ne peut et ne veut pas aborder la question ici.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique nécessitant un **traitement aigu** (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou dialysé) **ambulatoire**, une utilisation 'avec prudence' des HBPM est à recommander en premier lieu, l'énoxaparine avec ajustement posologique (uniquement pour les doses curatives, pas pour les doses préventives) ou la tinzaparine sans ajustement de doses. (GRADE B, forte recommandation)

Après la phase aigüe, un relais à la warfarine est recommandé.

Aucune donnée sur l'importance de l'éducation du patient anti-coagulé (infirmier hospitalier et Soins à Domicile) n'est retrouvée dans les documents disponibles.



### 3.3. Les médicaments cardiovasculaires (hors anti-coagulants)

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement à visée cardiovasculaire (HTA, angor/post infarctus, insuffisance cardiaque, artérite périphérique, hyperlipidémies) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO2 de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

#### 3.3.a. Statines et fibrates

##### 3.3.a.1. Que dit l'étude de la littérature ?

###### 3.3.a.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique donnent plusieurs indications pour le traitement par statines chez les patients atteints d'une IRC. Selon les recommandations du KDIGO, un tel traitement peut être envisagé chez les patients qui présentent une IRC et répondent aux critères suivants :

- âgé supérieur à 50 ans,
- en prévention secondaire,
- diabétiques et,
- exposés à un risque cardiovasculaire élevé (KDIGO lipid in CKD 2013).

L'**ACP** recommande le traitement par statines chez les patients atteints d'une IRC qui présentent des taux élevés de LDL-C. (ACP CKD 2013)

**Domus Medica/SSMG** recommandent de suivre l'algorithme cardiovasculaire normal. (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

###### 3.3.a.1.2. Que disent les manuels (Health Base 2014, Ashley 2009)

###### 3.3.a.1.2.1. Statines

**Posologie** : pour la plupart des statines, la posologie peut être la même que celle administrée en cas de fonction rénale normale. La rosuvastatine (ainsi que la simvastatine, selon le *Renal Drug Handbook* (Ashley 2009)) doit être utilisée(s) uniquement à faibles doses.

**Effets indésirables** : la survenue d'une rhabdomyolyse au cours d'un traitement hypolipémiant, par exemple par fibrates ou statines, semble être une complication rare (environ 1 cas sur 100.000 traitements-années), mais sa fréquence pourrait être plus élevée chez les patients insuffisants rénaux.

**Contre-indications** : des documents de la firme indiquent que la fluvastatine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

###### 3.3.a.1.2.2. Fibrates

**Posologie** : en fonction de la molécule et du stade de l'insuffisance rénale, des ajustements de la dose s'imposent.

**Effets indésirables** : risque accru de rhabdomyolyse en cas de doses élevées ou d'insuffisance rénale sévère.

**Contre-indications** : Les manuels divergent quant à une contre-indication éventuelle des fibrates en cas d'insuffisance rénale associée à un DFG > 10 mL/minute. Si le DFG est < 10 mL/minute, l'utilisation des fibrates est à éviter.

### 3.3.a.1.3. Que disent les études ?

#### 3.3.a.1.3.1. Statines versus placebo chez des patients en IRC

<b>Statins versus placebo</b>
-------------------------------

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Cette méta-analyse compare les statines au placebo chez des patients atteints d'IRC. Seule une RCT était conçue pour évaluer prospectivement l'efficacité et la sécurité des statines chez des patients avec une microalbuminurie (Asselbergs 2004). Les autres données reposent sur des analyses post hoc effectuées sur des sous-groupes de patients en IRC provenant de populations d'études plus vastes qui n'étaient pas limitées aux patients en IRC au départ. Les populations étudiées étaient hétérogènes pour le risque cardiovasculaire initial : près de la moitié des patients étaient hypertendus et près de 50% avaient une coronaropathie.

Les statines abaissent significativement l'incidence de la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les statines n'ont pas d'effet sur l'incidence de la mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les statines réduisent significativement le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les statines n'ont pas d'effet sur le risque d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants: doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie et effets indésirables.

Une méta-analyse récente (Hou 2013) a sommé en général les mêmes études disponibles. L'analyse de sous-groupes a montré que l'efficacité relative des statines dans l'IRC était significativement de moindre ampleur en cas d'insuffisance rénale plus sévère ( $p < 0,001$ ).

#### 3.3.a.1.3.2. Statine + ézetimibe versus placebo chez des patients en IRC

<b>Simvastatine + ezetimibe versus placebo</b>
--

Bibliography: Baigent (SHARP) 2011
------------------------------------

Dans cet essai de grande envergure, des patients sans antécédents d'infarctus aigu du myocarde ni de revascularisation et avec une IRC (généralement aux stades 3 et 4), ont été randomisés entre simvastatine 20 mg/jour + ézetimibe 10 mg/jour ou un placebo. Le suivi a duré près de 5 ans. Environ un tiers des patients étaient en dialyse. Comme cet essai n'avait pas de bras traité par la simvastatine seule, une plus-value possible de l'association par rapport à la statine seule ne peut être établie.

Le traitement par la simvastatine + ézétimibe était associé à un risque réduit d'événements athérosclérotiques majeurs, d'AVC non-hémorragiques et de nécessité d'interventions de revascularisation par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

L'association de simvastatine + ézétimibe n'était pas supérieure au placebo pour le risque de mortalité toutes causes confondues et cardiaque.

*GRADE: LOW quality of evidence*

L'association de simvastatine + ézétimibe semble sûre quant au risque général d'hépatite, mais l'arrêt en raison de douleurs musculaires était plus fréquent par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Le critère de jugement "ESRD" est mentionné dans le protocole de l'étude, mais n'est pas rapporté dans la publication définitive.

### 3.3.a.2. Avis de l'expert (Sinnaeve 2014)

Selon l'expert, le pronostic des patients en IRC non dépendants de la dialyse est en grande partie déterminé par leur profil de risque. C'est pourquoi il est conseillé de traiter l'hyperlipidémie.

Pour ce faire, il vaut mieux opter pour une statine (hautement dosée et de génération récente). Nous ne possédons que peu de preuves notamment pour le fénofibrate ou pour l'ézétimibe.

La recommandation de Domus Medica, à savoir suivre les algorithmes cardiovasculaires normaux chez les patients en IRC est très utile, tout en n'étant pas les recommandations belges les plus récentes (datent de 2002, les conclusions de la réunion de 2014 n'ont pas encore été publiées). En réalité, elles sont assez similaires à l'opinion KDIGO, contrairement à la conclusion générale de la page 68 du rapport de synthèse de l'étude de la littérature.

Le risque de problèmes lors de l'association de statines et de fibrates survient principalement avec le gemfibrozil et moins souvent avec le fénofibrate ; on recommande toutefois de rester vigilant (il n'existe aucune preuve concernant ce critère de jugement).

### 3.3.a.3. Conclusion du jury : statines et fibrates

Vu la faiblesse des études et les risques accrus des statines et du fénofibrate en cas d'IRC et vu qu'une méta-analyse semble montrer que l'effet positif des hypolipémiants est plus faible quand l'insuffisance rénale est plus importante, le jury se range à l'avis de Domus Medica /SSMG de conserver les critères de prescriptions pour tous. (GRADE B, forte recommandation)

Le jury recommande d'utiliser des statines chez tous les patients avec un risque cardiovasculaire élevé, de même chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les études montrent que l'on devrait commencer le plus tôt possible avec des statines chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée car il y a peu d'efficacité quand on est dans la phase sévère ou terminale. (GRADE B, forte recommandation)

Par ailleurs, le jury voudrait renvoyer au rapport de la réunion de consensus du 22 mai 2014 à propos de « [L'usage rationnel des hypolipémiants](#) » qui formule la décision suivante :

*L'effet des fibrates n'est pas prouvé en termes de mortalité totale ou vasculaire. Une méta-analyse suggère une réduction statistiquement significative des événements coronariens. (GRADE C).*

*Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'ézétimibe.*

*L'association statine + fibrate n'a pas fait la preuve de son efficacité par rapport à une statine en monothérapie chez les patients souffrant de diabète de type 2 (GRADE B). Il n'y a pas de données disponibles pour les autres types de patients. (voir également question 4)*

*De même l'association statine-ézétimibe n'a pas démontré plus d'efficacité que la statine en monothérapie. (GRADE C)*

**Recommandation**

*L'utilisation des fibrates et de l'ézétimibe seuls ou en association avec une statine n'est pas recommandée. (Forte recommandation)*

*Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave sont considérés comme des patients à haut risque et doivent être traités en conséquence (GRADE C, forte recommandation). Il faut éviter de hautes doses de statines et le fénofibrate est contrindiqué (GRADE C, forte recommandation).*

*Lorsqu'on décide de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidité...) et d'autres facteurs de risque, lesquels doivent être abordés correctement.*

## 3.3.b. Antihypertenseurs

### 3.3.b.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 3.3.b.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique recommandent une pression artérielle cible de  $</\leq 140/90$  mmHg ou  $</\leq 130/80$  mmHg, selon la présence ou non d'un diabète et d'un degré spécifique de protéinurie.

Tous les guides de pratique stipulent que, chez les patients hypertendus présentant une IRC et un degré spécifique de protéinurie, le traitement hypotenseur de premier choix consistera en un IECA ou un sartan. La plupart des guides de pratique recommandent en outre d'instaurer un IECA ou un sartan chez les patients diabétiques présentant un certain degré de protéinurie, indépendamment de la pression artérielle.

Il n'existe aucun consensus entre les guides de pratique sur la nécessité d'instaurer ou non un IECA ou un sartan chez les patients hypertendus ne présentant pas de protéinurie.

Il est recommandé de surveiller le potassium et le DFG avant le début d'un traitement par IECA ou sartan, ainsi que 1 à 2 semaines après le début du traitement. (NICE CKD 2014, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Hormis le choix d'un IECA ou d'un sartan tel que mentionné plus haut, il n'existe aucune recommandation concernant le choix à opérer entre d'autres antihypertenseurs chez les patients atteints d'une IRC. Il convient donc d'évaluer au cas par cas les effets indésirables, la comorbidité, etc.

### 3.3.b.1.2. Que disent les études ?

#### 3.3.b.1.2.1. Pression artérielle cible: contrôle strict versus contrôle standard chez des patients en IRC

<b>Strict blood pressure target versus standard blood pressure target</b>
---

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, une valeur cible stricte de la pression artérielle a été comparée à la valeur cible standard. En règle générale, les études fixent les valeurs cibles tensionnelles pour leurs groupes sous contrôle strict à des valeurs inférieures de 10 à 15 mmHg par rapport à des groupes sous contrôle standard. Il existait cependant une certaine variabilité entre les études quant à la sélection des valeurs cibles absolues de la pression artérielle. Les antihypertenseurs spécifiques utilisés pour atteindre ces valeurs cibles tensionnelles varient d'une étude à l'autre. Peu de participants à ces études étaient atteints de diabète.

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues ou d'origine cardiovasculaire par rapport au contrôle standard de la pression artérielle.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque d'infarctus du myocarde fatal par rapport au contrôle tensionnel standard.

*GRADE : MODERATE quality of evidence.*

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque d'AVC fatal par rapport au contrôle tensionnel standard.

*GRADE : LOW quality of evidence.*

Le contrôle tensionnel strict ne réduit pas significativement le risque d'IRPT par rapport au contrôle tensionnel standard.

*GRADE: LOW quality of evidence*

En raison d'un manque de données, il n'est pas clair si l'intensité du contrôle tensionnel exerce un effet sur la progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

#### 3.3.b.1.2.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) versus placebo chez des patients en IRC

<b>ACE (ACEI) inhibitors versus placebo</b>
---

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont été comparés au placebo chez des patients en IRC (généralement à un stade précoce). La majorité des études a été effectuée chez des patients diabétiques avec une albuminurie. Les patients inclus pouvaient être normo- ou hypertendus.

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues chez des patients avec ou sans diabète par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité cardiovasculaire chez des patients avec ou sans diabète par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les patients avec une IRC d'origine diabétique, randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport à ceux attribués au placebo. On ne dispose pas de données sur les patients atteints d'une IRC non-diabétique  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Les patients, diabétiques ou non, avec une insuffisance rénale chronique, et randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'AVC par rapport à ceux attribués au placebo.  
*GRADE: LOW quality of evidence*

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de doubler les taux initiaux de créatinine sérique par rapport au placebo. Dans des analyses de sous-groupes selon le statut diabétique, cet effet n'était pas statistiquement significatif.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

De façon globale chez des patients atteints d'IRC, les IECA réduisent significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo. Cet effet était significatif chez des patients sans diabète, mais pas dans le sous-groupe atteint d'IRC d'origine diabétique.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de progression de la micro- vers la macroalbuminurie par rapport au placebo.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les patients attribués à un IECA avaient une probabilité significativement supérieure d'arrêter le traitement suite à un effet indésirable quelconque ou sévère par rapport aux patients attribués au placebo.  
*GRADE: MODERATE quality of evidence*

La toux était significativement plus probable chez des patients traités par IECA par rapport au placebo.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

L'hyperkaliémie n'était pas significativement augmentée lors de l'usage d'un IECA par rapport au placebo.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

### **3.3.b.1.2.3. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) versus placebo chez des patients en IRC**

<b>Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo</b>
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012), Imai 2011

Dans cette méta-analyse et dans une RCT supplémentaire, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) ont été comparés à un placebo chez des patients avec une IRC d'origine diabétique et présentant une albuminurie. La majorité des patients étaient hypertendus au début de l'étude.

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo.  
*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par sartans réduit significativement le risque de doubler la créatinine sérique et le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le traitement par sartans réduit significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

L'hyperkaliémie nécessitant l'interruption du médicament étudié était plus fréquente chez des patients traités par sartans par rapport au placebo.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

On ne dispose pas de données au sujet des critères d'évaluation suivants : AVC et autres effets indésirables que l'hyperkaliémie.

#### **3.3.b.1.2.4. $\beta$ -bloquants versus placebo chez des patients en IRC**

<b>Beta blockers versus placebo</b>
-------------------------------------

Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012)
--

Cette méta-analyse a inclus deux analyses post hoc de patients atteints d'IRC, sélectionnés à partir d'études plus vastes comprenant des patients insuffisants cardiaques. Les patients sous traitement médical optimal pour leur insuffisance cardiaque ont été randomisés pour recevoir un  $\beta$ -bloquant ou un placebo.

Le risque de mortalité toutes causes confondues était significativement réduit chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le risque de mortalité cardiovasculaire était significativement réduit chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était significativement réduit chez les patients traités par  $\beta$ -bloquants par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Il n'y a pas de données pour les critères d'évaluation suivants : infarctus aigu du myocarde, AVC, critères rénaux, pression artérielle, effets indésirables.

#### **3.3.b.1.2.5. Antagonistes du calcium versus placebo chez des patients en IRC**

<b>Calcium channel blockers (CCB) versus placebo</b>
--

Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012)
--

Cette méta-analyse a inclus 2 études de patients diabétiques et atteints d'une IRC. Les patients de la plus vaste étude (n=1.136) étaient diabétiques de type 2 et hypertendus ; les patients de l'étude plus petite (n=60) avaient un diabète de type 1 en une pression artérielle normale.

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Les patients traités par antagonistes du calcium avaient un risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque d'AVC par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : pression artérielle, effets indésirables globaux, sévères ou rénaux.

#### **3.3.b.1.2.6. Diurétiques versus placebo chez des patients en IRC**

Aucune RCT de qualité suffisante sur l'usage des diurétiques comparé au placebo chez des patients en IRC, satisfaisant à nos critères d'inclusion, n'a été identifiée.

#### **3.3.b.1.2.7. IECA versus sartans chez des patients en IRC**

<b>ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)</b>
---

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux sartans chez des patients avec une IRC débutante. La majorité des patients inclus avaient un diabète et une albuminurie. Presque tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude. De façon globale, les études étaient de petite envergure et de faible qualité méthodologique.

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de mortalité globale, cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Il n'y avait pas de différence significative en termes de retrait total de l'étude ou de retrait pour effets indésirables entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La toux était plus fréquente chez des patients traités par IECA par rapport aux sartans.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique et insuffisance rénale en phase terminale (IRPT).

### 3.3.b.1.2.8. IECA versus $\beta$ -bloquants chez des patients en IRC

<b>ACE inhibitors versus beta blockers</b>
--

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux  $\beta$ -bloquants chez des patients atteints d'une IRC, sans diabète. L'étude la plus vaste a été effectuée chez des Américains de souche africaine, avec une IRC modérée (stade 3). La plupart des patients inclus étaient hypertendus au début de l'étude.

Lors de la comparaison des IECA et des  $\beta$ -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lors de la comparaison des IECA et des  $\beta$ -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'AVC.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lors de la comparaison des IECA et des  $\beta$ -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'IRPT.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Lors de la comparaison des IECA et des  $\beta$ -bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence globale des effets indésirables ni pour l'apparition d'effets indésirables sévères.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

### 3.3.b.1.2.9. IECA versus antagonistes du calcium chez des patients en IRC

<b>ACE inhibitors versus calcium channel blockers</b>
---

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC, généralement non-diabétiques. La plus vaste étude incluse est une analyse post hoc effectuée sur un sous-groupe de 3.049 sujets avec un DFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, issus de l'étude plus vaste ALLHAT. Une autre étude de grande envergure dans cette analyse n'incluait que des Américains de souche africaine. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour l'incidence de la mortalité globale et cardiovasculaire, ni pour le risque d'infarctus du myocarde.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'AVC.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'IRPT.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune différence n'a été trouvée entre les IECA et les antagonistes du calcium pour l'incidence globale des effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux, hyperkaliémie.

### 3.3.b.1.2.10. IECA versus diurétiques chez des patients en IRC

<b>ACE inhibitors versus diuretics</b>
--

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux diurétiques chez des patients en IRC. L'étude la plus vaste est une analyse post hoc de l'étude ALLHAT. Les patients diabétiques et non-diabétiques ont été inclus dans cette analyse. L'autre étude comprenait des patients avec une IRC d'origine diabétique. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'infarctus du myocarde.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'AVC.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'IRPT.

*GRADE: LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence globale d'effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

### 3.3.b.1.2.11. Sartans versus antagonistes du calcium chez des patients en IRC

<b>Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)</b>
--

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)
---

Dans cette méta-analyse, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans ou ARB) ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC d'origine diabétique, d'albuminurie et d'hypertension.

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium n'a montré aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité globale.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium, n'a montré aucune différence significative pour le risque d'AVC.

*GRADE: LOW quality of evidence*

Les patients traités par sartans avaient une probabilité significativement inférieure de doubler leur créatinine sérique initiale par rapport aux patients traités par antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Le risque de développer une hyperkaliémie est plus élevé avec les sartans par rapport aux antagonistes du calcium.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, pression artérielle, incidence globale d'effets indésirables.

### 3.3.b.2. Avis de l'expert (Sinnaeve 2014)

Dans la pratique quotidienne, la plupart des médecins de première et de deuxième lignes sont en mesure de prescrire en connaissance de cause des médicaments cardiovasculaires aux patients en IRC.

De manière pragmatique, le médecin belge moyen sait souvent à quelle fréquence administrer des médicaments cardiovasculaires en cas d'IRC connue faible à modérée, en tout cas pour ce qui est des médicaments les plus fréquents. Les facteurs de risque cardiovasculaires, en revanche, sont souvent traités avec trop de légèreté chez les patients en IRC, la plupart du temps en raison d'une peur (justifiée ou non) d'effets indésirables trop nombreux et/ou d'une aggravation de la détérioration de la clairance rénale, surtout quand on parle des IECA et des sartans. En outre, hormis le suivi ciblé de l'IRC, la protéinurie n'est pas souvent mesurée, et certainement pas systématiquement.

En pratique, la fonction rénale est trop peu considérée comme un facteur de risque dans la prise en charge des patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire. Avant l'entretien concernant les avantages et désavantages des divers médicaments cardiovasculaires, une première étape pragmatique consisterait à recommander l'évaluation régulière de la fonction rénale (et de la kaliémie) chez ces patients.

Au contraire, le choix des antihypertenseurs est principalement déterminé par la comorbidité. Chez les patients en IRC hypertendus avec protéinurie, il existe en effet une tendance logique appuyée par une étude à opter pour des IECA ou des sartans. Toutefois, dans la pratique, on administre souvent aux patients en IRC souffrant d'une (légère) hypertension sans protéinurie marquante un IECA ou un sartan, sans que ce choix soit étayé par une étude ou des guides de pratique. Notons que les recommandations ESC 2013 pour l'hypertension préconisent de préférence des IECA ou sartans sans qualification pour les patients en IRC (à savoir sans protéinurie, même en cas d'hypertension faible). Cette tendance est également illustrée par les conseils variables du Tableau 6 du rapport de synthèse de l'étude de la littérature. Ce constat est aussi valable pour les diabétiques souffrant d'hypertension.

Gardons en outre à l'esprit que le même groupe d'antihypertenseurs est utilisé pour ses propriétés spécifiques « pléiotropes » (comme antiangineux, antiarythmiques...). Étant donné la prévalence importante d'IRC chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, le choix est également souvent déterminé par la comorbidité et les éventuels effets secondaires indésirables. En plus de l'hypertension, les IECA et les sartans sont aussi fréquemment utilisés en cas d'insuffisance cardiaque, de traitement précoce post-infarctus, de prévention secondaire (tardive), de néoprotection en cas de diabète et de protéinurie non diabétique. Le choix entre les IECA et les sartans et entre les différents médicaments est souvent influencé par les différentes études repères menées au sein d'une entité de maladie. Dans la pratique quotidienne, le choix est moins souvent dicté par la présence/l'absence d'IRC ou de protéinurie, mais plutôt par la confiance dans le médicament et les preuves disponibles. Avec l'arrivée de multiples sartans génériques, la disponibilité (Bf) constitue, en revanche, un critère de moins en moins pertinent. Lors du démarrage ou du surtitrage des IECA ou

sartans, le conseil d'administrer une dose initiale plus faible et de contrôler la fonction rénale et l'ionogramme après une semaine est bien ancré dans la pratique médicale belge. Et pourtant, ces médicaments sont encore trop souvent arrêtés en cas de légère augmentation de la créatinine sérique, alors qu'ils possèdent un effet néphroprotecteur. Ce problème se présente encore plus souvent chez les patients en situation de dilemme cardiorénal. Les marges de sécurité offertes par les critères NICE forment un excellent guide (marges de tolérance pour la créatinine et le potassium).

L'association d'IECA et de sartans est actuellement moins populaire (après OnTARGET), bien qu'il existe des preuves issues d'études de moindre envergure qui démontrent leurs propriétés néphroprotectrices. Bien souvent, il s'agit d'une exception délibérée, avec une surveillance étroite de la fonction rénale et du potassium. On déconseille les associations avec l'aliskirène. L'association des IECA ou sartan avec un diurétique est fréquente.

Pour ce qui est des diurétiques, certainement pour les diurétiques de l'anse (et dans une moindre mesure, les thiazidiques), la pratique quotidienne ne pose que peu de problèmes. Souvent, des doses plus élevées sont nécessaires et dans la pratique, on se tourne souvent vers la bumétanide (au lieu du furosémide). Les diurétiques d'épargne potassique sont populaires en cas d'insuffisance rénale et d'hypertension réfractaire, mais bien entendu, ils peuvent constituer un problème pour l'ionogramme. Il est donc nécessaire d'effectuer un suivi fréquent de la kaliémie. Parfois, la question se pose de savoir si la spironolactone (l'éplérénone n'est pas remboursée) est efficace à petites doses (tolérées) chez les patients en IRC.

Bien qu'il existe des différences dans la clairance rénale entre les divers bêtabloquants, dans la pratique, ils sont très facilement titrés cliniquement sur la base du pouls radial. Quel que soit le mode de clairance du bêtabloquant, il reste judicieux de surveiller toute bradyarythmie chez les patients en IRC, surtout quand d'autres médicaments chronotropes négatifs sont nécessaires.

Pour les inhibiteurs calciques, la pratique est elle aussi plus pragmatique que la théorie. Les inhibiteurs calciques ne sont pas utilisés (précisément) pour la protéinurie : le diltiazem et le vérapamil sont en effet chronotropes négatifs et doivent donc être dosés avec la prudence nécessaire en cas d'IRC. Contrairement à la note sur la barnidipine dans le rapport de synthèse de l'étude de la littérature (page 45), ce médicament peut être utilisé en cas d'IRC modérée à grave (sauf en cas d'IRC préterminale). Tout comme les IECA, les sartans et les bêtabloquants, le choix/dosage du médicament dépend plutôt de l'indication que de la présence/l'absence d'IRC (hypertension, angor...).

Comme mentionné ci-dessus, le pronostic des patients en IRC non dépendants d'une dialyse est en grande partie déterminé par leur profil de risque, c'est pourquoi il est indiqué de s'attaquer à l'hyperlipidémie. Pour ce faire, il vaut mieux opter pour une statine (hautement dosée et de génération récente). Nous ne possédons que peu de preuves notamment pour le fénofibrate ou pour l'ézétimibe. La recommandation de Domus Medica, à savoir, suivre les algorithmes cardiovasculaires normaux chez les patients en IRC est très utile, tant qu'elle ne contredit pas les directives belges les plus récentes (elles datent de 2002, les conclusions de la réunion de 2014 n'ont pas encore été publiées). En réalité, elles sont assez similaires à l'opinion KDIGO, contrairement à la conclusion générale de la page 68 du rapport de synthèse de l'étude de la littérature. Le risque de problèmes en cas d'association de statines et de fibrates survient principalement avec le gemfibrozil et moins souvent avec le fénofibrate ; on recommande toutefois de rester vigilant (il n'existe aucune preuve concernant le résultat).

Pour terminer, abordons la digoxine et le sotalol. La digoxine et les médicaments similaires sont à éviter en cas d'IRC et la plupart du temps, il vaut mieux les remplacer par d'autres médicaments. Lorsqu'ils sont toutefois nécessaires, on recommande une faible dose initiale et une surveillance fréquente (du niveau et de la fonction rénale). Le sotalol est un antiarythmique largement dépassé qui doit être utilisé avec la plus grande prudence chez tous les patients, y compris en cas d'IRC (même si les torsades posent surtout problème chez les patients souffrant d'hypokaliémie concomitante, ce qui est moins fréquent en cas d'IRC, en l'absence de diurétiques).

Pour revenir enfin à la question spécifique (3.3) portant sur les médicaments cardiovasculaires : le choix entre les différents médicaments disponibles pour les multiples maladies cardiovasculaires est souvent déterminé en partie seulement par le degré d'IRC. Ce n'est qu'en cas d'insuffisance rénale préterminale et de thérapies combinées avec risque d'hyperkaliémie qu'on recommande une vigilance accrue. (NB. « angor après infarctus » et « artérite périphérique » sont des termes obsolètes). En d'autres termes, cela veut dire que les patients atteints d'IRC modérée/grave avec angor, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension, de maladies artérielles périphériques, d'AVC, de fibrillation auriculaire, d'hyperlipidémie... sont traités de manière tout à fait comparable à celle des patients sans CNI. Certes, c'est la présence/l'absence de diabète et/ou de protéinurie qui oriente (ou devrait orienter) le choix, mais dans la pratique, en première et en deuxième ligne, les cardiologues ne le font pas. La popularité des IECA en prévention secondaire (cf. l'étude HOPE, et EUROPA dans une moindre mesure) comme traitement standard dominant indépendamment des indications (hypertension, insuffisance cardiaque...) explique certainement en partie cette tendance. Bien sûr, on recommande d'ajuster la posologie des médicaments à élimination rénale chez les patients en IRC, de se montrer prudent avec la dose de départ et les effets des IECA et sartans.

### 3.3.b.3. Conclusion du jury : antihypertenseurs

Si un patient avec IRC modérée ou sévère ne présente pas d'hypertension artérielle, il n'y a pas de recommandation à le traiter avec des antihypertenseurs (KDOQI DM and CKD 2012, KDIGO BP in CKD 2012, ACP CKD 2013, Domus Medica CNI 2012 - SSMG). (GRADE A, forte recommandation)

Tout patient hypertendu doit avoir une mesure de la fonction rénale et de la kaliémie.

Il n'existe aucun consensus entre les guides de pratique sur la nécessité d'instaurer ou non un IECA ou un sartan chez les patients hypertendus ne présentant pas de protéinurie. (GRADE B, forte recommandation)

Si le patient en IRC hypertendu présente une protéinurie, il est recommandé de le traiter soit avec un IECA ou avec un sartan. (GRADE B, forte recommandation)

Il n'y a aucun consensus sur le seuil de protéinurie, suivant la littérature. Il est recommandé par le jury de fixer le seuil à partir duquel traiter à 30 mg/g. (GRADE B, forte recommandation)

Le patient en IRC hypertendu sans protéinurie peut également être traité par IECA ou par sartan ou par d'autres classes de molécules en fonction des éventuelles comorbidités et ou d'une intolérance médicamenteuse. (Pas de supériorité démontrée des IECA sur les autres anti-HTA).

**Diurétique** : diurétique de l'anse, thiazide, diurétique d'épargne potassique (utilisé pour l'insuffisance cardiaque et la cirrhose) mais dans la pratique la diurétique de l'anse sera privilégié (avis de l'expert).

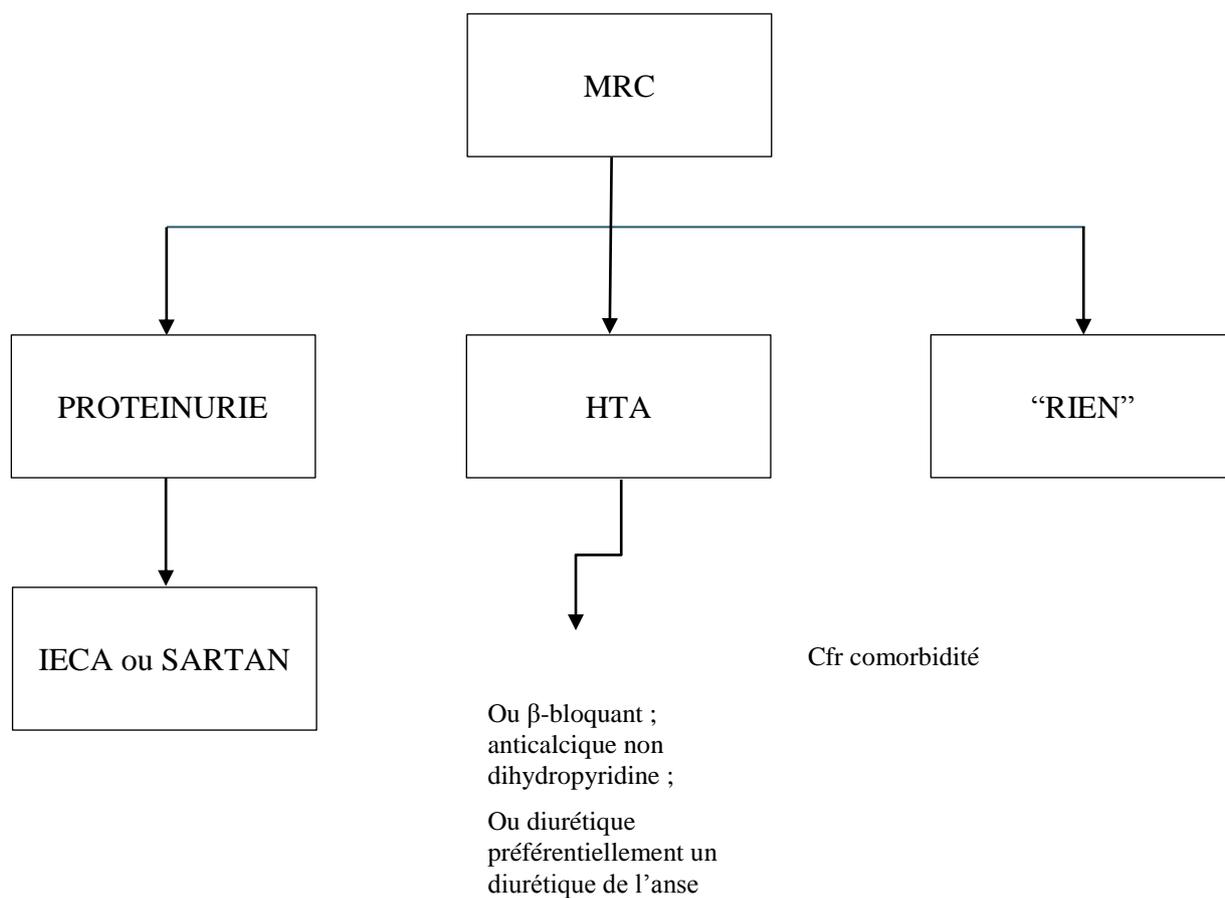
**Les anticalciques** : privilégier le diltiazem et le vérapamil (effet positif sur la protéinurie et une attention particulière pour le vérapamil dont les métabolites peuvent s'accumuler, les autres anticalciques nécessitent une titration).

**Les  $\beta$ -bloquants** préférentiellement éliminés par le foie (liposolubles). Les agents lipophiles (bétaxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol) sont à privilégier par rapport aux agents hydrophiles (acébutolol, aténolol, céliprolol, esmolol). (Revue de la littérature)

**Antihypertenseurs centraux : Moxonidine** : max 0,2 mg.  
(GRADE A, forte recommandation)

La double inhibition (Sartan + IECA) n'est pas recommandée en première ligne de soins (OnTARGET Study) (GRADE A, forte recommandation)

Il n'est pas recommandé de traiter de façon médicamenteuse (antihypertenseur) un patient en IRC en l'absence de facteurs de risque (HTA - protéinurie). (GRADE B, forte recommandation)



### 3.4. Les analgésiques/ anti-inflammatoires et les médicaments particuliers posant problème dans la pratique (hors points 3.1. à 3.3.)

Quels sont les analgésiques/ anti-inflammatoires et autres médicaments particuliers qui, dans la pratique courante, posent problème en relation avec la fonction rénale ?

Quels sont les choix préférentiels pour un traitement analgésique/anti-inflammatoire en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO2 de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

#### 3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 3.4.1.1. AINS, paracétamol et analgésiques morphiniques

###### 3.4.1.1.1. Guides de pratique: AINS, paracétamol et analgésiques morphiniques

Le KDIGO recommande une interruption temporaire de la médication néphrotoxique, telle que les AINS, chez les patients présentant un DFG  $< 60$  mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et qui souffrent de maladies augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C). (KDIGO CKD 2012)

Le NICE recommande de contrôler le DFG au moins une fois par an chez les patients prenant des médicaments néphrotoxiques tels que les AINS. Chez les patients atteints d'une IRC, l'utilisation chronique d'AINS peut être associée à une progression, et une utilisation aiguë peut entraîner une baisse réversible du DFG. Chez les patients atteints d'une IRC, l'utilisation prolongée d'AINS doit s'effectuer avec prudence. L'effet sur le DFG doit être surveillé. (NICE CKD 2014). En cas de maladie aiguë lors de l'utilisation d'une médication néphrotoxique telle que des AINS au cours de la semaine précédente, il convient de tester la présence éventuelle d'une insuffisance rénale aiguë. (NICE AKI 2013)

KDIGO et Domus Medica/SSMG recommandent d'éviter les AINS en cas de DFG  $< 30$  mL/minute. (*pas de recommandation*) (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Aucune recommandation n'est formulée concernant les analgésiques morphiniques ou le paracétamol ; toutefois, il est précisé qu'il peut s'avérer nécessaire d'utiliser une faible dose d'analgésiques morphiniques en cas d'IRC. (*aucune recommandation*) (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

###### 3.4.1.1.2. Manuels : AINS, paracétamol et analgésiques morphiniques (Health Base 2014, Ashley 2009)

###### 3.4.1.1.2.1. AINS

**Posologie** : selon le *The Renal drug book* (Ashley 2009), la plupart des AINS (à l'exception du kétorolac et de la nabumétone) peuvent être utilisés avec prudence aux doses normales.

**Effets indésirables** : Les AINS, en particulier lorsqu'ils sont utilisés à des doses élevées et en association, peuvent provoquer une nécrose papillaire, suivie d'une néphrite interstitielle. Ils sont néphrotoxiques et peuvent induire une atteinte rénale aiguë et chronique. Le kétoprofène est associé à un syndrome néphrotique, à une néphrite interstitielle, à une hyperkaliémie et à une rétention sodée.

**Surveillance** : Contrôler la créatinine sérique 48-72 heures après l'instauration du traitement par AINS - si les taux sont augmentés, arrêter le traitement par AINS.

**Contre-indications** : selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014) les AINS sont contre-indiqués lorsque le DFG est < 50 mL/minute. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont le même effet sur le flux sanguin rénal; par conséquent, l'insuffisance rénale constitue également une contre-indication importante pour ces molécules. Le *The Renal drug handbook* (Ashley 2009) recommande d'éviter tous les AINS, dans la mesure du possible, lorsque le DFG est < 20 mL/minute.

#### 3.4.1.1.2.2. Paracétamol

**Posologie** : L'intervalle entre deux doses doit être prolongé dans le seul cas où le DFG est < 10 mL/minute.

**Effets indésirables** : Le paracétamol est néphrotoxique, surtout à doses élevées et en association avec des AINS.

#### 3.4.1.1.2.3. Analgésiques morphiniques

**Posologie** : Selon le médicament, soit la posologie peut être la même que celle administrée en cas de fonction rénale normale, soit le traitement sera instauré à une dose plus faible, mais la dose sera ajustée en fonction de la réponse. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire.

**Effets indésirables** : Une altération de la fonction rénale peut renforcer l'effet des analgésiques narcotiques, à la fois du fait de l'accumulation de la molécule mère et sous l'effet des métabolites toxiques. Il existe un risque accru de forte sédation, de dépression respiratoire et d'hypotension. La péthidine est associée à un risque de dépression du système nerveux central et de dépression respiratoire ainsi qu'à un risque de convulsions.

**Surveillance** : Surveiller les symptômes de toxicité.

**Contre-indications** : Dans la mesure du possible, la péthidine doit être évitée lorsque le DFG est < 10 mL/minute.

### 3.4.1.1.3. Conclusions des tableaux des preuves: AINS et paracétamol

#### 3.4.1.1.3.1. AINS versus placebo chez des patients en IRC

Il n'existe pas de RCT de bonne qualité évaluant l'efficacité et la sécurité des AINS chez des patients atteints d'IRC. Une très petite étude (n=29) (Murray 1995) est la seule RCT réalisée chez des patients en IRC.

Les seules preuves disponibles proviennent d'études observationnelles.

- La méta-analyse de Nderitu 2013 a sommé les résultats de trois cohortes avec un total de > 50.000 patients atteints d'IRC de stade 3-5. L'utilisation d'AINS à dose normale n'a pas significativement modifié le risque de progression accélérée de l'IRC. Par contre, une dose élevée d'AINS a significativement augmenté le risque de progression accélérée de l'IRC. La publication ne comporte pas de définition standard d'une 'dose élevée'.

*GRADE: not applied*

- Une autre cohorte (Moller 2013) a suivi pendant plus de 10 ans plus de 4.000 patients avec une polyarthrite rhumatoïde. Elle a comparé les utilisateurs d'AINS aux patients naïfs d'AINS. L'utilisation

d'AINS n'a pas modifié significativement le risque de détérioration du taux d'eDFG estimé chez des patients avec une IRC de stade 1-3. Elle a par contre significativement accéléré la détérioration de l'eDFG chez les patients atteints d'une IRC de stade 4-5.

*GRADE: not applied*

#### 3.4.1.1.3.2. Paracétamol

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du paracétamol chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée (depuis 2009).

#### 3.4.1.1.3.3. Analgésiques morphiniques

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage des analgésiques morphiniques chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée (depuis 2009).

### 3.4.1.2. Médicaments contre la goutte chez des patients en IRC

#### 3.4.1.2.1. Guides de pratique : médicaments contre la goutte

En raison du manque de preuves, les guides de pratique étudiés ne formulent aucune recommandation concernant le traitement de l'hyperuricémie asymptomatique chez les patients atteints d'une IRC. (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014)

Chez les patients en IRC atteints de la goutte, l'ACR (American College of Rheumatology) préconise d'instaurer un traitement inhibant la xanthine oxydase en association avec l'allopurinol ou le fébuxostat. Si l'allopurinol est utilisé, il est recommandé de commencer par une faible dose et d'augmenter celle-ci progressivement. (ACR gout 2012)

#### 3.4.1.2.2. Manuels : médicaments contre la goutte (Health Base 2014, Ashley 2009)

##### 3.4.1.2.2.1. Colchicine

**Posologie** : La posologie sera la même que celle utilisée en cas de fonction rénale normale si le DFG est > 10 mL/minute. Si le DFG est < 10 mL/minute, un ajustement de la dose s'impose. Au stade 5 de l'IRC, la colchicine peut être administrée en concomitance avec l'allopurinol, mais un spécialiste doit être consulté. Fréquence : informations divergentes : max. 1x/semaine ou max. 1 administration sur 3 jours si le DFG est < 10 mL/minute.

**Effets indésirables** : Néphrotoxicité ; arrêter le traitement en cas de nausées, de vomissements ou de diarrhée.

##### 3.4.1.2.2.2. Allopurinol

**Posologie** : Des ajustements posologiques sont requis en fonction du DFG. Principal métabolite actif : l'oxipurinol est excrété par voie rénale. À tous les stades de l'insuffisance rénale, débiter le traitement à une dose de 100 mg/jour et augmenter la dose en cas de réponse insuffisante de l'acide urique sérique et/ou urinaire. L'administration de doses inférieures à 100 mg/jour peut s'avérer nécessaire chez certains patients.

**Effets indésirables** : Une incidence accrue d'éruptions cutanées a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

##### 3.4.1.2.2.3. Fébuxostat

Aucune information disponible dans les manuels.

### 3.4.1.2.3. Conclusions des tableaux des preuves : médicaments contre la goutte

Les données sur l'efficacité et la sécurité des médicaments hypo-uricémiants sont limitées. La plupart des RCTs ont un échantillon de petite taille, une durée limitée et une faible qualité méthodologique. Seules 2 RCTs correspondaient aux critères de la recherche de littérature. Aucune étude observationnelle ne satisfaisait aux critères de sélection de la synthèse de littérature.

#### 3.4.1.2.3.1. Allopurinol versus contrôle chez des patients en IRC

Une récente Evaluation des Technologies de la Santé (*Health Technology Assessment*, Fleeman 2014) a étudié l'efficacité possible de l'allopurinol dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Les auteurs concluent : "Il existe des preuves limitées que l'allopurinol réduit la progression de l'IRC ou les événements cardiovasculaires. Il apparaît que les effets indésirables et en particulier les effets indésirables sévères attribuables à l'allopurinol sont rares. Cependant, l'incidence exacte des effets indésirables chez les patients atteints d'IRC est inconnue." Cette conclusion se base essentiellement sur les résultats de Goicoechea 2010.

<b>Allopurinol versus control</b>
Bibliography: Goicoechea 2010

Dans cette petite étude, le traitement à l'aide d'allopurinol 100 mg/jour était comparé au traitement habituel de patients atteints d'une IRC (eDFG de 40 mL/minute).

L'ajout de l'allopurinol au traitement habituel peut réduire le risque d'hospitalisation et le risque d'événements cardiovasculaires.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

L'ajout d'allopurinol au traitement habituel peut réduire la détérioration de l'eDFG.

*GRADE: VERY LOW quality of evidence*

On ne dispose pas de données fiables sur: la mortalité, l'IRPT, les effets indésirables.

#### 3.4.1.2.3.2. Fébuxostat versus placebo chez des patients en IRC

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du fébuxostat comparé au placebo chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée.

#### 3.4.1.2.3.3. Fébuxostat versus allopurinol chez des patients en IRC

<b>Fébuxostat 80 mg/d versus allopurinol</b>
Bibliography: Becker 2010

Cette étude a inclus 2.269 patients atteints de la goutte, 66% d'entre eux présentaient une IRC légère à modérée. Nous ne faisons état ici que des résultats du sous-groupe prédéfini atteint d'IRC.

Le fébuxostat inhibe la formation d'acide urique plus efficacement que l'allopurinol.

*GRADE: HIGH quality of evidence*

Le fébuxostat semble aussi sûr que l'allopurinol chez des patients atteints de la goutte et d'IRC.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Remarque : aucune information sur des critères d'évaluation cliniques comme les poussées de goutte.

Il n'y a pas de données fiables sur la mortalité et les critères d'évaluation rénaux.

#### 3.4.1.2.3.4. Colchicine chez des patients en IRC

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage de la colchicine chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée (depuis 2009).

### 3.4.1.3. Résultats: médicaments spécifiques chez des patients en IRC

#### 3.4.1.3.1. Sotalol chez des patients en IRC

##### 3.4.1.3.1.1. Guides de pratique : sotalol

Seul le guide de pratique Domus Medica/SSMG mentionne le sotalol ; il souligne le risque accru d'effets indésirables en cas d'eDFG < 50 mL/minute et dès lors la nécessité d'adapter la dose et l'intervalle entre les doses (*aucune recommandation*). (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

##### 3.4.1.3.1.2. Manuels : sotalol (Health Base 2014, Ashley 2009)

**Posologie** : Réduction de la dose en fonction du DFG, utiliser avec prudence si le DFG est < 10 mL/minute.

**Effets indésirables** : Le sotalol allonge l'intervalle QT, ce qui favorise le développement des torsades de pointes.

#### 3.4.1.3.2. Digoxine chez des patients en IRC

##### 3.4.1.3.2.1. Guides de pratique: digoxine

Le KDIGO recommande d'interrompre temporairement le traitement par digoxine chez les patients présentant un DFG < 60 mL/minute en cas de maladie grave augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C). (KDIGO CKD 2012)

Le guide de pratique Domus Medica/SSMG recommande d'éviter la digoxine en cas d'IRC, en raison du risque accru d'intoxication. Si le traitement par digoxine s'avère indispensable, on utilisera de faibles doses (2C). (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Les deux guides de pratique mentionnent la nécessité d'adapter la dose en fonction des concentrations plasmatiques (*aucune recommandation*). (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

##### 3.4.1.3.2.2. Manuels : digoxine (Health Base 2014, Ashley 2009)

**Posologie** : Réduction de la dose en fonction du DFG. Les autres ajustements se feront sur la base des taux sériques, selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014).

**Effets indésirables** : L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie marquée et l'hypothyroïdie augmentent la toxicité.

**Surveillance** : Il est recommandé de contrôler les taux plasmatiques à l'équilibre. Le volume de distribution et la clairance corporelle totale sont réduits dans l'IRC. Surveiller les taux de digoxine si le DFG est < 20 mL/minute (*Renal drug Handbook* (Ashley 2009)) ou dès qu'il descend à < 50 mL/minute (*Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014)).

**Contre-indications** : Formellement contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale, selon le manuel *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014).

### 3.4.1.3.3. Méthotrexate chez des patients en IRC

#### 3.4.1.3.3.1. Guides de pratique : méthotrexate

Seul le groupe de travail KDIGO mentionne le méthotrexate ; une réduction de la dose est suggérée à partir d'un DFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et l'utilisation du méthotrexate est déconseillée à partir d'un DFG < 15 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> (*aucune recommandation*). (KDIGO CKD 2012)

#### 3.4.1.3.3.2. Manuels : méthotrexate (Health Base 2014, Ashley 2009)

Le méthotrexate est principalement excrété par les reins (> 90%).

**Posologie** : Réduction de la dose en fonction du DFG ; corrections approximatives en fonction de la clairance de la créatinine.

**Effets indésirables** : Le méthotrexate est néphrotoxique: à dose élevée, le méthotrexate peut induire une précipitation du méthotrexate ou de ses métabolites dans les tubules rénaux. Une diurèse importante et une alcalinisation de l'urine, si nécessaire en utilisant du bicarbonate de sodium, sont recommandées.

**Surveillance** : La fonction rénale doit être surveillée étroitement pendant toute la durée du traitement; la dose peut également être ajustée en fonction des résultats des tests sanguins et de la fonction hépatique.

**Contre-indications** : Le méthotrexate est contre-indiqué lorsque le DFG est < 10 mL/minute.

#### 3.4.1.3.3.3. Conclusions des tableaux des preuves : méthotrexate

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du méthotrexate chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée (depuis 2009).

### 3.4.1.3.4. Lithium chez des patients en IRC

#### 3.4.1.3.4.1. Guides de pratique : lithium

Le lithium est néphrotoxique. En cas d'utilisation de lithium, le DFG doit être régulièrement mesuré (au moins tous les ans) (1A). (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014)

Une interruption temporaire du traitement est recommandée chez les patients présentant un DFG <60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et qui souffrent de maladies graves augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C). (KDIGO CKD 2012)

Le guide de pratique de Domus Medica/SSMG mentionne également le risque accru d'effets indésirables toxiques en raison du spectre thérapeutique étroit. (*aucune recommandation*) (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

#### 3.4.1.3.4.2. Manuels : lithium

**Posologie** : Réduire la dose et ajuster la posologie en fonction des taux sériques de lithium, ou réduire la dose. Utiliser toujours la plus faible dose cliniquement efficace de lithium.

**Effets indésirables** : Le traitement à long terme peut entraîner des modifications permanentes de l'histologie rénale et une altération de la fonction rénale. Des concentrations sériques élevées de lithium, y compris des épisodes de toxicité aiguë du lithium, peuvent aggraver ces modifications.

**Surveillance** : Surveiller étroitement les concentrations plasmatiques. Ajuster les doses en vue d'obtenir des concentrations plasmatiques de lithium entre 0,4 et 1,0 mmol/L.

**Contre-indications** : Dans la mesure du possible, on évitera l'utilisation du lithium en cas d'insuffisance rénale. De manière générale, le lithium ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une maladie rénale sévère en raison d'un risque accru de toxicité (contre-indication importante).

#### 3.4.1.3.4.3. Conclusions des tableaux des preuves : lithium

Aucune RCT ou étude observationnelle de qualité suffisante sur l'usage du lithium chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée (depuis 2009).

#### 3.4.1.3.5. Laxatifs oraux à base de phosphates chez des patients en IRC

##### 3.4.1.3.5.1. Guides de pratique: laxatifs à base de phosphates

Le KDIGO déconseille l'utilisation de laxatifs oraux à base de phosphates chez les patients ayant un DFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et chez ceux exposés à un risque de néphropathie due aux phosphates. (1A) (KDIGO CKD 2012)

##### 3.4.1.3.5.2. Manuels : laxatifs à base de phosphates (Health Base 2014, Ashley 2009)

**Effets indésirables** : L'administration orale de laxatifs à base de phosphate de sodium peut induire une atteinte rénale aiguë due à des dépôts intrarénaux/tubulaires de phosphate de calcium, provoqués par des concentrations sériques élevées de phosphate. Les facteurs de risque sont l'âge avancé, la déshydratation et les intervalles rapprochés entre les prises.

**Remarque** : Aucune information n'est disponible dans le *Renal Drug handbook*. (Ashley 2009)

##### 3.4.1.3.5.3. Conclusions des tableaux des preuves: laxatifs à base de phosphates

Aucune RCT de qualité suffisante sur l'usage de laxatifs à base de phosphates chez des patients en IRC, satisfaisant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique, n'a été identifiée (depuis 2009).

Une étude observationnelle avec 1.105 patients coréens a évalué une éventuelle relation entre l'usage de laxatifs à base de phosphates et une insuffisance rénale aiguë. 13,3% de la population étudiée était en IRC (stade non spécifié). Les auteurs ont constaté un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë 0-12 semaines après l'administration de laxatifs oraux à base de phosphates chez des patients avec et des patients sans insuffisance rénale chronique. Une comparaison entre les patients en IRC et des patients avec fonction rénale préservée n'a pas été rapportée (Choi 2014).

*GRADE: not applied*

### 3.4.2. Avis des experts (Hamdani 2014, Verpooten 2014)

#### 3.4.2.1. Analgésiques

##### 3.4.2.1.1. Hamdani (Hamdani 2014)

Parmi les médicaments étudiés, pour la période que couvre cette recherche dans la base de données EudraVigilance, 08-08-2009 à 08-08-2014, ceux qui sont le plus fréquemment associés au SMQ Acute Renal Failure-broad sont, dans l'ordre décroissant : ibuprofène, diclofénac, paracétamol, naproxène, kétoprofène, méloxicam, paracétamol+codéine, piroxicam.

Cependant, cette énumération doit être considérée avec la plus grande prudence car ces résultats devraient être mis en parallèle avec l'exposition à chacun des médicaments. De plus, un ensemble de limitations sont à considérer : notamment les limitations liées à la comédication, la co-morbidité ou d'autres paramètres tels que la dose administrée, la durée d'exposition et le contexte d'utilisation. Ainsi, les événements survenant avec le paracétamol apparaissent fréquemment dans un contexte de surdosage (tentative de suicide, ...). Tenant compte de ces limitations, il n'est pas approprié de considérer les données chiffrées d'EudraVigilance comme permettant une quelconque hiérarchisation du niveau de risque.

Cependant, pour pouvoir générer des signaux, la base de données EudraVigilance a besoin d'être alimentée par des rapports de notifications d'effets indésirables aux médicaments. C'est la raison pour laquelle il est important que les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sages-femmes) notifient les effets indésirables suspectés, survenus suite à la prise d'un médicament, à l'AFMPS via le système en ligne [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou via la fiche jaune papier (<http://www.fagg-afmps.be>).

**Tableau 13** : Signal de rapport disproportionné (SDR - Signal of Disproportionate Reporting) pour l'insuffisance rénale aiguë

	<b>Worldwide</b>	<b>Belgium</b>
<b>ibuprofen</b>	n=1.154 PRR(-)=2,43	n=19 PRR(-)=2,92
<b>piroxicam</b>	n=48 PRR(-)=1,54	n=3 PRR(-)=1,22
<b>diclofenac</b>	n=1.095 PRR(-)=2,59	n=22 PRR(-)=4,08
<b>naproxen</b>	n=355 PRR(-)=2,01	n=9 PRR(-)=3,28
<b>meloxicam</b>	n=112 PRR(-)=2,21	n=0 PRR(-)= ?
<b>ketoprofen</b>	n=332 PRR(-)=2,55	n=0 PRR(-)=?
<b>paracetamol</b>	n=948 PRR(-)=1,37	n=18 PRR(-)=2,32
<b>paracetamol+codeine</b>	n=90 PRR(-)=0,95	n=0 PRR(-)= ?

n = nombre de rapports récoltés par EudraVigilance

PRR(-) = limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95% du Rapport de notification disproportionné (Proportional Reporting Ratio)

### 3.4.2.1.2. Verpooten (Verpooten 2014)

Les analgésiques et les anti-inflammatoires sont des médicaments fréquemment prescrits. En outre, certains d'entre eux, comme le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène sont en vente libre.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le problème de ces médicaments n'est pas tant une modification de l'efficacité, mais un risque accru de toxicité. Les RCT livrent peu d'informations parce que les patients rénaux sont généralement exclus, sauf lors d'études spécifiques concernant les médicaments destinés aux maladies rénales. Pour cette raison, nous devons nous rabattre sur des informations issues d'études observationnelles, de rapports de cas et d'avis d'experts. Cette démarche présente le désavantage que les experts sont souvent confrontés aux cas les plus graves et possèdent donc une image déformée de la pathologie.

#### 3.4.2.1.2.1. Paracétamol

Le paracétamol est le premier choix en cas de traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre. Il en va de même pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Le paracétamol a une réputation de néphrotoxicité héritée d'une époque, il y a vingt ans, où il constituait un élément des analgésiques à base de phénacétine. Un usage prolongé et excessif de ces médicaments conduisait à des maladies rénales chroniques, qui finissaient couramment par un traitement au rein artificiel. Grâce à la suppression de la phénacétine, cette maladie appartient désormais à l'histoire néphrologique (Michielsen 2007).

Pour plus de clarté, nous rappelons que le paracétamol en monothérapie ne présente aucun danger de néphrotoxicité.

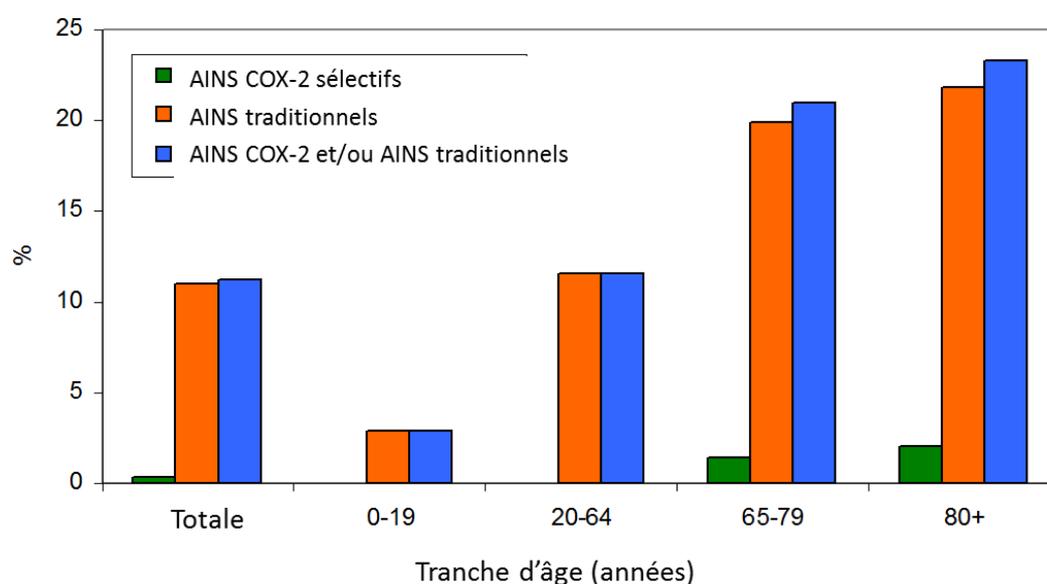
#### 3.4.2.1.2.2. Analgésiques narcotiques

Ces médicaments sont en général dosés en fonction de leurs effets et effets indésirables. L'expérience a appris que les patients souffrant d'insuffisance rénale grave et traités par rein artificiel (KDIGO 4 et 5) sont plus sensibles aux effets indésirables comme l'hypotension, la sédation et la dépression respiratoire (KDIGO CKD 2012). Il est donc recommandé de commencer avec une dose initiale moindre chez ce type de patients. La constipation est un problème très fréquent chez les patients sous dialyse, qui peut s'aggraver lors d'un usage chronique d'opioïdes (comme le tramadol).

#### 3.4.2.1.2.3. Anti-inflammatoires (AINS)

Les AINS sont souvent prescrits (voir Figure 1), également chez les personnes âgées et très âgées (Smets 2008). Les AINS prescrits ne représentent toutefois qu'une fraction de la consommation totale, certains AINS étant en vente libre, comme l'ibuprofène.

**Figure 1** : Pourcentage de la population belge possédant au moins une ordonnance d'AINS selon le type d'AINS (2005) (Smets 2008)



En raison de leur influence sur la synthèse de la prostaglandine, les AINS présentent des effets secondaires rénaux importants. Après cela, l'expert abordera notamment leur effet sur la progression des maladies rénales chroniques, de même que le risque qu'ils présentent de provoquer des insuffisances rénales aiguës ainsi que des troubles électrolytiques.

#### **3.4.2.1.2.3.1. L'effet des AINS sur l'évolution des maladies rénales chroniques**

D'après ce qu'il ressort de l'étude de littérature, Nderitu (Nderitu 2013) n'a trouvé aucun effet de l'usage chronique des AINS sur la progression des maladies rénales chroniques. Dans une récente étude de cohorte longitudinale chez des sujets avec arthrite rhumatoïde, on a toutefois identifié un effet défavorable chez les patients dont la fonction rénale se situe sous 30 mL/minute (Möller 2013). La question de l'usage chronique des AINS pouvant provoquer *de novo* des maladies rénales chroniques reste donc controversée (Whelton 2013).

#### **3.4.2.1.2.3.2. Les AINS comme facteur de risque des troubles rénaux aigus**

En cas d'hypovolémie ou de diminution du volume circulatoire efficace, l'activité sympathique s'accroît et le SRAA (Système rénine-angiotensine-aldostérone) est stimulé. Les médiateurs ainsi libérés provoquent une vasoconstriction dans le rein, souvent à la hauteur des vaisseaux sanguins préglomérulaires et postglomérulaires. Cette situation entraîne une diminution de la pression de filtration glomérulaire. Pour compenser, le rein va produire de la prostaglandine PGE<sub>2</sub> vasodilatatrice, qui restaurera la pression de perfusion glomérulaire diminuée par dilatation préglomérulaire. En outre, elle maintiendra une filtration glomérulaire en cas d'hypovolémie (Whelton 1999).

Quand un patient est confronté à une hypovolémie ou à une diminution du volume circulatoire efficace et est traité avec des AINS, ce mécanisme compensatoire ne se produit plus et une baisse aiguë de la filtration glomérulaire survient. Elle est d'autant plus prononcée chez les patients prenant par ailleurs des antagonistes du SRAA (Système rénine-angiotensine-aldostérone), comme des IECA ou des sartans, en raison de la disparition de la vasoconstriction postglomérulaire.

Cliniquement, cette situation est décrite comme une insuffisance rénale aiguë ou, en cas de maladie rénale existante, comme une insuffisance rénale 'aiguë-sur-chronique'. Les facteurs de risque cliniques pouvant accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les patients sous AINS sont repris dans le Tableau 14, de même que les comédications qui augmentent encore le risque (Whelton 1999, Winkelmayr 2008).

**Tableau 14 : Facteurs de risque de développer une insuffisance rénale aiguë sous AINS**

<u>Facteurs liés au patient</u>	<u>Comédications</u>
Âge avancé	IECA
Maladies rénales chroniques	Sartans
Hypovolémie	Ciclosporine, tacrolimus
Insuffisance cardiaque grave	Diurétiques
Insuffisance hépatique	

Dans une étude menée en collaboration avec l'INAMI (Smets 2008), nous avons montré qu'en 2005, 30% des patients très âgés traités avec un antagoniste du SRAA avaient reçu au moins une ordonnance pour des AINS. On ne connaît toutefois pas le nombre de ces patients qui ont effectivement développé une insuffisance rénale aiguë. Des données de littérature limitées montrent toutefois que le risque est faible. Dans une étude Medicare (Winkelmayr 2008), il apparaît que 0,48% des patients qui ont commencé à prendre un AINS ont été hospitalisés dans les 45 jours pour insuffisance rénale aiguë.

Par souci d'être complet, nous mentionnons également une autre forme d'insuffisance rénale provoquée par les AINS : la néphrite interstitielle aiguë. Cliniquement, peu de temps après le début d'un

traitement aux AINS, on observe des symptômes de douleurs bilatérales au niveau des flancs, une éruption cutanée, une insuffisance rénale aiguë et une protéinurie. Au niveau physiopathologique, une réaction allergique intrarénale survient, qui se traduit notamment par une hyperéosinophilie et une éosinophilurie.

#### **3.4.2.1.2.3.3. Troubles électrolytiques provoqués par les AINS**

Le trouble électrolytique le plus dangereux provoqué par les AINS est l'hyperkaliémie. Quand la kaliémie dépasse 7 mmol/L, il y a un risque d'arrêt cardiaque. Le seul signe clinique annonciateur est une faiblesse musculaire.

Les facteurs de risque cliniques pour le développement de l'hyperkaliémie sous AINS sont résumés dans le Tableau 15. Par ailleurs, toute comédication (qui inhibe le SRAA en plus des AINS) constitue un facteur de risque supplémentaire.

**Tableau 15 : Facteurs de risque pour le développement de l'hyperkaliémie sous AINS**

<u>Facteurs liés aux patients</u>	<u>Comédications</u>
Âge avancé	IECA
Maladies rénales graves	Sartans
Diabète	Ciclosporine, tacrolimus
Insulinodéficience	Diurétiques épargneurs de potassium Triméthoprim

Outre l'hyperkaliémie, la rétention de sodium et d'eau sous AINS constitue un problème pour environ un tiers des patients. Elle s'explique par le fait que les prostaglandines intrarénales créées jouent un rôle dans la natriurèse. Outre l'œdème, la rétention de sodium a pour effet majeur de diminuer l'efficacité des antihypertenseurs et principalement des diurétiques sous AINS.

#### **3.4.2.1.2.3.4. Effets indésirables extrarénaux**

Tant les AINS que les maladies rénales chroniques constituent des facteurs de risque indépendants pour les saignements gastro-intestinaux. Une récente étude cas-témoins a montré que les patients sous hémodialyse traités aux AINS présentent un risque trois fois plus élevé de souffrir de saignements gastro-intestinaux (Jankovic 2009). Les patients atteints de maladie rénale chronique présentent souvent des lésions érosives dans le tractus gastro-intestinal aux stades 4 et 5. Par ailleurs, à ces stades, on constate aussi des troubles de la coagulation en raison d'une thrombopathie fonctionnelle.

#### **3.4.2.1.2.3.5. Conclusion**

Selon les informations que nous venons de donner, il est clair qu'il vaut mieux chercher une alternative au traitement par AINS pour les patients atteints de maladies rénales graves (stades 4 et 5). Non seulement ces patients présentent un risque de détérioration de la fonction rénale, mais aussi un risque accru d'effets rénaux secondaires graves, comme l'hyperkaliémie et des saignements gastro-intestinaux.

Chez un patient dont le débit de filtration glomérulaire dépasse 30 mL/minute, on peut envisager un traitement aux AINS pour autant qu'il ne présente pas trop de facteurs de risque. Dans tous les cas, il faut dire au patient qu'il doit immédiatement arrêter le traitement aux AINS quand il existe un risque d'hypovolémie, comme en cas de diarrhée ou pendant une vague de chaleur.

### 3.4.2.2 Le traitement de la goutte et de l'hyperuricémie chez les patients souffrant de maladies rénales chroniques (Verpooten 2014)

Les patients souffrant de maladies rénales chroniques sont souvent atteints d'hyperuricémie en raison d'une excrétion rénale diminuée de l'acide urique. L'hyperuricémie provoque non seulement la goutte au sein de cette population, mais constitue également un facteur favorable pour la progression des maladies rénales (Johnson 2013). Chez les patients ayant subi une transplantation et étant sous ciclosporine (immunosuppresseur), la goutte est plus fréquente.

#### **Crise de goutte**

Il est clair que pour un grand nombre de ces patients, les AINS ne constituent pas le premier choix pour le traitement d'une arthrite goutteuse aiguë. Mais son alternative, la colchicine, présente aussi des inconvénients. Les rapports de pharmacovigilance (voir étude de la littérature) mettent en garde contre la néphrotoxicité de ce médicament. Par ailleurs, les effets indésirables gastro-intestinaux connus de la colchicine provoquent une hypovolémie, un problème qui doit absolument être évité en cas de maladie rénale chronique. Le sujet d'une Cochrane Systematic Review en 2007 (Janssens 2008) était de savoir si les corticoïdes systémiques constituent une alternative intéressante aux AINS et à la colchicine pour le traitement d'une crise de goutte. Les auteurs ont conclu qu'une cure de courte durée aux corticoïdes était sans danger, mais qu'ils disposaient de preuves insuffisantes pour démontrer l'efficacité théorique et l'efficacité réelle de ce traitement en cas de crise de goutte. Un an plus tard, les mêmes auteurs ont publié les résultats d'une RCT bien conçue, dans lequel ils prouvent qu'une cure orale de 5 jours avec 35 mg de prednisolone par jour équivaut à 500 mg de naproxène deux fois par jour en ce qui concerne la sensation de douleur (Janssens 2008).

Une courte cure de prednisolone orale constitue donc une alternative bénéfique aux AINS et à la colchicine chez les patients atteints de maladies rénales chroniques. Il est regrettable de constater qu'en Belgique, pour l'instant, il n'existe aucune spécialité disponible à base de prednisolone. Il est aussi possible de se tourner vers une prescription magistrale, mais dans la pratique, elle est synonyme de retard pour instaurer un traitement contre la douleur.

#### **Traitement d'entretien**

Le traitement de référence pour la prévention des crises de goutte chez les patients souffrant d'hyperuricémie consiste en l'administration d'allopurinol (inhibiteur de la xanthine-oxydase). Les données récentes suggèrent également que l'allopurinol peut freiner la progression des maladies rénales chroniques et qu'il peut réduire les événements cardiovasculaires au sein de cette population. L'effet indésirable le plus redouté de l'allopurinol est une éruption cutanée sévère (SCAR dans la littérature anglo-saxonne = severe cutaneous allergic reactions). Il existe des indications d'une plus grande fréquence des SCAR chez les patients souffrant de maladies rénales chroniques.

Dans une revue systématique récente (Fleeman 2014), les auteurs ont décidé qu'il existait trop peu de preuves pour l'usage de l'allopurinol chez les patients avec une pathologie rénale pour une autre raison que la goutte. L'incidence des SCAR au moment de commencer l'allopurinol était de 2%. L'étude n'est pas claire sur la question de savoir si le risque de SCAR dépend de la dose d'allopurinol. La recommandation des guides de pratique incitant à réduire la dose d'allopurinol en cas de maladies rénales graves ne possède donc aucun fondement scientifique.

Certains patients atteints d'une maladie systémique et/ou ayant subi une transplantation sont traités avec de l'azathioprine (immunosuppresseur). Une interaction entre l'allopurinol et l'azathioprine peut entraîner une leucopénie grave. Elle est donc à éviter. Par la suite, nous aborderons les alternatives dans les situations où un traitement à l'allopurinol n'est pas recommandé en raison des effets indésirables.

Dans les cas où la fonction rénale est supérieure à 30 mL/minute, le fébuxostat peut constituer une alternative. La question de savoir s'il existe une allergie croisée entre l'allopurinol et le fébuxostat n'est pas claire.

La colchicine est parfois utilisée à faible dose de manière chronique ou au début du traitement à l'allopurinol. En cas d'usage chronique, ce médicament peut provoquer une myopathie toxique. Les maladies rénales chroniques représentent le facteur de risque le plus important pour cet effet indésirable (Wilbur 2004). Il vaut donc mieux éviter la colchicine en cas d'insuffisance rénale grave (stade 4) et de dialyse (stade 5).

En cas de maladie rénale chronique allant jusqu'au stade 3 compris, on peut aussi faire appel à un uricosurique. En Belgique, il n'existe plus de spécialité disponible ayant cette action. Comme alternative, on peut envisager une préparation magistrale de probénécide, en dose de 4 x 500 mg par jour.

### 3.4.2.3. Sotalol et digoxine (Sinnaeve 2014)

La digoxine et dérivés sont à éviter en cas d'IRC. La plupart du temps, ils sont bien remplacés par d'autres médicaments. Quand ils sont toutefois nécessaires, on recommande une faible dose de départ et un contrôle fréquent (du taux sanguin et de la fonction rénale). Le sotalol est un antiarythmique largement dépassé qui doit être utilisé avec la prudence nécessaire chez tous les patients, y compris les patients en IRC (même si les torsades posent surtout problème chez les patients souffrant d'hypokaliémie concomitante, ce qui est moins fréquent en cas d'IRC, en l'absence de diurétiques).

### 3.4.2.4. Lithium (Verpooten 2014)

Le lithium est le traitement de référence pour la phase maniaque de la bipolarité. Il possède une fenêtre thérapeutique étroite. Quand la concentration plasmatique de lithium dépasse 1 mmol/l, des effets indésirables neurologiques toxiques peuvent survenir.

Le lithium est excrété par le glomérule, mais une partie est réabsorbée au niveau du tubulus rénal proximal par les mêmes pompes que le sodium. Tout état (patho)physiologique qui donne lieu à une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale peut accroître la concentration plasmatique de lithium. Cliniquement, cette situation se présente en cas d'hypovolémie avec toutes ses causes et en cas de traitement aux diurétiques et AINS. Par ailleurs, le lithium agit sur la fonction du néphron distal, où il inhibe l'action de l'hormone antidiurétique. Cliniquement, cela donne de la polyurie. Un patient dont la concentration plasmatique de lithium est élevée menace donc de tomber dans un cercle vicieux. La polyurie entraîne une hypovolémie, et celle-ci renforce la réabsorption du lithium, ce qui augmente encore la concentration plasmatique. Par ailleurs, l'hypovolémie doit absolument être évitée chez les patients souffrant de maladies rénales chroniques.

En pratique, un traitement au lithium est difficile à gérer chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique. C'est pourquoi il vaut mieux se tourner vers une alternative, comme le valproate, en concertation avec un psychiatre.

### 3.4.2.5. Laxatifs à base de phosphates (Verpooten 2014)

Il y a 10 ans, une nouvelle forme de lésion rénale aigüe due aux médicaments a été découverte : la néphropathie due aux phosphates (Markowitz 2009). Elle survient après la prise de laxatifs oraux aux phosphates. Outre une insuffisance rénale aigüe, on rencontre aussi des troubles électrolytiques, comme l'hypocalcémie. Dans le rein, on trouve des lésions tubulaires avec des précipitations de phosphate de calcium intratubulaires et interstitielles. Souvent, la maladie n'est pas entièrement réversible, et entraîne une maladie rénale chronique.

Des études observationnelles ont pu identifier les facteurs de risques énumérés dans le Tableau 16.

**Tableau 16** : Facteurs de risque pour le développement d'une néphropathie aigüe due aux phosphates

<u>Facteurs liés aux patients</u>	<u>Comédications</u>
Âge avancé	IECA
Maladies rénales chroniques	Sartans
Sexe féminin	Diurétiques
Hypertension	AINS
Insuffisance cardiaque	

La prévention de cette maladie implique d'éviter d'administrer des laxatifs oraux à base de phosphate chez les patients à risque élevé. Pour les autres patients, il faut à tout prix éviter la déshydratation pendant le traitement et respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre les prises, en plus d'administrer la dose la plus faible possible.

### 3.4.3. Conclusion du jury

#### 3.4.3.1. Analgésiques

Le jury place le **paracétamol** comme 1<sup>er</sup> choix des analgésiques en monothérapie à dose normale. Sur base d'études pharmacocinétiques, le Renal Drug Handbook suggère que la dose ou l'intervalle entre les doses ne doit pas être adaptée si l'eDFG > 10 mL/minute (KDIGO). (GRADE C, forte recommandation)

Pour les **analgésiques narcotiques**, le jury suggère de suivre la proposition de l'expert : utiliser initialement la moitié de la dose de départ normale et titrer ensuite la dose en fonction de l'effet (analgésique), et en tenant compte des effets indésirables (limitant la dose). Le jury souhaite attirer l'attention sur le fait que le tramadol est effectivement un analgésique narcotique. Les mêmes mesures de prudence doivent donc être prises. (GRADE C, faible recommandation)

D'après les données qui précèdent, il est clair qu'il vaut mieux chercher une alternative au traitement par **AINS** pour les patients atteints de maladies rénales graves (stades 4 et 5). Non seulement ces patients présentent un risque de détérioration de la fonction rénale, mais aussi un risque accru d'effets rénaux indésirables graves, comme l'hyperkaliémie et des saignements gastro-intestinaux. (GRADE C, forte recommandation)

Chez un patient dont le débit de filtration glomérulaire dépasse 30 mL/minute, on peut envisager un traitement aux AINS pour autant que les avantages prennent le pas sur les inconvénients, à moins qu'on ne constate la présence de facteurs de risque (fréquents) (voir Tableaux 14 et 15). Dans tous les cas, il faut dire au patient qu'il doit immédiatement arrêter le traitement aux AINS quand il existe un risque d'hypovolémie, comme en cas de diarrhée ou pendant une vague de chaleur. (GRADE C, forte recommandation)

S'il est malgré tout nécessaire d'utiliser judicieusement un AINS, on indique qu'il vaut mieux éviter les oxicams (en raison de leur longue demi-vie) et le kétoprofène (étant donné l'incidence plus élevée du syndrome néphrotique) chez les patients avec une IRC. Dans tous les cas, l'usage des AINS doit être limité en dose et en durée. (GRADE C, forte recommandation)

Les AINS peuvent provoquer une néphrite interstitielle aigüe, qui est normalement réversible lors de l'arrêt des AINS. C'est un effet indésirable rare, mais grave. (GRADE C)

Il faut tenir compte du fait que certains AINS sont aussi disponibles en vente libre. Il convient dès lors d'assurer une bonne communication entre le patient, le médecin et le pharmacien.

Les SDR peuvent être déterminés correctement, pour autant qu'on puisse calculer le PRR. Cela implique une bonne adhésion à l'usage de la carte jaune par les différents prestataires de soins. Le score de la Belgique est médiocre dans ce domaine.

On a déterminé qu'il existe un signal accru d'insuffisance rénale aiguë lors de l'utilisation d'AINS. L'expert explique la haute prévalence d'IRA avec le diclofénac et l'ibuprofène par le fait que ce sont des médicaments en vente libre. Par ailleurs, on constate que les notifications d'insuffisance rénale sous paracétamol devraient plutôt être attribuées à des défaillances multiorganiques liées à une insuffisance hépatique (ex. tentative de suicide).

**Tableau 14 : Facteurs de risque de développer une insuffisance rénale aiguë sous AINS**

<u>Facteurs liés au patient</u>	<u>Comédications</u>
Âge avancé	IECA
Maladies rénales chroniques	Sartans
Hypovolémie	Ciclosporine, tacrolimus
Insuffisance cardiaque grave	Diurétiques
Insuffisance hépatique	

**Tableau 15 : Facteurs de risque pour le développement de l'hyperkaliémie sous AINS**

<u>Facteurs liés aux patients</u>	<u>Comédications</u>
Âge avancé	IECA
Maladies rénales graves	Sartans
Diabète	Ciclosporine, tacrolimus
Insulinodéficience	Diurétiques épargneurs de potassium Triméthoprim

### 3.4.3.2. Traitement de la goutte

#### 3.4.3.2.1. Traitement aigu de la goutte

Selon les guides de pratique, les **AINS** constituent le 1<sup>er</sup> choix pour le traitement aigu de la goutte dans la population en général. Étant donné l'état déjà précaire de la population avec IRC, le jury choisit l'option d'éviter les AINS en cas de traitement aigu chez ces patients. (GRADE C, forte recommandation)

Parmi les alternatives possibles, citons la **prednisolone 35 mg/jour** pendant 5 jours ou la colchicine. Lors d'une utilisation de courte durée de cette dose de prednisolone plutôt élevée, il faut tenir compte du dérèglement de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré. Comme le recommande le Formulaire MRS (Farmaka), il existe une alternative possible sur le marché belge : **méthylprednisolone 32 mg/jour**, également pendant 5 jours. (GRADE B, faible recommandation)

En tant qu'alternative, la **colchicine** possède aussi des effets indésirables. Les effets gastro-intestinaux connus de la colchicine peuvent en effet provoquer une hypovolémie, ce qu'il faut absolument éviter en cas de maladie rénale chronique. À tous égards, le jury recommande un ajustement de la dose en cas de maladies rénales, en plus d'utiliser la dose active la plus faible. (GRADE C, faible recommandation)

### 3.4.3.2.2. Traitement d'entretien contre la goutte

L'**allopurinol** est et reste le 1<sup>er</sup> choix pour le traitement d'entretien de la goutte. Pour tous les grades d'insuffisance rénale, commencer avec 100 mg/jour et augmenter la dose si la réponse au niveau de l'acide urique sérique et/ou urinaire se révèle insuffisante. (PAS DE GRADE, forte recommandation)

Bien que rare, un effet indésirable cliniquement significatif de l'allopurinol est l'apparition d'éruptions cutanées (à savoir les SCAR = severe cutaneous adverse reactions ou 'réactions cutanées sévères'), lesquelles ne sont pas plus graves lorsque la fonction rénale est diminuée.

Le **fébuxostat** représente une alternative potentielle, mais uniquement si le DFG > 30 mL/minute. (PAS DE GRADE, faible recommandation)

Un traitement chronique à la colchicine doit être évité étant donné le risque de myoneuropathie. (PAS DE GRADE, forte recommandation)

### 3.4.3.3. Digoxine

La digoxine doit être évitée chez les patients en IRC. La plupart du temps, des alternatives sont aisément disponibles. (PAS DE GRADE, forte recommandation)

### 3.4.3.4. Sotalol

Le sotalol est un antiarythmique largement dépassé, qu'il convient d'utiliser avec la plus grande prudence chez tous les patients, y compris les patients en IRC (même si les torsades posent surtout problème chez les patients souffrant d'hypokaliémie concomitante, ce qui est moins fréquent en cas d'IRC, en l'absence de diurétiques). (PAS DE GRADE, forte recommandation)

### 3.4.3.5. Lithium

Dans le cas des troubles bipolaires préexistants pour lesquels on utilise du lithium et d'une IRC de novo (ou concomitante), il convient d'assurer une surveillance plus étroite de la fonction rénale et des taux de lithium. Les comédications qui augmentent l'exposition au lithium doivent être évitées (ex. AINS, diurétiques). Toute pathologie aiguë qui accroît l'exposition au lithium doit mener à un arrêt temporaire de la thérapie au lithium. Dans presque tous les cas, il faudra envisager un passage à une alternative, en consultation avec le spécialiste traitant. (FAIBLE GRADE, forte recommandation)

### 3.4.3.6. Laxatifs à base de phosphates

Les laxatifs à base de phosphates sont à éviter chez les patients avec IRC, indépendamment de la fonction rénale ou du profil de risque, étant donné le risque de néphropathie potentiellement irréversible due aux phosphates. Il existe suffisamment d'alternatives disponibles sur le marché belge. (PAS DE GRADE, forte recommandation)

**Tableau 16** : Facteurs de risque pour le développement d'une néphropathie aiguë due aux phosphates

<u>Facteurs liés aux patients</u>	<u>Comédications</u>
Âge avancé	IECA
Maladies rénales chroniques	Sartans
Sexe féminin	Diurétiques
Hypertension	AINS
Insuffisance cardiaque	

## 3.5. Médicaments néphrotoxiques : suivi particulier en première ligne de soins

Quel suivi doit-il être assuré en première ligne de soins en cas de prescription d'un médicament dont la néphrotoxicité (aiguë ou chronique) est identifiée ?

### 3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 3.5.1.1. Risque de l'insuffisance rénale aiguë en cas d'IRC

Selon les guides de pratique, les patients souffrant d'une IRC sont exposés à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013)

Le KDIGO recommande d'arrêter les médicaments potentiellement néphrotoxiques ou éliminés par voie rénale chez les patients ayant un DFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> en cas de maladie grave augmentant le risque d'insuffisance rénale aiguë (1C). (KDIGO CKD 2012)

En cas de baisse soudaine de la fonction rénale, les guides de pratique indiquent qu'il faut envisager une insuffisance rénale aiguë plutôt qu'une détérioration de la maladie chronique. (NICE AKI 2013, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Il convient aussi d'évaluer les patients (p. ex. également avant une intervention chirurgicale) en termes de risque d'insuffisance rénale aiguë (AKI), en cas de maladie aiguë, et de rechercher une éventuelle insuffisance rénale aiguë (KDIGO CKD 2012, NICE AKI 2013), en présence de facteurs de risque tels que ceux mentionnés dans le Tableau 10 (extrait de KDIGO AKI (KDIGO AKI 2012)).

**Tableau 10:** Causes de l'IRA (traduction du tableau 6 de KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

<b>Causes de l'IRA : expositions et prédispositions pour l'IRA non spécifique</b>	
<b><u>Expositions</u></b>	<b><u>Prédispositions</u></b>
Septicémie	Déshydratation ou hypovolémie
Pathologie critique	Âge avancé
Choc circulatoire	Sexe féminin
Brûlures	Population de race noire
Traumatismes	IRC (insuffisance rénale chronique)
Chirurgie cardiaque (surtout avec CEC)	Maladies chroniques (cardiaques, pulmonaires, hépatiques)
Intervention chirurgicale majeure (non cardiaque)	Diabète sucré
Médicaments néphrotoxiques	Cancer
Agents de contraste radiologiques	Anémie
Plantes vénéneuses et animaux venimeux	

CEC : circulation extracorporelle.

Les patients qui ont présenté une insuffisance rénale aiguë doivent être suivis pendant 2 à 3 ans, car ils sont exposés à un risque accru de développer une IRC. (NICE CKD 2014)

### 3.5.1.2. Néphropathie induite par des produits de contraste

#### 3.5.1.2.1. Guides de pratique: néphropathie induite par des produits de contraste

Les guides de pratique recommandent de tenir compte du risque de néphropathie induite par les produits de contraste lors de l'analyse risques/bénéfices de l'imagerie avec produits de contraste. (KDIGO CKD 2012, NICE AKI 2013)

Si aucune mesure récente de l'eDFG n'est disponible, celui-ci sera déterminé avant l'examen avec produit de contraste et communiqué au radiologue. (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Le NICE décrit en outre les facteurs de risque de la néphropathie induite par les produits de contraste qu'il convient d'évaluer (NICE AKI 2013) :

- IRC (surtout si l'eDFG < 40 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>)
- Diabète, mais uniquement si associé à une IRC (surtout si l'eDFG < 40 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>)
- Insuffisance cardiaque
- Transplantation rénale
- >75 ans
- Hypovolémie
- Volume important de produit de contraste
- Administration intra-artérielle du produit de contraste

Chez les patients ayant une eDFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> et devant subir un examen programmé avec administration intravasculaire d'un produit de contraste contenant de l'iode, les mesures suivantes sont recommandées :

- Éviter les produits hautement osmolaires (1B). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012)
- Utiliser la dose la plus faible possible du produit de contraste (*sans grade*). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012)
- Interrompre temporairement la médication potentiellement néphrotoxique ainsi que les IECA ou les sartans (1C). (KDIGO CKD 2012, NICE AKI 2013)
- Assurer une hydratation suffisante au moyen d'une solution physiologique i.v. (1A). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013)
- Mesurer le DFG avec stadification de l'insuffisance rénale aiguë après la procédure (1C/*sans grade*). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012)

Selon KDIGO, il est recommandé d'éviter l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium en cas d'eDFG < 15 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup> (1B) ; si l'eDFG est < 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, les préparations de chélates macrocycliques sont à privilégier (2B). (KDIGO CKD 2012)

#### 3.5.1.2.2. Manuels : néphropathie induite par des produits de contraste (Health Base 2014, Ashley 2009)

**Effets indésirables** : Les produits de contraste contenant de l'iode peuvent provoquer une néphropathie. Ce risque est élevé en présence d'une insuffisance rénale. Des précautions doivent être prises si l'administration intravasculaire et intrathécale de produits de contraste contenant de l'iode s'avère nécessaire.

**Remarque** : aucune information dans le *The Renal Drug Handbook* (Ashley 2009).

## 3.5.2. Avis de l'expert (Bosmans 2014)

### 3.5.2.1. Mesures particulières pour les affections intercurrentes avec risque accru d'insuffisance rénale aigüe

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite (eDFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) et présentant une affection intercurrente avec risque accru d'insuffisance rénale aigüe, il convient d'interrompre temporairement les médicaments potentiellement néphrotoxiques et les médicaments excrétés par les reins (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013). Dans cette catégorie de médicaments, citons : les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IECA, sartans, inhibiteurs directs de la rénine et antagonistes de l'aldostérone), les AINS, les diurétiques, la metformine, le lithium et la digoxine.

Pour éviter les événements néphrotoxiques aigus, plusieurs paramètres critiques entrent en ligne de compte : identifier à temps la population de patients à risque, interruption temporaire des médicaments mentionnés précédemment et surtout hydratation adéquate. La population à risque est indiquée dans le Tableau 10, repris des directives KDIGO pour l'insuffisance rénale aigüe (KDIGO AKI 2012).

**Tableau 10:** Causes de l'IRA (traduction du tableau 6 de KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

<b>Causes de l'IRA : expositions et prédispositions pour l'IRA non spécifique</b>	
<b>Expositions</b>	<b>Prédispositions</b>
Septicémie	Déshydratation ou hypovolémie
Pathologie critique	Âge avancé
Choc circulatoire	Sexe féminin
Brûlures	Population de race noire
Traumatismes	IRC (insuffisance rénale chronique)
Chirurgie cardiaque (surtout avec CEC)	Maladies chroniques (cardiaques, pulmonaires, hépatiques)
Intervention chirurgicale majeure (non cardiaque)	Diabète sucré
Médicaments néphrotoxiques	Cancer
Agents de contraste radiologiques	Anémie
Plantes vénéneuses et animaux venimeux	

CEC : circulation extracorporelle.

### 3.5.2.2. Recommandations générales destinées à la prévention ou à la limitation de la néphrotoxicité

Pour ces directives générales, nous souhaitons principalement nous référer aux recommandations internationales publiées dans le contexte de l'insuffisance rénale aigüe (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013), mais aussi des maladies rénales chroniques (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014).

#### 3.5.2.2.1. Tenez compte de la fonction rénale actuelle

Tenez toujours compte de la fonction rénale actuelle (eDFG) lorsque vous déterminez la posologie d'un médicament (KDIGO CKD 2012). Gardez donc à l'esprit que la plupart des laboratoires calculent la fonction rénale sur base des modèles mathématiques les plus récents (donc selon la formule MDRD ou CKD EPI), alors que les ajustements des doses médicamenteuses de la plupart des notices sont calculés sur base de la formule de Cockcroft et Gault (New York State Department of Health

2012). Pour éviter les potentielles erreurs lors de l'ajustement du dosage en fonction de la fonction rénale, il vaut donc mieux utiliser la formule de **Cockcroft-Gault**, à savoir :

Pour les femmes :

$$DFG [ml / \text{min}] = 0,85 \cdot \frac{(140 - \text{Age}[\text{ans}]) \cdot \text{Poids}[\text{kg}]}{72 \cdot \text{créatinine sérique}[\text{mg} / \text{dL}]}$$

Pour les hommes :

$$DFG [ml / \text{min}] = \frac{(140 - \text{Age}[\text{ans}]) \cdot \text{Poids}[\text{kg}]}{72 \cdot \text{créatinine sérique}[\text{mg} / \text{dL}]}$$

### 3.5.2.2.2. Suivi des patients sous traitement (chronique) de longue durée avec des médicaments néphrotoxiques

Il convient d'évaluer régulièrement la fonction rénale et les électrolytes des patients qui suivent un traitement de longue durée ou chronique avec des médicaments néphrotoxiques, comme les inhibiteurs de la calcineurine et le lithium. Par ailleurs, si ces médicaments néphrotoxiques présentent en outre une fenêtre thérapeutique étroite, comme c'est le cas pour les inhibiteurs de la calcineurine et le lithium, il faut également déterminer les concentrations sanguines de ces médicaments à intervalles réguliers. (KDIGO CKD 2012)

Nous décrirons plus loin les recommandations plus spécifiques à ce sujet (voir paragraphe 3.5.2.4.4. Les inhibiteurs de la calcineurine et le paragraphe 3.5.2.4.5. Les sels de lithium).

**Ajout oral de l'expert :** Les médecins généralistes doivent tenir compte du fait que la kaliémie peut être faussement élevée en raison de l'hémolyse limitée qui survient si le délai entre le prélèvement et la détermination en laboratoire dépasse une certaine limite. Cette situation complique l'interprétation. Il n'existe pas de solution unique. On suggère notamment de faire doser la kaliémie directement dans le laboratoire (source : Domus Medica).

#### **Remarque du jury :**

Le jury estime qu'il n'est pas facile de déterminer la kaliémie en première ligne. Il rappelle le texte rédigé dans le cadre de la réunion de consensus « [L'usage efficient des médicaments en ambulatoire dans l'insuffisance cardiaque](#) » (27/11/2008):

“Par ailleurs, le jury désire se rallier à l'expert et attirer l'attention sur la qualité du dosage du potassium. Les laboratoires cliniques doivent de toute urgence, en concertation avec tous les médecins impliqués, déterminer les mesures à prendre pour optimiser cette qualité. Le prélèvement sanguin, sa préparation (centrifugation) et son transport doivent être améliorés qualitativement afin de prévenir l'hémolyse. Tous les intéressés doivent assumer leur responsabilité.”

### 3.5.2.2.3. De quelle manière doit-on évaluer la fonction rénale chez les patients qui sont traités à l'aide de médicaments néphrotoxiques ?

Les directives KDIGO pour les maladies rénales chroniques recommandent de déterminer la cystatine C ou de mesurer directement le DFG quand il est nécessaire d'évaluer exactement la fonction rénale (ex. en cas d'administration d'un médicament possédant une fenêtre thérapeutique étroite) ou quand on ne peut se fier à l'eDFG, par exemple en cas de masse musculaire faible (KDIGO CKD 2012). La détermination de la cystatine C et les mesures radio-isotopiques de la fonction rénale ne font toutefois pas partie de la routine en pratique quotidienne, et doivent se limiter à des indications très spécifiques, qui n'ont pas leur place dans les soins de première ligne. Pour l'évaluation de la fonction

rénale, il convient de s'appuyer sur le suivi sériel de la créatinine sérique et sur une formule eDFG acceptée (de préférence la formule CKD-EPI, pas la formule MDRD). Dans cette démarche, il est essentiel de toujours comparer la valeur actuelle avec des mesures antérieures, afin de pouvoir détecter rapidement les changements dans la fonction rénale. En cas de doute quant à l'exactitude du modèle mathématique (notamment en cas de cachexie, par exemple), on peut éventuellement faire appel à un prélèvement urinaire de 24 h pour mesurer la clairance de la créatinine. Bien entendu, celle-ci doit être corrigée en fonction de la surface corporelle (standard 1,73 m<sup>2</sup>). Il faut cependant toujours tenir compte des potentielles erreurs qui pourraient survenir lorsque l'on effectue un prélèvement urinaire de 24 h. Pour les médicaments néphrotoxiques possédant une fenêtre thérapeutique étroite, outre la fonction rénale, il faut aussi régulièrement déterminer les concentrations sanguines, pour pouvoir ajuster la dose (voir aussi le paragraphe 3.5.2.2.).

**Ajout oral de l'expert :** Il est pratiquement impossible de réaliser un prélèvement urinaire de 24 h en première ligne. L'expert déclare que dans tous les cas, sa place est très limitée.

#### 3.5.2.2.4. Tenez compte des interactions potentielles entre les médicaments (avis d'expert)

La pratique quotidienne nous encourage à faire particulièrement attention lorsque l'on prescrit une deuxième classe de médicaments à des patients qui suivent déjà un traitement chronique avec un médicament potentiellement néphrotoxique. Il est donc crucial de connaître et de faire très attention aux interactions potentielles et/ou aux effets indésirables. Comme exemple, l'expert cite, d'une part l'association de clarithromycine et de ciclosporine et d'autre part la combinaison de furosémide et de carbonate de lithium.

#### 3.5.2.2.5. Envisager de prescrire des classes de médicaments alternatives si possible (avis d'expert)

Lorsqu'on prescrit des médicaments néphrotoxiques de manière chronique (thérapie d'entretien), il faut toujours s'interroger sur la faisabilité d'un traitement médicamenteux alternatif, par exemple dans le cas des AINS où les corticostéroïdes constituent un anti-inflammatoire alternatif, tandis que le paracétamol et les opioïdes agissent comme des analgésiques. En outre, le lithium et les inhibiteurs de la calcineurine possèdent aussi des alternatives non néphrotoxiques (ex. respectivement l'acide valproïque et les inhibiteurs de mTOR). Bien évidemment, le choix d'un traitement alternatif se fera en concertation avec le spécialiste responsable (ex. neuropsychiatre, ou médecin appartenant à une équipe de transplantation).

#### 3.5.2.3. Tests diagnostiques pour le suivi des patients suivis avec des médicaments néphrotoxiques

À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve que les marqueurs urinaires ou les biomarqueurs de la circulation sanguine contribuent à poser un diagnostic précoce d'insuffisance rénale aiguë (comme la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), la molécule KIM-1 (kidney injury molecule-1), la cystatine C, l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8), l'interleukine-18 (IL-18), la N-acétylglucosaminidase (NAG), ), la Glutathion S-transférase (GST) et la protéine de liaison des acides gras hépatiques (liver fatty acid binding protein - LFABP)) (Vanmassenhove 2013, NICE 2014). Il n'est donc pas judicieux de demander ce type de tests lors du suivi des patients traités avec des médicaments néphrotoxiques en soins de première ligne.

Comme mentionné ci-dessus, la fonction rénale doit être contrôlée par des dosages séquentiels de la créatinine sérique et par des formules validées de l'eDFG (voir 3.5.2.2.3.). En cas de doute (masse musculaire hors du commun), il ne faut pas évaluer la clairance de la créatinine, mais la mesurer à l'aide d'un prélèvement urinaire de 24 h (risque d'erreurs de prélèvement). La détermination de la

cystatine C et les méthodes radio-isotopiques de la fonction rénale n'ont pas leur place en soins de première ligne.

Pour conclure, il est judicieux de surveiller le degré de protéinurie chez les patients qui suivent un traitement chronique à l'aide d'un médicament néphrotoxique, surtout s'ils présentent déjà une maladie rénale chronique sous-jacente. Les déterminations précoces de la protéinurie sont constituées du ratio albumine/créatinine (normal < 30 mg/g) sur un échantillon urinaire (matinal) ou du ratio protéine/créatinine (normal < 150 mg/g) sur un échantillon urinaire (matinal). Si on souhaite davantage de précision, on peut calculer la protéinurie de 24 h (normale < 150 mg/24h) (KDIGO CKD 2012, Tableau 17).

**Tableau 17** : Relation entre les catégories pour l'albuminurie et la protéinurie (traduction du tableau 7 de KDIGO CKD 2012) (KDIGO CKD 2012)

**Relation entre les catégories pour l'albuminurie et la protéinurie**

Mesure	Catégories		
	Augmentation normale à légère (A1)	Augmentation modérée (A2)	Augmentation grave (A3)
AER (mg/24 heures)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 heures)	<150	150-500	>500
ACR			
(mg/mmol)	<3	3-30	>30
(mg/g)	<30	30-300	>300
PCR			
(mg/mmol)	<15	15-50	>50
(mg/g)	<150	150-500	>500
Bandelette réactive protéines	Négatif jusqu'à présence de traces	Traces jusqu'à +	+ ou supérieur

Abréviations: ACR, ratio albumine/créatinine ; AER, taux d'excrétion de l'albumine ; PCR, ratio protéine/créatinine ; PER, taux d'excrétion protéique.

L'albuminurie et la protéinurie peuvent être mesurées en faisant appel au taux d'excrétion dans les prélèvements urinaires effectués à des moments déterminés, le ratio ou les concentrations pour la concentration de créatinine dans les échantillons urinaires ponctuels, et une bandelette réactive dans les échantillons urinaires ponctuels. Les relations qui existent entre les méthodes de mesure au sein d'une catégorie sont inexactes. Par exemple, les relations entre l'AER et l'ACR et entre le PER et le PCR se basent sur l'affirmation selon laquelle le taux d'excrétion moyen de la créatinine s'élève approximativement à 1 g/jour ou 10 mmol/jour. Les conversions sont arrondies pour des raisons pragmatiques. (Pour une conversion exacte depuis les mg/g de créatinine en mg/mmol de créatinine, il faut multiplier par 0,113). L'excrétion de créatinine varie avec l'âge, le sexe, la race et le régime alimentaire, c'est pourquoi la relation qui existe entre ces catégories est uniquement approximative. Un ACR < 10 mg/g (< 1 mg/mmol) est considéré comme normal ; un ACR de 10-30 mg/g (1-3 mg/mmol) est considéré comme « normal élevé ». Un ACR > 2200 mg/g (>220 mg/mmol) est considéré comme de « niveau néphrotique ». La relation qui existe entre la bandelette réactive urinaire et les autres mesures dépend de la concentration urinaire.

### 3.5.2.4. Recommandations spécifiques pour le suivi des médicaments néphrotoxiques

#### 3.5.2.4.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Cette vaste classe de médicaments présente surtout le risque potentiel de provoquer une diminution fonctionnelle (réversible) de la fonction rénale, en conséquence de l'inhibition de l'effet vasodilatateur des prostaglandines sur l'artériole afférente du glomérule. Ce risque est donc fortement potentialisé chez les patients en hypovolémie (par ex. à cause des diurétiques ou d'une déshydratation), chez les patients traités aux IECA ou aux sartans et chez les patients souffrant de diverses comorbidités, comme :

- insuffisance cardiaque (congestive) grave
- insuffisance hépatique grave (cirrhose du foie)
- syndrome néphrotique (diminution de la pression oncotique)
- maladies rénales chroniques (créatinine sérique > 1,5 mg/dL, eDFG < 30 mL/minute)
- âge avancé (> 80 ans)
- déshydratation (traitement diurétique agressif ou affection intercurrente longue durée)
- patients traités aux sels de lithium
- patients traités aux inhibiteurs de la calcineurine

Il vaut donc mieux éviter de prescrire des AINS à ces patients à risque. S'ils ont malgré tout commencé un traitement, la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG), la kaliémie, la protéinurie (le ratio albumine/créatinine dans l'urine ou le ratio protéine/créatinine dans l'urine) ainsi que la pression artérielle doivent être contrôlés dans la semaine qui suit le début du traitement aux AINS. Envisagez toujours des traitements alternatifs (par exemple le paracétamol, les opioïdes...) pour ces patients à risque (Olyaei 2008).

#### 3.5.2.4.2. Les IECA, les sartans et les inhibiteurs directs de la rénine

Ces classes de médicaments inhibent l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II à la hauteur de l'artériole efférente du glomérule en interférant avec le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ce faisant, l'autorégulation de la perfusion rénale - et donc indirectement la fonction rénale - s'en trouve affectée. Chez les patients dont l'eDFG < 30 mL/minute, il faut donc s'attendre à une baisse de la fonction rénale après le début d'un traitement avec ces classes de médicaments, de même qu'à une légère augmentation de la kaliémie. On recommande donc de **toujours** effectuer un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie chez ces patients dans un délai de 3 à 7 jours après le début d'un traitement avec ces médicaments ou après une hausse de la dose. Une augmentation de la créatinine sérique de < 30% ou une diminution de l'eDFG de < 25% sont acceptables et ne doivent pas entraîner une réduction de la dose ou l'interruption du médicament. Un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie dans un délai de 1 à 2 semaines suffit dans ce genre de cas. Si une hyperkaliémie > 6 mmol/L et/ou une diminution plus grande de la fonction rénale survient, il convient d'arrêter définitivement l'antagoniste du SRAA (NICE AKI 2013). Un traitement simultané avec un antagoniste du SRAA et un diurétique ou un AINS augmente l'effet néphrotoxique potentiel des antagonistes du SRAA, et exige une vigilance accrue par rapport à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë et/ou d'une hyperkaliémie. On conseille d'interrompre temporairement les antagonistes du SRAA en cas d'affection intercurrente (couplée à une déshydratation et/ou de l'hypovolémie), en cas d'administration d'un agent de contraste radiologique par voie IV, d'intervention chirurgicale majeure ou par exemple en cas de coloscopie (KDIGO CKD 2012, Tableau 18).

**Tableau 18 : Mises en garde pour les prescriptions aux personnes atteintes d'IRC (traduction du tableau 32 de KDIGO CKD 2012) (KDIGO CKD 2012)**

**Mises en garde pour les prescriptions aux personnes atteintes d'IRC**

Agents	Mises en garde
<b>1. Antihypertenseurs/médicaments cardiaques</b>	
antagonistes du SRAA (IECA, sartans, antagonistes de l'aldostérone, inhibiteurs directs de la rénine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● À éviter chez les patients avec suspicion d'une sténose artérielle rénale fonctionnelle</li> <li>● Commencer avec une dose moindre chez les personnes dont le DFG &lt; 45 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● Évaluer le DFG et mesurer la kaliémie dans la semaine qui suit le début du traitement ou après toute augmentation de la dose</li> <li>● Suspendre temporairement en cas d'affection intercurrente, en cas d'administration d'un agent de contraste radiologique i.v. planifié, de préparation intestinale avant une colonoscopie ou avant une intervention chirurgicale majeure</li> <li>● Ne pas interrompre systématiquement chez les patients dont le DFG &lt; 30 ml/min+1,73 m<sup>2</sup> car ils restent néphroprotecteurs</li> </ul>
B-bloquants	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réduire la dose de 50% chez les patients dont le DFG &lt; 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
Digoxine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réduire la dose sur base des concentrations plasmatiques</li> </ul>
<b>2. Analgésiques</b>	
AINS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● À éviter chez les patients dont le DFG &lt; 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● On déconseille un traitement prolongé chez les patients dont le DFG &lt; 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● Ne devrait pas être utilisé chez les personnes prenant du lithium</li> <li>● À éviter chez les patients prenant des antagonistes du SRAA</li> </ul>
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réduire la dose quand le DFG &lt; 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● À utiliser avec prudence chez les patients dont le DFG &lt; 15 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>

### 3.5.2.4.3. Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques

Ces classes de médicaments induisent une excrétion rénale de sels qui varie en intensité et en durée en fonction de la classe de diurétiques (les diurétiques de l'anse d'une part et les diurétiques thiazidiques d'autre part). L'excrétion rénale de sels va de pair avec l'élimination d'eau. Bien que ces classes de médicaments ne soient pas néphrotoxiques en eux-mêmes, ils représentent un risque important d'aggravation du potentiel (néphro-)toxique des autres médicaments, comme les sels de lithium, les antagonistes du SRAA, les AINS et les inhibiteurs de la calcineurine. Par ailleurs, les diurétiques peuvent provoquer de graves troubles électrolytiques. On conseille donc de réévaluer la fonction rénale et l'ionogramme dans les 3 à 7 jours qui suivent l'instauration des diurétiques, surtout qu'ils sont combinés à des médicaments néphrotoxiques ou quand ils concernent un groupe à risque (par exemple en cas d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'insuffisance hépatique chronique grave). Les diurétiques doivent être interrompus temporairement en cas de déshydratation et/ou d'hypovolémie.

### 3.5.2.4.4. Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et ciclosporine)

Le tacrolimus et la ciclosporine sont 2 inhibiteurs de la calcineurine qui constituent bien souvent la pierre angulaire de l'immunosuppression après une transplantation d'organes. Tous deux présentent un profil néphrotoxique très similaire. La pathophysiologie de la néphrotoxicité de ces médicaments est très complexe, mais leur effet vasoconstricteur sur l'artéριοle afférente du glomérule y joue un rôle central. Celui-ci entraîne une hypoperfusion et une ischémie. Cliniquement, on distingue l'insuffisance rénale aiguë qui résulte généralement d'une surdose. Cette forme aiguë est bien souvent réversible après une réduction de la dose de l'inhibiteur de calcineurine. En outre, il existe aussi une néphrotoxicité chronique et irréversible s'accompagnant presque toujours, à l'histologie, d'une fibrose tubulo-interstitielle striée et d'une hyalinose artériolaire. La néphrotoxicité des inhibiteurs chroniques de la calcineurine est une redoutable complication qui peut mener à une insuffisance rénale de stade terminal, avec nécessité de thérapie de remplacement rénal (Burdmann 2008). C'est pour ces raisons qu'on vise toujours la dose d'entretien la plus faible possible pour les inhibiteurs de la calcineurine à long terme. Cette stratégie est rendue possible par la combinaison de plusieurs immunosuppresseurs post-transplantation. Comme alternative, les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être remplacés par un inhibiteur de mTOR.

Le suivi des inhibiteurs de la calcineurine, de même que les ajustements de dose et l'éventuelle conversion vers des immunosuppresseurs alternatifs relèvent de l'expertise et de la responsabilité des médecins spécialisés dans la médecine de transplantation. Toutefois, il peut arriver que le médecin première ligne de soins soit confronté à un patient ayant subi une transplantation et souffrant d'une affection intercurrente. Dans ce cas, il vaut mieux établir un petit bilan néphrologique. Souvent, pour ce faire, il suffit de déterminer la créatinine sérique, l'eDFG (sur base de la formule MDRD ou CKD-EPI), une protéinurie sur base d'un échantillon urinaire (ratio albumine/créatinine ou ratio protéine/créatinine), les électrolytes avec une attention particulière pour la kaliémie et les concentrations sanguines de la ciclosporine ou du tacrolimus (ces concentrations sanguines doivent être déterminées après la première ingestion suivante du médicament, soit 12 h après la prise de Néoral, 12 h après la prise de Prograft ou 24 h après la prise d'Advagraft). Dans les cas de maladies aiguës, il faut toujours faire en sorte d'assurer une hydratation adéquate. Par ailleurs, il convient d'éviter les associations de médicaments néphrotoxiques (ex. AINS). Le médecin traitant doit être conscient que les divers médicaments peuvent interagir avec la métabolisation des inhibiteurs de la calcineurine, et donc potentialiser ainsi leur néphrotoxicité (ex. les macrolides). En cas de doute, on recommande un entretien avec un médecin de l'équipe de transplantation.

#### 3.5.2.4.4.1. Directives KDIGO pour le suivi des greffés rénaux

En 2009, les guides de pratique KDIGO acceptés internationalement pour le suivi des greffés rénaux ont été publiés (KDIGO 2009). En résumé, les guides de pratique pour le suivi après une transplantation rénale proposent les mesures suivantes :

Déterminer la concentration sanguine de la ciclosporine ou du tacrolimus (voir plus haut pour l'heure de du prélèvement) :

- en cas d'affection intercurrente ayant une influence sur l'état clinique,
- en cas de changement de médication,
- en cas de détérioration de la fonction rénale.

Déterminer la créatinine sérique et la clairance de la créatinine calculée (eDFG) :

- tous les jours pendant la phase post-transplantation jusqu'à la première sortie d'hôpital
- 3 fois par semaine pendant le premier mois
- toutes les semaines jusqu'au troisième mois (compris)
- toutes les semaines jusqu'au sixième mois (compris)
- tous les mois jusqu'au 12<sup>e</sup> mois (compris)
- 2 à 3 fois par mois par la suite

Déterminer la protéinurie :

- pendant le premier mois
- tous les 3 mois pendant la première année
- annuellement par la suite

**Ajout oral de l'expert :** En soi, les mesures précitées relèvent de la responsabilité d'un spécialiste. Elles fournissent toutefois une bonne vue d'ensemble de la manière d'envisager les médicaments potentiellement néphrotoxiques.

#### 3.5.2.4.5. Les sels de lithium

Les sels de lithium forment une classe de médicaments à part, qui sont prescrits pour le traitement des troubles bipolaires. Le diabète insipide néphrogénique en est l'effet indésirable le plus fréquent et apparaît chez environ 40% des patients. La néphrotoxicité des sels de lithium est caractérisée par une diurèse excessive des sels et de l'eau, qui peut conduire à une déshydratation modérée, à une acidose métabolique hyperchlorémique et à une acidose rénale tubulaire. Les défauts de concentration tubulaires apparaissent déjà après quelques semaines, mais au fil des ans, une insuffisance rénale chronique peut survenir, avec filtration glomérulaire réduite. Dans ce cas, le dérèglement de l'aquaporine 2 à hauteur des cellules du tube collecteur en raison d'une accumulation des sels de lithium à cet endroit y joue un rôle central (Grünfeld 2009).

À la lumière de ces données, il faut absolument éviter la déshydratation. À défaut, elle doit être détectée et corrigée à temps chez les patients qui suivent un traitement aux sels de lithium. La déshydratation accroît en effet le risque d'accumulation du lithium dans le sang, ce qui entraîne des troubles de la conscience. Les diurétiques doivent donc être évités autant que possible, tout comme l'association avec des médicaments néphrotoxiques comme les antagonistes du SRAA et/ou les AINS.

En ce qui concerne le suivi des patients traités au sel de lithium, il convient de déterminer au moins tous les 6 mois la fonction rénale (créatinine sérique et eDFG) et les concentrations plasmatiques du lithium (mesurées 12 h après la dernière prise). Dans les cas d'affection intercurrente aiguë, on recommande d'adopter les mêmes mesures (KDIGO CKD 2012 (voir Tableau 18)). Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent entre 0,6 et 1 mmol/L. Chez les patients âgés, on peut encore viser des concentrations plus faibles. Les concentrations plasmatiques > 2,5 mmol/L sont toxiques et nécessitent une hospitalisation.

Pour les traitements longue durée ou chronique aux sels de lithium, il faut analyser les risques par rapport aux avantages, et envisager des traitements alternatifs (ex. acide valproïque). Pour ce faire, le mieux est de s'entretenir avec un neuropsychiatre.

#### 3.5.2.4.6. Les agents de contraste intraveineux

Au moment de demander une recherche de contraste par voie i.v., il faut toujours mettre en perspective la valeur diagnostique, les implications thérapeutiques et les risques potentiels d'insuffisance rénale aiguë. Les groupes suivants présentent des risques d'insuffisance rénale aiguë :

- patients souffrant de maladies rénales chroniques
- patients atteints d'insuffisance cardiaque
- diabète sucré
- traitement aux médicaments néphrotoxiques
- déshydratation

Chez des patients dont la fonction rénale est diminuée (à partir d'une eDFG < 60 mL/minute/1,73m<sup>2</sup> en tenant compte des autres facteurs de risque) il vaut mieux prendre les mesures suivantes (KDIGO CKD 2012) :

- veillez à assurer une hydratation suffisante avec une solution saline i.v. avant et après le test
- évitez l'usage d'agents de contraste radiographiques à haute osmolalité
- utilisez la plus faible dose possible d'agent de contraste IV
- interrompez les médicaments potentiellement néphrotoxiques à temps (avant et après un test)
- mesurez la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG) 48 et 96 heures après le test

Concernant les tests menés avec le gadolinium comme produit de contraste :

- Ils doivent être formellement évités chez les patients dont l'eDFG < 15 mL/minute, en raison du risque potentiel de développer une fibrose systémique néphrogénique (FSN), à moins qu'il n'existe aucune autre alternative diagnostique (KDIGO CKD 2012)
- Il vaut mieux les réaliser avec une forme chélatée macrocyclique du gadolinium si l'eDFG atteint < 30 mL/minute (KDIGO CKD 2012)

#### 3.5.2.4.7. Les antirétroviraux

Le pronostic des patients atteints du SIDA et infectés par le VIH s'est considérablement amélioré depuis l'apparition des schémas de traitement antirétroviraux (HAART - highly active antiretroviral therapy). Cependant, la comorbidité et les traitements médicamenteux complexes compliquent souvent l'analyse rigoureuse de la néphrotoxicité de ces médicaments. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent entraîner une acidose lactique. L'indinavir peut provoquer une cristallurie et une néphrite interstitielle. À l'exception du ténofovir, on suppose toutefois qu'il n'existe aucune néphrotoxicité implicite liée à la majorité des antirétroviraux (Wikman 2013). Malgré tout, il faut ajuster la dose de certains antirétroviraux si le DFG descend sous une certaine limite (New York State Department of Health 2012). Si on administre un HAART à base de ténofovir, il faut mesurer la fonction rénale de base après 1 mois et ensuite après 4 mois (New York State Department of Health 2012). On déconseille l'usage d'AINS chez les patients atteints du SIDA présentant une détérioration de la fonction rénale (New York State Department of Health 2012).

#### 3.5.2.4.8. Sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)

Les preuves cliniques et expérimentales montrent que le cotrimoxazole est associé à une incidence très faible de néphrotoxicité, tant dans le cadre d'un traitement intraveineux d'infections spécifiques que pendant une prophylaxie orale longue durée pour les infections opportunistes (par exemple la prophylaxie du *Pneumocystis jirovecii*). Les facteurs de risque pour la néphrotoxicité sont les suivants : maladies rénales chroniques existantes, usage simultané d'autres médicaments néphrotoxiques, âge avancé, déplétion volumique, septicémie ou doses non adaptées à la fonction rénale. Chez ces patients à risque, il est conseillé de surveiller régulièrement la fonction rénale (créatinine sérique et eDFG) et la kaliémie (en raison du risque accru d'hyperkaliémie). La néphrotoxicité du cotrimoxazole peut être de nature tubulo-obstructive, tubulotoxique ou immunologique.

**Réponse orale de l'expert** à une question émanant du public : le triméthoprimé présente une incidence légèrement plus haute d'hyperkaliémie.

#### 3.5.2.4.9. Les bisphosphonates

L'administration intraveineuse de pamidronate et de zolédronate peut potentiellement induire une néphrotoxicité (nécrose tubulaire aigüe ou glomérulosclérose segmentaire et focale avec collapsus), tant dans un cadre expérimental que clinique. Par ailleurs, le rôle des comorbidités (cadre oncologique, paraprotéïnémie, insuffisance rénale, association de chimiothérapie néphrotoxique) ne peut être entièrement exclu dans ce contexte. La néphrotoxicité du pamidronate et du zolédronate intraveineux peut être largement réduite en déterminant la fonction rénale avant chaque infusion et en réduisant la dose en conséquence (Perazella 2008).

Au contraire, les bisphosphonates oraux ont été prescrits à des millions de patients en prévention de fractures ostéoporotiques et présentent un excellent profil de sécurité rénal. Ils ne peuvent être prescrits à des patients atteints d'une maladie rénale avancée (eDFG < 30 mL/minute), parce qu'ils s'accumulent en cas d'insuffisance rénale. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée, la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG) et le taux de protéinurie doivent être évalués tous les six mois au moins.

#### 3.5.2.4.10. Acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

Le 5-ASA est une thérapie acceptée dans le cadre des maladies intestinales inflammatoires (en particulier la colite ulcéreuse). Les rapports de cas montrent qu'il existe une possible association entre l'usage du 5-ASA et la néphrite tubulo-interstitielle (chronique). On recommande de contrôler la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG) tous les mois pendant les 3 premiers mois, tous les 3 mois pendant la première année, et ensuite chaque année. Les patients stomisés ou traversant un épisode aigu de déshydratation présentent un risque accru d'insuffisance rénale.

**Commentaire oral global, comme message à retenir :**

Arrêtez le médicament concerné, hydratez comme il se doit (pas avec de l'eau, avec du chlorure de sodium 0,9%) en tenant compte de l'objectif euvoémique et assurez un suivi (fonction rénale et électrolytes).

### 3.5.3. Conclusion du jury

#### 3.5.3.1. Généralités

Le jury invite le lecteur à se référer également à ses réponses aux questions 1 et 2 (voir décisions du jury 1.1.3. et 2.2.3.).

1. Pour éviter les erreurs potentielles dans l'ajustement des doses par rapport à la fonction rénale, il vaut mieux utiliser la **formule Cockcroft-Gault**.
2. Chez les patients dont la fonction rénale est réduite (eDFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) et **présentant une affection intercurrente avec risque accru d'insuffisance rénale aigüe**, il convient d'interrompre temporairement les médicaments potentiellement néphrotoxiques et les médicaments excrétés par les reins (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013).

Pour éviter les événements néphrotoxiques aigus, plusieurs paramètres critiques entrent en ligne de compte : identifier à temps la population de patients à risque, interruption temporaire des médicaments spécifiques (notamment, les IECA, les sartans, les inhibiteurs directs de la rénine, les antagonistes de l'aldostérone, les AINS, les diurétiques, la metformine, le lithium et la digoxine) et surtout

hydrater adéquatement. La population à risque est indiquée dans le Tableau 10, repris des directives KDIGO pour l'insuffisance rénale aigüe (KDIGO AKI 2012).

**Tableau 10:** Causes de l'IRA (traduction du tableau 6 de KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

<b>Causes de l'IRA : expositions et prédispositions pour l'IRA non spécifique</b>	
<u>Expositions</u>	<u>Prédispositions</u>
Septicémie	Déshydratation ou hypovolémie
Pathologie critique	Âge avancé
Choc circulatoire	Sexe féminin
Brûlures	Population de race noire
Traumatismes	IRC (insuffisance rénale chronique)
Chirurgie cardiaque (surtout avec CEC)	Maladies chroniques (cardiaques, pulmonaires, hépatiques)
Intervention chirurgicale majeure (non cardiaque)	Diabète sucré
Médicaments néphrotoxiques	Cancer
Agents de contraste radiologiques	Anémie
Plantes vénéneuses et animaux venimeux	

CEC : circulation extracorporelle.

3. Il convient d'évaluer **régulièrement la fonction rénale et les électrolytes** des patients qui suivent un traitement de longue durée ou chronique avec des médicaments néphrotoxiques, comme les inhibiteurs de la calcineurine et le lithium. Par ailleurs, si ces médicaments néphrotoxiques présentent en outre une fenêtre thérapeutique étroite, comme c'est le cas pour les inhibiteurs de la calcineurine et le lithium, il faut également déterminer les concentrations sanguines de ces médicaments à intervalles réguliers. (KDIGO CKD 2012)

4. Pour les médicaments néphrotoxiques possédant une **fenêtre thérapeutique étroite**, outre la fonction rénale, il faut aussi régulièrement déterminer les **concentrations sanguines**, pour pouvoir ajuster la dose (voir aussi le paragraphe 3.5.2.2.).

5. La pratique quotidienne nous encourage à faire particulièrement attention lorsque l'on prescrit une deuxième classe de médicaments à des patients qui suivent déjà un traitement chronique avec un médicament potentiellement néphrotoxique. Il est donc crucial de connaître et de faire très attention aux interactions potentielles et/ou aux effets indésirables.

6. Lorsqu'on prescrit des médicaments néphrotoxiques sur base chronique (thérapie d'entretien), il faut toujours s'interroger sur la faisabilité d'un **traitement médicamenteux alternatif**.

### 3.5.3.1. Particularités

#### AINS

Il vaut donc mieux éviter de prescrire des AINS à ces patients à risque. S'ils ont malgré tout commencé un traitement,

- la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG),
  - la kaliémie, la protéinurie (le ratio albumine/créatinine dans l'urine ou le ratio protéine/créatinine dans l'urine)
  - ainsi que la pression artérielle
- doivent être contrôlés dans la semaine qui suit le début du traitement aux AINS.

Envisagez toujours des traitements alternatifs (par exemple le paracétamol, les opioïdes...) pour ces patients à risque.

## IECA, sartans (antagonistes du SRAA)

Chez les patients dont l'eDFG < 30 mL/minute, il faut donc s'attendre à une baisse de la fonction rénale après le début d'un traitement avec ces classes de médicaments, de même qu'à une légère augmentation de la kaliémie. On recommande donc de **toujours** effectuer un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie chez ces patients dans un délai de 3 à 7 jours après le début d'un traitement avec ces médicaments ou après une hausse de la dose.

Une augmentation de la créatinine sérique de < 30% ou une diminution de l'eDFG de < 25% sont acceptables et ne doivent pas entraîner une réduction de la dose ou l'interruption du médicament.

Un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie dans un délai de 1 à 2 semaines suffit dans ce genre de cas.

Si une hyperkaliémie > 6 mmol/L et/ou une diminution plus grande de la fonction rénale survient, il convient d'arrêter définitivement l'antagoniste du SRAA (NICE AKI 2013).

Un traitement simultané avec un antagoniste du SRAA et un diurétique ou un AINS augmente l'effet néphrotoxique potentiel des antagonistes du SRAA, et exige une vigilance accrue par rapport à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë et/ou d'une hyperkaliémie.

On conseille d'interrompre temporairement les antagonistes du SRAA en cas d'affection intercurrente (couplée à une déshydratation et/ou une hypovolémie), en cas d'administration d'un agent de contraste radiologique par voie i.v., d'intervention chirurgicale majeure ou par exemple en cas de coloscopie (KDIGO CKD 2012, Tableau 18 : voir page suivante).

## Diurétiques

On conseille donc de réévaluer

- la fonction rénale
- et l'ionogramme

dans les 3 à 7 jours qui suivent l'instauration des diurétiques, surtout qu'ils sont combinés à des médicaments néphrotoxiques ou quand ils sont administrés dans un groupe à risque (par exemple en cas d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'insuffisance hépatique chronique grave). Les diurétiques doivent être interrompus temporairement en cas de déshydratation et/ou d'hypovolémie.

**Tableau 18 : Mises en garde pour les prescriptions aux personnes atteintes d'IRC (traduction du tableau 32 de KDIGO CKD 2012) (KDIGO CKD 2012)**

**Mises en garde pour les prescriptions aux personnes atteintes d'IRC**

Agents	Mises en garde
<b>1. Antihypertenseurs/médicaments cardiaques</b>	
antagonistes du SRAA (IECA, sartans, antagonistes de l'aldostérone, inhibiteurs directs de la rénine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● À éviter chez les patients avec suspicion d'une sténose artérielle rénale fonctionnelle</li> <li>● Commencer avec une dose moindre chez les personnes dont le DFG &lt; 45 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● Évaluer le DFG et mesurer la kaliémie dans la semaine qui suit le début du traitement ou après toute augmentation de la dose</li> <li>● Suspendre temporairement en cas d'affection intercurrente, en cas d'administration d'un agent de contraste radiologique i.v. planifié, de préparation intestinale avant une colonoscopie ou avant une intervention chirurgicale majeure</li> <li>● Ne pas interrompre systématiquement chez les patients dont le DFG &lt; 30 ml/min+1,73 m<sup>2</sup> car ils restent néphroprotecteurs</li> </ul>
B-bloquants	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réduire la dose de 50% chez les patients dont le DFG &lt; 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
Digoxine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réduire la dose sur base des concentrations plasmatiques</li> </ul>
<b>2. Analgésiques</b>	
AINS	<ul style="list-style-type: none"> <li>● À éviter chez les patients dont le DFG &lt; 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● On déconseille un traitement prolongé chez les patients dont le DFG &lt; 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● Ne devrait pas être utilisé chez les personnes prenant du lithium</li> <li>● À éviter chez les patients prenant des antagonistes du SRAA</li> </ul>
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Réduire la dose quand le DFG &lt; 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>● À utiliser avec prudence chez les patients dont le DFG &lt; 15 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>

## Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et ciclosporine)

Le suivi des inhibiteurs de la calcineurine, de même que les ajustements de dose et l'éventuelle conversion vers des immunosuppresseurs alternatifs relèvent de l'expertise et de la responsabilité des médecins spécialisés en médecine de transplantation. Toutefois, il peut arriver que le médecin première ligne de soins soit confronté à un patient ayant subi une transplantation et souffrant d'une affection intercurrente.

Dans ce cas, il vaut mieux établir un petit bilan néphrologique.

Souvent, pour ce faire, il suffit de

- déterminer la créatinine sérique, l'eDFG (sur base de la formule MDRD ou CKD-EPI),
- une protéinurie sur base d'un échantillon urinaire (ratio albumine/créatinine ou ratio protéine/créatinine),
- les électrolytes avec une attention particulière pour la kaliémie
- et les concentrations sanguines de la ciclosporine ou du tacrolimus (ces concentrations sanguines doivent être déterminées après la première ingestion suivante du médicament, soit 12 h après la prise de Néoral, 12 h après la prise de Prograft ou 24 h après la prise d'Advagraft).

Dans les cas de maladies aiguës, il faut toujours faire en sorte d'assurer une hydratation adéquate. Par ailleurs, il convient d'éviter les associations de médicaments néphrotoxiques (ex. AINS). Le médecin traitant doit être conscient que les divers médicaments peuvent interagir avec la métabolisation des inhibiteurs de la calcineurine, et donc potentialiser ainsi leur néphrotoxicité (ex. les macrolides). En cas de doute, on recommande un entretien avec un médecin de l'équipe de transplantation.

## Lithium

À la lumière de ces données, il faut absolument éviter la déshydratation. À défaut, elle doit être détectée et corrigée à temps chez les patients qui suivent un traitement aux sels de lithium. La déshydratation accroît en effet le risque d'accumulation du lithium dans le sang, ce qui entraîne des troubles de la conscience. Les diurétiques doivent donc être évités autant que possible, tout comme l'association avec des médicaments néphrotoxiques comme les antagonistes du SRAA et/ou les AINS.

En ce qui concerne le suivi des patients traités au sel de lithium, il convient de déterminer au moins tous les 6 mois

- la fonction rénale (créatinine sérique et eDFG)
- et les concentrations plasmatiques du lithium (mesurées 12h après la dernière prise).

Dans les cas d'affection intercurrente aiguë, on recommande d'adopter les mêmes mesures (KDIGO CKD 2012, Tableau 18). Les concentrations plasmatiques thérapeutiques se situent entre 0,6 et 1 mmol/L. Chez les patients âgés, on peut encore viser des concentrations plus faibles. Les concentrations plasmatiques > 2,5 mmol/L sont toxiques et nécessitent une hospitalisation.

Pour les traitements longue durée ou chronique aux sels de lithium, il faut analyser les risques par rapport aux avantages, et envisager des traitements alternatifs (ex. acide valproïque). Pour ce faire, le mieux est de se concerter avec un neuropsychiatre.

## Ténofovir

Si on administre un HAART à base de ténofovir, il faut

- mesurer la fonction rénale de base après 1 mois et ensuite après 4 mois (New York State Department of Health 2012).

On déconseille l'usage des AINS chez les patients atteints du SIDA présentant une détérioration de la fonction rénale (New York State Department of Health 2012).

## Cotrimoxazole

Chez ces patients à risque, il est conseillé de surveiller

- régulièrement
- la fonction rénale (créatinine sérique et eDFG) et
- la kaliémie (en raison du risque accru d'hyperkaliémie).

## Bisphosphonates

Les bisphosphonates ne peuvent être prescrits à des patients atteints d'une maladie rénale sévère (eDFG < 30 mL/minute), parce qu'ils s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée,

- la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG) et
- le taux de protéinurie

doivent être évalués tous les six mois au moins.

## Acide 5-aminosalicylique (5-ASA)

On recommande de contrôler

- la fonction rénale (créatinine sérique, eDFG)
- tous les mois pendant les 3 premiers mois,  
tous les 3 mois pendant la première année,  
et ensuite chaque année.

Les patients stomisés ou traversant un épisode aigu de déshydratation présentent un risque accru d'insuffisance rénale.

## 4. Rôle du pharmacien dans le suivi des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale.

Quel rôle le pharmacien d'officine peut-il jouer dans l'accompagnement d'un traitement médicamenteux en cas d'insuffisance rénale connue/suspectée ?

### 4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le groupe de recherche bibliographique n'a fourni que peu d'informations.

#### Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique n'incluent que peu d'informations sur le suivi des patients atteints d'une IRC par le pharmacien. Concernant l'utilisation de médicaments en vente libre ou de compléments alimentaires, le KDIGO recommande que les patients présentant une IRC se fassent conseiller par leur médecin ou pharmacien. La phytothérapie est déconseillée (1B). (KDIGO CKD 2012)

Le NICE demande de recueillir l'avis d'un pharmacien pour définir la médication et la dose de médicaments à utiliser chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë. (NICE AKI 2013)

### 4.2. Avis de l'expert (Steurbaut 2014)

#### 4.2.1. Recommandations pour la pratique belge

Sur base de la pratique et de l'expérience pratique au niveau national et international, nous avons pu formuler les recommandations suivantes :

Encourager une étroite collaboration entre les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine, de même qu'entre les pharmaciens cliniques et les pharmaciens d'officine en ce qui concerne la gestion des médicaments néphrotoxiques et des patients souffrant d'insuffisance rénale. Cette collaboration peut être établie dans le cadre d'une concertation médico-pharmaceutique (CMP) et/ou de projets transmuraux.

Pour un suivi performant des patients atteints d'insuffisance rénale, il est souhaité et nécessaire de pratiquer un échange de données concernant les diagnostics, les valeurs de la fonction rénale et l'usage de médicaments pour ces patients entre les médecins généralistes, hôpitaux et pharmaciens d'officine. Les applications eHealth peuvent jouer un rôle facilitateur dans ce processus.

Comme aux Pays-Bas, il est important de disposer d'une banque de données nationale à propos des médicaments exigeant une attention spécifique en cas de baisse de la fonction rénale, et contenant des conseils quant à l'ajustement de la dose.

Grâce à l'échange des informations ci-dessus, que l'on associera à des banques de données de médicaments exhaustives (association de contexte), les pharmaciens d'officine pourront ainsi assurer un suivi performant des patients souffrant d'insuffisance rénale. Par ailleurs, ils pourront aussi apporter

une contribution importante en évitant les PLM (Problèmes liés aux médicaments) au sein de cette population.

Dans cette configuration, il est nécessaire de mener une recherche pour évaluer les pratiques ci-dessus et pour vérifier si celles-ci sont rentables.

## 4.2.2. Conclusions

Comment le montrent les principales études étrangères, les pharmaciens d'officine peuvent apporter une valeur ajoutée importante dans le suivi du traitement médicamenteux des patients souffrant d'une insuffisance rénale établie ou suspectée. Ils peuvent en effet dispenser des conseils de soins pharmaceutiques, tant au médecin qu'aux patients, surveiller la médication, encourager l'observance thérapeutique, préparer un schéma de médication clair pour le patient et détecter, résoudre et éviter les PLM. Grâce à leur bonne vue d'ensemble des médicaments que prennent les patients, les pharmaciens d'officine sont particulièrement bien placés pour communiquer les avertissements ponctuels aux médecins et aux patients lors de l'usage de médicaments néphrotoxiques ou d'associations de médicaments qui peuvent avoir un effet négatif sur la fonction rénale.

Si les pharmaciens d'officine disposaient de données cliniques (ex. valeurs de la fonction rénale), et que celles-ci étaient intégrées au logiciel de délivrance de leur pharmacie avec une fonctionnalité d'aide à la décision clinique, ils pourraient encore assurer un meilleur suivi de leurs patients souffrant d'insuffisance rénale. Il serait ainsi possible de générer des avertissements médicamenteux spécifiques, bénéficiant d'une grande chance d'approbation par le médecin traitant et qui pourraient, dans une large mesure, contribuer à l'augmentation de la sécurité en matière de pharmacothérapie chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## 4.3. Conclusion du jury

Le pharmacien peut jouer un rôle dans le suivi d'un traitement médicamenteux chez les patients atteints d'une insuffisance rénale établie ou suspectée. Il peut en effet dispenser des conseils de soins pharmaceutiques, tant au médecin qu'aux patients, surveiller la médication, encourager l'observance thérapeutique, préparer un schéma de médication clair pour le patient et détecter, résoudre et éviter les problèmes liés aux médicaments (PLM). Ces dispositions ne peuvent avoir lieu qu'après un entretien clair a priori avec les différents prestataires de soins, et pour autant que le pharmacien bénéficie d'une formation adéquate. La collaboration pourrait être mieux encouragée par les autorités locales et nationales, également au niveau financier. Elle doit être accomplie en collaboration interprofessionnelle avec les autres partenaires issus des soins de santé. (SANS GRADE, forte recommandation)

Si les pharmaciens d'officine disposaient de données cliniques (ex. valeurs de la fonction rénale), et que celles-ci étaient intégrées au logiciel de délivrance de leur pharmacie avec une fonctionnalité d'aide à la décision clinique, ils pourraient encore assurer un meilleur suivi de leurs patients souffrant d'insuffisance rénale, tout en respectant la vie privée de leur patient. (SANS GRADE, forte recommandation)

# Conclusion générale

Pour **évaluer la fonction** rénale, on détermine la créatinine sérique par le biais d'une technique de référence et on applique l'une de ces formules : MDRD, CKD-EPI ou Cockcroft-Gault.

Le jury reprend la classification KDIGO suivante pour les insuffisances rénales chroniques :

## Catégories de DFG dans l'IRC

Catégorie de DFG	DFG (mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> )	Dénomination
G1	≥ 90	Normal ou haut
G2	60-89	Légèrement diminué*
G3a	45-59	Légèrement à modérément diminué
G3b	30-44	Modérément à sévèrement diminué
G4	15-29	Diminution importante
G5	< 15	Défaillance rénale

Abréviations : IRC : insuffisance rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

\* Par rapport au niveau des jeunes adultes

En l'absence de preuves de dégâts rénaux, les catégories G1 et G2 de DFG ne remplissent les critères d'IRC.

En première ligne, il est **rarement utile** d'effectuer une analyse d'urine microscopique, un prélèvement d'urine de 24 heures avec détermination de la clairance de la créatinine, une détermination de la cystatine C sérique et d'appliquer une formule DFG basée sur la cystatine C.

Dans certaines situations, ces formules sont moins correctes : insuffisance rénale aiguë, fonction rénale > 90 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>, patients âgés de plus de 70 ans, obésité, anorexie, sarcopénie, amputation, bodybuilders, usage de compléments de créatinine, après ingestion de viande cuite (dans les 12 heures qui précèdent le prélèvement sanguin), interférence médicamenteuse (triméthoprime, cimétidine, fénofibrate, certains antibiotiques) et chez les personnes d'origine afro-caribéenne ou africaine.

Il convient d'accorder une attention toute particulière aux **médicaments** dont l'élimination est essentiellement rénale, surtout s'ils possèdent une marge thérapeutique étroite ou s'ils sont néphrotoxiques, comme la digoxine, le spironolactone, la metformine, l'allopurinol, les AINS, les NACO, l'alendronate, la ranitidine, la ciprofloxacine, le cotrimoxazole et la nitrofurantoïne (chronique). Il est alors nécessaire d'ajuster la dose ou d'interrompre le traitement.

**Les facteurs prédisposants** pour l'IRA sont liés à certaines situations : septicémie, maladie critique, choc circulatoire, brûlures, traumatismes, cardiochirurgie, chirurgie majeure non cardiaque, produits néphrotoxiques, agents de contraste, plantes vénéneuses, animaux venimeux, déshydratation ou déplétion volumique, âge avancé, sexe féminin, population noire, IRC, maladie hépatique, pulmonaire ou cardiaque chronique, diabète, cancer et anémie.

Cette **population de patients à risque** doit être détectée à temps. En effet, interrompre à temps certains médicaments (notamment les IECA, les sartans, les inhibiteurs directs de la rénine, les antagonistes de l'aldostérone, les AINS, les diurétiques, la metformine, le lithium et la digoxine) peut s'avérer une étape décisive pour empêcher des événements néphrotoxiques aigus.

Les conclusions du jury concernant les divers 'Domaines thérapeutiques et classes de médicaments spécifiques' sont reprises dans le tableau récapitulatif suivant :

## Antidiabétiques oraux

La valeur cible HbA1c est	la plupart du temps	7,0% ou 53 mmol/mol
	en cas de - comorbidité importante - espérance de vie limitée - risque d'hypoglycémie	> 7,0% ou 53 mmol/mol
<b>Metformine</b>	Usage à un dosage adapté et/ou avec davantage de surveillance de la fonction rénale en cas d'IRC 3a et d'IRC 3b	
	À éviter en cas d'IRA, d'insuffisance hépatique et de problèmes de perfusion tissulaire et d'oxygénation	
	Interrompre en cas d'IRC 3 et d'utilisation d'agent de contraste i.v. ou d'intervention chirurgicale	
	Arrêter en cas d'IRC 4 et d'IRC 5	

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Metformine	Pas d'ajustement nécessaire		2 x 850 mg	1 x 850 mg	À éviter	
Glipizide	Pas d'ajustement nécessaire					
Gliclazide	Pas d'ajustement nécessaire					
Glibenclamide	À éviter					
Glimépiride	Réduire le dosage à 1 mg/jour					À éviter
Gliquidone	Pas d'ajustement nécessaire					
Répaglinide	Pas d'ajustement nécessaire					
Acarbose	Pas d'ajustement nécessaire	À éviter				
Pioglitazone	Pas d'ajustement nécessaire					
Sitagliptine	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 50 mg/jour		Réduire à 25 mg/jour	
Vildagliptine	Pas d'ajustement nécessaire	Réduire à 50 mg une fois par jour				
Saxagliptine	Pas d'ajustement nécessaire	Réduire à 2,5 mg/jour				
Linagliptine	Pas d'ajustement nécessaire					
Alogliptine	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 12,5 mg/jour		Réduire à 6,25 mg/jour	
Exénatide	Pas d'ajustement nécessaire		Réduire à 5 µg une ou deux fois par jour		À éviter	
Liraglutide	Expérience limitée					
Lixisénatide	Pas d'ajustement nécessaire	Expérience limitée				

# Anticoagulants oraux

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Traitement en cours aux AVK	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine
Traitement en cours aux NACO	NACO	NACO	NACO	NACO	warfarine	warfarine
Traitement de novo selon le score CHADS <sub>2</sub>	apixaban	apixaban	apixaban	apixaban	warfarine	warfarine
Traitement aigu d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire	HBPM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enoxaparine, avec ajustement de la dose curative (ajustement de la dose non nécessaire pour les doses préventives)</li> <li>- Tinzaparine, sans ajustement de la dose</li> </ul>				
Suivi par	warfarine					

Fréquence de la détermination de la fonction rénale	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Anticoagulants oraux		6 mois		3 mois		

# Médicaments cardiovasculaires

Hypolipidémiants	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
<b>Statines</b>	À recommander selon le risque cardiovasculaire				Encore peu d'effet	
<b>Fibrates</b> <b>Ezétimibe</b>  <i>(Réunion de consensus du 22 mai 2014 sur « <a href="#">L'usage rationnel des hypolipidémiants</a> »)</i>	<i>L'usage des fibrates ou de l'ézétimibe seul ou associé à une statine n'est pas recommandé.</i> <i>Les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à grave sont considérés comme des patients à haut risque et doivent donc être traités en conséquence (GRADE C, forte recommandation). Les statines hautement dosées doivent être évitées et le fénofibrate est contre-indiqué (GRADE C, forte recommandation).</i> <i>Au moment de décider de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidité...) et des autres facteurs de risque, qui doivent également être traités de manière adéquate.</i>					
Antihypertenseurs	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Sans hypertension	Pas d'antihypertenseurs					
Avec hypertension (HTA)	Antihypertenseurs = il est toujours nécessaire de déterminer la fonction rénale et la kaliémie					
AHT - protéinurie	Choix en fonction de la comorbidité et/ou des intolérances médicamenteuses					
AHT + protéinurie (< 30 mg/g)						
AHT + protéinurie (> 30 mg/g)		IECA (ou sartan)				

<b>Diurétiques</b> (diurétiques de l'anse, thiazides et ce qu'on appelle les diurétiques d'épargne potassique)		Préférence pour les diurétiques de l'anse
<b>Antagonistes du calcium</b>		Préférence pour le diltiazem et le vérapamil (effet positif sur la protéinurie) Cave vérapamil : possible accumulation des métabolites Autres : titration nécessaire
<b>Bêtabloquants</b>		Préférence pour un liposoluble (élimination hépatique) : bé-taxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol (l'acébutolol, l'aténolol, le céliprolol et l'esmolol sont hydrophiles et sont donc éliminés par les reins)
<b>Moxonidine</b>		Dose maximale : 0,2 mg par jour
<b>IECA + sartan</b>	Non recommandés en première ligne	

## Analgésiques

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
<b>Paracétamol</b>	1 <sup>er</sup> choix en monothérapie à dose normale sans ajustement de la dose jusqu'à une eDFG > 10 mL/minute					
<b>Analgésiques narcotiques (ex. tramadol)</b>		Commencer avec une demi-dose Ensuite, titrer selon les effets et les effets indésirables				
<b>AINS</b> (CAVE ! disponibilité : vente libre)		À considérer uniquement si avantages > inconvénients, sauf existence de facteurs de risque pour l'IRA : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge avancé</li> <li>- Maladies rénales chroniques</li> <li>- Hypovolémie</li> <li>- Insuffisance cardiaque grave</li> <li>- Insuffisance hépatique</li> </ul> Ou pour l'hyperkaliémie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge avancé</li> <li>- Maladies rénales chroniques</li> <li>- Diabète</li> <li>- Insulino-déficience</li> </ul> Interrompre en cas de risque d'hypovolémie, comme pendant une diarrhée ou une vague de chaleur.  Éviter les oxicams et le kétoprofène.  Toujours limiter en dose et en durée.			À éviter	

# Traitement de la goutte

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
<b>Crise de goutte</b>						
<b>AINS</b>		À éviter				
<b>Prednisolone 35 mg/jour pendant 5 jours (méthylprednisolone 32 mg/jour pendant 5 jours)</b>		Autorisé Possible perturbation du diabète				
<b>Colchicine aiguë</b>		Dose active la plus basse Risque d'hypovolémie à cause de la diarrhée				
<b>Traitement d'entretien</b>						
<b>Allopurinol</b>		Commencer avec 100 mg/jour et augmenter en cas de réponse insuffisante de l'acide urique				
<b>Fébuxostat</b>		Possible alternative pour l'allopurinol à l'eDFG > 30 mL/minute			À éviter	
<b>Colchicine chronique</b>		À éviter (risque de myoneuropathie)				

## Autres

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
<b>Digoxine</b>		À éviter				
<b>Sotalol</b>		Toujours avec la vigilance nécessaire (torsade de pointe surtout en cas d'hypokaliémie, moins fréquente en cas d'IRC)				
<b>Lithium</b>		Surveillance plus stricte de la fonction rénale et du niveau de lithium Éviter la comédication ex. AINS ou diurétiques Interruption temporaire en cas de maladies aiguës				
<b>Laxatifs aux phosphates</b>		À éviter (risque de néphropathie aux phosphates irréversible)				

**Lors de l'usage de médicaments connus pour leur néphrotoxicité (aiguë ou chronique), il convient de prendre les précautions suivantes :**

### GÉNÉRALITÉS

- Pour éviter les éventuelles erreurs dans l'ajustement de la dose en fonction de la fonction rénale, il vaut mieux utiliser la **formule de Cockcroft-Gault**.
- Chez les patients à la fonction rénale diminuée (eDFG < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) qui **présentent une affection intercurrente avec risque accru d'insuffisance rénale**, il faut interrompre temporairement les médicaments potentiellement néphrotoxiques et les médicaments excrétés par les reins.
- Pour les médicaments néphrotoxiques possédant une **fenêtre thérapeutique étroite**, il faut aussi déterminer les **concentrations sanguines**, en plus de la fonction rénale, pour effectuer les ajustements de dose nécessaires.

- Il convient de faire particulièrement attention lorsqu'on prescrit une seconde classe de médicaments aux patients qui suivent déjà un traitement chronique à base d'un médicament potentiellement néphrotoxique.
- Au moment de prescrire un médicament néphrotoxique sur base chronique (thérapie d'entretien), il faut toujours se demander si **un traitement (médicamenteux) alternatif** est envisageable.

## PARTICULARITÉS

		Que contrôler ?	Quand ?	Points d'attention
<b>AINS</b>	À éviter !	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fonction rénale (créatinine sérique, eDFG),</li> <li>- Kaliémie,</li> <li>- Protéinurie (le ratio albumine/créatinine dans l'urine ou le ratio protéine/créatinine dans l'urine)</li> <li>- pression artérielle</li> </ul>	Dans la semaine	Envisager des alternatives, comme <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracétamol</li> <li>- Opioïdes</li> </ul>
<b>IECA Sartans (antagonistes du SRAA)</b>	S'attendre à une diminution de la fonction rénale et une légère augmentation de la kaliémie en cas d'eDFG < 30 mL/min.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Créatininémie, eDFG</li> <li>- Kaliémie</li> </ul>	Dans les 3 à 7 jours suivant le début du traitement ou une augmentation de la dose	Une augmentation de la créatinine de <30% ou une diminution de l'eDFG de < 25% <ul style="list-style-type: none"> <li>- sont acceptables et</li> <li>- ne peuvent entraîner une réduction de la dose ou une interruption du médicament.</li> <li>- Un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie dans un délai de 1-2 semaines est recommandé</li> </ul> <p>Si hyperkaliémie &gt; 6 mmol/L et/ou une diminution plus importante de la fonction rénale → arrêter l'antagoniste du SRAA</p> <p>Traitement simultané aux diurétiques ou AINS → risque accru d'IRA et/ou d'hyperkaliémie</p> <p>Interruption temporaire recommandée</p>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas d'affection intercurrente (avec déshydratation et/ou hypovolémie),</li> <li>- en cas d'administration prévue d'un agent de contraste radio IV,</li> <li>- en cas d'intervention chirurgicale majeure</li> <li>- pour la préparation d'une coloscopie</li> </ul>
<b>Diurétiques</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Créatininémie, eDFG</li> <li>- Ionogramme</li> </ul>	<p>Dans les 3-7 jours</p> <p>Après le début du traitement</p> <p>En cas d'association avec des médicaments néphrotoxiques</p> <p>Chez les patients à risque, comme en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance hépatique chronique grave</p>	<p>Interruption en cas de déshydratation et/ou d'hypovolémie</p>
<b>Inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus, ciclosporine</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Créatininémie, eDFG</li> <li>- Kaliémie</li> <li>- Protéinurie</li> <li>- Concentrations sanguines de la ciclosporine ou du tacrolimus (juste avant la prochaine prise, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 h après la prise de Néoral,</li> <li>- 12 h après la prise de Prograft</li> <li>- 24 h après la prise d'Advagraf).</li> </ul> </li> </ul>	<p>En cas de maladie aigüe</p>	<p>Entretien avec le médecin responsable de la transplantation</p> <p>Hydratation suffisante !</p> <p>Éviter les associations avec des médicaments néphrotoxiques comme les AINS, etc.</p>

<b>Lithium</b>	À éviter en cas de déshydratation, diurétiques, antagonistes du SRAA, AINS	- Créatininémie, eDFG - Lithium plasmatique (12 h après la dernière prise)	Au moins tous les 6 mois  En cas d'affection intercurrente aiguë	Lithium 0,6 – 1 mmol/L (moins chez les personnes plus âgées)  > 2,5 mmol/L → hospitalisation  Envisager des alternatives comme l'acide valproïque
<b>Ténofovir</b>		- Créatininémie, eDFG	Basique + Après 1 mois + Tous les 4 mois	Éviter les AINS en cas de SIDA et de détérioration de la fonction rénale
<b>Cotrimoxazole</b>		- Créatininémie, eDFG Kaliémie	À intervalles réguliers (?)	
<b>Bisphosphonates</b>	À éviter en cas de eDFG <30 mL/min.	- Créatininémie, eDFG Protéinurie	Au moins tous les 6 mois	
<b>5-ASA</b>		- Créatininémie, eDFG	Tous les mois pendant 3 mois Tous les 3 mois pendant 1 an Ensuite tous les ans	

# Remarques finales

- Le jury regrette qu'en Belgique, on manque majoritairement de données concrètes sur les effets indésirables des médicaments. Les données ne proviennent que de mentions volontaires par le biais de ce qu'on appelle les « fiches jaunes » (à destination de l'AFMPS) ou d'un traitement spécifique assuré par le projet EudraVigilance de l'EMA. L'expert a clairement démontré cet état de fait par un rapport. Le jury espère que l'enregistrement s'améliorera avec l'aide des dossiers médicaux électroniques et de l'eHealth. Entretemps, tous les intéressés sont encouragés à rapporter autant d'effets indésirables que possible à l'AFMPS.

[\(http://www.fagg-afmps.be/fr/notification\\_effets/\)](http://www.fagg-afmps.be/fr/notification_effets/)

- Le jury déplore également le manque d'études de qualité sur les patients atteints de maladies rénales chroniques.
- En ce qui concerne la détermination de la kaliémie, qui pose encore des problèmes en médecine de première ligne, le jury souhaite rappeler la recommandation issue de la réunion de consensus du 27/11/2008, « L'usage efficient des médicaments en ambulatoire dans l'insuffisance cardiaque »

Par ailleurs, le jury désire se rallier à l'expert et attirer l'attention sur la qualité du dosage du potassium. Les laboratoires cliniques doivent de toute urgence, en concertation avec tous les médecins impliqués, déterminer les mesures à prendre pour optimiser cette qualité.

Le prélèvement sanguin, sa préparation (centrifugation) et son transport doivent être améliorés qualitativement afin de prévenir l'hémolyse.

Tous les intéressés doivent assumer leur responsabilité.

- Le public a demandé si on ne pouvait mettre au point un outil national grâce auquel l'ajustement correct de la dose serait calculé après indication des différents médicaments et de la fonction rénale. Le jury comprend l'utilité d'un outil de ce type et a demandé d'examiner cette possibilité. Ce faisant, le jury prend en compte les avantages d'une normalisation approfondie. Cependant, le jury se rend compte qu'une banque de données de ce genre ne peut être rendue possible sans obtenir auparavant un consensus, étant donné les nombreuses sources contradictoires, qui reposent souvent sur un manque de preuves.
- Dans le cadre de la limitation des lésions rénales (et autres), le jury s'interroge à propos de la vente libre de certains AINS et autres produits néphrotoxiques (comme certains analgésiques, produits phytothérapeutiques, crèmes anti-inflammatoires, etc.) et suggère les mesures suivantes :
  - Rendre ces médicaments disponibles uniquement sur ordonnance
  - Reporter la responsabilité sur le pharmacien, qui devra informer le patient des risques que comporte le médicament et le cas échéant en refuser la vente.
- Le jury déplore le fait que divers média fassent de la publicité pour les AINS et autres préparations néphrotoxiques (orales et transdermiques). En effet, ils augmentent ainsi le risque d'utilisation abusive.
- Le rôle de tous les prestataires de soins concernés est d'être attentifs, non seulement au risque de néphrotoxicité, mais aussi à tous les effets indésirables des médicaments. Une concertation/collaboration entre ces intervenants et surtout entre les médecins et les pharmaciens est donc cruciale. Le rôle du pharmacien dans la détection des possibles interactions se révèle ainsi

essentiel. Le jury se félicite donc aussi de l'existence d'un dossier pharmaceutique partagé. Il espère que ces données seront aussi mises à la disposition des médecins traitants, tout en respectant le secret professionnel et la vie privée du patient.

- Plus globalement en termes de perspective d'amélioration possible dans le domaine de la qualité des prescriptions, notamment en cas d'insuffisance rénale, le jury souligne l'intérêt de :
  - Favoriser le développement d'outils informatiques d'aide à la décision clinique, notamment sous forme d'alerte en cas de prescription potentiellement inappropriée.
  - Favoriser, dans le respect de la vie privée du patient et du secret professionnel, le partage d'informations utiles entre la première et deuxième ligne de soins et entre les différents prestataires au sein de la première ligne (notamment médecins généralistes, infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes et pharmaciens), en respectant les différents cadres médico-légaux (par exemple par le développement de plateforme informatique eHealth).
  - Favoriser la création d'espace de concertation entre pharmaciens et médecins (voir question 4).

# Bibliographie

**(ACP CKD 2013)** Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:835-47, Dec 17. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.

**(ACR gout 2012)** Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46, Oct. DOI: 10.1002/acr.21772.

**(Agnelli 2013)** Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1207541.

**(Alexander 2011)** Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2011;365:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1105819.

**(Alshaer 2014)** Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE et al. - External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63, 862- 865.

**(Arjona Ferreira 2013)** Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:579-87, Apr. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.043.

**(Arnouts 2014)** Arnouts P. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie : Orale Antidiabetica. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.

**(Ashley 2009)** Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*. Third edition ed. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.

**(Asselbergs 2004)** Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16, Nov 2. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A.

**(Baigent 2011)** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92, Jun 25. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60739-3.

**(Becker 2010)** Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63. DOI: 10.1186/ar2978.

**(Bhardwaja 2011)** Bhardwaja B, Carroll NM, Raebel MA, et al. Improving prescribing safety in patients with renal insufficiency in the ambulatory setting: the Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) program. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):346-56.

**(Boland 2014)** Boland B. Notions pharmacologiques générales indispensables en Médecine de 1ère ligne pour la bonne gestion de la prescription médicamenteuse en cas de survenue d'insuffisance rénale dans le cadre d'une situation piège. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.

- (Bookstaver 2008)** Bookstaver PB, Johnson JW, McCoy TP et al. - Modification of Diet in Renal Disease and modified Cockcroft-Gault formulas in predicting aminoglycoside elimination. *Ann Pharmacother*, 2008, 42, 1758- 1765.
- (Bosmans 2014)** Bosmans JL. Nefrotische geneesmiddelen: Gerichtte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Burdmann 2008)** Burdmann DA, Bennett WM. Nephrotoxicity of calcineurin and mTOR inhibitors. In: *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals (3rd Edition)*. Edited by M.E. De Broe, G.A. Porter. Springer 2008, pp.618-682.
- (Calvert 1989)** Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. - Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989, 7, 1748- 1756.
- (Camm 2012)** Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines-CPG ESCCfP, Document R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(10):1385-413.
- (Cathomas 2014)** Cathomas R, Klingbiel D, Geldart TR et al. - Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort. *Ann Oncol*, 2014, 25, 1591- 1597.
- (CCS Atrial fibrillation 2012)** Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.021.
- (Chan 2008)** Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55, Jul. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
- (Chevalier 2006)** Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5:154.
- (Chevalier 2010)** Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.
- (Chin 2013)** Chin PK, Florkowski CM, Begg EJ. - The performances of the Cockcroft-Gault, modification of diet in renal disease study and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in predicting gentamicin clearance. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50, 546- 557.
- (Choi 2014)** Choi NK, Lee J, Chang Y, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: a nationwide case-crossover study. *Endoscopy* 2014;46:465-70, Jun. DOI: 10.1055/s-0034-1365419.
- (Cockcroft 1976)** Cockcroft DW, Gault MH. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16, 31- 41.
- (Corsonello 2011)** Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F et al. - Association between glomerular filtration rate and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: the role of the estimating equation. *Drugs Aging*, 2011, 28, 379- 390.
- (Delanaye 2009)** Delanaye P, Mariat C, Cavalier E et al. - Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24, 3593-3596.

**(Delanaye 2011)** Delanaye P, Krzesinski JM. - Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract*, 2011, 119, c289- c292.

**(Delanaye 2013a)** Delanaye P, Mariat C. - The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9, 513- 522.

**(Delanaye 2013b)** Delanaye P, Pottel H, Botev R. - Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28, 1396- 1403.

**(Delanaye 2014)** Delanaye P. L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale. Evaluations de la fonction rénale. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.

**(Domus Medica CNI 2012 - SSMG)** Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - Insuffisance rénale chronique: recommandation de bonnes pratiques. *Domus Medica vzw - SSMG 2012*;oktober 2012.

**(Dowling 2010)** Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE et al. - Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy*, 2010, 30, 776- 786.

**(Duckworth 2009)** Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39, Jan 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.

**(Dufour 2012)** Dufour B, Toussaint-Hacquard M, Kearney-Schwartz A et al. - Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16, 647- 652.

**(Eikelboom 2012)** Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429-35, Aug. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.

**(Ekström 2012)** Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001076.

**(Elinder 2014)** C.G. Elinder, P Barany, O Heimbürger. The use of estimated glomerular filtration rate for dose adjustment of medications in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31:493–499.

**(EMA 2014)** EMA.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162133.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf). 2014.

**(European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association 2012)** European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association. Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands 2012.

**(Farmaka 2014)** Farmaka. The rational use of drugs in chronic kidney disease: systematic literature review, full report 2014.

**(FDA 2010)** FDA. - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdf>. 2010.

**(Fink 2012)** Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

- (Flamant 2012)** Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E et al. - GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60, 847- 849.
- (Fleeman 2014)** Fleeman N, Pilkington G, Dunder Y, et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-77, v-vi, Jun. DOI: 10.3310/hta18400.
- (Fox 2011)** Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94, Oct. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342.
- (Froissart 2005)** Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al. - Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16, 763- 773.
- (Gill 2007)** Gill J, Malyuk R, Djurdjev O et al. - Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22, 2894- 2899.
- (Goicoechea 2010)** Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93, Aug. DOI: 10.2215/cjn.01580210.
- (Groupe de travail Formulaire MRS 2009)** Groupe de travail Formulaire MRS. La fonction rénale chez les personnes âgées. *Formul R/ info* 2009, 16, 1 : 1-6
- (Grünfeld 2009)** Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature Reviews Nephrology* 2009; 5(5): 270-276.
- (Hamdani 2014)** Hamdani J. Insuffisance rénale aiguë et AINS (les plus couramment utilisés et les oxicams) ou paracétamol : recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Health Base 2014)** Health Base. Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015. 29e editie ed. Houten: Health Base; 2014.
- (Heidbuchel 2013)** Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, European Heart Rhythm A. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(5):625-51.
- (Hellden 2013)** Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G et al. - Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*, 2013, 3.
- (Hijazi 2014)** Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70, Mar 4. DOI: 10.1161/circulationaha.113.003628.
- (Hohnloser 2012)** Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30, Nov. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274.

- (Hou 2013)** Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17, Jun. DOI: 10.1093/eurheartj/eh065.
- (Hougardy 2014)** Hougardy JM. Les anticoagulants : quels sont les choix préférentiels pour un traitement anticoagulant (oral ou non) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ? Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (ICAR 2014)** La Lettre d'ICAR en Néphrologie [press release]. Information Conseil Adaptation rénale (ICAR)28 janv 2014.
- (Imai 2011)** Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86, Dec. DOI: 10.1007/s00125-011-2325-z.
- (INAMI Info spot 2014)** INAMI Info spot mars 2014: Polymédication chez des personnes âgées.
- (James 2010)** James MT et al. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet* 2010;375:1296-1309.
- (Jankovic 2009)** Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol* (2009) 22: 502-507
- (Janssens 2008a)** Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008) 16: CD005521. doi: 10.1002/14651858.CD005521.pub2.
- (Janssens 2008b)** Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* (2008) 371: 1854-1860
- (Jha 2013)** Jha V et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet* 2013;382:260-272.
- (Johnson 2013)** Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 2221-2228
- (KDIGO 2009)** KDIGO guidelines Tx Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1-S155.
- (KDIGO AKI 2012)** Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute kidney injury work group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- (KDIGO BP in CKD 2012)** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.
- (KDIGO CKD 2012)** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- (KDIGO lipid in CKD 2013)** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.

**(KDOQI DM and CKD 2007)** National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S1-S180.

**(KDOQI DM and CKD 2012)** National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86, Nov. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.

**(Kilbride 2013)** Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G et al. - Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61, 57- 66.

**(Koppe 2013)** Koppe L, Klich A, Dubourg L et al. - Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*, 2013, 26, 716- 723.

**(Lameire 2005)** Lameire N et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney International* 2005;68 S99:S30-S38.

**(Levey 1999)** Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. - 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- 470.

**(Levey 2009)** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. - A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150, 604- 612.

**(Lukashevich 2011)** Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54, Oct. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x.

**(Markowitz 2009)** Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* (2009) 76:1027-34

**(Matzke 2011)** Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr. et al. - Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80, 1122- 1137.

**(McGill 2013)** McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-44, Feb. DOI: 10.2337/dc12-0706.

**(Mega 2012)** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;366:9-19. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1112277.

**(Michielsen 2007)** Michielsen P. In memoriam 'analgesic nephropathy' (circa 1972–2006). *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 999–1001

**(Möller 2013)** Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* (2013) Online First doi: 10.1136

**(Murata 2011)** Murata K, Baumann NA, Saenger AK et al. - Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6, 1963- 1972.

- (Murray 1995)** Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995;310:188-97, Nov.
- (National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse 2012)** National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. Kidney disease statistics for the United States. US Department of Health and Human Services publication n° 12-3895, 2012.
- (Nderitu 2013)** Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:247-55, Jun. DOI: 10.1093/fampra/cms086.
- (New York State Department of Health 2012)** New York State Department of Health. Kidney disease in HIV-infected patients. New York (NY): New York State Department of Health; 2012 Sep. 21 p. [54 references]
- (NICE 2014)** The NGAL Test for early diagnosis of acute kidney injury. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline February 2014.
- (NICE AKI 2013)** National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Clinical guideline CG 169. 2013;August 2013.
- (NICE CKD 2014)** National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care (update). Clinical guideline 182. 2014;July 2014.
- (Nowicki 2011)** Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:523-32, Jun. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.
- (O'Mahony 2014)** D. O'Mahony et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014 doi: 10.1093/ageing/afu145 First published online: October 16, 2014
- (Olyaei 2008)** Olyaei AJ, Whelton A, Sturmer T et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Clinical Nephrotoxins-Renal injury from drugs and chemicals (3rd Edition)*. Edited by M.E. De Broe, G.A. Porter. Springer 2008, pp. 419-457.
- (Park 2012)** Park EJ, Wu K, Mi Z et al. - A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother*, 2012, 46, 1174- 1187.
- (Péquignot 2009)** R. Péquignot et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification Diet in Renal Disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57:1638–1643.
- (Perazella 2008)** Perazella MA, Markovitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney International* 2008; 74 (11): 1385-1393.
- (Rapport Audit 2013)** Rapport Audit 2013, Actuariat RIZIV-INAMI.
- (Reinecke 2009)** Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schabitz WR, Fisher M, Pavenstadt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(4):705-11.

- (Reinecke 2013)** Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(10):2935-41.
- (Schaeffner 2012)** Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. - Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*, 2012, 157, 471- 481.
- (SIGN antithrombotics 2013)** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotics: indications and management. SIGN publication no 129 2012; august 2012. Updated 2013
- (Sinnaeve 2014)** Sinnaeve P. Het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie: Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia). Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Smets 2008)** Smets HLE, De Haes JFF, De Swaef A, et al. Exposure of the elderly to potential nephrotoxic drug concentrations in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2008) 10:1014-9
- (Smith 1951)** Smith HW. - The kidney: Structure and function in health and disease. 1951, 1- 1049.
- (Soveri 2014)** Soveri I, Berg UB, Bjork J et al. - Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64, 411- 424.
- (Steurbaut 2014)** Steurbaut S. Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Stevens 2009a)** Stevens LA, Levey AS. - Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20, 2305- 2313.
- (Stevens 2009b)** Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM et al. - Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54, 33- 42.
- (Toto 1997)** Toto RD, Kirk KA, Coresh J et al. - Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8, 279- 287.
- (Van de Casteele 2014)** Van de Casteele M. Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Van Pottelbergh 2013)** G. Van Pottelbergh et al. Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur. Journal of General Practice*, 2013 december
- (Vanmassenhove 2013)** Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28: 254–273.
- (Verpooten 2014)** Verpooten G. Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die problemen geven in de praktijk. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Vidal-Petiot 2014)** Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E et al. - External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63, 865- 867.
- (Whelton 1999)** Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* (1999) 106: 13S-24S

**(Whelton 2013)** Whelton A, Sturmer T, Porter GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA (eds.) *Clinical Nephrotoxins*. Kluwer Academic Publishers (2013) chapter 14: 279-306

**(Wikman 2013)** Wikman P, Safont P, Del Palacio M et al. The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28(8): 2073-2081.

**(Wilbur 2004)** Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy* (2004) 24: 1784-1792

**(Winkelmayer 2008)** Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* (2008) 121: 1092-1098