

# Néphroprotection au cabinet : évitez d'être IRrAktionnel

2

par Michel Lapierre

M. Oleg Hurry, votre patient diabétique de 72 ans, vous voit au bureau pour son suivi. En consultant son plus récent bilan, vous notez une microalbuminurie. Vous lui prescrivez alors Altace<sup>®</sup>, à raison de 2,5 mg par jour, en plus de ses autres médicaments. Sa pression artérielle est de 145 mm Hg/90 mm Hg.

Il prend déjà les médicaments suivants :

● Entrophen<sup>®</sup> (81 mg); ● DiaBeta<sup>®</sup> (5 mg), deux fois par jour; ● Lipitor<sup>MC</sup> (20 mg), au coucher.

Son taux de créatinine sérique est de 100 µmol/l, et la concentration en électrolytes est normale. Il pèse 68 kg. À la fin de la rencontre, il vous demande de lui faire une petite prescription de Vioxx<sup>®</sup> pour son arthrose.

**D**ANS NOTRE RÔLE de néphroprotecteur, nous devons faire notre *mea-culpa* et avouer trois péchés, qui sont parfois mortels, illustrés au (tableau I). Un dosage annuel de la créatinine sérique devrait être demandé pour tous les patients susceptibles de souffrir d'insuffisance rénale, même si la créatininémie seule ne permettra pas de dépister une fonction rénale anormale chez 35 % des patients de 40 à 49 ans et chez 92 % des patients de plus de 70 ans<sup>1</sup>.

Les éléments mentionnés au tableau II doivent être prises en considération pour éviter de nouvelles agressions rénales.

Par exemple, pour M. Hurry, bien que son taux de créatinine soit normal, la clairance de la créatinine est de 58 ml/min,

*Le Dr Michel Lapierre, omnipraticien, est professeur adjoint de clinique et exerce au sein du Groupe de médecine familiale de Laval (Unité de médecine familiale de la Cité de la Santé de Laval – CHARL) et au sein du Groupe de médecine familiale de Lorraine.*

## T A B L E A U I

### Insuffisance rénale aiguë : notre *mea-culpa*

1. Sous-estimer le degré d'insuffisance rénale ;
2. Mal repérer les patients susceptibles d'être atteints d'IRA ;
3. Utiliser de façon parfois inappropriée des AINS.

## T A B L E A U II

### Éléments cliniques susceptibles de causer une insuffisance rénale aiguë

- Diabète
- Âge avancé
- Insuffisance cardiaque grave
- Insuffisance rénale chronique préexistante

53

## E N C A D R É

Formule de Cockcroft et Gault pour l'estimation de la clairance de la créatinine<sup>1</sup> (ml/min) à partir du taux de créatinine sérique

Homme :  $\frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatinine sérique (µmol/l)} \times 0,8}$

Femme :  $\frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatinine sérique (µmol/l)}}$

\* Cette formule permet d'estimer la clairance de la créatinine et non le taux de filtration glomérulaire. La fonction rénale doit absolument être stable pour que l'estimation soit valable. La clairance de la créatinine est utile dans un but de néphroprotection, mais n'est pas fiable en présence d'insuffisance rénale aiguë.

ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée. Au (tableau III), on retrouve les taux de filtration glomérulaire (TFG) en relation avec la fonction rénale.

Le diabète est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale dans le cadre d'une pratique médicale dans un cabinet. Le vieillissement normal des reins peut faire perdre en moyenne 1 % de fonction rénale par année<sup>2</sup>.

## T A B L E A U III

### Fonction rénale et taux de filtration glomérulaire

État du rein	Filtration glomérulaire*
Fonction normale	1,5-2,0 ml/sec (90-120 ml/min)
Insuffisance rénale légère	1,0-1,5 ml/sec (60-90 ml/min)
Insuffisance rénale modérée	0,5-1,0 ml/sec (30-60 ml/min)
Insuffisance rénale grave	< 0,5 ml/sec (< 30 ml/min)

\* La clairance de la créatinine donne une bonne indication du TFG bien qu'elle occasionne souvent une surestimation du TFG lorsque l'insuffisance devient plus grave. Par contre, dans la pratique quotidienne, cette surestimation a peu de répercussions. On utilise donc la clairance de la créatinine comme indicateur du TFG.

### Quelles sont les causes fréquentes d'IRA dans le cadre d'une pratique dans un cabinet ?

Dans le cadre d'une pratique médicale dans un cabinet, il y a peu d'études qui ont évalué l'incidence des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) acquise dans la collectivité.

Ces cas représenteraient environ 1 % des diagnostics d'admission à l'hôpital et seraient attribuables à une cause prérénale dans 70 % des cas, rénale dans 11 % ou postrénale dans 17 %<sup>3,4</sup>.

Au cabinet, l'IRA est attribuable aux causes suivantes : toxicité médicamenteuse (prise d'AINS, d'IECA), néphrite interstitielle aiguë, déplétion volémique, obstruction, glomérulonéphrite, vasculite ou état septique<sup>5</sup>.

On voit que les causes prérénales sont à l'origine de la majorité des cas d'IRA. L'IRA est rapidement réversible si la cause sous-jacente est corrigée. Au cabinet, les conditions associées à une IRA prérénale sont des vomissements, de la diarrhée, un apport liquidien insuffisant, de la fièvre,

l'utilisation de diurétiques et une insuffisance cardiaque<sup>6</sup>.

Les patients âgés sont particulièrement exposés à l'IRA prérénale en raison de leur prédisposition à l'hypovolémie et d'une forte prévalence d'athérosclérose des artères rénales. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et de diurétiques est aussi souvent en cause.

Une cause fréquente et évitable d'IRA est sûrement la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). On estime que la consommation d'AINS augmente de 58 % le risque d'IRA. Les patients ayant une maladie rénale préexistante ou une déplétion volémique devraient éviter d'en prendre. Les personnes qui souffrent

d'insuffisance cardiaque grave sont aussi particulièrement susceptibles d'en être atteints, de même que les patients atteints d'insuffisance hépatique et d'une maladie vasculaire athéroscléreuse<sup>7</sup>.

Le rôle des AINS dans l'IRA des patients âgés est clairement démontré. Ces derniers présentent un risque accru en raison d'une augmentation de la prévalence de troubles cardiaques, de maladie rénovasculaire occulte et de maladie rénale subclinique chronique. Les inhibiteurs sélectifs des cyclo-oxygénases 2 (COX-2), qu'on croyait *a priori* sûrs, se sont avérés avoir eux aussi un profil similaire à celui des AINS non sélectifs<sup>8</sup>.

Donc, avant de prescrire un AINS à votre patient plus âgé, calculez la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, puis repérer les patients présentant un risque d'IRA.

La néphrite interstitielle aiguë, abordée plus loin, est souvent due à une réaction allergique d'origine médicamenteuse chez l'adulte et à une infection chez l'enfant.

**Au cabinet, l'IRA est attribuable aux causes suivantes : toxicité médicamenteuse (prise d'AINS, d'IECA), néphrite interstitielle aiguë, déplétion volémique, obstruction, glomérulonéphrite, vasculite ou état septique.**

**Les patients ayant une maladie rénale préexistante ou une déplétion volémique devraient éviter de prendre des AINS. Les personnes qui souffrent d'insuffisance cardiaque grave sont aussi particulièrement susceptibles d'être atteintes d'IRA, de même que les patients atteints d'insuffisance hépatique et d'une maladie vasculaire athéroscléreuse.**

## Quelle augmentation du taux de créatinine est acceptable quand on entreprend un traitement par les IECA ?

Le rôle important du système rénine-angiotensine et des prostaglandines vasodilatatrices dans le maintien du TFG en cas de déplétion volémique sont à la base de la vulnérabilité des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et prenant des IECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Les IECA et les ARA sont couramment utilisés dans le traitement des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque et constituent le traitement de choix de l'hypertension associée à une maladie rénale ou de la néphropathie protéinurique du patient dont la pression est normale.

L'usage des IECA chez ces patients est parfois une épée à deux tranchants. Tant que la pression d'irrigation rénale est adéquate et que la déplétion volémique n'est pas grave, les IECA vont améliorer l'hémodynamie rénale et permettre ainsi l'excrétion urinaire du sodium.

Il est clairement démontré dans les études cliniques que les IECA réduisent le taux de mortalité d'origine cardiovasculaire et la progression de la maladie rénale. Par contre, les doses utilisées dans ces études sont de deux à trois fois supérieures à celles qu'utilisent la plupart des médecins en pratique. On note donc en première ligne la prescription d'une dose d'IECA plus faible, ce qui reflète une certaine inquiétude face à la façon sécuritaire de les utiliser. Il s'agit parfois d'une prescription plus « émotive » que factuelle et qui n'offre pas, à ces doses plus faibles, les avantages notés dans les études<sup>9</sup>.

Il faut s'attendre à un certain degré de détérioration de la fonction rénale au début d'un traitement par un IECA ou chez les patients qui prennent régulièrement un IECA, particulièrement chez les personnes atteintes d'une insuffisance cardiaque.

Dans l'étude SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*)<sup>10</sup>, l'incidence d'IRA était de 33 % plus élevée dans le groupe traité par l'énalapril, soit 16 % contre 12 %. Les pa-

### T A B L E A U IV

#### Prise d'IECA et conditions favorisant une insuffisance rénale aiguë

- Insuffisance cardiaque grave avec pression artérielle moyenne basse
- Déplétion volémique causée par les diurétiques
- Présence de maladie rénovasculaire
- Usage de médicaments vasoconstricteurs, surtout les AINS

tients traités par un IECA et qui avaient connu une diminution de la fonction rénale se retrouvaient chez les personnes âgées, celles prenant des diurétiques et les diabétiques<sup>10</sup>.

Certains mécanismes qui prédisposent à une IRA par les IECA sont présentés dans le *tableau IV*<sup>11</sup>.

Le risque d'IRA est aussi plus élevé chez les patients souffrant d'une maladie rénale préexistante, quelle que soit la cause. On peut tolérer une augmentation moyenne d'au plus 30 %<sup>9</sup> du taux de créatinine chez les patients traités par un IECA ou par un ARA.

Avec une surveillance étroite, on peut utiliser les IECA et les ARA, même chez les patients présentant un risque d'IRA. Le taux de créatinine sérique et la teneur en électrolytes devraient être mesurés avant et une semaine après le début du traitement ou après la modification de la dose<sup>11</sup>.

Sauf en présence d'une des quatre conditions citées dans le *tableau IV*, la diminution du TFG des patients ayant une maladie rénale chronique est habituellement inférieure à 20 % et est transitoire.

Le TFG se stabilise par la suite à l'intérieur de deux mois. Il pourrait même y avoir une réduction du taux de créatinine sérique ou un ralentissement de la détérioration de la fonction rénale à cause des effets néphroprotecteurs liés à l'utilisation prolongée des IECA. Le *tableau V* contient des recommandations pour un usage judicieux des IECA<sup>11</sup>.

**Avec une surveillance étroite, on peut utiliser les IECA et les ARA, même chez les patients présentant un risque d'IRA. Le taux de créatinine sérique et la teneur en électrolytes devraient être mesurés avant et une semaine après le début du traitement ou après la modification de la dose.**

## T A B L E A U V

**Pour un emploi judicieux des IECA**

1. Les IECA améliorent l'irrigation rénale et stabilisent le TFG chez la plupart des patients souffrant d'insuffisance cardiaque.
2. Les IECA sont indiqués dans la néphropathie diabétique et la néphropathie non diabétique protéinurique.
3. Le taux de créatinine sérique peut s'accroître au début du traitement par les IECA de 10 % à 20 %, se stabiliser dans les deux premiers mois, puis baisser par la suite. On peut tolérer jusqu'à 30 % d'augmentation, après quoi il faut cesser le traitement.
4. Il n'y a pas de valeur-seuil de la créatininémie pour laquelle l'emploi des IECA est contre-indiqué.
5. L'apparition d'une IRA (augmentation  $\geq 25$  % du taux de créatinine sérique) doit nous inciter à rechercher une hypotension généralisée (PAM\* < 65 mm Hg) ou une pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg, une déplétion volémique, la présence d'une néphrotoxine ou la sténose d'une artère rénale.
6. L'administration d'IECA doit cesser temporairement en cas d'IRA tant que le facteur précipitant n'est pas corrigé. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne doivent pas remplacer les IECA. Lorsqu'il n'y a plus d'IRA, on peut réintroduire les IECA avec précaution.
7. L'hyperkaliémie peut être un problème lié à l'emploi des IECA, surtout chez les diabétiques ou les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique. Attention à l'apport de potassium dans l'alimentation quotidienne, à l'emploi de diurétiques hyperkaliémants et aux AINS. Si la kaliémie est supérieure à 5,5 mmol/l, on devrait cesser l'administration des IECA.

\* PAM (pression artérielle moyenne) : diastolique + 1/3 (systolique-diastolique).

**Qu'en est-il de la néphrite interstitielle aiguë ?**

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une forme d'insuffisance rénale aiguë associée à un infiltrat inflammatoire

## T A B L E A U VI

**Médicaments associés à une néphrite interstitielle aiguë**

- |  |  |
|--|--|
| ● Pénicilline (bêta-lactamase)               | ● Quinolone (ciprofloxacine)                           |
| ● Céphalosporines                            | ● Diurétiques (furosémide et diurétiques thiazidiques) |
| ● Sulfamides (triméthoprim-sulfaméthoxazole) | ● Allopurinol  |
| ● Rifampine                                  | ● Cimétidine   |
|  | ● Oméprazole   |
|  | ● AINS*  |

\* Pas à cause de changements de l'irrigation rénale comme dans les cas d'IRA prérénale, mais d'une NIA associée à une prise prolongée d'AINS et pouvant présenter une protéinurie grave.

dans l'interstitium rénal. Bien qu'on évoque souvent la triade clinique fièvre (70 %–100 %), éruption (30 %–50 %) et éosinophilie (15 %–20 %), on ne la rencontre que dans moins de 5 % des cas. Dans plus de 70 % des cas, la NIA est causée par une réaction d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse. Plus de 120 différents médicaments ont été mis en cause. On retrouve, au *tableau VI*, les médicaments le plus fréquemment associés à une NIA<sup>12</sup>.

On doit penser à une NIA dans tous les cas d'IRA où on a exclu une cause prérénale et une obstruction. Les patients n'ont souvent aucun symptôme, mais leur fonction rénale est abaissée. La possibilité d'une NIA est soulevée dans un contexte d'IRA, d'usage d'un médicament pouvant provoquer une réaction d'hypersensibilité et de pyurie avec présence de cylindres de globules blancs dans le sédiment urinaire<sup>13</sup>.

Chez 80 % des patients, l'insuffisance rénale apparaît dans les trois semaines suivant l'introduction d'un médicament. On note aussi une hématurie et une pyurie chez 50 % des gens.

Les manifestations extrarénales (fièvre, éruption maculopapulaire, arthralgie et éosinophilie) sont présentes dans moins de 50 % des cas, et l'ensemble des manifestations, dans moins de 5 %<sup>14</sup>.

**Le taux de créatinine sérique peut s'accroître au début du traitement par les IECA de 10 % à 20 %, se stabiliser dans les deux premiers mois, puis baisser par la suite. On peut tolérer jusqu'à 30 % d'augmentation, après quoi il faut cesser le traitement.**

La recherche d'éosinophiles urinaires, par coloration de Hansen, a désormais moins sa place, à cause de sa faible valeur prédictive. On lui attribue une sensibilité de 63 % et une spécificité de 83 %.

Le traitement en est un de soutien avec diète appropriée (faible teneur en protéines, en potassium et en sodium) visant à corriger les anomalies électrolytiques et l'état d'hydratation du patient. Il consiste surtout à cesser de prendre le médicament en cause ou à traiter l'infection sous-jacente.

Dans la majorité des cas, la NIA est réversible et associée à une amélioration spontanée de la fonction rénale, qui peut toutefois prendre plusieurs semaines. Il existe une controverse quant à la place des corticostéroïdes. Ils sont habituellement réservés aux cas de NIA confirmés par une biopsie, avec insuffisance rénale persistante ou grave plusieurs semaines après l'arrêt du médicament en cause<sup>13,14</sup>.

**Date de réception :** 2 février 2004

**Date d'acceptation :** 3 février 2004

**Mots-clés :** insuffisance rénale aiguë, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, néphrite interstitielle aiguë

## Bibliographie

1. Prud'homme L. La créatininémie utile, mais parfois trompeuse. *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 : 41-5.
2. Raymond M. Êtes-vous néphroprotecteur ? *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 : 61-6.
3. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 191-8.
4. Liano F, Pascual J, and the Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multi-center, community-based study. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 811-8.
5. Singri N, Ahya NS, Levin LM. Acute renal failure. *JAMA* 2003 ; 289 : 747-51.
6. Thadani R, Pascual M, Bonventre VJ. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1448-60.
7. Griffin Mr, Yared A, Ray WA. Non steroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 488-96.
8. Woywodt A, Schwartz A, Mengel M, Haller H, Zeilder H, Kohler L. Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2133-5.
9. Bakris LG, Weir RM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-

## S U M M A R Y

**Renal protection in everyday office practice.** Family physicians can have an impact in preventing acute renal failure (ARF), by trying to identify patients in their practice that are more vulnerable, such as diabetics, patients with heart failure or preexisting renal disease and advanced age.

Causes of ARF in the office setting are discussed and emphasis is on better prescribing of NSAIDs and ACE inhibitors.

The author gives recommendation on ACE inhibitors prescription and surveillance of renal function and electrolytes. An increase of about 10-20% in serum creatinine is to be expected in some patients and this should not bring the physician to stop the medication, unless the serum creatinine increases up to 30%. Acute interstitial nephritis (AIN) is a renal cause of ARF, usually due to a drug-induced allergic reaction.

A list of frequent drugs associated with AIN is presented. The possibility of such a reaction is to be considered when a patient has ARF, pyuria and white blood cells casts in the urinary sediment and is taking a medication known to cause AIN. The classic triad of fever (70-100%), rash (30-50%) and eosinophilia (15-20%) is present in less than 5% of all cases.

**Keywords:** acute renal failure, angiotensin-converting enzyme inhibitors, acute interstitial nephritis.

associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 685-93.

10. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM et coll. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from study of left ventricular dysfunction ( SOLVD). *Am Heart J* 1999 ; 138 : 849-55.
11. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001 ; 104 : 1985-91.
12. Rossert J. Drug-induced interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 804-17.
13. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003 ; 67 : 2527-33.
14. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 506-15.

**On doit penser à une NIA dans tous les cas d'IRA où l'on a exclu une cause prérénale et une obstruction. La possibilité d'une NIA est soulevée dans un contexte d'IRA, d'usage d'un médicament pouvant provoquer une réaction d'hypersensibilité et de pyurie avec présence de cylindres de globules blancs dans le sédiment urinaire.**

## R É F É R E