

Partie IX

Pathologie rénale

Coordinateur : P. Fagnoni

PLAN DE LA PARTIE

55	Traitement de l'insuffisance rénale	977
----	---	-----



Traitement de l'insuffisance rénale

Stéphane Honoré, Pierre Renaudin, Alain Ragon, Pascale Sebahoun¹

PLAN DU CHAPITRE

Insuffisance rénale aiguë	977	Prise en charge thérapeutique	999
Généralités	977	Adaptation posologique des médicaments	
Prise en charge thérapeutique	986	au cours de l'insuffisance rénale	1005
Conclusion	993	Suppléance par épuration extrarénale	1009
Insuffisance rénale chronique	994	Conclusion	1016
Généralités	994		

Insuffisance rénale aiguë

POINTS CLÉS

L'insuffisance rénale aiguë est un syndrome résultant d'une détérioration rapide (en quelques heures ou quelques jours) de la fonction excrétrice des reins qui était antérieurement stable. Elle se traduit par un syndrome de rétention de déchets azotés (ou syndrome urémique) et un déséquilibre du bilan hydroélectrolytique. Le diagnostic repose sur le taux de la créatinine plasmatique ($> 106 \mu\text{mol/L}$ chez la femme et $> 120 \mu\text{mol/L}$ chez l'homme) ou en cas d'augmentation $> 20 \%$ chez un patient déjà porteur d'une insuffisance rénale chronique (IRC).

Elle peut être :

- prérénale ou fonctionnelle ;
- post-rénale par obstruction des voies excrétrices ;
- organique par lésions du parenchyme rénal.

Le traitement comprend :

- une thérapeutique symptomatique pour rétablir une diurèse, maintenir un état hydroélectrolytique normal et stabiliser la rétention azotée. Elle consiste à corriger la volémie (hypovolémie ou état d'hyperhydratation), l'hyperkaliémie (calcium, insuline/glucose, bicarbonate de sodium, résines, etc.), l'acidose métabolique (bicarbonate en attente de dialyse), la dénutrition, et traiter la thrombopathie et prévenir les hémorragies digestives ;
- une épuration extrarénale : réalisée en urgence si kaliémie $> 6,5 \text{ mmol/L}$, acidose décompensée, hypercatabolisme, surcharge hydrosodée, hypertension maligne, intoxication médicamenteuse ; différée ou prophylactique.

Il existe plusieurs techniques d'épuration :

- les méthodes itératives : hémodialyse itérative (technique la plus utilisée), hémofiltration ou hémodiafiltration itératives ;
- les méthodes continues : hémofiltration et hémodiafiltration veineuse continues, et dialyse péritonéale.

Généralités

Définition

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le reflet d'une diminution brusque de l'épuration rénale avec accumulation des produits azotés (urée, créatinine, acide urique) et plus d'une centaine de toxines, dites « urémiques », avec des effets délétères pléiotropes sur les différentes fonctions de l'organisme. La définition de l'IRA est universelle et tient compte de l'élévation de la créatininémie et/ou le volume de la diurèse. On parle d'IRA :

- lorsque la créatinine sérique augmente de plus de $26,5 \mu\text{mol/L}$ en 48 heures ;
- ou lorsqu'il y a une augmentation de la créatinine sérique de plus de 1,5 fois la valeur de base ;
- ou lorsque le volume urinaire est $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ durant les 6 heures précédentes.

Trois stades d'IRA sont ainsi définis selon les KDIGO (*Kidney Disease/Improving Global Outcomes* 2012) (tableau 55.1).

Épidémiologie

Avec le vieillissement de la population, l'augmentation des comorbidités des patients et la multiplicité des traitements potentiellement néphrotoxiques qui en résultent, l'IRA a une prévalence de plus en plus importante. Son incidence réelle en France est mal connue. Elle est estimée à 2 000 cas par million d'habitants et par an. Le taux de mortalité de l'IRA demeure élevé, de l'ordre de 50 % à 3 mois et de 66 % à 2 ans. La prévention de l'IRA constitue ainsi un enjeu très

¹ Chapitre rédigé par Alain Ragon, Philippe Brunet, et Henri Vacher-Coponat dans l'édition précédente.

Tableau 55.1 Définition universelle de l'IRA selon les KDIGO (Kidney Disease/Improving Global Outcomes 2012).

Stade	Critère créatininémie	Critère débit urinaire
1	Augmentation > 26,5 µmol/L en 48 heures ou > 50 % (× 1,5–1,9) en 7 jours	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 heures
2	× 2	< 0,5 mL/kg/h ≥ 12 heures
3	× 3 ou > 354 µmol/L ou nécessité de dialyse	< 0,3 mL/kg/h ≥ 24 heures ou anurie ≥ 12 heures

Les patients transplantés rénaux sont considérés comme étant au stade 3 quel que soit leur stade avant la transplantation.

important compte tenu de ce mauvais pronostic global et celui encore plus sombre des IRA secondaires acquises en milieu hospitalier où les causes sont variables suivant les services. Ainsi, une nécrose tubulaire favorisée par un état de choc peut représenter jusqu'à 45 % des IRA hospitalières mais plus de 90 % en service de réanimation.

La persistance d'une mortalité élevée est due à une modification du profil clinique des IRA : les IRA pures isolées dont la mortalité avoisine 10 % sont devenues moins nombreuses, remplacées par des IRA s'intégrant dans un contexte septique ou de défaillance multiviscérale ou survenant chez des patients de plus en plus âgés avec une mortalité de 60 % environ. Le pronostic à long terme est mal connu. L'âge est un facteur de risque majeur. Des séquelles rénales persistent dans la majorité des cas, surtout chez les patients âgés de plus de 70 ans qui sont 5 fois plus sensibles que les sujets plus jeunes en raison d'altérations structurelles et fonctionnelles qui prédisposent à une hypoperfusion rénale. L'IRA est responsable de 1 % des hospitalisations et elle complique environ 5 % des hospitalisations. Elle survient chez plus de la moitié des patients hospitalisés en soins intensifs.

L'IRA est potentiellement réversible soit spontanément, soit à la suite d'un traitement de la cause. La rapidité de récupération est fonction de l'origine physiopathologique de l'IRA. Cette origine permet de distinguer trois types d'IRA :

1. les IRA prérénales ou fonctionnelles dans 40–80 % des cas ;
2. les IRA postrénales ou par obstruction dans un peu plus de 10 % des cas ;
3. les IRA organiques, par lésion du parenchyme rénal dans 10–15 % des cas.

Cependant, il existe parfois des passages d'un type à l'autre. Ainsi, une IRA prérénale par hypoperfusion rénale dans le cadre d'un choc hypovolémique peut se transformer en IRA organique par nécrose tubulaire aiguë si l'hypoperfusion est trop prolongée. Certaines causes, comme les IRA consécutives à un avortement, sont devenues exceptionnelles tandis que celles ayant une origine iatrogène médicamenteuse sont en forte augmentation.

Physiopathologie

Débit de filtration glomérulaire

L'IRA est un syndrome résultant d'une détérioration rapide de la fonction excrétrice des reins qui était antérieurement

stable. Elle est définie par une diminution brutale et importante du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG dépend de plusieurs paramètres et est défini par la formule suivante :

$$DFG = P_{UF} \times K_f$$

où P_{UF} = gradient de pression transcapillaire glomérulaire et K_f = coefficient de filtration.

Le gradient de pression transcapillaire glomérulaire P_{UF} dépend de la différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire (P_{cg} , voisine de 45 mmHg) et la chambre urinaire du glomérule (P_u , voisine de 10 mmHg) et de la différence de pression oncotique entre le capillaire glomérulaire (Π_{cg} , d'environ 25 mmHg) et la chambre urinaire (Π_u qui est nulle à l'état normal).

$$D'où : P_{UF} = (P_{cg} - P_u) - (\Pi_{cg} - \Pi_u)$$

Le débit sanguin rénal n'apparaît pas directement dans l'équation du DFG, mais la pression hydrostatique du capillaire glomérulaire dépend du flux sanguin et de la différence de résistances entre les artérioles afférentes et efférentes. Ainsi, la filtration glomérulaire baisse quand :

- le débit sanguin rénal diminue (hypovolémie, état de choc) ;
- la résistance des artérioles efférentes diminue (vasodilatation de l'artériole efférente glomérulaire) ;
- la résistance des artérioles augmente (vasoconstriction préglomérulaire) ;
- la pression hydrostatique de la chambre urinaire (P_u) augmente (obstacle intratubulaire ou sur la voie excrétrice).

Le coefficient de filtration K_f intègre la perméabilité du capillaire glomérulaire et la surface de filtration. Il n'existe pas de baisse primitive de la perméabilité comme cause d'IRA. On observe une baisse du K_f au cours des glomérulonéphrites ou des microangiopathies thrombotiques en raison de la baisse de la surface de filtration. En période de fonction rénale instable, on ne peut pas estimer le débit de filtration glomérulaire par les différentes formules de calcul (cf. Insuffisance rénale chronique).

Les principaux types d'insuffisance rénale aiguë

Les origines d'une IRA peuvent être multiples et souvent intriquées, en particulier chez des patients hospitalisés en réanimation. Il est important de pouvoir distinguer les trois types principaux d'IRA car les modalités de prise en charge thérapeutique en dépendent. Selon les étiologies et sa sévérité, l'IRA est fréquemment accompagnée d'une rétention hydrosodée, d'une hyperkaliémie et d'une acidose métabolique. Cliniquement, la dysfonction rénale aiguë peut être à diurèse conservée ou évoluer rapidement en oligoanurie. Il est parfois nécessaire de recourir à une biopsie rénale lorsqu'une IRA organique d'origine glomérulaire ou interstitielle est suspectée.

Insuffisance rénale aiguë prérénale ou fonctionnelle

Elle est liée à une diminution du flux sanguin rénal en raison :

- d'une hypovolémie causée par :
 - des pertes hémorragiques,
 - une déshydratation (déplétion hydrosodée) consécutive à :

- une perte rénale : diurétiques, néphropathies avec perte de sel, substances osmotiques (glucose, mannitol),
- une perte extrarénale (brûlures étendues, diarrhées, vomissements),
- une baisse rapide du débit cardiaque (infarctus du myocarde, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, toutes causes entraînant une anomalie de remplissage ventriculaire);
- d'une baisse la pression de perfusion causée par :
 - une vasodilatation périphérique (choc hémodynamique notamment septique, antihypertenseurs),
 - une vasoconstriction de l'artériole afférente : infection, cirrhose hépatique avec ascite (syndrome hépatorénal), AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus),
 - un trouble hémodynamique intrarénal résultant de la rupture d'équilibre entre facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs des artères rénales afférentes et efférentes.

Dans ces cas, le parenchyme rénal est intact et la baisse de la filtration glomérulaire est la conséquence de l'hypoperfusion rénale. Il en résulte une stimulation de la synthèse et la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, et donc la formation d'angiotensine II puis la sécrétion d'aldostérone. Le système sympathique périphérique et la sécrétion d'ADH sont également activés.

Les conséquences rénales sont donc :

- une vasoconstriction post-glomérulaire de l'artériole efférente qui maintient un temps la pression de filtration malgré la chute du débit sanguin rénal; au-delà d'une certaine limite cependant, l'adaptation n'est plus possible et la pression de filtration chute : l'insuffisance rénale fonctionnelle apparaît;
- une réabsorption tubulaire proximale facilitée par la baisse de pression hydrostatique dans les capillaires péritubulaires;
- une réabsorption distale accrue de sodium sous l'effet de l'aldostérone, avec augmentation de l'excrétion urinaire de potassium;
- une réabsorption d'eau sous l'effet de l'ADH.

L'urine excrétée est donc peu abondante (oligurie), pauvre en sodium, riche en potassium, acide, et très concentrée. La réabsorption d'eau par le tubule collecteur s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, expliquant l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles.

L'IRA fonctionnelle est particulièrement sévère lorsque la vasoconstriction de l'artériole efférente est empêchée par les bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagonistes du récepteur de l'angiotensine II [ARAI, sartans] ou inhibiteur direct de la rénine), ou lorsque la vasodilatation de l'artériole afférente (dépendante de la synthèse de prostaglandines) est rendue impossible par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'IRA fonctionnelle s'améliore rapidement (en quelques heures) lorsque les facteurs déclenchants (remplissage vasculaire, traitement de l'insuffisance cardiaque, arrêt du ou des médicaments responsables) sont traités. Cependant, dans le cas contraire, la persistance d'une hypoperfusion

rénale peut entraîner secondairement des lésions anatomiques et la transformation de l'IRA fonctionnelle en IRA organique.

Insuffisance rénale aiguë post-rénale ou par obstruction

Elle est due à un obstacle bilatéral sur les voies excrétrices ou unilatéral sur rein unique. Lorsque l'écoulement de l'urine est bloqué par la présence d'un obstacle, la pression augmente dans la chambre urinaire du glomérule jusqu'à atteindre la pression du capillaire glomérulaire. Cela a pour effet d'annuler la filtration glomérulaire.

L'obstruction peut être incomplète, et l'IRA n'est donc pas toujours associée à une anurie. Une polyurie hypotonique peut être observée.

Une hématurie macroscopique accompagnée de douleurs lombaires, comparables à celles des coliques néphrétiques, précède souvent l'installation d'une IRA avec anurie complète et brutale.

Les causes les plus fréquentes sont constituées par une pathologie tumorale (adénome prostatique, cancers de la prostate, du col utérin, de la vessie, du rectum, de l'ovaire, de l'utérus), une lithiase bilatérale ou un calcul unilatéral sur rein fonctionnel unique, une pathologie inflammatoire : fibrose ou liposclérose rétropéritonéale.

Un obstacle sur les voies urinaires est visualisé en échographie par une dilatation des cavités pyélocalicielles. Il entraîne une augmentation de la pression hydrostatique au pôle urinaire et un arrêt de la filtration glomérulaire. L'examen échographique doit être pratiqué systématiquement devant toute suspicion d'IRA.

La réversibilité de l'IRA est rapidement obtenue après la libération de la voie excrétrice.

Insuffisance rénale aiguë organique par lésion du parenchyme rénal

Elle est due à des lésions anatomiques des différentes structures du rein. Suivant le type principal de lésion, on distingue des IRA d'origine tubulaire, glomérulaire, interstitielle et vasculaire. Les plus fréquentes sont les nécroses tubulaires aiguës (NTA, 80 %), Les atteintes interstitielles (10 % sont des néphropathies interstitielles), les atteintes vasculaires et les glomérulonéphrites aiguës ont une incidence moins élevée.

Nécroses tubulaires aiguës

Au cours des NTA, deux mécanismes sont le plus souvent en cause et souvent associés : l'un ischémique, l'autre toxique. Les nécroses tubulaires ont dans plus de 50 % des cas une origine ischémique qui résulte d'une diminution de la perfusion rénale de cause prérénale. L'augmentation de l'excrétion urinaire de la β_2 -microglobuline est un bon indice d'atteinte tubulaire.

La régénération de l'épithélium tubulaire lésé par une IRA est possible sous l'influence de différentes molécules dont des facteurs de croissance peptidiques : EGF (*Epidermal Growth Factor*), HGF (*Hepatocyte Growth Factor*), IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*). Cette régénération complexe peut aboutir à la récupération partielle ou totale des fonctions tubulaires.

Les principales causes d'altération et de mort des cellules tubulaires sont :

- des chocs (hémorragique, infectieux, cardiogénique, traumatique, pancréatique);
- des hémolyses, des coagulations intravasculaires;
- des intoxications par des substances toxiques (sels de métaux lourds) ou des médicaments néphrotoxiques (aminosides, produits de contraste iodés) (cf. tableau 55.2).

Une IRA peut être provoquée par des obstructions intratubulaires qui ont pour origine :

- la formation de cristaux (acide urique, oxalate de calcium) ou la précipitation de médicaments (acétazolamide, aciclovir, adiazine, indinavir, sulfonamide, méthotrexate);
- des dépôts de protéines (myélome à chaînes légères);
- des pigments (rhabdomyolyse, hémolyse);
- des débris cellulaires tubulaires.

Néphropathies interstitielles

La cause est le plus souvent iatrogène, d'origine toxique (colistine, aminosides) ou immunoallergique.

Les causes médicamenteuses sont de plus en plus fréquentes (cf. tableau 55.2) (méthycilline, ampicilline, céphalosporines, sulfamides, rifampicine, ciprofloxacine, AINS, IEC, ARAI, diurétiques thiazidiques, triamtérène, furosémide, cimétidine, allopurinol, etc.) mais elles peuvent aussi être d'origine auto-immune (lupus), générale (sarcoïdose) ou encore infectieuse (hantavirus, leptospirose, etc.).

Atteintes vasculaires

Elles surviennent par atteinte des gros vaisseaux : thrombose des veines et artères rénales, occlusion artérielle (embolie, dissection), atteinte des vaisseaux intrarénaux : néphroangiosclérose maligne, sclérodermie, hypertension artérielle (HTA), embolies de cholestérol.

Glomérulonéphrites aiguës

Ce sont principalement des glomérulonéphrites extracapillaires et des angéites nécrosantes.

Cas particuliers des insuffisances rénales aiguës d'origine iatrogène médicamenteuse

Les reins sont particulièrement exposés aux substances toxiques en raison :

- de l'importance du débit sanguin (20 % du débit cardiaque) qui les perfuse;
- de leur activité métabolique élevée;
- de l'importance de la surface de leur endothélium qui explique une sensibilité accrue (risque toxique et immunologique);
- du mécanisme de contre-courant dans la médulla qui peut augmenter les concentrations intraparenchymateuses;
- de leur capacité à rompre les liaisons des médicaments aux protéines plasmatiques et d'augmenter la fraction libre active.

En France, environ 20 % des insuffisances rénales aiguës ont été attribuées à l'usage d'un médicament. Cependant, compte tenu de la consommation souvent non avouée de médicaments (automédication), l'évaluation précise de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë toxique reste délicate.

Par ailleurs, l'exposition à des médicaments potentiellement néphrotoxiques est fréquente. L'IRA secondaire à la toxicité d'un médicament est un événement grave. Elle survient fréquemment chez le patient hospitalisé chez qui l'évolution est habituellement sévère. Dans cette population, une augmentation de 25 % de la créatininémie secondaire à l'administration, par exemple, d'un produit de contraste iodé multiplie la mortalité par un facteur 5. Les taux de survie au cours d'une insuffisance rénale aiguë sont variables, s'étendant de 46 à 74 %, de 55 à 73 %, de 57 à 65 % et de 65 à 70 % respectivement à 90 jours, 6 mois, 1 et 5 ans.

L'âge, les comorbidités, la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë, le choc septique et le recours à l'épuration extrarénale sont associés à la réduction de la survie. De même, il a été montré que la récupération de la fonction rénale permettant l'arrêt de la dialyse intervient dans 60 à 70 % des cas pour les survivants à 90 jours, ce qui a des conséquences en termes de durée d'hospitalisation et du coût afférent. Le rôle des facteurs de risque dans la détermination d'une atteinte rénale médicamenteuse est essentiel. La toxicité rénale des médicaments ne s'exprime en effet que dans des circonstances bien particulières faisant intervenir un ou plusieurs facteurs simultanément. Les trois principaux facteurs sont : le médicament en cause, les médicaments associés, le patient et ses comorbidités. Le surdosage est souvent consécutif à une évaluation imprécise de la fonction rénale du patient (en général surestimée), mais peut être aussi aggravé par la prescription d'un médicament à index thérapeutique étroit ou par la survenue d'une interaction avec un autre médicament.

Une toxicité rénale médicamenteuse est le plus souvent diagnostiquée à la suite d'une altération aiguë de la filtration glomérulaire car cette dernière se traduit par une manifestation clinique franche et relativement fréquente. En revanche, certaines intoxications par les médicaments sont souvent sous-estimées car les atteintes rénales sont plus difficiles à diagnostiquer (atteinte tubulaire isolée, syndrome néphrotique, syndrome hémolytique et urémique). Les médicaments le plus souvent responsables (tableau 55.2) d'IRA sont les aminosides, les AINS, les IEC, les sartans, les produits de contraste iodés, les chimiothérapies anticancéreuses, la ciclosporine et les stimulateurs de l'ovulation.

Plusieurs mécanismes d'action néphrotoxique peuvent être en cause :

- le médicament peut interférer avec la synthèse ou le catabolisme rénal de nombreux médiateurs hormonaux (rénine, angiotensine, prostaglandine, etc.) et entraîner une perfusion sanguine rénale insuffisante (ex. produits de contraste iodés, AINS par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales) et induire une IR;
- le médicament peut exercer une action toxique directe sur le parenchyme rénal (atteinte le plus souvent glomérulaire ou tubulaire). La toxicité est généralement dose-dépendante et prévisible (ex. cytotoxiques, aminosides) et peut provoquer une IR ou aggraver une IR préexistante;
- le médicament peut plus rarement provoquer une réaction d'hypersensibilité qui n'est pas dose-dépendante et est le plus souvent imprévisible (ex. pénicilline);
- le médicament peut interférer au niveau de la balance hydroélectrolytique : hypokaliémie, hyponatrémie, hypovolémie (diurétiques chez des patients déshydratés : fièvre, diarrhée, etc.);

Tableau 55.2 Principaux médicaments et substances néphrotoxiques.

Par toxicité directe	Anti-infectieux : β -lactamines (céfaloine, cefsulodine, carbénicilline, ticarcilline, amoxicilline) Aminosides, tétracyclines, polypeptides (colistine), sulfamides, vancomycine, téicoplanine Amphotéricine B Foscarnet, pentamidine Aciclovir, valaciclovir, ténofovir, adéfovir, ganciclovir, cidofovir Anticancéreux : cisplatine, carboplatine, streptozocine, ifosfamide, méthotrexate, lomustine (CCNU), carmustine (BCNU), mithramycine, mitomycine C, 5-fluoro-uracile, 6-thioguanine, méthotrexate, raltitrexed, sorafénib, aldesleukine Anti-inflammatoires : AINS, salicylés, D-pénicillamine, sels d'or Diurétique : triamtèrene Anticoagulant : phénindione Antiagrégant plaquettaire : ticagrélol Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, immunoglobulines IV Cytokines : interleukine 2, interféron α SNC : phénytoïne, lithium Anesthésiques halogénés : halothane, méthoxyflurane Produits de contraste iodés : chélates de gadolinium Chélateur : déférasirox; Agent osmotique : mannitol Hypolipidémiant : fibrates Antidote : éthylène diamine tétracétate (EDTA) Toxines bactériennes Solvants organiques : éthylène glycol, toluène Poisons : paraquat, venins de serpents Radiations ionisantes Gonadotrophines
Par mécanisme immunoallergique	Anti-infectieux : β -lactamines (ampicilline, amoxicilline, carboxypénicillines, uréidopénicillines, méthicilline, oxacilline, pénicilline G, céfalexine, céfaloine, céfradine, céfotaxime, imipénem) Fluoroquinolones (ciprofloxacine), sulfamides (cotrimoxazole) Antituberculeux (éthambutol, rifampicine, para-aminosalicylate : PAS) Érythromycine, minocycline Anticancéreux : cytosine arabinoside, carboplatine Antalgiques : floctafénine AINS : aspirine, diflunisal, fénoprofène, ibuprofène, indométacine, acide méfénamique, naproxène, phénylbutazone Diurétiques : thiazidiques (chlortalidone), furosémide, triamtèrene Anticoagulant : phénindione Antiulcéreux : cimétidine, ranitidine Antihypertenseurs : α -métyldopa, IEC, ARAII Cytokines : interleukine 2, interféron α SNC : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine Autres : allopurinol, azathioprine, clofibrate
Par précipitation intratubulaire	Anti-infectieux : sulfamides (sulfadiazine), aciclovir, indinavir

- le médicament ou ses métabolites peuvent obstruer la lumière tubulaire par des dépôts (indinavir, métabolite du méthotrexate [7-OH méthotrexate, etc.]);
- le médicament peut s'accumuler par suite d'une insuffisance d'élimination en raison d'une IR déjà établie et atteindre des concentrations qui peuvent être toxiques pour de nombreux organes et/ou modifier les caractéristiques pharmacocinétiques et les effets pharmacodynamiques.

Médicaments et insuffisance rénale fonctionnelle

Certains médicaments exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle. Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les IEC, les sartans (ARAI) et l'aliskirène exposent à une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes.

- Les diurétiques induisent une natriurèse élevée, d'où une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

- Les AINS, de par leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, diminuent la perfusion rénale chez les individus dont la perfusion glomérulaire est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines. Ils peuvent à la fois diminuer le DFG par vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente et provoquer une hypoperfusion rénale induisant une hypoxie médullaire et une altération des capacités de concentration tubulaire. Ils prédisposent à l'IRA chez les patients en hypovolémie et plus particulièrement lorsqu'ils sont associés aux diurétiques, en cas de déshydratation, d'insuffisance cardiaque ou encore de sténose de l'artère rénale. L'IRA apparaît 2 à 5 jours après le début du traitement mais elle régresse rapidement dès l'arrêt de l'AINS.
- Les IEC, les sartans et l'aliskirène inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire. Chez des patients hypertendus dont le système rénine-angiotensine est fortement sollicité, un traitement par IEC ou par sartans peut entraîner

une IRA. Le plus souvent, ces patients présentent une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose unilatérale de l'artère d'un rein unique. Une filtration glomérulaire (FG) est cependant maintenue grâce à l'action vasoconstrictrice exercée par un taux intrarénal élevé d'angiotensine II. Les IEC ou les sartans, en réduisant ce taux, provoquent une baisse brutale du DFG et induisent une oligurie ou même une anurie. La prise simultanée d'un diurétique aggrave le phénomène. L'arrêt de l'IEC ou du sartan entraîne une amélioration rapide de la FG. Parfois, seul l'arrêt du diurétique associé peut suffire à rétablir la fonction rénale. En dehors du risque d'altération de la fonction rénale, la prise d'IEC ou de sartans peut aussi fréquemment provoquer une hyperkaliémie.

L'utilisation de ces médicaments justifie en elle-même, et encore plus quand ils sont associés, une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.

Médicaments et insuffisance rénale organique

De très nombreux médicaments exposent à une insuffisance rénale organique. En cas de lésion organique du rein, après l'arrêt du médicament, l'insuffisance rénale est soit irréversible, soit lentement réversible de façon complète ou partielle.

Parmi les médicaments impliqués dans ce type de toxicité (cf. tableau 55.2) on retrouve notamment des anti-infectieux (ex. aminosides), des cytotoxiques (ex. méthotrexate, cisplatine), des immunodépresseurs (ex. ciclosporine, tacrolimus), les produits de contraste iodés, les chélates de gadolinium, les gonadotrophines.

Aminosides

Ils sont responsables de la majorité des IRA par toxicité directe. L'atteinte rénale régresse généralement après l'arrêt de l'aminoside mais elle est insidieuse car elle ne se manifeste par pratiquement aucun signe clinique (diurèse souvent conservée, absence de douleurs lombaires, pas d'hématurie macroscopique ni d'œdème ni d'hypertension). Au niveau biologique, la toxicité rénale se traduit par une protéinurie, une hématurie, une augmentation de l'urémie ou de la créatinémie. La néphrotoxicité diffère peu entre aminosides. Ils ont la capacité de s'accumuler préférentiellement dans le cortex rénal. Les facteurs prédisposants sont le patient lui-même (âge avancé, insuffisance rénale chronique, déshydratation et déplétion sodée induites ou non par des diurétiques), la posologie trop élevée (dose et rythme d'administration), la durée du traitement (> 5 jours) et d'autres médicaments néphrotoxiques associés (céphalosporines de 1^{re} génération comme la céfalotine à fortes doses et la céfazoline, vancomycine, cisplatine, diurétiques, AINS, ciclosporine).

L'administration se fait en dose unique journalière et un dosage sérique résiduel est nécessaire avant réadministration pour éviter une accumulation. En cas d'apparition d'une néphrotoxicité, il est nécessaire d'arrêter le traitement dans la plupart des cas.

Cytotoxiques

Les médicaments le plus souvent responsables sont le cisplatine et les nitroso-urées (streptozocine). La néphrotoxicité est dose-dépendante. Elle apparaît pour le cisplatine

pour des doses supérieures à 100 mg/m² et est augmentée par une déshydratation extracellulaire et une association à d'autres médicaments néphrotoxiques comme les aminosides. L'IRA induite par le cisplatine est le plus souvent réversible en quelques jours; elle peut être en partie prévenue par l'induction d'une diurèse saline ou osmotique. Une insuffisance rénale peut cependant être définitive chez certains patients.

Le méthotrexate peut également induire une IRA par l'intermédiaire de son métabolite (le 7-OH méthotrexate) qui précipite dans les tubules lorsque les urines sont acides. Cet effet peut être prévenu par une alcalinisation des urines.

Ciclosporine

Dans la majorité des cas, un surdosage de ciclosporine (concentrations sanguines > 250 ng/mL) est à l'origine d'une atteinte rénale. Il peut résulter d'une interaction avec de nombreux autres médicaments. Lorsqu'une IRA survient quelques jours après une greffe rénale, la responsabilité de la ciclosporine peut être difficile à établir car les lésions tubulaires peuvent provenir d'un rejet, d'une ischémie (ischémie froide prolongée du greffon) ou de la néphrotoxicité de médicaments associés. Seule la biopsie permet parfois d'identifier la cause de l'IRA.

Produits de contraste iodés

Ils sont responsables d'environ 10 % des IRA iatrogènes. Lors de l'utilisation de produits de contraste, les accidents les plus graves se produisent chez les patients présentant un diabète sucré avec une néphropathie préexistante (protéinurie).

Les principales mesures recommandées pour réduire les risques d'accidents dus à l'injection de produits de contraste sont :

- d'hydrater le patient 3 à 12 heures avant l'examen et poursuivre 6 à 24 heures après avec des solutions cristalloïdes isotoniques (perfusion de 1 à 1,5 L d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de préférence de bicarbonate de sodium à un rythme de l'ordre de 1 mL/kg/h);
- de réduire au minimum la quantité d'iode injectée et d'utiliser de préférence des produits de contraste iso-osmotiques ou figurant parmi les moins hyperosmotiques.

Produits de contraste à base de chélates de gadolinium

Certains chélates du gadolinium sont impliqués dans la survenue d'une fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez des patients dialysés et/ou insuffisants rénaux. Elle se caractérise par une fibrose étendue des tissus qui peuvent conduire à des blocages articulaires et/ou des atteintes d'organes (cœur, poumon) pouvant entraîner le décès du patient. Les manifestations observées pourraient être liées au relargage de gadolinium libre et du chélate dans la peau. La plus forte fréquence de la FNS avec l'Omiscan® serait liée à une constante de dissociation plus faible de ce type de gadolinium (chélates linéaires) qu'avec les chélates non linéaires. Aucun cas de FNS n'a été encore rapporté avec l'emploi de gadolinium macrocyclique (Dotarem®). Le risque de FNS serait plus élevé chez le patient insuffisant rénal en raison d'une demi-vie très prolongée des chélates de gadolinium chez ce type de patient. Cela a conduit à des recommandations et des contre-indications du gadodiamide (Omiscan®) et de l'acide gadopentétique (Magnevist®) chez le patient

dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. L'utilisation de tous les chélates de gadolinium doit être pesée chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Gonadotrophines

Plus rarement, le traitement d'une stérilité féminine par une hyperstimulation ovarienne au moyen de gonadotrophines (FSH, HCG, HMG) peut parfois entraîner une hyperperméabilité capillaire généralisée. Cela se traduit par une ascite, des œdèmes, un épanchement pleural et une hypovolémie majeure avec IRA.

Lors d'un traitement par un médicament néphrotoxique, il est préférable d'éviter toute autre cause d'insuffisance rénale, en particulier assurer une hydratation correcte du patient et évaluer régulièrement la fonction rénale, notamment chez les patients déjà insuffisants rénaux chroniques et les patients âgés. En cas de lésion préexistante du rein, les patients sont davantage exposés à une insuffisance rénale induite par les médicaments. De même, l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'atteinte rénale. Il convient donc d'éviter tant que possible d'associer plusieurs médicaments néphrotoxiques.

Insuffisance rénale : facteur d'exposition aux effets indésirables des médicaments

Un patient insuffisant rénal est exposé à une accumulation des médicaments éliminés par voie rénale, et donc une augmentation de leurs effets indésirables dose-dépendants. Pour prévenir le risque d'une intoxication rénale d'origine médicamenteuse, il est nécessaire de repérer les populations à risques (enfants et personnes âgées par exemple) et les facteurs favorisants (diabète, déshydratation, insuffisance rénale préexistante, etc.) pour adapter la posologie et éviter un surdosage. Ainsi, l'adaptation de la posologie nécessite de déterminer avec précision les capacités d'élimination du rein par une estimation du débit de la filtration glomérulaire en utilisant la formule de Cockcroft et Gault et/ou la formule MDRD (cf. Insuffisance rénale chronique). Plus la marge thérapeutique d'un médicament est étroite, plus les conséquences sont importantes. Avant de prescrire un médicament éliminé par voie rénale, mieux vaut évaluer la fonction rénale.

Compétition des médicaments pour l'élimination tubulaire

Certains médicaments sont éliminés activement par le rein, *via* des transporteurs d'excrétion tubulaire active (encadré 55.1). Ces médicaments entrent en compétition pour leur élimination. Par exemple, le probénécide réduit l'excrétion de l'amoxicilline et du méthotrexate.

Modification du pH urinaire

Lorsque le pH urinaire augmente, les médicaments acides faibles sont ionisés, et donc non liposolubles. De ce fait, leur réabsorption cellulaire au niveau tubulaire est diminuée, ce qui augmente leur élimination. Diminuer le pH urinaire facilite leur réabsorption. En pratique, peu de médicaments sont concernés. Ainsi, les médicaments qui augmentent le pH urinaire tels que le bicarbonate de sodium, certains

Encadré 55.1 Principaux médicaments éliminés par excrétion tubulaire rénale

- **Diurétiques de l'anse** : furosémide, bumétanide
- **Antihistaminiques H2** : cimétidine, famotidine
- **Cytotoxiques** : méthotrexate, pémétrexed, topotécan
- **Antibiotiques** : pénicillines, céphalosporines, sulfamides, triméthoprim, méropénem, doripénem, nitrofurantoïne, acide pipémidique, quinolones
- **Antiviraux** : oséltamivir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, famciclovir, adéfovir, cidofovir, zidovudine, lamivudine, emtricitabine, didanosine, ténofovir, stavudine
- Sulfasalazine, mésalazine, olsalazine, acide para-aminosalicylique
- **Benzodiazépines** : lorazépam, nitrazépam
- Mémantine, amantadine
- **Hypoglycémiant** : sitagliptine
- **Agoniste dopaminergique** : pramipexole
- Dapsone
- Diprophylline
- Acide mycophénolique
- Probénécide

antiacides et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, topiramate) augmentent les concentrations plasmatiques de la quinidine et de l'hydroquinidine par exemple. C'est le cas aussi de l'aspirine et du méthotrexate, dont les surdoses massives (intoxications) sont traitées notamment par modification du pH urinaire pour favoriser l'excrétion.

Signes cliniques et biologiques communs

Signes cliniques

Il n'existe pas de véritables signes cliniques liés à l'état d'IRA. Les signes observés résultent soit de la maladie à l'origine de l'IRA, soit des conséquences des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques. Les complications cliniques les plus graves de l'IRA sont en effet les conséquences de :

- l'hyperhydratation (hypertension artérielle, œdème aigu du poumon, œdème cérébral) ;
- l'accumulation de substances toxiques (hyperkaliémie, acidose sévère).

Les principaux signes cliniques sont : digestifs, respiratoires, cardiovasculaires, neurologiques, hématologiques et nutritionnels.

Signes digestifs

Un syndrome urémique est responsable d'anorexie, de nausées et de vomissements. Des atteintes gastriques (gastrites, ulcérations aiguës de l'estomac ou du duodénum) aggravées par un état septique vont entraîner des hémorragies digestives.

Signes respiratoires

Une acidose métabolique peut souvent entraîner une hyperventilation.

Une insuffisance respiratoire peut plus rarement être secondaire à :

- un œdème pulmonaire dû à une surcharge hydrosodée ;
- une pneumopathie infectieuse.

Signes cardiovasculaires

Une hypotension fait suspecter une hypovolémie, une hémorragie digestive, une insuffisance cardiaque ou une infection. Mais il peut exister une HTA d'origine glomérulaire, vasculaire ou résultant d'une surcharge hydrosodée associée. Une hyperkaliémie peut provoquer une modification de l'électrocardiogramme.

Signes neurologiques

Ils ne sont qu'une conséquence des désordres des métabolismes de l'eau et du sodium et en particulier de l'hyperhydratation intracellulaire (hyponatrémie). Ils se manifestent par des troubles de la mémoire, une confusion, une asthénie, une somnolence ou des symptômes plus graves comme des myalgies, des crises convulsives, un coma.

Signes hématologiques

Une anémie normocytaire, normochrome, peu régénérative est observée après quelques jours d'urémie. Elle résulte d'une hémodilution, de phénomènes d'hémolyse et d'une insuffisance de production d'érythropoïétine.

L'anémie s'accompagne d'une fréquente tendance hémorragique dès que l'azotémie est supérieure à 30 mmol/L. Des risques de thrombose vasculaire et/ou une coagulation intravasculaire d'origine multifactorielle sont également responsables du décès d'environ 10 % des patients atteints d'IRA.

État nutritionnel

Une malnutrition peut être consécutive à des nausées, des vomissements ou à l'impossibilité de s'alimenter. Un catabolisme important aboutissant à la destruction de 100 à 200 g/24 h de protéines corporelles peut résulter de lésions traumatiques, toxiques, infectieuses qui concourent à l'augmentation de l'urémie. Cet état d'hypercatabolisme est renforcé par la résistance à l'insuline et l'acidose métabolique due à l'IRA. La perte de poids est souvent masquée par l'état d'hyperhydratation qui peut être apprécié par l'importance d'une hypoalbuminémie.

L'amyotrophie est le signe extérieur le plus évident de la dénutrition qui altère les défenses immunitaires du patient, favorise les infections et retarde les processus de cicatrisation et de récupération rénale.

Signes biologiques

Rétention azotée

Urée

L'urémie ($N = 5-8$ mmol/L) s'élève rapidement dans l'IRA en raison :

- du défaut d'excrétion de l'urée, presque exclusivement éliminée par voie rénale ;
- de la production importante d'urée due au catabolisme des protéines alimentaires mais surtout des protéines endogènes.

Le taux d'urée sanguine, fidèle reflet du catabolisme protidique, peut révéler l'existence de lésions (traumatismes musculaires, hématomes profonds), de foyers infectieux ou d'atteintes viscérales. Ainsi, une forte augmentation du taux d'urée (> 8 à 10 mmol/L/24 h) fait soupçonner l'existence de lésions associées ou de complications de l'IRA. L'importance du catabolisme protéique peut être appréciée en sachant que 30 g de tissu musculaire renferment environ 6 g de protéines, soit 1 g d'azote qui génère 2 g d'urée.

Dans de rares cas, l'IRA peut cependant coexister avec une insuffisance hépatocellulaire grave qui, en limitant l'uréogénèse, induit un taux d'urée anormalement bas et masquer l'évolution de la maladie rénale.

Dès que les fonctions rénales s'améliorent, une reprise de l'excrétion urinaire d'urée et le passage d'un état de catabolisme à celui d'anabolisme protidique concourent à faire diminuer le taux d'urée sanguine de 4 à 6 mmol/L/24 h.

Créatinine

Elle provient du catabolisme musculaire et est quasi exclusivement éliminée par filtration glomérulaire. Sa concentration plasmatique ($N = 80-120$ μ mol/L) reflète ainsi fidèlement les capacités de filtration glomérulaire. Chez un sujet dont la fonction rénale est normale, toute la créatinine produite chaque jour est retrouvée dans les urines (environ 150 μ mol/kg/24 h chez la femme et 200 μ mol/kg/24 h chez l'homme). La créatininémie qui est fonction de paramètres comme la masse musculaire, le sexe, l'âge, l'origine ethnique ou l'apport protéique est ainsi stable. Avec le débit urinaire, elle est habituellement utilisée pour diagnostiquer une IRA (cf. tableau 55.1). En cas d'IRA fonctionnelle, elle augmente en moyenne de 100 à 200 μ mol/L/24 h. Cette augmentation est proportionnellement moins importante que celle de l'urée, sauf en cas de rhabdomyolyse.

Cependant, la créatininémie ne constitue pas un marqueur idéal de la fonction rénale car en cas d'IRA, elle peut ne pas refléter une variation brutale du DFG. La créatinine produite de manière constante s'accumule et se répartit dans l'eau totale dont le volume, souvent augmenté en raison d'une rétention hydrosodée simultanée, entraîne un effet de dilution. La créatininémie augmente ainsi progressivement pour atteindre de manière retardée des valeurs pathologiques.

La relation entre la créatininémie et le DFG n'est pas linéaire. Une légère augmentation de la créatininémie peut correspondre à une forte diminution du DFG.

Remarque

Les paramètres biologiques permettent le plus souvent de diagnostiquer une IR mais le caractère aigu ne peut être réellement affirmé que si l'état antérieur de la fonction rénale est connu. Cette information est rarement disponible mais un examen échographique peut fournir une indication importante car, dans le cas d'une IRA, la taille des reins est habituellement conservée alors qu'elle est diminuée dans la majorité des IRC à l'exception de la polykystose, de l'hydronéphrose, de la néphropathie diabétique et de l'amylose.

Remarque

Des biomarqueurs sanguins et urinaires sont plus fiables et surtout plus précoces que le taux de créatinine plasmatique pour diagnostiquer une IRA. Il s'agit du *NAAGL* (*Neutrophil*

Gelatinase Associated Lipocalin) et de la cystatine C dont les taux plasmatiques augmentent dès la 2^e heure pour le NAGL et entre la 8^e et la 12^e heure pour la cystatine C après une agression (traumatisme, chirurgie cardiaque, greffe hépatique, etc.). La créatinine est un marqueur de la fonction rénale globale tandis que le NAGL reflète plus précisément une atteinte tubulaire. Une IRA peut ainsi être détectée 24 à 48 heures plus tôt avec une fiabilité de 80 à 90 %. L'importance de la rapidité du diagnostic permet de réduire les risques de morbidité et de mortalité.

Acide urique

Métabolite des acides nucléiques, il est majoritairement excrété par voie rénale. Dans les IRA, sa concentration plasmatique peut dépasser 400 µmol/L. Des hyperuricémies peuvent être à l'origine d'IRA. C'est le cas de rhabdomyolyses ou de traitements par chimiothérapie de certaines hémopathies qui entraînent la lyse d'une masse tumorale importante. De nombreux cristaux d'acide urique peuvent entraîner une IRA obstructive par précipitation intratubulaire lorsque les urines sont acides et concentrées. La prévention repose sur une alcalinisation des urines et l'utilisation de médicaments hypo-uricémiants (allopurinol, urate-oxydase).

Désordres hydroélectrolytiques et acido-basiques

Kaliémie

Une hyperkaliémie fait courir un risque vital et doit être traitée en urgence par hémodialyse lorsqu'elle dépasse 6,5 mmol/L. Elle est consécutive à un défaut d'excrétion renforcée par :

- l'acidose métabolique qui favorise le transfert des ions potassium du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire (le taux intracellulaire de potassium est de 110 à 120 mmol/L) ;
- un hypercatabolisme postopératoire, post-traumatique (lyse musculaire traumatique ou rhabdomyolyse) ou consécutif à une chimiothérapie cytolytique des hémopathies malignes (syndrome de lyse tumorale).

L'hyperkaliémie doit être dépistée par des dosages plasmatiques répétés et par la surveillance du tracé électromyocardique pour déceler des anomalies caractéristiques :

- les ondes T deviennent pointues pour une kaliémie de 5,5 à 6 mmol/L ;
- au-dessus de 6 mmol/L, des troubles de la conduction auriculoventriculaire se manifestent par une augmentation de l'intervalle PR, puis une disparition de l'onde P et un élargissement du complexe QRS.

Plus rarement, une hypokaliémie peut être observée en cas de pertes digestives importantes, de tendance à l'alcalose, d'alimentation parentérale riche en glucides ou par suite d'une déplétion potassique efficace par hémodialyse.

Natrémie

Elle reflète l'état d'hydratation du patient. Une hyponatrémie de dilution (< 130 mmol/L) est habituelle en raison d'un défaut d'excrétion, d'une libération endogène due au catabolisme protidique ou d'un apport excessif (perfusions IV). Une hyperhydratation peut se traduire par des vomissements, des troubles de la conscience et des œdèmes, notamment pulmonaires ou cérébroméningés.

Exceptionnellement, un état d'hypernatrémie peut résulter d'une perte d'eau isolée ou associée à un apport excessif de sodium (solutions hypertoniques). Il peut engendrer de graves conséquences cérébrales.

Calcémie

L'hypocalcémie est modérée (> 2 mmol/L), précoce (elle apparaît quelques jours après le début de l'IRA) mais constante. Elle est aggravée en cas de rhabdomyolyse et de pancréatite aiguë par formation de dépôts calciques dans les muscles lésés ou les tissus nécrosés. Une intoxication par l'éthylène glycol, qui provoque la formation d'oxalate de calcium insoluble, peut aussi provoquer une hypocalcémie. Une acidose associée, une hypoalbuminémie ou une résistance à l'action osseuse de la parathormone renforcent l'hypocalcémie. Cependant, des crises de tétanie sévères pouvant aller jusqu'au coma ne peuvent survenir que si la correction trop rapide de l'acidose entraîne une baisse brutale de la fraction ionisée du calcium plasmatique.

Une hypocalcémie potentialise également les risques cardiaques d'une hyperkaliémie.

Magnésémie

Une hypermagnésémie (1 à 2 mmol/L) asymptomatique est souvent notée en cas d'oligurie.

Phosphorémie

Une hyperphosphorémie constante, corrélée à la diminution du débit de FG, accentue probablement l'hypocalcémie. En cas d'oligurie, il est observé une augmentation de la phosphatémie (1,5 à 2,5 mmol/L), des sulfates et des lactates.

Désordres acido-basiques

Un état d'acidose métabolique avec diminution des bicarbonates est pratiquement constant en raison d'une production excessive d'ions H⁺, de sulfates, de phosphates, de lactates par catabolisme des protéines endogènes et d'un défaut de leur élimination. Un catabolisme élevé (traumatisme, intervention chirurgicale) associé à une oligurie entraîne donc une acidose sévère.

Cependant, grâce aux bicarbonates plasmatiques, qui s'abaissent rarement en dessous de 15 mmol/L, et à la compensation respiratoire, qui favorise l'élimination du CO₂, le pH artériel reste habituellement stable et se maintient entre 7,30 et 7,35.

En revanche, le pH peut chuter brutalement en quelques minutes en dessous de 7,20–7,10 et menacer le pronostic vital, si un excès d'anions est généré (acidose lactique) en cas de catabolisme sévère, aggravé de pertes importantes de bicarbonates par voie digestive (diarrhée) ou d'une insuffisance d'élimination du CO₂ par paralysie respiratoire ou pneumonie.

Marqueurs de dénutrition

L'albuminémie et la pré-albuminémie sont les deux principaux marqueurs biologiques de l'état nutritionnel. L'albumine, de par ses réserves importantes, sa demi-vie relativement longue et ses capacités de synthèse hépatique, constitue un marqueur tardif de dénutrition. En revanche, la pré-albumine représente un marqueur précoce de

malnutrition en raison de ses faibles réserves et de sa demi-vie courte. L'interprétation des deux dosages doit tenir compte de l'état d'hydratation et d'éventuelles perfusions d'albumine.

Prise en charge thérapeutique

Tous les patients présentant une IRA doivent faire l'objet d'une prise en charge médicale. L'hospitalisation en urgence s'impose en cas de choc et d'état septique grave, d'œdème pulmonaire, d'oligoanurie, d'acidose sévère et d'hyperkaliémie sévère.

Les objectifs principaux de la prise en charge sont d'une part la diminution de l'incidence de l'IRA par repérage des patients à risque et la mise en place de mesures préventives et d'autre part la diminution des complications et de la mortalité associée à l'IRA.

Prévention

Le rôle de la prévention est majeur. L'identification des situations à risque d'IRA est une étape essentielle de la prise en charge thérapeutique. Les situations à risque sont notamment :

- la prescription de médicaments à risque néphrotoxique ;

La prévention repose sur les adaptations posologiques des médicaments (cf. *infra*).

- la prescription de produits de contraste iodés ;

La prévention doit s'appliquer en cas de diabète, insuffisance rénale préexistante, chronique, insuffisance cardiaque, hypovolémie, sujet âgé, myélome. Elle requiert une expansion volémique avec du soluté salé ou bicarbonaté isotonique, l'arrêt des traitements éventuels par IEC, sartans (ARAI) et inhibiteurs de la rénine ainsi que l'arrêt de substances susceptibles d'accumulation (ex. metformine).

- les situations périopératoires (chirurgie d'urgence, abdominale, sepsis, IRC, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance hépatocellulaire, sujets âgés) ;
- l'hospitalisation pour affection médicale et notamment en cas d'IRC, IC, IH, les situations avec accès limité aux boissons, l'hypovolémie, les antécédents urologiques, le sepsis et les sujets âgés.

Dans tous les cas, une information du patient et de sa famille sur le risque d'IRA est nécessaire. Les mesures de prévention communes à toutes les situations sont :

- les mesures de nursing ;
- le maintien d'une volémie normale (régime normosodé, sérum salé isotonique) ;
- la réanimation hémodynamique avant tout acte chirurgical ;
- l'arrêt et ou la non-prescription si possible des médicaments néphrotoxiques (IEC, sartans, AINS, etc.) ;
- l'adaptation posologique des médicaments et particulièrement chez le sujet âgé.

Une surveillance adaptée à la situation (débit urinaire, créatininémie, poids) doit être instaurée et maintenue en continu.

Un traitement doit être instauré en cas d'échec des mesures de prévention ou en cas de découverte d'une IRA. Celle-ci se définit comme :

- un débit urinaire $< 0,5$ mg/kg/h ;
- ou une augmentation de la créatininémie $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures ;
- ou augmentation de la créatininémie ≥ 50 % sur les 7 derniers jours.

Une évaluation initiale avec notamment anamnèse, examen clinique, biologie, échographie rénale et une évaluation de la gravité doivent être réalisées. La classification dite RIFLE : *Risk Injury Failure Loss ESRD (End Stage Renal Disease)* permet de définir les différents stades de gravité d'IRA. La mortalité croît avec le score RIFLE indépendamment des comorbidités des patients (tableau 55.3).

Stratégies thérapeutiques

- En cas de diagnostic d'IRA fonctionnelle, c'est-à-dire en présence :
 - d'un rapport urée urinaire/urée plasmatique > 10 ;
 - d'une natriurèse < 20 mmol/L ;
 - d'une fraction excrétée du Na^+/K^+ urinaire < 1 ;

la prise en charge repose sur le traitement de la déshydratation, du choc hypovolémique, d'une insuffisance cardiaque et l'arrêt éventuel des médicaments néphrotoxiques (AINS, IEC, ARAII).

- En cas de diagnostic d'une IRA par obstacle (objectivé à l'échographie rénale), la prise en charge repose sur la levée de l'obstacle.
- En cas d'IRA parenchymateuse, le traitement est dans un premier temps celui d'un choc, d'une complication postopératoire ou d'un sepsis. Lorsque la cause de l'IRA n'est pas clairement définie, la recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et la réalisation de la biopsie rénale permettent parfois le diagnostic de pathologies justifiant un traitement d'urgence par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (ex. néphropathies glomérulaires et vasculaires aiguës).

Dans tous les cas, le principal objectif du traitement symptomatique de l'IRA est d'obtenir une récupération totale ou partielle de la fonction rénale provisoirement défaillante et d'éviter qu'elle ne se détériore davantage.

Tableau 55.3 Classification RIFLE.

	Critère DFG/Créatinine	Critère débit urinaire
<i>Risk/</i> Risque	Augmentation de créatininémie $\times 1,5$ ou baisse du DFG > 25 %	Diurèse $< 0,5$ mL/kg/h pendant 6 heures
<i>Injury/</i> Lésion	Augmentation de créatininémie $\times 2$ ou baisse du DFG > 50 %	Diurèse $< 0,5$ mL/kg/h pendant 12 heures
<i>Failure/</i> Insuffisance	Augmentation de créatininémie $\times 3$ ou baisse du DFG > 75 %	Diurèse $< 0,3$ mL/kg/h pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures
<i>Loss/</i> Perte	IRA persistante = perte de fonction rénale > 4 semaines (suppléance par dialyse)	
<i>ESRD IRC-5</i>	Insuffisance rénale chronique 5 > 3 mois	

Contrairement au caractère irréversible de l'IRC, certaines mesures thérapeutiques peuvent conduire, dans le cas de l'IRA, à une restauration rénale anatomique et fonctionnelle.

Les techniques mises en œuvre ont pour but de :

- traiter la ou les causes à l'origine de l'IRA lorsque cela est possible ;
- prévenir ou corriger par un traitement symptomatique les désordres hydroélectrolytiques et les complications d'une rétention azotée qui surviennent lorsque l'urée sanguine dépasse 35 à 40 mmol/L ;
- suppléer temporairement la fonction excrétrice des reins grâce à une technique d'épuration extrarénale intermittente ou continue lorsqu'un traitement symptomatique est insuffisant pour maintenir une homéostasie, corriger ou prévenir les manifestations du syndrome urémique et de ses complications.

Prise en charge thérapeutique

- Correction des hypovolémies et de la déshydratation extracellulaire.
- Correction d'une hyperhydratation éventuelle.
- Traitement de l'acidose par utilisation de sérum bicarbonaté isotonique, EER (épuration extrarénale).
- Traitement préventif des complications (hémorragies digestives, etc.).
- Traitement symptomatique de l'hyperkaliémie (urgence : gluconate de calcium et insuline-glucose en attendant la mise en place de l'EER).
- Mise en place d'une nutrition de préférence entérale (> 20–30 kcal et 0,8 à 1 g de protéides/kg/24 h, à augmenter en cas de situations à fort catabolisme et en cas d'hémofiltration continue).
- Traitement de la thrombopathie.
- Adaptation de la posologie des médicaments à la fonction rénale.
- Maintien de la glycémie entre 6 et 8,5 mmol/L.
- EER en urgence en cas d'hyperkaliémie importante, d'acidose sévère et d'œdème pulmonaire : hémodialyse intermittente ou hémodifiltration continue, la dialyse péritonéale n'étant presque plus utilisée.

Correction des hypovolémies et de la déshydratation extracellulaire

La restauration d'un volume circulant efficace peut être réalisée par les solutés de cristalloïdes. On utilise le plus souvent du soluté salé isotonique (chlorure de sodium à 0,9 %) par voie IV, Ringer Lactate® si la kaliémie l'autorise. Ils se distribuent dans les milieux extracellulaires et leur pouvoir expandeur est faible. Les volumes administrés sont importants (minimum de 2 à 3 L/24 heures en tenant compte des pertes éventuelles). Dans les IRA fonctionnelles peu sévères, une réhydratation orale peu suffire (boissons abondantes et régime salé). Il convient de faire attention aux volumes utilisés car la surcharge volémique est un facteur de risque de mortalité. La surveillance repose sur la courbe de poids, la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la reprise de la diurèse et l'ionogramme urinaire. Il est possible d'adjoindre de l'albumine à 4 % à la solution de chlorure de sodium 0,9 % sans preuve d'efficacité supérieure. Cependant, une

méta-analyse² rapporte une néphroprotection avec les solutés hypertoniques d'albumine. En dehors des chocs hémorragiques, et ou en cas d'hypoalbuminémie, les solutés cristalloïdes sont préférés à l'albumine et aux amidons.

Correction des hyperhydratations

À l'opposé de la situation précédente où l'IRA est induite par une hypovolémie, l'IRA peut entraîner une hyperhydratation extracellulaire ou globale par défaut d'excrétion de l'eau (IRA fonctionnelle avec syndrome œdémateux). L'hyperhydratation extracellulaire se traduit également par une hypertension artérielle. L'utilisation d'un diurétique de l'anse à forte dose a alors pour but de transformer une IRA oligurique en IRA à diurèse conservée et de mieux contrôler l'état d'hydratation.

Les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés pour traiter une surcharge hydrosodée associée à l'IRA (œdèmes, œdème pulmonaire). Ils potentialisent l'action vasodilatatrice rénale de la prostaglandine PGE₂ en inhibant sa dégradation. En inhibant les phénomènes de réabsorption au niveau de la branche large de l'anse de Henle, il diminue la consommation en oxygène du parenchyme rénal et les lésions ischémiques cellulaires. Ainsi, ils peuvent également être utilisés dans la phase initiale d'une nécrose tubulaire pour augmenter le volume de la diurèse et faciliter la réanimation mais leur impact sur la mortalité et la morbidité n'a pas été démontré. Les posologies sont élevées :

- furosémide : 1 à 1,5 g/24 h à doses progressivement constantes en perfusion IV continue au rythme maximal de 0,06 mg/kg/min (environ 4 mg/min chez l'adulte). La posologie est adaptée en fonction de la diurèse obtenue ;
- bumétanide : 0,5 à 30 mg/j par voie IV.

Pour maintenir une diurèse abondante, il peut être nécessaire de poursuivre l'administration du diurétique de l'anse, par voie orale ou parentérale :

- furosémide : 100 à 1 000 mg/24 h ;
- bumétanide : 5 à 20 mg/24 h.

Une hyperhydratation intracellulaire avec hyponatrémie peut également être observée. Elle est souvent modérée et sans conséquence clinique. Elle est essentiellement due à un apport excessif d'eau alimentaire ou parfois iatrogène par apport inapproprié de solutés hypotoniques.

Traitement de l'acidose métabolique

L'acidose métabolique est fréquente et le plus souvent modérée. Les IRA toxiques à l'éthylène glycol (acidose oxalique), les IRA au cours d'épisodes de choc septique, cardiogéniques ou mixtes (acidose lactique), l'acidocétose diabétique avec IRA fonctionnelle, les pertes digestives de bicarbonates (IRA fonctionnelle secondaire à une diarrhée) et les IRA obstructives se présentent généralement avec une acidose métabolique importante. L'acidose métabolique peut être corrigée temporairement par la perfusion d'une solution de bicarbonate de sodium isotonique ou hypertonique (réservée aux services spécialisés). Cependant, dans la majorité des cas, il n'y a pas lieu de traiter l'acidose métabolique à la phase aiguë car :

² Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. Crit Care. 2010; 14(5) : R19.

- elle pourrait avoir un effet cytoprotecteur (épargne énergétique);
- l'alcalinisation relance la glycolyse et la production de lactates par les cellules et aggrave notamment les acidoses lactiques et acidocétosiques;
- l'alcalinisation par bicarbonate de sodium présente des risques car elle augmente la production de CO_2 qui doit être éliminé par le poumon.

Lorsque l'acidose métabolique se double d'une insuffisance compensatoire respiratoire, elle est dite mixte. Le pH artériel peut alors s'abaisser très rapidement en dessous de 7,20 et les bicarbonates plasmatiques peuvent être inférieurs à 15 mmol/L. Dans ce cas, la perfusion d'une *solution hypertonique de bicarbonate* s'impose en urgence ainsi qu'une ventilation artificielle, seul moyen de sauver la vie du patient. L'autre indication de l'alcalinisation est la perte digestive de bicarbonates.

L'épuration extrarénale est indispensable si l'injection de bicarbonates est impossible au cours des états de choc avec acidose lactique ou en cas d'intoxication (éthylène glycol, méthanol).

Traitement préventif des complications hémorragiques

De nombreux médicaments sont éliminés par les reins. Il est donc absolument nécessaire d'adapter systématiquement leur posologie. La prévention des hémorragies digestives peut être réalisée par des antiulcéreux gastriques comme les anti- H_2 (cimétidine, ranitidine, famotidine) et surtout les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole) mais leur intérêt est controversé.

Traitement de l'hyperkaliémie

Chez un patient en IRA, lorsque la kaliémie atteint ou dépasse 6,5 mmol/L, un traitement doit être pratiqué en urgence en raison du risque élevé de troubles de la conduction ou d'arrêt cardiaque. La kaliémie doit être maintenue en dessous de 5,5 mmol/L.

L'hémodialyse représente le traitement le plus efficace en cas d'urgence ou de résistance aux autres traitements. Les autres traitements possibles et pouvant être associés entre eux sont :

- l'administration de calcium (20 à 30 mL de gluconate de calcium à 30 %), qui peut permettre de normaliser le tracé électrocardiographique. L'effet sur les troubles de la conduction est rapide mais transitoire. La digitalisation constitue une contre-indication;

Remarque

Les solutés IV contenant du potassium (ex. Ringer Lactate®) sont évidemment formellement contre-indiqués.

- l'administration de 10 UI d'insuline ordinaire dans 500 mL de solution de glucose à 10 %, qui a également un effet temporaire en faisant rentrer le potassium dans les cellules;
- la perfusion d'une solution de bicarbonate de sodium isotonique à 1,4 % ou hypertonique à 4,2 % ou molaire à 8,4 %. La correction de l'acidose métabolique favorise le transfert du potassium plasmatique vers les cellules;

- l'administration de salbutamol en aérosol (stimulation des récepteurs β_2);
- la perfusion d'isoprénaline en cas de bloc auriculoventriculaire complet;
- les résines échangeuses d'ions. L'hyperkaliémie peut être prévenue par l'administration régulière et systématique de résines échangeuses d'ions :
 - polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) administrée par voie orale (15 g, 1 à 8 fois/j ou en lavement : 30 à 50 g dans 100 mL d'une solution à 10 % de glucose pendant 4 à 10 heures);
 - polystyrène sulfonate de calcium (Resikali®) à la posologie de 20 g, 1 à 3 fois/j. Il présente l'avantage d'apporter du calcium au lieu du sodium comme le Kayexalate®.

Traitement de la dénutrition

L'IRA se caractérise par une augmentation du catabolisme global et un détournement métabolique endogène au profit de la néoglucogenèse qui conduit à un état d'hypercatabolisme calorico-protidique. Les techniques d'épuration extrarénale peuvent être une source de dénutrition. Le caractère itératif du traitement entraîne des variations intermittentes de l'état d'hydratation, de l'osmolarité et une instabilité hémodynamique qui favorisent le catabolisme. L'activation permanente ou discontinue de certains éléments constitutifs du sang (leucocytes, plaquettes, facteurs de la coagulation, complément) par le contact avec le circuit de dialyse (lignes artérioveineuses, membrane, liquide de dialyse, résidus de produits de stérilisation) participe aussi à l'hypercatabolisme. De même, les pertes sanguines (prélèvements, restitution incomplète du circuit sang en fin de séance, hémolyse, hémorragie digestive) et les pertes de nutriments éliminés ou adsorbés par la membrane jouent également un rôle dans les pertes caloriques.

Les besoins de base d'un patient en IRA sont de l'ordre de 35 kcal/kg/24 h mais ils peuvent augmenter jusqu'à 50 kcal/kg/24 h. Les glucides doivent couvrir de 50 à 60 % des besoins énergétiques, le reste étant apporté par les lipides. Les besoins azotés estimés en fonction de l'importance du catabolisme protéique nécessitent souvent des apports protéiques égaux ou supérieurs à 1,2 g/kg/24 h pour maintenir une balance azotée neutre. Ils sont couverts par des apports d'acides aminés essentiels et non essentiels par voie parentérale. Cependant, chaque fois que cela est possible, une alimentation entérale doit être préférée car il est nécessaire de préserver le capital veineux et d'éviter un apport excessif d'eau et de substances acides. Le rapport calorico-azoté doit être proche de 150 kcal/g d'azote.

Traitement de la thrombopathie

Comme dans l'IRC, la thrombopathie est souvent latente. En cas de risque hémorragique élevé ou avant et après une biopsie ou une intervention chirurgicale, l'allongement du temps de saignement doit être corrigé par :

- une perfusion de DDAVP (*Desaminated D-Arginine Vasopressine* ou desmopressine : Minirin®) à la dose de 0,3 mg/kg (ou 10 mg/m² de surface corporelle) dilués dans 50 mL de NaCl à 0,9 % et perfusés en 30 minutes;
- la transfusion de culots globulaires.

Épuration extrarénale

Indications dans l'IRA

Le traitement par dialyse d'une IRA peut avoir un caractère :

- *d'extrême urgence*, s'il s'agit :
 - d'une hyperkaliémie sévère ($> 6,5$ mmol/L) asymptomatique ou objectivée par des anomalies du tracé de l'ECG, une faiblesse musculaire,
 - d'une acidose décompensée (l'objectif est de maintenir un pH et une réserve alcaline physiologiques),
 - d'un hypercatabolisme,
 - d'une surcharge hydrosodée qui reflète une hyperhydratation extracellulaire ou globale avec œdème viscéral (surtout œdème aigu pulmonaire),
 - d'une hypertension maligne,
 - d'une intoxication (à condition que le toxique responsable soit dialysable);
- *d'urgence différée* lorsqu'un syndrome urémique se manifeste par des anomalies biologiques et/ou cliniques (troubles de la conscience, troubles digestifs, signes hémorragiques, péricardite);
- *d'urgence programmée* en cas d'IRA prolongée pour assurer une élimination de l'eau et maintenir les principales constantes biologiques à des niveaux acceptables :
 - taux d'urémie $< 30-35$ mmol/L;
 - créatininémie > 400 mmol/L;
 - kaliémie comprise entre 3,5 et 5,5 mmol/L;
 - taux de bicarbonates plasmatiques > 18 mmol/L.

Dans le cas d'une épuration discontinuée, la dialyse doit être efficace et programmée pour prévenir la récurrence de signes cliniques.

Remarque

Le traitement par épuration extrarénale pourrait en lui-même retarder la récupération d'une fonction rénale normale pour deux raisons :

- l'apparition d'épisodes hypotensifs;
- l'activation du complément et des neutrophiles au contact de certaines membranes de dialyse qui pourrait aggraver les lésions rénales.

Techniques

Les indications qui conduisent à la mise en œuvre de techniques d'épuration extrarénale pour traiter une IRA sont plus larges que la seule épuration des toxines urémiques. Il est notamment nécessaire :

- de contrôler la surcharge hydrosodée en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement diurétique;
- de contrôler des désordres ioniques graves comme l'hyperkaliémie;
- d'éliminer certaines toxines ou cytokines produites par une infection.

Techniques intermittentes ou continues : avantages et inconvénients

Plusieurs techniques sont possibles en fonction des moyens disponibles. Le choix est guidé par la stabilité hémodynamique du patient. Les techniques discontinuées (hémodialyse essentiellement, hémofiltration, hémodiafiltration) sont efficaces.

Les techniques en continu (principalement l'hémofiltration veineuse continue ou HVVC) permettent un meilleur contrôle de l'état d'hydratation, une meilleure tolérance hémodynamique et une non-limitation des apports nutritionnels. Parmi les techniques en continu, la dialyse péritonéale peut être préférée lorsque l'accès vasculaire est difficile (chez les jeunes enfants par exemple).

Les contraintes consécutives à la mise en place d'une circulation extracorporelle du sang sont représentées par :

- la nécessité d'une anticoagulation permanente surtout lorsque les débits sanguins sont faibles;
- une aseptie rigoureuse;
- une surveillance attentive et permanente.

Voie d'abord vasculaire

La difficulté majeure de mise en œuvre des techniques d'épuration extrarénale est la réalisation d'une circulation extracorporelle du sang à partir d'une voie d'abord vasculaire pour obtenir un débit suffisant (> 250 mL/min). Dans le cas de l'IRA, la voie d'abord temporaire est le plus souvent réalisée au moyen d'un cathéter spécial de fort calibre inséré dans une veine centrale (fémorale, jugulaire). La réalisation, au moyen d'une prothèse, d'un shunt artérioveineux externe (shunt de Quinton-Scribner) entre une artère et une veine radiale ou du dos du pied a permis, au début des années 1960, les premières dialyses. Elle est abandonnée à cause des risques infectieux et de la détérioration définitive des vaisseaux.

L'IRA pouvant devenir chronique et nécessiter la création d'une fistule artérioveineuse au niveau de l'avant-bras, il est nécessaire de préserver le capital veineux du patient en ne pratiquant ni prise de sang, ni cathétérisme à ce niveau. Il est également préférable d'éviter la voie sous-clavière chez les patients qui risquent d'être dialysés en chronique.

Traitements anticoagulants et anticoagulation du circuit sanguin extracorporel

L'anticoagulant le plus utilisé est l'héparine. Au début d'une séance d'hémodialyse, la dose de charge est de 25 à 30 UI (unités d'héparine standard)/kg de poids suivi d'un débit de 250 à 1 000 UI/h suivant le poids du patient, délivrées à la seringue électrique. La posologie est adaptée au débit sanguin, au poids du patient, au type de membrane de dialyse et au risque hémorragique.

L'effet anticoagulant des antagonistes de la thrombine (protéase qui provoque la transformation du fibrinogène en fibrine) est mesuré par le test « temps de céphaline activée » ou TCA et la posologie est adaptée en fonction des résultats de ce test. L'objectif est d'augmenter de 10 secondes le TCA par rapport au témoin.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) constituent une alternative efficace à l'héparine non fractionnée. Elles ont comme inconvénient de devoir être administrées en bolus (absence de présentation pour administration en continu). Une anticoagulation itérative expose à des risques potentiels de surdosage. Une surveillance est d'autant plus nécessaire que l'élimination des HBPM est très influencée par le degré d'insuffisance rénale.

Pour des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, le risque de manifestations thromboemboliques peut être prévenu par l'administration

de danaparoïde sodique (Orgaran®). Les demi-vies d'élimination liées à l'activité anti-Xa et à l'effet inhibiteur de la génération de la thrombine étant respectivement de 25 et 7 heures, elles peuvent être prolongées car l'élimination du danaparoïde s'effectue principalement par voie rénale.

Les analogues de l'hirudine, qui sont des antithrombiniques directs peptidiques comme la bivalirudine (Angiox®), sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) en raison d'une demi-vie très augmentée (> 2 jours). La nature peptidique de cette classe d'anticoagulants peut induire la formation d'anticorps.

De nouveaux anticoagulants non peptidiques actifs par voie orale comme le dabigatran (Pradaxa®), inhibiteur direct de la thrombine, ou le rivaroxaban (Xarelto®), inhibiteur sélectif direct du facteur Xa, offrent des perspectives intéressantes mais ils n'ont pas actuellement d'indication dans le cadre du traitement de l'insuffisance rénale.

D'autres techniques peuvent être utilisées comme l'anticoagulation régionale (c'est-à-dire externe au patient) qui consiste à ne bloquer le processus de coagulation qu'au niveau de la circulation extracorporelle (CEC). Cette neutralisation est obtenue par la perfusion dans le sang d'une solution de citrate de sodium à 4 % au départ de la CEC. Au retour du sang vers le patient, les paramètres de la coagulation sont rétablis par la perfusion d'une solution de chlorure de calcium à la fin du circuit de la CEC.

Mais en cas de risque hémorragique, la technique la plus simple est de réaliser une dialyse sans anticoagulant en prenant les précautions suivantes :

- utilisation de membranes à faible pouvoir thrombogène;
- durée courte des séances (3 heures maximum);
- rinçage régulier du circuit par du NaCl à 0,9 % (100 mL toutes les 30 minutes) ou une solution de glucose à 5 %.

Remarque

La dialyse péritonéale a comme avantage de ne pas nécessiter l'utilisation d'anticoagulants; elle peut être utilisée dans ces indications.

Choix des membranes de dialyse

Les propriétés des membranes de dialyse pourraient influencer l'évolution de l'IRA en raison d'effets directs bénéfiques (adsorption d'endotoxines, épuration de certaines cytokines dans les états inflammatoires et/ou infectieux graves) ou nocifs (réaction inflammatoire consécutive à l'activation du système du complément qui entraîne la sécrétion de cytokines par les monocytes et la libération par les polynucléaires neutrophiles de radicaux oxygénés actifs et d'enzymes protéolytiques).

L'activation du complément surtout provoquée par les groupements hydroxyles situés à la surface des membranes cellulose (cuprophane qui n'est plus utilisée) est fortement diminuée lorsque ces groupements sont substitués par des radicaux acétates notamment.

Il est actuellement consensuel d'utiliser des membranes synthétiques (polyacrylonitrile, polyamide, polysulfone, polycarbonate, etc.) qui offrent de meilleures performances pour l'élimination des toxines urémiques et une meilleure biocompatibilité.

Cependant, des réactions anaphylactoïdes continuent d'être observées de manière exceptionnelle avec l'ensemble des membranes. Des précautions particulières doivent être prises avec la membrane en polyacrylonitrile AN69 en particulier chez des patients en IRCT (insuffisance rénale chronique terminale) traités par des IEC. L'utilisation de membranes AN69 a été rendue responsable de l'augmentation du taux de bradykine, puissant vasodilatateur dont le métabolisme est bloqué par les IEC. La modification de la membrane AN69 en AN69 ST (surface traitée) a diminué ce risque.

Une attention particulière doit être apportée aux techniques de stérilisation des dialyseurs et des lignes artérielles et veineuses. Il est souhaitable de ne plus utiliser des dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène à l'origine de réactions allergiques. Il faut privilégier les techniques de stérilisation par la vapeur d'eau ou les radiations stérilisantes. Cependant, la stérilisation de dialyseurs par des rayonnements gamma ou bêta peut induire des différences de comportement d'une même membrane.

Méthodes intermittentes

Hémodialyse itérative

Son principe est schématisé sur la figure 55.1 et développé plus en détail dans le paragraphe sur le traitement de l'insuffisance rénale chronique. Sa tolérance hémodynamique peut être mauvaise si le taux d'ultrafiltration trop important entraîne une perte hydrique et des variations d'osmolalité rapides et brutales. En général, des séances de 3 à 4 heures sont réalisées tous les 2 jours. La première séance de traitement de l'IRA peut être plus brève (environ 2 heures) pour éviter les risques de troubles neuropsychiques graves résultant d'une épuration trop rapide de l'urée (création d'un déséquilibre osmotique par hypo-osmolarité plasmatique relative) et d'une correction trop brutale de l'acidose métabolique. Le principal risque nécessitant l'interruption d'une séance concerne une hypotension ou un collapsus.

Hémofiltration et hémodiafiltration itératives

Ces techniques intermittentes sont de plus en plus utilisées pour le traitement de l'IRA car elles permettent une élimination par convection plus efficace des toxines urémiques de poids moléculaire élevé alors que l'hémodialyse favorise principalement l'élimination par diffusion des toxines de faible poids moléculaire. Actuellement, en réanimation, l'hémofiltration (HF) représente entre 60 et 68 % des techniques d'épuration utilisées. En dehors d'une meilleure tolérance hémodynamique et d'un meilleur contrôle métabolique qui autorise une plus grande liberté des apports nutritionnels, le rapide développement de l'HF en réanimation peut s'expliquer par des raisons techniques, comme une plus grande facilité d'utilisation des générateurs et l'absence d'un traitement d'eau.

La description de ces deux techniques est détaillée sur les figures 55.2 et 55.3 et dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique.

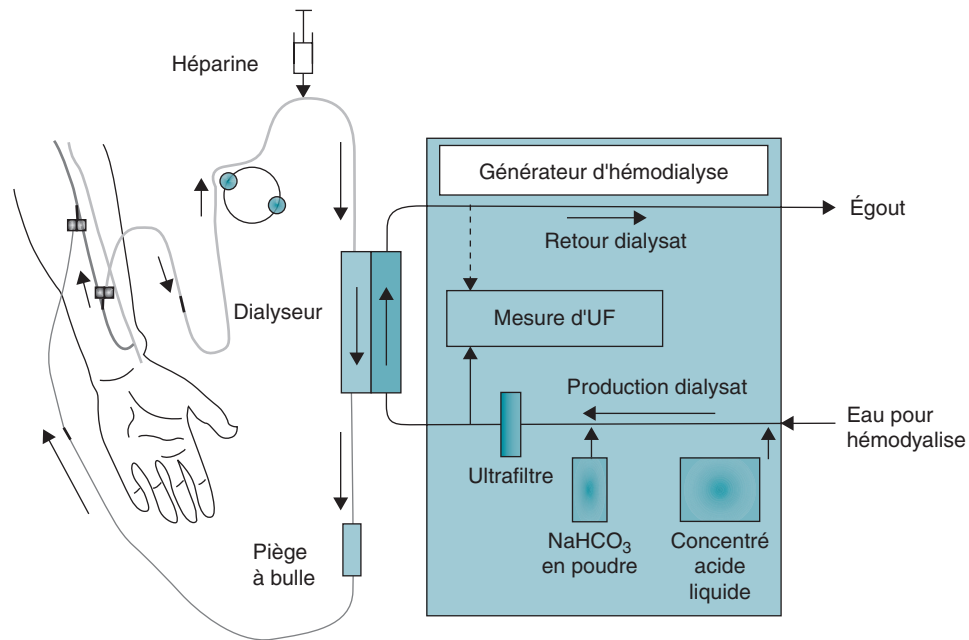


Fig. 55.1 Schéma de principe de la technique d'hémodialyse.

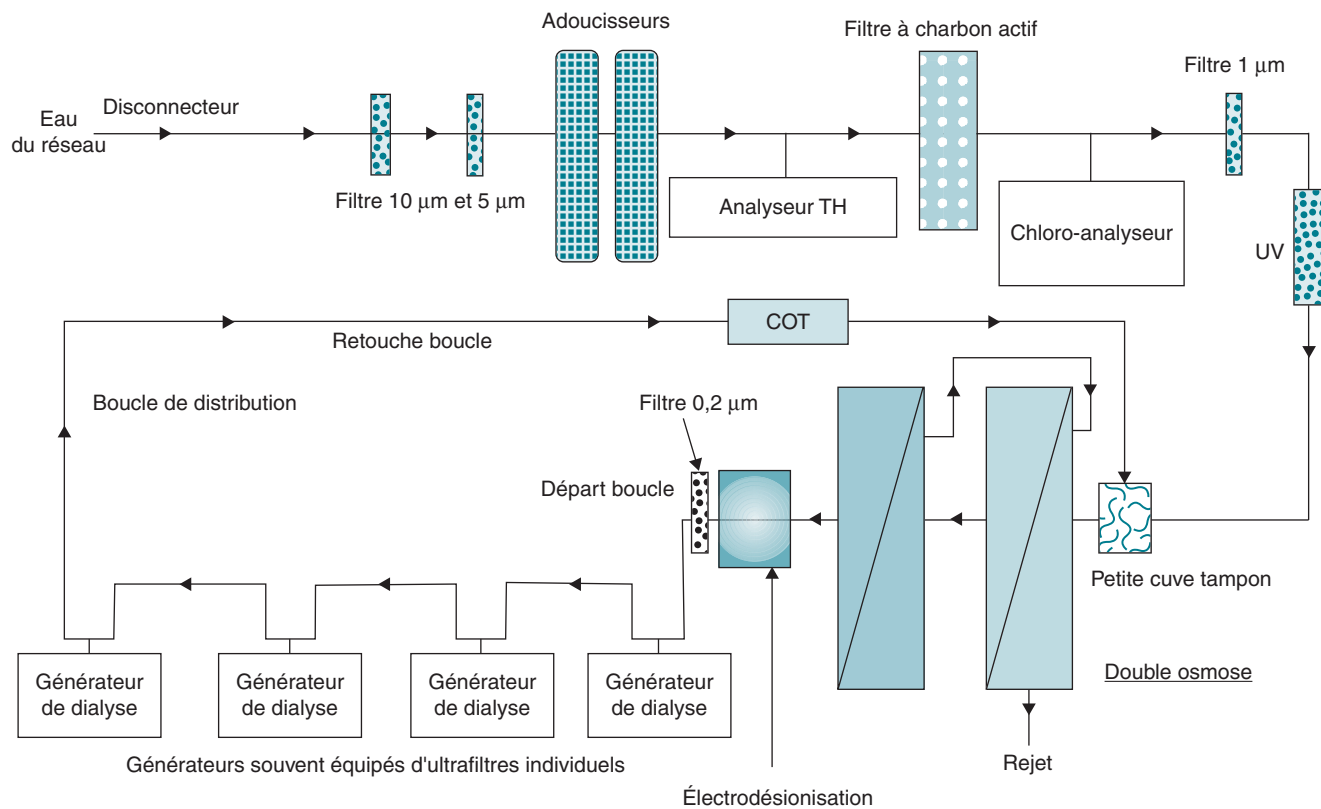


Fig. 55.2 Exemple d'un schéma d'une chaîne de traitement d'eau pour hémodialyse par double osmose inverse.

Méthodes continues

Par rapport aux techniques intermittentes, l'hémofiltration et l'hémodiafiltration continues constituent des méthodes « plus douces ». Grâce à une épuration progressive, elles permettent une plus grande stabilité par un meilleur équilibre entre les

différents secteurs de l'organisme notamment vasculaires et extravasculaires. Ces méthodes continues font courir moins de risques cardio-vasculaires. Leur description est détaillée sur les figures 55.3 et 55.4. Elles sont mises en œuvre pour des séances prolongées sur 12, 24 ou même 48 heures.

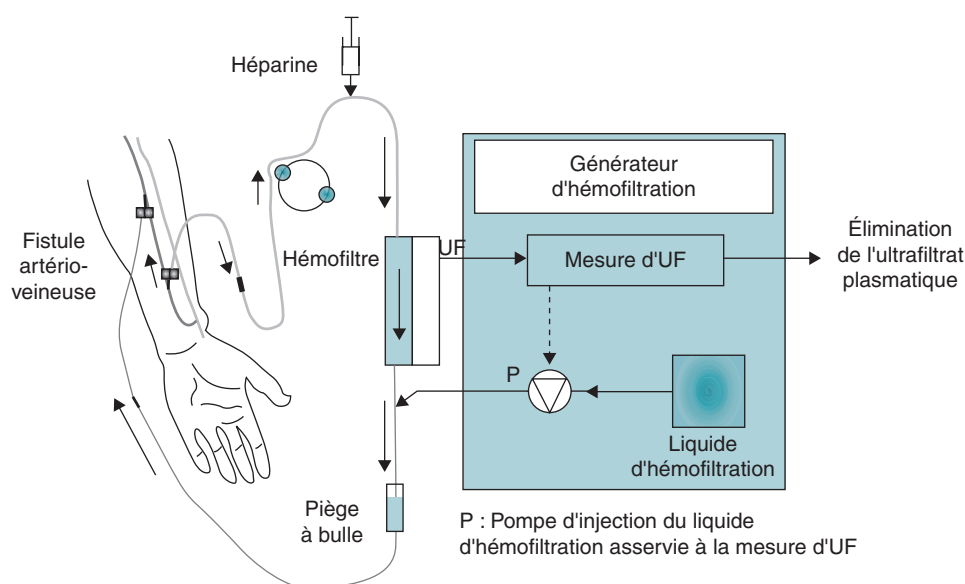


Fig. 55.3 Schéma de principe de la technique d'hémofiltration.

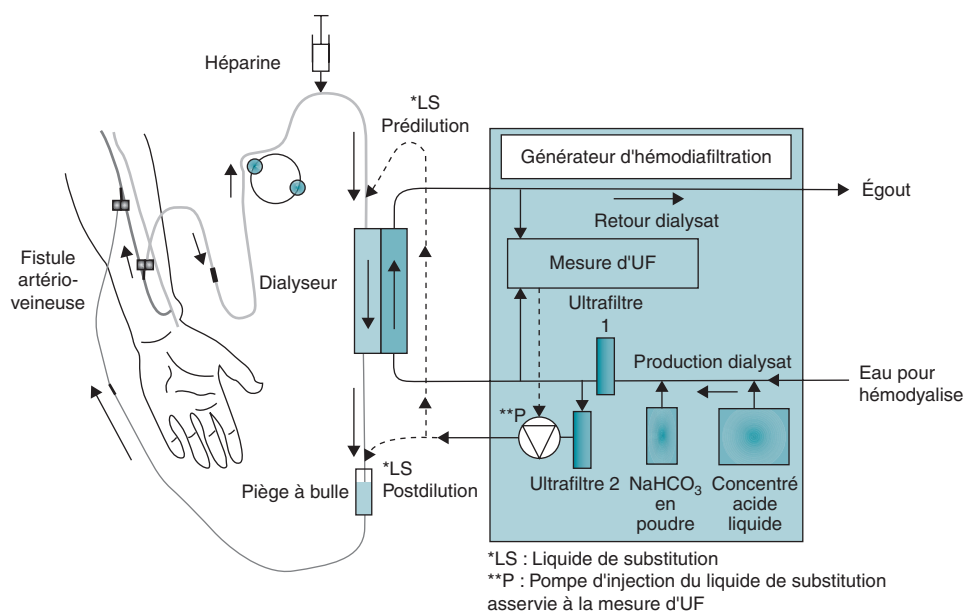


Fig. 55.4 Schéma de principe de la technique d'hémodiafiltration « en ligne ».

Hémofiltration artérioveineuse continue

L'hémofiltration veineuse continue ou HFVVC (fig. 55.5) nécessite la mise en place d'une CEC. L'utilisation d'une pompe sur le circuit extracorporel permet d'obtenir un gradient de pression suffisant au niveau d'un hémofiltre à haute perméabilité hydraulique pour assurer une ultrafiltration plasmatique spontanée importante. Le remplacement de l'abord artérioveineux qui était utilisé auparavant par une voie veineuse a rendu cette technique :

- plus sûre en réduisant les risques hémorragiques (abord artériel remplacé par un abord veineux) ;
- plus efficace en augmentant le volume d'ultrafiltrat (échanges de 10 à 40 L/24 h) ;
- mieux contrôlée en s'affranchissant des variations de pression artérielle.

Des molécules de haut poids moléculaire peuvent ainsi être éliminées sur un mode purement convectif.

L'importance des pertes hydroélectrolytiques nécessite l'injection continue d'un liquide de substitution stérile et apyrogène. Cette injection se situe souvent en amont de l'hémofiltre (prédilution) pour diminuer les risques de thrombose.

Cette méthode a pour avantage d'être bien tolérée sur le plan hémodynamique et d'avoir un faible coût mais sa capacité d'épuration des petites molécules est faible.

Hémodiafiltration veineuse continue

L'hémofiltre est remplacé par un hémodiafiltre dans lequel circule un liquide de dialyse à contre-courant du circuit sanguin (fig. 55.6). Le débit du dialysat est beaucoup plus faible qu'en

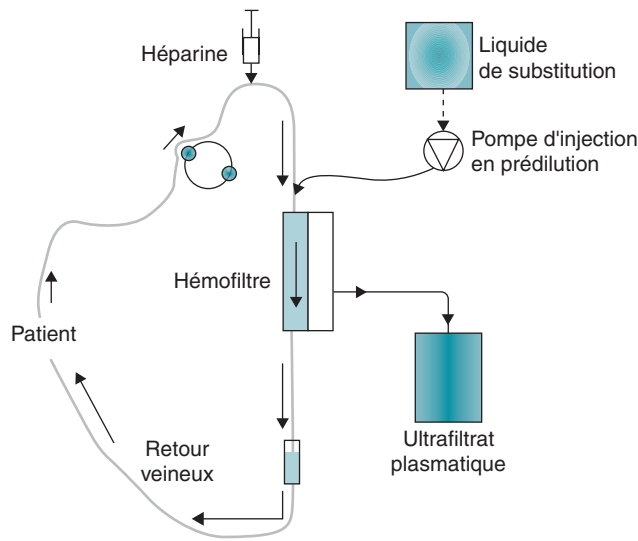


Fig. 55.5 Schéma de principe de la technique d'hémofiltration veino-veineuse continue (HFVVC).

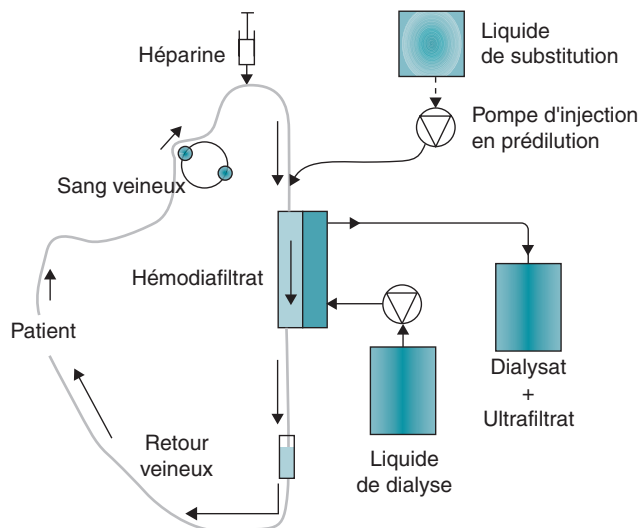


Fig. 55.6 Schéma de principe de la technique d'hémodiafiltration veino-veineuse continue (HDFVVC).

hémodialyse (5 à 30 mL/min au lieu de 500 mL/min) et peut être assuré par une petite pompe. La présence d'un dialysat ajoute un échange diffusif qui favorise l'élimination des toxines urémiques de faible poids moléculaire (urée, créatinine, acide urique, électrolytes, etc.). L'absence de maîtreur d'ultrafiltration ne permet pas de contrôler les pertes avec précision.

La combinaison des phénomènes de convection et de diffusion permet d'augmenter la capacité d'épuration de cette technique mais avec une clairance qui reste cependant inférieure à l'hémodialyse (HD) itérative. Cette clairance plus faible lui permet d'être mieux tolérée que l'HD mais elle doit être pratiquée en continu.

Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale (DP) est peu utilisée pour le traitement de l'IRA en raison de sa moindre efficacité par rapport aux techniques d'hémofiltration et d'hémodialyse (24 heures

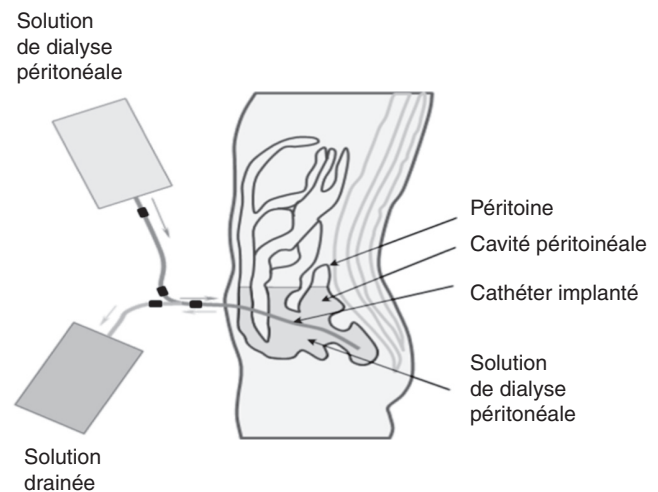


Fig. 55.7 Schéma de principe de la dialyse péritonéale.

de dialyse péritonéale sont théoriquement équivalentes à 4 heures d'hémodialyse). La DP (fig. 55.7) présente cependant plusieurs intérêts :

- biocompatibilité de la membrane d'échange constituée par le péritoine ;
- importance de l'irrigation sanguine du péritoine (le débit mésentérique est d'environ 200 mL/min) ;
- absence d'anticoagulation ;
- capacité à éliminer plusieurs litres d'eau par jour chez un patient hyperhydraté grâce à l'introduction de dialysat hypertonique dans la cavité péritonéale ;
- simplicité de la technique nécessitant une surveillance réduite en raison des faibles variations hémodynamiques, volémiques et osmotiques ;
- préservation d'une fonction rénale résiduelle.

Le renouvellement cyclique du dialysat (DP automatique) augmente le coût mais permet d'améliorer le débit des échanges et de réduire les manipulations qui accroissent les risques infectieux.

Les principaux inconvénients de la DP demeurent le risque infectieux, l'hyperglycémie provoquée par le glucose contenu dans le dialysat hyperosmotique et l'immobilisation prolongée.

Conclusion

L'IRA est une pathologie relativement fréquente dont le pronostic vital peut être réservé. Il a peu évolué malgré des progrès techniques importants. Cette faible amélioration s'explique par la prise en charge de patients de plus en plus âgés et aux comorbidités de plus en plus lourdes.

Pour prévenir les risques d'une nouvelle dégradation rénale, il est nécessaire d'arrêter, dans la mesure du possible, tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques. Les posologies des médicaments à élimination rénale doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine grâce à des tables ou en contrôlant leurs concentrations sanguines.

Un état d'hydratation correct doit être restauré et les épisodes hypotensifs évités.

L'acidose et surtout l'hyperkaliémie doivent être recherchées et traitées.

La prévention et la recherche des complications infectieuses sont primordiales car elles représentent la première cause de décès des IRA.

Lorsque des mesures médicales s'avèrent insuffisantes pour corriger les troubles hydroélectrolytiques et prévenir les conséquences physiologiques d'une surcharge azotée, une technique d'épuration extrarénale (intermittente ou continue) doit être instaurée.

Insuffisance rénale chronique

POINTS CLÉS

L'insuffisance rénale chronique se manifeste par une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire, suite à une destruction anatomique irréversible des néphrons. Les causes sont diverses : glomérulopathies, néphropathies interstitielles, néphropathies vasculaires, néphropathies héréditaires.

Le traitement comprend :

- une thérapeutique préventive pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale (traitement des pathologies favorisant) ;
- une thérapeutique conservatrice comprenant des mesures diététiques : restriction protidique, restriction hydrique, apport sodé contrôlé, réduction des apports externes de potassium et prévention de l'acidose ;
- un traitement médicamenteux pour corriger l'hypertension artérielle (diurétiques de l'anse, IEC, ARAII, bêtabloquants), les troubles phosphocalciques (apport de calcium et de vitamine D, réduction des phosphates), l'anémie par une érythropoïétine recombinée et un apport de fer pour lutter contre une carence martiale, et vacciner contre l'hépatite B ;
- une thérapeutique par épuration extrarénale : hémodialyse intermittente (technique de référence), hémofiltration, hémodiafiltration, hémobiofiltration, dialyse péritonéale continue ambulatoire ou automatisée.

Généralités

Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se manifeste par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire. Elle résulte de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC) ou de la non-récupération après une agression rénale aiguë.

Les MRC sont définies par l'existence depuis au moins 3 mois :

- d'une insuffisance rénale définie par un DFG < 60 mL/min/1,73 m² vérifié à au moins 2 reprises au cours de la période ;
- et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative » ;

- et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès. Chez la plupart des patients en France, l'IRT peut être traitée par la transplantation rénale et/ou l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

Une classification internationale de l'IRC en cinq stades de sévérité dite NKF KDOQI-KDIGO (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Kidney Disease : Improving Global Outcomes*; tableau 55.4) repose sur le niveau du DFG dont la valeur normale chez l'adulte jeune est de 120 mL/min (soit 173 L/24 h)/1,73 m² de surface corporelle.

Épidémiologie

En France, 3 millions de personnes sont atteintes d'insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), c'est-à-dire environ 10 % de la population adulte. L'HTA et le diabète sont responsables d'un cas sur deux.

Selon le rapport REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT, stade 5) affecte une part croissante de la population française. En 2014, sa prévalence était estimée à 1 194 patients par million d'habitants (pmh), soit 79 355 patients avec un traitement de suppléance (+ 5 %/an). Son incidence était évaluée à 163 nouveaux cas pmh et la moitié des cas incidents avait plus de 70,3 ans (+ 2 %/an). Les comorbidités associées étaient fréquentes, en particulier le diabète (43 % des cas incidents) et les comorbidités cardiovasculaires (57 %) dont le taux augmentait avec l'âge. En 2014, le nombre de personnes traitées par une méthode de suppléance était de 79 355 dont 44 419 dialysés (56 %) et 34 936 greffés rénaux (44 %). Le taux de mortalité est de 9,6 %/an, soit 7 615 patients. Les maladies cardiovasculaires représentent 24 % des causes de décès, devant les maladies infectieuses (12 %) et les cancers (10 %). L'espérance de vie des patients dépend fortement de leur traitement de

Tableau 55.4 Évaluation internationale du degré de l'IRC en fonction du débit de la filtration glomérulaire (DFG).

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	> 90	IRC* avec DFG normal ou augmenté Débutante si accompagnée de signes extrarénaux (hématurie, macro et/ou microprotéinuries, signes morphologiques)
2	60–89	IRC avec DFG légèrement diminué
3	30–59	IRC modérée
4	15–29	IRC sévère
5	< 15 ou traitement de suppléance	IRC grave ou terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

suppléance. Ainsi, un patient greffé dont l'âge est compris entre 30 et 34 ans a une espérance de vie moyenne de 30 ans, contre 17 ans pour un patient dialysé du même âge.

Les maladies rénales sont deux fois plus fréquentes chez l'homme que chez la femme dans toutes les tranches d'âge. Cette fréquence augmente même jusqu'à un facteur 3 au-delà de 75 ans.

L'IRCT augmente en effet avec l'âge. Elle est près de 30 fois plus élevée dans la tranche 45 à 65 ans que dans celle de 0 à 20 ans. Le vieillissement de la population, en favorisant l'apparition de certaines néphropathies diabétiques (notamment non insulino-dépendantes) et vasculaires, entraîne une augmentation du nombre de patients âgés atteints d'IRCT.

L'âge moyen des patients en début de traitement de suppléance est passé en 31 ans (de 1977 à 2008) de 47 à 68 ans. Cette progression tend cependant à ralentir car en 2003, un recensement de l'ensemble des personnes dialysées en France faisait apparaître un âge moyen de 67 ans. L'évolution de la moyenne d'âge des patients en IRCT résulte d'une part de l'augmentation du nombre de sujets âgés parvenus au stade d'IRCT et d'autre part d'une diminution du nombre de jeunes patients mis en dialyse, grâce essentiellement à la prévention qui a réduit l'incidence et la gravité de la maladie.

Concernant la transplantation d'un rein, celle-ci est plus développée dans les pays nordiques. En Norvège, au 31 décembre 2008, 70 % des patients traités pour IRCT avaient été greffés (572 pmh). Les taux de greffe rénale à partir de donneurs vivants sont les plus élevés aux Pays-Bas (25 pmh) et en Norvège (21 pmh). Une IRC ne s'installe que lorsque le processus pathologique atteint simultanément les deux reins. Un seul rein a la capacité d'assurer la totalité des fonctions rénales. C'est cette capacité qui autorise la transplantation rénale à partir de donneurs vivants.

Le coût humain de l'IRCT est particulièrement élevé en termes de morbidité, d'impact sur la qualité de vie du patient et de conséquences pour l'entourage. Sur le plan économique, le traitement de l'IRCT représente un problème majeur de santé publique. Le coût moyen mensuel de la prise en charge de l'IRCT varie entre 1 128 €/mois pour les porteurs de greffon à plus de 7 235 €/mois pour l'hémodialyse en centre. Son coût annuel est estimé par l'assurance maladie à plus de 4 milliards d'euros par an en France et celui-ci serait supérieur à 5 milliards d'euros en 2025 du seul fait du vieillissement de la population, sans prendre en compte l'augmentation de la prévalence.

Évaluation de la fonction rénale

L'évaluation de la perte de la fonction rénale et donc du nombre de néphrons encore fonctionnels est essentielle pour affirmer une atteinte rénale, et est estimée par la mesure du DFG qui représente la somme du taux de filtration de chaque néphron fonctionnel. Il est possible de mesurer précisément le DFG à l'aide de composés exogènes (inuline, iothalamate marqué à l'iode 125, acide éthylène diamine penta-acétique marqué au chrome 51 [⁵¹Cr-EDTA]) mais ces techniques sont peu utilisées en clinique car elles sont trop longues, coûteuses et complexes à mettre en œuvre.

Le taux plasmatique d'urée est un mauvais marqueur de la filtration glomérulaire car il est fonction des apports et

du catabolisme protéique ainsi que de l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui influence l'importance de sa réabsorption tubulaire.

En pratique, le DFG est apprécié par la mesure de la clairance urinaire d'un marqueur endogène produit par la masse musculaire, constant d'un jour à l'autre pour un même individu : la créatinine. Cette dernière, provenant du métabolisme de la créatine musculaire, est fréquemment plus élevée chez les hommes, les personnes à peau noire et celles qui mangent beaucoup de viande, tandis qu'elle est généralement plus basse chez les femmes, les personnes âgées, les patients paralysés, amputés et dénutris. De plus, la créatinine est librement filtrée par les glomérules, mais elle est également sécrétée par les cellules tubulaires. Ainsi, la clairance de la créatinine correspond à la somme de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. La contribution de la sécrétion tubulaire augmente à mesure que le DFG diminue ; en effet, pour un DFG normal, la part de sécrétion tubulaire dans la clairance totale de la créatinine est de 10 %, alors qu'elle dépasse 50 % au stade terminal de l'insuffisance rénale. La valeur de la créatininémie peut donc constituer un indicateur faussement rassurant. La clairance de la créatinine surestime donc le DFG.

Enfin, des médicaments peuvent modifier les taux plasmatiques de créatinine et/ou d'urée sans que cela ne traduise une modification de la fonction rénale (tableau 55.5). Le triméthoprim et la cimétidine peuvent par exemple augmenter le taux plasmatique de créatinine de 0,4 à 0,5 mg/dL (35 à 40 μmol/L) par inhibition compétitive de sa sécrétion tubulaire.

L'estimation de la fonction rénale se fait en pratique par l'estimation de la clairance de la créatinine (ClCr) ou du DFG. La ClCr peut être mesurée par le recueil des urines de 24 heures ou calculée à partir de la créatininémie. La fiabilité du recueil urinaire peut être contrôlée par le calcul

Tableau 55.5 Médicaments susceptibles de modifier les taux plasmatiques de créatinine et/ou d'urée.

Mécanisme impliqué	Médicament
Augmentation de la créatinine plasmatique	
Interférence avec la sécrétion tubulaire de créatinine	Triméthoprim, cimétidine, probénécide, triamterène, amiloride, spironolactone, antihistaminiques H2, etc.
Interférence avec le dosage de la créatinine	Acide ascorbique, céphalosporine, flucytosine, lévodopa, méthildopa, etc.
Baisse de la créatinine plasmatique	
Diminution de la masse musculaire	Corticostéroïdes, etc.
Augmentation de l'urée plasmatique	
Augmentation du catabolisme	Corticostéroïdes, tétracyclines, etc.
Interférence avec le dosage de l'urée	Sulfonamide, tétracyclines, etc.
Diminution de l'urée plasmatique	Acide ascorbique, lévodopa, streptomycine, etc.

de la production attendue de créatinine urinaire d'après une formule qui prend en compte l'âge et le poids du patient :

$$(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / 5$$

Cependant, le recueil des urines de 24 heures se révèle difficile en pratique et la méthode la plus utilisée pour estimer la clairance de la créatinine est l'application de la formule de Cockcroft et Gault. Cette estimation permet d'obtenir une estimation du DFG.

Formule de Cockcroft et Gault

Développée en 1976, elle estime la ClCr en mL/min. Elle a été développée en tenant compte de l'influence de l'âge, du poids et de la créatinine plasmatique chez 249 hommes, âgés entre 18 et 92 ans. Bien que cette formule soit encore largement utilisée, elle présente plusieurs biais :

- la population d'étude était composée uniquement d'hommes caucasiens;
- la réduction du résultat de 15 % pour les femmes est purement arbitraire;
- le poids utilisé a été le poids réel et aucun ajustement n'a été réalisé chez les patients obèses ou présentant de l'ascite;
- en estimant la ClCr, la formule surestime le DFG pour les patients en surcharge pondérale mais le sous-estime chez les patients de plus de 65 ans en accordant une trop grande importance à l'âge.

Clairance créatinine (mL / min) = $k \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie (}\mu\text{mol / L)}$

Avec $k = 1,23$ pour un homme et $1,04$ pour une femme.

Remarque

La créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ s'obtient en multipliant par 8,85 la créatininémie en mg/L .

La formule de Cockcroft et Gault n'est donc pas applicable pour :

- les enfants;
- les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) est $> 30 \text{ kg/m}^2$ ou $< 18,5 \text{ kg/m}^2$;
- la femme enceinte;
- le patient cirrhotique avec ascite;
- les patients de plus de 65 ans;
- toute pathologie aiguë (notamment l'IRA en phase instable).

Formule MDRD

La formule *Modification of the Diet in Renal Diseases* (MDRD) a été développée en 1999 par Levey et al. Plusieurs variables ont été prises en compte lors de son développement et seulement celles ayant une corrélation significative ont été retenues comme l'âge, le sexe, la créatinine sérique, l'ethnie, l'urée et l'albumine sérique. La formule MDRD permet d'estimer le directement le DFG et le résultat est indexé en fonction d'une surface corporelle (SC) de $1,73 \text{ m}^2$. Il est à noter que cette formule sous-estime les DFG supérieurs à $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Il est donc nécessaire de corriger la

valeur du résultat obtenu en fonction de la surface corporelle calculée par la formule :

$$\sqrt{\frac{(\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)})}{3600}}$$

Une formule simplifiée a été publiée en 2000 qui ne prend plus en compte l'urée et l'albumine, et une en 2005 qui permet son utilisation avec une créatinine sérique standardisée par spectrométrie de masse par dilution isotopique (méthode de référence).

La formule MDRD³ est validée chez l'adulte « jeune », chez le sujet âgé (> 65 ans), chez le patient obèse et probablement chez les personnes atteintes d'un cancer.

$$\begin{aligned} \text{DFG (mL / min / } 1,73 \text{ m}^2) = & 186 \times (\text{créatininémie } [\mu\text{mol / L}] \times 0,0113)^{-1,154} \\ & \times (\text{âge [ans]})^{-0,203} \times K \end{aligned}$$

Avec $K = 1$ pour un homme, $0,742$ pour une femme, et $0,95$ si le dosage de la créatinine est calibré par rapport à la méthode de référence IDMS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*).

La formule MDRD présente plusieurs avantages par rapport à la méthode de Cockcroft et Gault :

- elle estime le DFG et non la ClCr;
- elle est indépendante du poids (on peut donc l'utiliser chez les patients ayant un IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ou $> 30 \text{ kg/m}^2$);
- le protocole de recherche lors de son développement a été plus rigoureux;
- elle tient compte de la standardisation des méthodes de dosage de la créatinine sérique.

Formule CKD-EPI

L'équation du CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*), développée en 2009, a remplacé la formule MDRD en clinique de routine car elle est plus précise dans son évaluation de la clairance de la créatinine, en particulier lorsque le DFG est supérieur à $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Tout comme la formule MDRD, la formule CKD-EPI estime le DFG :

$$\begin{aligned} \text{DFG (mL / min/1,73 m}^2) = & 141 \times \min(\text{Scr} / k, 1)^a \\ & \times \max(\text{Scr} / k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times \\ & (1,159 \text{ si Afro-Américain ou } 1,018 \text{ si sexe féminin}) \end{aligned}$$

Avec :

- Scr = créatininémie en mg/dL ;
 - $K = 0,7$ pour une femme ou $0,9$ pour un homme;
 - $\alpha = -0,329$ pour une femme ou $-0,411$ pour un homme;
 - Min = choisir la valeur minimale entre Scr/k et 1 ;
 - Max = choisir la valeur maximale entre Scr/k et 1 ;
- Cette dernière, par une meilleure estimation du DFG, principalement chez les patients qui ont un stade moins

³ Dans sa version complète, l'équation inclut l'urée et l'albumine.

avancé d'insuffisance rénale, permet donc une meilleure classification des patients qui sont à faible risque d'IRC et de mortalité.

Formule de Schwartz

Pour les enfants, la formule de Schwartz est mieux adaptée, les autres formules n'ayant pas été développées pour les enfants :

$$\text{Clcr (mL / min)} = k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (}\mu\text{mol / L)}$$

k est fonction de l'âge :

- k = 29 chez le prématuré ;
- k = 40 chez le nouveau-né à terme et < 1 an ;
- k = 49 si âge > 1 an et < 12 ans ;
- k = 49 fille < 21 ans ;
- k = 62 garçon < 21 ans.

Remarques générales

- Pour des sujets ayant les mêmes caractéristiques (âge, sexe, poids), le DFG d'un patient de peau noire est légèrement supérieur d'un facteur 1,18 à celui d'un patient caucasien.
- Les résultats d'exactitude, notion qui rend compte à la fois du biais et de la précision, sont globalement plus favorables à l'équation CKD-EPI qui se montre supérieure aux deux autres équations en situation de dépistage et de suivi de l'IRC dans une population adulte et qui devrait être préférée.

Causes de l'insuffisance rénale chronique

Dans 80 % des cas, l'atteinte du parenchyme rénal est la conséquence de néphropathies primitives, c'est-à-dire de maladies qui affectent exclusivement les reins et l'appareil urinaire. On retrouve les maladies relatives à des lésions glomérulaires (glomérulopathies primitives) et vasculaires (néphropathies vasculaires). Avec le temps, les néphropathies tubulaires chroniques s'accompagnent toujours d'un retentissement interstitiel et les néphropathies interstitielles chroniques s'accompagnent toujours d'un retentissement tubulaire. On les regroupe donc sous le nom de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

Les causes des maladies rénales sont approximativement dans 26 % des cas l'HTA et d'autres maladies vasculaires, dans 22 % des cas le diabète, dans 11 % des cas les néphropathies glomérulaires primitives, dans 6 % des cas les polykystoses ; et d'autres causes sont retrouvées dans 35 % des cas.

Néphropathie chronique d'origine glomérulaire

Les néphropathies glomérulaires ont une présentation et une évolution aiguë et/ou chronique. Elles sont parfois secondaires à une maladie générale (infection, maladie métabolique, maladie auto-immune, etc.). L'atteinte rénale peut être isolée. Le diagnostic des néphropathies glomérulaires repose sur les données de l'histologie rénale analysées en microscopie optique et en immunofluorescence (présence de dépôts). Le pronostic, le traitement et la surveillance sont spécifiques à chacune des glomérulopathies.

Les principales néphropathies glomérulaires sont :

- le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes qui est la cause la plus fréquente chez l'enfant :

- la glomérulopathie extra-membraneuse, cause la plus fréquente chez l'adulte de plus de 60 ans ;
- la glomérulonéphrite à dépôts d'IgA (maladie de Berger) qui est la cause la plus fréquente des glomérulopathies primitives observées dans le monde ;
- les glomérulopathies rapidement progressives pour lesquelles les patients présentent une insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) avec hématurie et protéinurie.

Néphropathie diabétique

C'est aujourd'hui la première cause d'insuffisance rénale terminale dans le monde. Au moment du diagnostic du diabète, on retrouve une hypertrophie rénale et une hyperfiltration glomérulaire. Entre 2 et 5 ans après le diagnostic, son évolution est cliniquement silencieuse. Au bout de 5 ans, une néphropathie débutante apparaît (microalbuminurie) puis, au bout de 10-20 ans, une néphropathie avérée (protéinurie, syndrome néphrotique, HTA, IRC). La néphropathie diabétique évolue au bout de 20 ans vers une insuffisance rénale terminale. Le traitement préventif par un contrôle glycémique, un traitement antihypertenseur (IEC ou ARAII) et un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire est donc important.

Néphropathie chronique tubulo-interstitielle

Les principales causes sont représentées par :

- les infections urinaires hautes, favorisées par une malformation urologique ou des lithiases ;
- les causes toxiques (analgésiques, AINS, plomb, lithium) ;
- les anomalies métaboliques (hypokaliémie chronique, goutte, oxalose, cystinose, maladies kystiques héréditaires, néphronophytose).

L'atteinte de l'interstitium se caractérise par la présence d'une fibrose interstitielle et d'une atrophie tubulaire, plus ou moins associées à une infiltration cellulaire interstitielle (leucocytes). Les causes sont nombreuses (urologiques, génétiques, métaboliques, etc.) mais certains médicaments et produits toxiques peuvent en être à l'origine. Les médicaments et les toxiques incriminés agissent au niveau des vaisseaux (ischémie par vasoconstriction) et des cellules tubulaires épithéliales. Les principaux médicaments retrouvés impliqués sont le lithium et les antinéoplasiques tels que le cisplatine. Les autres médicaments qui peuvent entraîner des néphropathies tubulo-interstitielles sont les anti-inflammatoires (mésalazine), les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) ou les analgésiques (paracétamol, aspirine) consommés de manière excessive (automédication). Si le traitement est de courte durée, l'atteinte ischémique régresse après l'arrêt de la prise des médicaments ; en revanche, lorsque le traitement est poursuivi plusieurs mois, voire plusieurs années comme c'est le cas pour la ciclosporine, l'IR peut persister. En effet, au cours des 10 ans qui suivent une transplantation cardiaque, 5 à 10 % des patients greffés développent progressivement une IR due à la ciclosporine.

Les causes toxiques sont principalement représentées par le plomb, le cadmium, l'irradiation, et l'absorption de certaines herbes chinoises comme l'acide aristocholique.

Néphropathie chronique d'origine vasculaire

Leur prévalence est en augmentation du fait du recrutement de patients de plus en plus âgés. Les causes les plus fréquentes sont une HTA, une sténose athéromateuse des artères rénales, une embolie rénale de cholestérol provoquée par des interventions vasculaires (chirurgie, angiographie, angioplastie) ou un traitement médicamenteux (traitements à base d'anticoagulants, traitement fibrinolytique).

Néphropathie chronique d'origine héréditaire

La polykystose rénale représente la majorité (80 %) des néphropathies héréditaires mais elle peut rester longtemps asymptomatique et ne pas nécessairement évoluer vers une IRCT. Environ 50 % des personnes atteintes de maladie polykystique ont une espérance de vie normale et n'ont pas recours à un traitement de l'IRCT.

Autres causes de néphropathies

Dans de nombreux cas, les causes d'IRC ne peuvent pas être identifiées car, en raison d'une découverte trop tardive, les altérations viscérales sont trop importantes. Parmi les causes d'IRC, figurent les conséquences des « séquelles » d'une IRA. Le taux de mortalité des patients atteints d'IRA est voisin de 50 %. Parmi les survivants, environ 10 % conservent une fonction rénale altérée.

Physiopathologie**Capacités d'adaptation fonctionnelle des néphrons « sains »**

Le rein est le seul organe qui a la capacité physiologique d'adapter l'excrétion d'une substance en fonction de son apport quotidien. En cas d'IRC, cette capacité d'adaptation s'exerce également en fonction des néphrons restants.

Les lésions n'affectent pas simultanément tous les néphrons mais ceux qui sont altérés sont définitivement exclus du point de vue fonctionnel. Ils n'ont pas le pouvoir de se régénérer.

Les néphrons « sains » résiduels, dont le nombre est minoritaire dès le stade d'une IRC modérée, s'hypertrophient sous l'influence de facteurs de croissance, pour maintenir les capacités d'excrétion du rein et assurer l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale. Le maintien de l'homéostasie reste en effet possible tant que la perte des néphrons fonctionnels n'excède pas 90 % du capital de départ.

Cette remarquable capacité d'adaptation fonctionnelle des néphrons restants par augmentation du DFG, réduction de la réabsorption tubulaire et/ou augmentation de la sécrétion tubulaire a cependant pour conséquence d'accélérer la dégénérescence des néphrons « sains » restants et de dissimuler l'importance de l'insuffisance rénale.

Malgré cette adaptation, il s'installe un syndrome urémique qui représente l'ensemble des symptômes et des signes cliniques provoqués par les anomalies métaboliques de l'IRC.

Cette capacité d'adaptation des néphrons explique le diagnostic souvent tardif de la maladie qui limite d'autant plus les possibilités d'un traitement préventif. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette prise en charge tardive :

- le fait que l'IRC soit une maladie asymptomatique ;
- l'âge souvent élevé du patient ;
- l'existence de pathologies associées.

Dans 20 à 35 % des cas, les patients admis en dialyse sont adressés à un néphrologue moins de 6 mois avant la 1^{re} séance de dialyse. Pour près de 40 % d'entre eux, la 1^{re} séance est réalisée en urgence. Cette prise en charge tardive explique une mortalité plus élevée au cours de la première année de traitement.

Syndrome urémique

L'IRC ne se réduit pas seulement aux conséquences de la perte de la fonction excrétrice du rein et à l'accumulation dans l'organisme des substances normalement éliminées dans l'urine et qui ne peuvent plus être filtrées par le glomérule. Pour comprendre toutes les manifestations cliniques et biologiques engendrées par une IRC, il est nécessaire de considérer l'ensemble des fonctions physiologiques rénales qui sont perturbées.

Le rein étant à la fois une glande endocrine (érythropoïétine, angiotensine, etc.) et le site d'action de plusieurs hormones (parathormone, calcitonine, aldostérone, etc.), une déficience des capacités anaboliques et cataboliques du parenchyme rénal vis-à-vis de ces hormones ou d'autres molécules (la métabolisation par exemple de la vitamine D₃ en un dérivé actif : le calcitriol) entraîne des dérèglements physiologiques importants. Ces dérèglements affectent notamment l'érythropoïèse, le contrôle de la pression sanguine, les métabolismes lipidiques, phosphocalciques et l'équilibre acido-basique.

L'ensemble de ces dysfonctionnements biologiques et physiologiques induits par l'IRC est regroupé dans la définition du syndrome urémique donnée par Bergström et Mignon : « Le syndrome urémique est un syndrome toxique résultant d'une insuffisance glomérulaire et de troubles des fonctions tubulaires et endocriniennes du rein. Il se caractérise par une rétention de métabolites toxiques provenant principalement du métabolisme protéique associé à des variations de volume et de composition en électrolytes des liquides de l'organisme ainsi que des excès ou des déficits de différentes hormones. »

Pour comprendre le caractère multifactoriel du syndrome urémique, il est important d'approfondir la connaissance des composés reconnus comme des toxines urémiques. Cette connaissance permettrait de mieux adapter les techniques pour les éliminer, notamment les membranes de dialyse. Le tableau 55.6 répertorie quelques exemples de toxines urémiques dont le poids moléculaire s'étend de 60 Da (urée) à 32 000 Da (interleukine 1β). Les toxines urémiques représentent une famille complexe de molécules parmi lesquelles l'urée et la créatinine ne constituent que de simples marqueurs.

Signes cliniques et indicateurs biologiques et échographiques de l'IRC**Signes cliniques**

À un stade relativement précoce de la maladie, lorsque 50 à 65 % des capacités normales de filtration glomérulaire ont disparu, il n'existe généralement pas de manifestations

cliniques car la fonction rénale globale reste suffisante. L'évolution lente et insidieuse de l'IRC demeure asymptomatique pendant de nombreuses années car les conséquences métaboliques et hormonales n'apparaissent qu'à un stade d'évolution tardif. Parfois, le diagnostic d'une IRC peut ne survenir qu'au stade terminal. La découverte d'une IRC est souvent fortuite à l'occasion d'un examen systématique pratiqué devant l'apparition de symptômes tels qu'hématurie, protéinurie, œdèmes, HTA.

Des symptômes comme une HTA, une asthénie, des céphalées, des œdèmes, une pâleur, une dyspnée d'effort, des mictions trop fréquentes, des troubles digestifs peuvent être révélateurs de l'existence d'une IRC. La rétention de certains pigments associés à l'anémie est responsable du teint pâle et légèrement jaunâtre caractéristique des patients IRC.

Tableau 55.6 Exemples de composés répertoriés comme « toxines urémiques ».

Composés hydrosolubles de faible poids moléculaire (< 500 Da)	Composés liés aux protéines plasmatiques (< 500 Da)	Composés de poids moléculaire moyen (> 500 Da)
Acide arginique β-lipotropine Créatine Créatinine Cytidine Hypoxanthine Mannitol Méthylguanidine Myoinositol Acide orotique Orotidine Oxalate Sorbitol Thymine Uracile Urée Acide urique Uridine Xanthine Xanthosine	2-méthoxyrésorcinol 3-désoxyglucosone Fructosélysine Glyoxal Acide hippurique Homocystéine Hydroquinone Acide indole-3-acétique Indoxyl sulfate Kinurénine Acide kynurénique Mélatonine Méthylglyoxal p-crésol Pentosidine Phénol Putrescine Acide quinolinique Spermidine Spermine	Adrénomédulline Peptide atrial natriurétique β ₂ -microglobuline β-endorphine Cholécystokinine <i>Clara Cell Protein</i> (CC16) <i>Complement factor D</i> <i>Cystatin C</i> <i>Degranulation</i> <i>inhibiting protein IC</i> Endothéline Acide hyaluronique Interleukine 1β Interleukine 6 κ-Ig chaîne légère λ-Ig chaîne légère Leptine Neuropeptide Y Hormone parathyroïde <i>Retinol-binding</i> <i>protein</i> <i>Tumor necrosis</i> <i>factor α</i>

Indicateurs

Biologie

L'indicateur principal est représenté par l'augmentation de la créatininémie. Elle est associée à une élévation de l'urée sanguine et de l'uricémie. L'hyperuricémie est proportionnellement moins importante que le degré de réduction de la FG ne le laisse prévoir en raison d'adaptations tubulaires et d'une uricolyse intestinale.

Une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie est fréquente dès que l'IRC est modérée. Cela résulte de désordres complexes associant rétention phosphorée par les reins, déficit en calcitriol (métabolite terminal de la vitamine D, synthétisé par les reins) et hyperparathyroïdie secondaire.

L'existence d'une acidose métabolique aggrave les lésions d'ostéodystrophie. En effet, les 60 à 90 mmol d'ions H⁺ provenant de l'alimentation et du catabolisme cellulaire et que le rein ne peut plus excréter par 24 heures sont tamponnés par le tissu osseux.

D'autres signes biologiques sont révélateurs d'une IRC : anémie normochrome, normocytaire.

Échographie

L'indicateur le plus spécifique de l'IRC est la découverte d'une diminution de la taille des reins à l'échographie.

Évaluation biologique de la vitesse de progression d'une IRC

Le diagnostic d'une IRC est porté lorsque les capacités de filtration glomérulaire sont réduites de plus de 75 %. Cette réduction, directement proportionnelle au nombre total de néphrons fonctionnels restants, est évaluée par la clairance de la créatinine. La diminution de cette dernière en fonction du temps permet d'estimer la vitesse de progression de l'IRC (tableau 55.7). Par exemple, une néphropathie diabétique mal contrôlée progresse de 1 mL/min/mois, certaines polykystoses rénales peuvent progresser de 6 mL/min/an. En cas de rupture de la pente du DFG, il est nécessaire de rechercher une cause d'IRA.

Prise en charge thérapeutique

Prévention

Il permet d'éviter ou de ralentir la progression d'une IR pour les maladies héréditaires (conseil génétique) ou les affections qui sont connues pour y conduire (diabète, lithiases, infections, HTA, etc.). Un diagnostic précoce permet d'instaurer une thérapeutique efficace. Par exemple, pour les patients diabétiques, très tôt exposés au risque d'atteinte rénale, la prescription d'IEC a un effet préventif

Tableau 55.7 Évaluation biologique de la vitesse de progression de la maladie rénale.

Déclin annuel	Critère biologique Vitesse de diminution de la clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ² /an)	Type de pathologie
« Physiologique » observé après 40 ans	< 1	Néphropathies interstitielles chroniques
Modérée	1-5	Néphroangiosclérose commune
Rapide	> 5	Polykystose rénale, diabète Glomérulonéphrites chroniques évolutives

car elle permet de corriger à la fois l'HTA systémique et l'hyperfiltration glomérulaire qui caractérisent une néphropathie débutante.

Traitement conservateur

Suivants les stades de la MRC, l'objectif de la prise en charge est de ralentir la progression de la maladie rénale, de traiter l'étiologie, de prendre en charge les complications de la MRC ainsi que les maladies associées (tableau 55.8).

Les interventions visant à ralentir la progression des MRC sont :

- la restriction protidique modérée et adaptée au patient ;
- le contrôle strict de la pression artérielle et de la protéinurie ;
- la prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë et de la néphrotoxicité ;
- le contrôle d'un diabète s'il existe et l'arrêt du tabac.

Régime hypoprotidique

Un régime hypoprotidique aurait un effet protecteur de la fonction rénale (réduction de l'hyperfiltration glomérulaire). C'est aussi un moyen de diminuer la production de déchets azotés et de phosphore qui s'accumulent dans l'organisme.

Cette restriction protidique, souvent spontanée chez l'IRC du fait de l'anorexie, ne doit cependant pas être inférieure à 0,6 g/kg/j afin de couvrir les besoins minimums en

acides aminés essentiels non synthétisables par l'organisme (valeurs habituellement recommandées entre 0,8 et 1 g de protides/kg/j). Le régime hypoprotidique doit comporter $\frac{2}{3}$ de protéines animales (viande, poisson, volaille, œufs) et un apport calorique au moins égal à 35 cal/kg/j. Une trop grande restriction protidique entraîne un risque de dénutrition et d'augmentation compensatrice du régime en glucides et en lipides qui peuvent favoriser l'hypertriglycéridémie et l'hyperlipidémie.

En pratique, le régime hypoprotidique étant destiné à être suivi pendant de nombreuses années, il ne doit pas être trop contraignant pour faciliter son observance. Il est variable suivant le degré d'atteinte rénale (tableau 55.9).

Contrôle de la pression artérielle et de la protéinurie

L'HTA représente le principal facteur d'aggravation de l'IRC. Elle entraîne ou accentue des lésions vasculaires intrarénales et accélère l'évolution de la maladie vers le stade terminal de l'IRC. Plus de 80 % des patients atteints d'IRC à un stade avancé sont hypertendus.

L'HTA exerce un effet délétère sur l'ensemble du système cardiovasculaire et favorise en particulier le développement de l'athérome qui constitue la première cause de mortalité des patients IRC avant ou après le début d'un traitement par une technique extrarénale.

Les valeurs cibles de la pression artérielle sont :

- < 140/90 mmHg chez les patients ayant une MRC avec protéinurie comprise entre 30 et 300 mg/24 h ;
- < 130/80 mmHg chez les patients ayant une maladie rénale chronique avec protéinurie > 300 mg/24 h, qu'ils soient diabétiques ou non.

Le traitement est d'abord diététique par une réduction du poids, une suppression de l'alcool et une restriction sodée à 100 mmol/j (6 g de NaCl/j), ce qui permet une amélioration de la PA. Le suivi de la restriction sodique peut être vérifié par la mesure de la natriurèse des 24 heures (1 g d'apport de sel correspond à 17 mmol de Na urinaire).

Tous les médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisés chez l'insuffisant rénal chronique, à l'exception de certains diurétiques comme les épargneurs de potassium qui sont contre-indiqués (risque d'hyperkaliémie). Les antagonistes du système rénine-angiotensine (IEC, ARAII) sont habituellement utilisés car, outre leur effet antihypertenseur, ils ont un effet bénéfique propre en réduisant la vitesse de détérioration rénale au cours de l'IRC. La posologie doit être adaptée en fonction de la sévérité de l'HTA et du niveau de la fonction rénale résiduelle lorsque l'élimination des anti-hypertenseurs se fait préférentiellement par cette voie.

Tableau 55.8 Prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) en fonction de son stade.

Stade	Conduite à tenir
1 et 2	Diagnostic étiologique et traitement Ralentissement de la progression de la maladie rénale (détection des facteurs de risque) Éviction des substances néphrotoxiques Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie, tabagisme, diabète) Prise en charge des comorbidités
3	Idem stades 1 et 2 + Diagnostic, prévention et traitement des complications de la MRC et des maladies associées : HTA, anémie (agents stimulants l'érythropoïèse [ASE] et fer), déséquilibre phosphocalcique (vitamine D, sels de calcium, chélateurs du phosphore), acidose métabolique (alcalinisants), hyperkaliémie (règles hygiénodietétiques, complexants du potassium), hyperuricémie éventuelle (hypo-uricémiants). ± préservation du capital veineux et vaccination contre l'hépatite B
4	Idem stades 1, 2 et 3 + Régime hypoprotidique Information et préparation au traitement de suppléance (dialyse péritonéale ou hémodialyse ou transplantation)
5	Inscription sur la liste de transplantation rénale lorsqu'elle est possible Traitement de suppléance ; le début de la suppléance est indiqué en fonction de la symptomatologie clinique et biologique

Tableau 55.9 Apport protidique recommandé en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Apport en protéines (g/kg poids corporel/j)
IR débutante > 60	Normoprotidique 1,2
IR modérée 40–60	1,0
20–40	Hypoprotidique 0,8
IR sévère < 20	0,7

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ils sont à utiliser en 1^{re} intention en raison de leur effet néphroprotecteur par diminution de la pression de perfusion rénale et réduction de la pression intraglomérulaire. Ils permettent de diminuer la progression des MRC par la baisse de la pression artérielle et de la protéinurie, conséquence de la diminution de la pression capillaire glomérulaire. Ils sont donc également utilisés chez les patients présentant une protéinurie sans HTA (dose maximale tolérée pour que la PAS reste > 110 mmHg).

Cependant, la diminution de la pression artérielle (effet recherché) ne doit pas être excessive et conduire à une chute de la filtration glomérulaire sur un mode fonctionnel. En cas de sténose de l'artère rénale, les IEC peuvent provoquer une aggravation rapide de l'IR, réversible à l'arrêt du traitement. Ceci impose de commencer par de faibles doses et de contrôler l'évolution de la kaliémie et de la clairance de la créatinine.

L'augmentation des doses se fait jusqu'à atteindre des cibles thérapeutiques ou les doses maximales de l'AMM. Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie doit être fait avant la prescription et après 7 à 15 jours de traitements ou de changement de dose. Une augmentation de la créatinémie de 10 à 20 % témoigne de l'efficacité du traitement et ne justifie pas de diminution de posologie; celui-ci doit être interrompu en cas de hausse de la créatininémie supérieure à 20 %.

Une éducation thérapeutique du patient est nécessaire pour l'inciter à arrêter son traitement par IEC ou diurétique en cas de déshydratation extracellulaire aiguë (gastro-entérite virale, diarrhée, vomissements, canicule, arrêt de l'alimentation, etc.) pour éviter une insuffisance rénale fonctionnelle sévère. La stratégie thérapeutique en fonction de l'atteinte ou non des cibles est résumé dans le tableau 55.10.

En cas de survenue d'une toux sèche, effet indésirable commun à tous les IEC lié à une interférence au niveau du catabolisme de la bradykinine, le traitement doit être arrêté. Un ARAII pourra être envisagé.

Tableau 55.10 Stratégie thérapeutique du traitement anti-HTA par IEC en fonction de l'atteinte ou non des cibles.

Cible thérapeutique	Conduite à tenir
Cibles thérapeutiques atteintes	Poursuite du traitement et de la surveillance (PA, protéinurie des 24 heures, kaliémie, créatininémie) à la fin du 1 ^{er} mois
PA > cibles 130/80 mmHg	– Vérification de l'observance, de la restriction sodée – À dose maximale, association possible avec un diurétique thiazidique (si DFG > 30 mL/min) ou de l'anse (si DFG ≤ 30 mL/min) – Si échec du diurétique, association d'une autre classe thérapeutique (β-bloquant ou anticalcique)
Protéinurie > 0,5 g/j ou 0,5 g/g de créatinine	Augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée de l'IEC

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les ARAII (irbésartan, losartan) nécessitent les mêmes précautions d'emploi que les IEC. Il est nécessaire de Toujours commencer par les posologies les plus faibles. Chez les patients qui développent des effets secondaires sous IEC, les ARAII représentent une alternative. Ils présentent un intérêt dans la néphropathie diabétique de type 2 car ils réduisent efficacement la vitesse de détérioration de la fonction rénale.

Diurétiques de l'anse non néphrotoxiques

Le furosémide (Lasilix[®]) ou le bumétanide (Burinex[®]) sont efficaces à condition d'augmenter les doses. Par contre, le Lasilix retard[®], du fait de sa forme galénique à libération prolongée, ne peut pas être utilisé car la concentration au niveau du tubule est trop faible pour être efficace.

Bêtabloquants

L'administration des bêtabloquants comme l'aténolol (Ténormine[®]), le céliprolol (Célectol[®]), le bisoprolol (Soprol[®]) doit débiter à posologie réduite pour évaluer la tolérance.

Inhibiteurs calciques

La posologie ne doit pas être réduite pour la nitrendipine (Baypress[®]), la nifédipine (Loxen[®]) et l'amlodipine (Amlor[®]), fortement métabolisées par le foie et plus faciles à manier. Cependant, la nifédipine (Adalate[®]) par voie sublinguale ne doit être en aucun cas utilisée pour les HTA élevées ou les poussées hypertensives car l'effondrement tensionnel résultant peut entraîner des accidents vasculaires cérébraux. Il est préférable dans ce cas d'utiliser une perfusion continue lente d'un α/β-bloquant comme le labétalol (Trandate[®]) ou d'un inhibiteur calcique comme la nifédipine (Loxen[®]).

L'HTA de l'IRC est souvent sévère et nécessite plusieurs médicaments à dose efficace pour obtenir un effet synergique. La nécessité d'adapter la posologie de chaque médicament rend préférable de ne pas utiliser d'associations fixes. Cependant, une fois l'association adéquate déterminée, celle-ci permet d'améliorer l'observance.

Prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë

Devant tout épisode d'IRA, il est nécessaire de rechercher un facteur aggravant surajouté. Cf. Insuffisance rénale aiguë en début de chapitre.

Contrôle métabolique du diabète

L'obtention d'un contrôle glycémique permet de ralentir la progression de la protéinurie et possiblement de l'insuffisance rénale.

Arrêt du tabac

Le tabac favorise la progression de la MRC et a des effets cardiovasculaires.

Prise en charge des complications

Les reins ont trois types de fonctions :

- élimination des toxines, notamment des toxines dérivées du catabolisme azoté;
- homéostasie (régulation du bilan hydroélectrolytique et de l'équilibre acido-basique);
- fonction endocrine avec synthèse de rénine, d'érythropoïétine et de vitamine D active.

Correction des troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux

Le métabolisme phosphocalcique est altéré dès que le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 50 mL/min. Il en résulte des calcifications vasculaires et tissulaires qui sont à l'origine d'une importante morbidité et d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Ces complications sont à l'origine d'une déminéralisation osseuse et de la formation de lésions d'ostéodystrophie rénale dont la terminologie a été récemment modifiée par l'association KDIGO. L'ostéodystrophie rénale est maintenant redéfinie sous l'appellation DMO-IRC (désordre systémique du métabolisme minéral et osseux secondaire à l'insuffisance rénale chronique) qui englobe à la fois les anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la parathormone (PTH) et de la vitamine D ainsi que les anomalies osseuses (remodelage, croissance, minéralisation, dureté) et les calcifications vasculaires et des tissus mous.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux sont caractérisés par :

- une hyperparathyroïdie secondaire;
- un déficit en vitamine D active secondaire à la diminution de l'activité 1 α -hydroxylase rénale;
- une hypocalcémie;
- une hyperphosphatémie, liée à la diminution de l'excrétion rénale des phosphates;
- une acidose métabolique qui aggrave les lésions osseuses.

Les objectifs du traitement sont d'obtenir une calcémie normale, une phosphatémie à 1,5 mmol/L, une PTH normale avant le stade de la dialyse, puis entre 2 et 9 fois la borne supérieure de la normale chez le patient traité par dialyse.

Prévention de l'hypocalcémie

Lorsque l'IRC devient sévère, parallèlement à une réduction des protéines alimentaires, il peut être nécessaire de diminuer l'apport de produits laitiers riches en phosphore et en calcium. Pour éviter une déminéralisation osseuse et l'apparition de la maladie osseuse rénale (anciennement appelée ostéodystrophie rénale), une supplémentation calcique, habituellement sous forme de carbonate de calcium (CaCO_3) est réalisée au moment des repas (améliore son absorption digestive). Le carbonate de calcium (Calcidia®, Orocal®, Caltrate® sous forme de sachets ou de comprimés) apporte ainsi 0,4 g de calcium-élément pour 1 g de CaCO_3 .

Prévention de l'hyperphosphorémie

Chélateurs calciques du phosphore

Dans le passé, des doses élevées (6 à 12 g/24 h) de CaCO_3 ont été utilisées dans le but, au niveau intestinal, à la fois d'augmenter l'absorption de calcium et de réduire celle du phosphore par la formation de phosphate de calcium insoluble, non assimilable et éliminé dans les selles (intérêt de la prendre pendant le repas). Cependant, ces doses élevées ont été associées à une augmentation du risque de calcifications cardiovasculaires et la recommandation actuelle est de limiter l'apport de calcium-élément à un maximum de 1,5 g/24 h, soit 3 à 4 g/j de CaCO_3 .

luble, non assimilable et éliminé dans les selles (intérêt de la prendre pendant le repas). Cependant, ces doses élevées ont été associées à une augmentation du risque de calcifications cardiovasculaires et la recommandation actuelle est de limiter l'apport de calcium-élément à un maximum de 1,5 g/24 h, soit 3 à 4 g/j de CaCO_3 .

Chélateurs non calciques du phosphore

Ils agissent au niveau gastro-intestinal. Ils ne contiennent ni aluminium ni calcium et ne sont pas absorbés. Ils sont représentés par le sévélamer (Renagel®, Renvela®), un polymère non absorbé et dépourvu de métal et de calcium, et le carbonate de lanthane (Fosrenol®). Ils réduisent l'incidence des épisodes hypercalcémiques qui peuvent survenir chez des patients traités uniquement par des chélateurs de phosphate contenant du calcium. La chlorémie peut augmenter chez les patients dialysés recevant du Renagel® car le chlore peut être échangé contre le phosphore dans la lumière intestinale. Le Renvela® (carbonate de sévélamer) est plutôt utilisé chez le patient insuffisant rénal en pré-dialyse car il n'entraîne pas d'acidose.

Gels d'aluminium

Concernant les gels d'aluminium (Lithiagel®, Polysilane®, Maalox®), ils ne doivent plus être prescrits à titre de chélateurs du phosphore pour ne pas augmenter les risques de survenue d'encéphalopathies aluminiques, tant redoutées chez les patients dialysés, et d'ostéopathie aluminique. Il faut également se méfier de la prescription de ces gels d'aluminium comme antiacides gastriques. La présence de citrate, associé au carbonate de calcium dans la composition de certains médicaments (Cacit®, Sandocal®), majore le risque d'absorption de l'aluminium. Leur choix est donc contre-indiqué en cas de prise simultanée de sels d'aluminium.

Apport de vitamine D₃

Dans l'organisme, la vitamine D₃ est hydroxylée à deux niveaux : 25(OH)D₃ dans le foie puis 1- α ,25(OH)₂D₃ ou calcitriol dans le rein, qui constitue le métabolite naturel le plus actif.

Les dérivés actifs de la vitamine D₃ sont aujourd'hui préconisés à tous les stades de l'IRC dans le but de lutter contre un déficit chronique chez les patients IRC, de freiner l'hyperparathyroïdisme mais aussi pour leurs effets pléiotropes, c'est-à-dire pour leurs répercussions sur de nombreux métabolismes (augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, induction de la minéralisation du squelette). Cette supplémentation orale journalière en 25(OH)D₃ à la posologie de 10-30 $\mu\text{g/j}$ est aussi recommandée pour maintenir une calcémie optimale qui ne doit pas dépasser 2,5 mmol/L. Elle est logique dans la mesure où le rein n'assure plus une synthèse suffisante et bien que la vitamine 25(OH)D₃ active soit aussi produite par d'autres organes. La thérapeutique habituelle consiste à débiter par de faibles doses de 25(OH)D₃ ou calcifédiol (Dedrogyl®) en gouttes, ou de 1- α ,25(OH)₂D₃ ou calcitriol (Rocaltrol®) en capsules, ou de 1- α (OH)D₃ ou alfacalcidol (Un-Alfa®) en capsules ou en gouttes et d'augmenter progressivement la posologie en surveillant la calcémie de manière à la ramener à une valeur moyenne normale. Une prise mensuelle (ampoule buvable) de colécalciférol (Vitamine D3 Bon®) est moins contraignante.

Traitement de l'hyperparathyroïdisme secondaire

Pour lutter contre une hypercalcémie secondaire, le cinacalcet (Mimpara®) est utilisé par voie orale pour son activité antiparathyroïdienne. C'est un agent calcimétique qui diminue le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur cellulaire de la glande parathyroïdienne au calcium extracellulaire. Ces agents sont utilisés chez les patients dialysés non contrôlés.

Prévention de l'acidose métabolique

Un état d'acidose métabolique est constamment rencontré en cas d'insuffisance rénale avancée. Il résulte de la rétention d'ions H^+ et de radicaux anioniques (sulfates, phosphates, acides organiques). Pour prévenir la consommation des tampons osseux, l'acidose métabolique peut être traitée par l'administration de bicarbonate de sodium sous forme de gélules (2 à 4 g/j) ou d'eau minérale (l'eau de Vichy® contient environ 3,5 g/L de bicarbonate de sodium) ou encore de carbonate de calcium. Le taux de bicarbonate plasmatique doit être maintenu entre 21 et 25 mmol/L.

Correction des troubles hydroélectrolytiques

Les troubles du bilan du sodium, de l'eau, et du potassium sont en général tardifs car les néphrons restants sont capables d'augmenter leur fonction d'excrétion.

Apports hydriques

Les patients IRC ont une diurèse généralement augmentée (2 L/j au lieu de 1,5 L/j pour une fonction rénale normale) en raison d'une polyurie osmotique. Les capacités d'adaptation fonctionnelle du rein obligent en effet les néphrons résiduels à émettre un volume d'urine plus important pour pouvoir excréter la même quantité de solutés à une osmolarité voisine de celle du plasma (environ 300 mOsm/L). De ce fait, il n'est pas utile de restreindre l'apport hydrique ni de chercher à augmenter la diurèse au-delà de 2,5 L/j.

Sodium

La natrémie, qui reflète l'osmolarité du plasma et l'état d'hydratation du patient, doit rester comprise entre 140 et 145 mmol/L. Un régime désodé peut être nécessaire en cas d'œdèmes, d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Il est contre-indiqué dans les néphropathies dites avec « perte de sel » (maladie polykystique, néphropathies interstitielles chroniques) qui peuvent au contraire justifier un apport sodé.

Potassium

La kaliémie reste normale jusqu'au stade terminal de l'IRC en raison de l'augmentation de sa sécrétion tubulaire et de son excrétion digestive.

Lorsque la créatininémie est supérieure à 500 mmol/L, la restriction des aliments riches en potassium devient nécessaire. Elle concerne surtout les fruits et les légumes secs, le chocolat. L'élimination de la première eau de cuisson des légumes permet de réduire l'apport en potassium mais entraîne une perte en vitamines hydrosolubles qui doit être compensée.

Chez les patients IRC, en plus d'un déficit d'excrétion rénale, une hyperkaliémie peut être induite par la consommation de sels dits « de régime » contenant du potassium ou

des médicaments comme le triméthoprim. Des médicaments antialdostéroniques (diurétiques antikaliurétiques : spironolactone, triamterène, amiloride) ou qui induisent une diminution de la sécrétion d'aldostérone (héparine, AINS, IEC, ciclosporine) peuvent aussi être responsables d'une hyperkaliémie.

En cas d'hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/L, il est nécessaire de recourir à une résine échangeuse de potassium par lavement : Kayexalate® (échange de potassium contre des ions sodium).

Les propriétés kaliuriques des diurétiques de l'anse, notamment le furosémide, peuvent aussi être utilisées.

Lorsque l'hyperkaliémie est grave (> 6 mmol/L), les mêmes résines échangeuses d'ions peuvent être administrées par lavement. En cas d'extrême urgence, différentes mesures peuvent favoriser la réentrée du potassium dans le secteur intracellulaire. Ces mesures sont constituées par des perfusions IV de :

- solution de glucose hypertonique (en association avec 10 UI d'insuline) ;
- bicarbonate de sodium hypertonique (solution semi-molaire) pour lutter contre l'acidose métabolique qui favorise la sortie du potassium intracellulaire vers le milieu extracellulaire ;
- salbutamol.

Anémie, ses causes et son traitement

Le diagnostic d'anémie (définition de l'OMS) est posé lorsque l'hémoglobine est respectivement inférieure à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme. Chez les patients IRC, l'anémie est fréquente et peut s'observer dès que le DFG devient inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Elle résulte de la diminution de la synthèse endogène d'érythropoïétine par le rein et de la réduction de la durée de vie des érythrocytes causée par les toxines urémiques circulantes et les phénomènes inflammatoires. Son importance est globalement proportionnelle au degré d'atteinte rénale, sauf dans certaines néphropathies comme la polykystose rénale pour laquelle la synthèse d'érythropoïétine endogène persiste plus longtemps. Elle est asymptomatique le plus souvent car son installation est très progressive, mais elle peut être aggravée par une carence nutritionnelle, un déficit en fer, en vitamine B₁₂ et/ou en folates. Une importance disproportionnée de l'anémie par rapport au degré d'atteinte rénale doit aussi faire suspecter l'existence de saignements occultes d'origine digestive, génitale ou encore des prélèvements sanguins trop fréquents.

L'anémie constitue l'une des complications majeures de l'IRC car elle altère la qualité de vie des patients (asthénie chronique, réduction de la capacité à l'effort) et entraîne une accélération de la détérioration de la fonction rénale et une augmentation réactionnelle du débit cardiaque qui contribue à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à des manifestations coronariennes.

L'objectif du traitement de l'anémie est d'augmenter le taux d'hémoglobine mais sans pour autant chercher à atteindre le taux physiologique d'un sujet sans atteinte rénale. La recherche d'une concentration autour de 11 g/dL est fondée sur un consensus international. Des cibles d'hémoglobine hautes (13 à 14 g/dL) peuvent s'accompagner d'une

surmortalité et d'une augmentation des effets indésirables (risques d'HTA, de thromboses par augmentation de la viscosité sanguine). Si l'anémie est bien tolérée, il est possible d'accepter transitoirement des valeurs entre 9 et 10 g/dL d'hémoglobine.

Avant 1989, le seul traitement était la transfusion de culots globulaires, déleucocytés pour minorer la stimulation immunitaire et ne pas compromettre les chances d'une future greffe. Ce traitement faisait notamment courir le risque d'une surcharge en fer et d'une transmission virale (hépatite C).

Depuis le début des années 1990, l'apparition des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et l'utilisation de complexes injectables du fer pour corriger une carence martiale souvent associée ont radicalement amélioré le traitement de l'anémie chez les patients IRC.

ASE et activateur continu de l'érythropoïèse (ACE)

L'utilisation d'érythropoïétine recombinante (r-HuEPO) a radicalement transformé la qualité de vie des patients. Ces ASE sont employés sous forme d'époétine alfa (Eprex®, Binocrit®), d'époétine bêta (Néorecormon®), de darbépôétine alfa (Aranesp®), d'époétine thêta (Eporatio®) et d'époétine zêta (Retacrit®). Les époétines alfa et bêta sont des érythropoïétines recombinantes comparables du point de vue de leur composition biochimique à l'érythropoïétine endogène. La darbépôétine alfa se distingue des deux autres érythropoïétines recombinantes par deux chaînes glucidiques supplémentaires qui prolongent la demi-vie et autorisent une fréquence hebdomadaire d'administration.

La pégylation (fixation d'un polymère de méthoxypolyéthylène glycol) de l'époétine bêta (Mircera®) a pour effet d'augmenter fortement la demi-vie (134 heures en IV) et d'entraîner un mode d'action original. Ainsi, le médicament active l'érythropoïèse en stimulant un récepteur cellulaire pour lequel il a une faible affinité. L'efficacité de son action est liée à la stimulation répétée du récepteur et non à sa durée de fixation sur ce récepteur. Cette propriété permet au médicament d'avoir une action prolongée (administration mensuelle) qui le fait qualifier d'ACE ou de CERA (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator*).

L'ACE (Mircera®), comme les ASE, est indiqué lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dL et que les carences, en particulier en fer (les carences en vitamine B₁₂ et folates sont moins fréquentes) ont été corrigées.

Le traitement par voie IV ou SC doit débuter par des doses faibles augmentées progressivement par paliers de durées variables selon les spécialités pour ne pas risquer l'apparition d'effets secondaires comme l'HTA. La dose d'érythropoïétine d'entretien est très variable d'un patient à l'autre. Elle doit être adaptée en fonction des taux d'hémoglobines obtenus et de la clinique.

Les effets indésirables des ASE sont principalement :

- l'hypertension ;
- les troubles neurologiques liés à une trop rapide augmentation de l'hémoglobine et à l'hypertension ;
- des thromboses ;
- une érythroblastopénie par la formation d'anticorps anti-érythropoïétines.

Cette érythroblastopénie rare a été associée à l'administration par voie sous-cutanée de l'époétine alfa (Eprex®). La cause de l'apparition des anticorps anti-érythropoïétines a été identifiée par le remplacement d'un excipient dans la formulation. L'albumine de sérum bovin qui constituait un danger potentiel de contamination par des prions avait été remplacée par du Tween 80®. Cet agent tensioactif aurait eu la propriété de donner naissance à des agrégats de molécules d'époétine alfa susceptibles de déclencher une réaction immunogène à l'origine de la synthèse d'anticorps anti-érythropoïétines.

Causes de la carence martiale

Avant l'instauration d'un traitement par ASE ou ACE, il faut s'assurer que la pression artérielle est normale ou bien contrôlée et qu'il n'existe pas de carence en fer (utilisé au niveau de l'hémoglobine pour le transport de l'oxygène) qui est la cause la plus fréquente de résistance de l'anémie au traitement.

Chez le patient IRC, la carence en fer peut être la conséquence :

- d'une diminution de l'absorption intestinale ;
- de saignements chroniques gastro-intestinaux ;
- de pertes sanguines iatrogènes (hémodialyse, importance des prélèvements sanguins, etc.) ;
- de l'utilisation des ASE et ACE qui augmentent les besoins en fer. Ainsi, une prise en charge optimale des besoins en fer diminue les besoins en ASE et ACE.

La carence en fer ou carence martiale peut être qualifiée soit d'absolue par diminution des réserves, soit de fonctionnelle par une difficulté de mobilisation et de transport du fer présent dans des réserves (rate, foie, moelle osseuse). Les recommandations internationales pour les cibles de la supplémentation martiale chez les patients IRC sont une ferritinémie supérieure ou égale à 100 µg/L et un CST (coefficient de saturation de la transferrine) supérieur à 20 %. La ferritine (encore appelée sidérophylle) est une macromolécule qui assure le stockage du fer. C'est un marqueur des réserves en fer de l'organisme dont le taux normal est chez l'homme de 250 à 350 µg/L et chez la femme 80 à 100 µg/L en période d'activité génitale et 200 à 250 µg/L après la ménopause.

Un apport martial est réalisé habituellement soit par voie orale (50 à 100 mg/24 h), à distance des repas et de la prise de médicaments antiacides, soit par voie IV sous forme de complexe injectable plus efficace.

Le traitement peut aussi s'accompagner d'une supplémentation au long cours de vitamines B₁, B₆, B₁₂ et de folates (5 mg/24 h).

L'apport de fer *per os* est souvent mal toléré au niveau digestif et se révèle inefficace pour maintenir une concentration suffisante en cas de traitement d'une anémie par les ASE et ACE.

Pour être injecté, le fer doit être inclus dans une structure chimique (un polynucléaire d'hydroxyde ferrique) complexée à un ligand qui peut être :

- le saccharose : hydroxyde ferrique-saccharose (Fer Activis®, Fer Mylan®, Fer Sandoz®, Venofer®) ;
- le maltose : carboxymaltose ferrique (Ferinject®) ;
- le dextran : complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran (Ferrisat® retiré du marché en 2015).

Ces complexes injectables de fer ne sont pas équivalents en termes d'efficacité et de tolérance. Les fers injectables ont été rendus responsables de réactions anaphylactiques, ils ont donc été réintroduits à une seule injection en milieu hospitalier en 2013. Les conditions d'utilisation de ces différents complexes de fer ne sont pas les mêmes. Pour le fer-dextran (Ferrisat®), il est recommandé de procéder à l'injection d'une 1^{re} dose test de 25 mg et, si aucune réaction indésirable ne se produit dans l'heure suivante (réaction anaphylactoïde en quelques minutes habituellement), l'administration de la totalité de la dose (100 à 200 mg) peut être poursuivie. Le fer-saccharose (Venofer®) doit être administré en IV lente (minimum de 1 h 30) à une dose maximale de 200 à 300 mg/injection tandis que le fer-maltose (Ferinject®) peut être administré à plus fortes doses en seulement 15 minutes.

Vaccinations

Un déficit immunitaire modéré apparaît chez les patients IRC, et se caractérise notamment par une réponse atténuée aux vaccinations. Il est donc nécessaire de réaliser le plus précocement possible, au cours de la maladie rénale chronique, les vaccinations obligatoires. Une vaccination contre l'hépatite B (Engerix B20®) dès le stade 3B doit être entreprise le plus tôt possible afin de disposer de temps suffisant pour réaliser le protocole complet. En effet, en raison de la fréquente diminution de la réponse immunitaire des patients IRC, plusieurs injections sont souvent nécessaires pour obtenir un titre en anticorps anti-HBs supérieur à 10 UI/mL. Récemment, un nouveau vaccin contre l'hépatite B (Fendrix®) a obtenu l'AMM pour la vaccination de patients adultes (à partir de 15 ans) souffrant IRC en pré-hémodialyse ou en hémodialyse, selon un schéma de 4 doses contre 8 doses avec Engerix B20® dans cette population.

Une vaccination contre le pneumocoque chez les patients dialysés susceptibles d'être transplantés est nécessaire. Enfin, une vaccination contre la grippe et contre le virus varicelle-zona est également utile en raison de la population concernée.

Conseils aux patients

Il doit être conseillé aux patients d'adhérer à une association spécialisée, de suivre des programmes d'éducation thérapeutique, de s'informer sur sa maladie et ses traitements. Toute nouvelle administration médicamenteuse, y compris les médicaments d'automédication, doit tenir compte de l'IRC. L'arrêt du tabac doit être encouragé et des entretiens pharmaceutiques dédiés proposés.

Adaptation posologique des médicaments au cours de l'insuffisance rénale

La pharmacocinétique de nombreux médicaments peut être modifiée par l'insuffisance rénale ou un traitement par dialyse. Aussi, pour prévenir des accidents iatrogéniques résultant d'une accumulation du médicament ou d'une perte d'effet thérapeutique consécutive à une élimination par dialyse, il est nécessaire de s'informer pour chaque médicament des modifications pharmacocinétiques induites par la réduction de la fonction rénale ou le traitement.

De manière générale, l'insuffisance rénale peut influencer le devenir d'un médicament dans l'organisme à un ou plusieurs niveaux :

- *l'absorption* : elle est habituellement peu perturbée. Cependant, l'accumulation de toxines urémiques comme l'urée peut modifier le pH gastrique et influencer l'absorption des médicaments administrés par voie orale en modifiant leur état d'ionisation. L'hypochlorhydrie fréquente dans l'IRC ralentit la résorption des médicaments à pK_a acide. L'inflammation résultant du syndrome urémique peut aussi provoquer une augmentation de la perméabilité au niveau de la barrière intestinale et favoriser une augmentation de l'absorption. La prise chronique chez les patients IRC de médicaments comme les sels de calcium et les pansements digestifs peuvent aussi modifier la biodisponibilité d'autres médicaments en formant des complexes insolubles;
- *la distribution* : elle peut être augmentée au niveau plasmatique pour des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques et pour lesquels la fraction libre s'accroît à cause de l'hypoalbuminémie du syndrome néphrotique et d'un effet compétitif avec les toxines urémiques pour leur fixation aux protéines. Il peut en résulter un effet pharmacologique accru, voire toxique pour des médicaments comme les hypoglycémisants de synthèse, les sulfamides, les cyclines, les anticoagulants de type coumarine, les salicylés, le furosémide, les barbituriques et certains hypocholestérolémiants. *L'existence d'œdème* peut aussi expliquer une augmentation du volume de distribution d'un médicament dans l'organisme
- l'existence d'une *plus grande sensibilité des récepteurs* chez les patients urémiques, hypothèse la plus couramment admise pour expliquer l'augmentation des effets sédatifs et hypnogènes de nombreux médicaments en l'absence d'accumulation;
- *le métabolisme* : les mécanismes de biotransformation peuvent aussi être influencés à plusieurs niveaux (intestin, foie, rein) par une IR. La réduction de l'activité des enzymes intestinales et hépatiques entraîne une diminution de l'effet de premier passage. Le captage des médicaments par les cellules du foie et leur métabolisation hépatique est le plus souvent ralenti et conduit à une accumulation. La perte du métabolisme rénal peut aussi entraîner une augmentation de la demi-vie de certains médicaments. Ceci concerne notamment l'insuline qui, n'étant plus en partie inactivée par un mécanisme rénal, voit sa demi-vie augmenter. Il est alors nécessaire de diminuer les doses d'insuline en fonction de la progression de l'IR;
- *l'élimination* : de nombreux médicaments et leurs métabolites ont une excrétion exclusivement ou préférentiellement rénale (filtration glomérulaire et/ou sécrétion et réabsorption tubulaire) et un défaut d'élimination entraîne une augmentation de leur demi-vie d'élimination. Il peut en résulter une accumulation et des effets toxiques, le risque étant particulièrement élevé pour les personnes âgées chez qui la fonction rénale est déjà physiologiquement réduite. Toutes les classes thérapeutiques sont concernées par l'élimination urinaire des médicaments (tableau 55.11) qui sont souvent métabolisés par l'organisme en composés plus hydrosolubles éliminés par les reins.

Pour prévenir ces effets iatrogènes, il est nécessaire d'adapter la posologie en fonction du degré de réduction du débit de la filtration glomérulaire. Trois méthodes sont possibles (fig. 55.8) : soit par réduction des doses de médicament, soit par augmentation de l'intervalle entre les prises, soit par combinaison des deux méthodes (diminution des doses et prolongation de l'intervalle entre les prises).

Quelle que soit la méthode retenue, la dose initiale n'est habituellement pas modifiée et reste identique à celle du sujet ayant une fonction rénale normale dans le but d'atteindre rapidement une concentration thérapeutique efficace. Les doses suivantes ou doses d'entretien doivent en revanche être réduites ou espacées.

Le tableau 55.12 indique, pour quelques médicaments principaux (liste non limitative), l'importance en pourcentage de la réduction de posologie en fonction de la clairance de la créatinine.

Le tableau 55.13 donne quelques exemples de médicaments pour lesquels l'insuffisance rénale a une influence différente.

Méthode de la dose

La réduction de la dose est préconisée lorsque :

- l'index thérapeutique est étroit ; dans ce cas, l'administration d'une dose normale fait courir le risque d'atteindre une concentration potentiellement toxique (ex. de la digoxine) ;

Tableau 55.11 Médicaments et élimination urinaire.

Classe thérapeutique	Taux de médicaments (%) pour lesquels l'excrétion urinaire est majoritaire
Anticancéreux	55
Antibactériens	87
Antifongiques et antiparasitaires	48
Antiviraux	65
Neurologie	57

- une concentration plasmatique minimale ou constante est recherchée pour conserver une efficacité tout au long du traitement. L'intervalle posologique doit alors être respecté pour maintenir cette concentration ;
- le médicament est éliminé relativement vite de l'organisme (demi-vie qui reste courte malgré l'insuffisance rénale). L'allongement de l'intervalle entre les prises ferait alors courir le risque d'apparition de périodes pendant lesquelles les concentrations seraient inférieures aux concentrations thérapeutiques (ex. des pénicillines).

Méthode de l'intervalle

L'allongement de l'intervalle est préconisé lorsque :

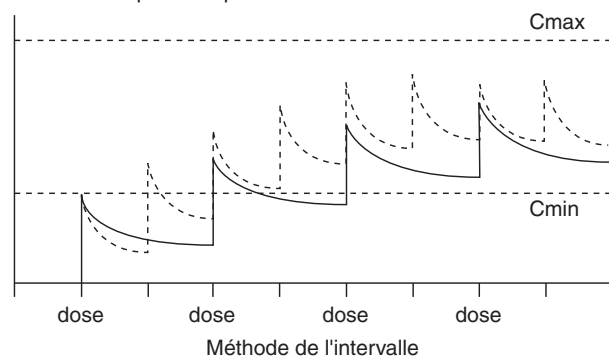
- l'index thérapeutique est large et le risque d'un surdosage ou d'un sous-dosage n'est pas à prendre en compte ;
- une diminution de la dose peut empêcher d'atteindre un pic de concentration plasmatique (C_{max}) qui est nécessaire à l'activité du médicament. Il peut également être utile de prolonger l'intervalle entre les prises pour permettre à l'organisme d'avoir un temps suffisant pour éliminer le médicament et ses métabolites actifs qui pourraient s'accumuler en cas d'augmentation de sa demi-vie et entraîner des effets toxiques (ex. des aminosides).

Méthode mixte (dose et intervalle)

Il est souvent nécessaire de combiner les deux méthodes pour à la fois garantir une concentration thérapeutique efficace et prévenir les risques d'une toxicité ou d'une inefficacité et proposer un rythme d'administration applicable en pratique. Par exemple, si l'administration d'un médicament à dose normale ne doit se faire que toutes les 15 heures, il sera plus aisé de réduire la dose et de proposer un intervalle de 12 heures entre chaque prise.

L'ajustement de la posologie d'un médicament est complexe car elle ne prend pas uniquement en compte la diminution des capacités rénales d'élimination. Les paramètres pharmacocinétiques propres à chaque molécule interviennent également dans l'évaluation de cet ajustement par leur influence au niveau des phases d'absorption, de métabolisme et d'élimination.

Concentrations plasmatiques



Concentrations plasmatiques

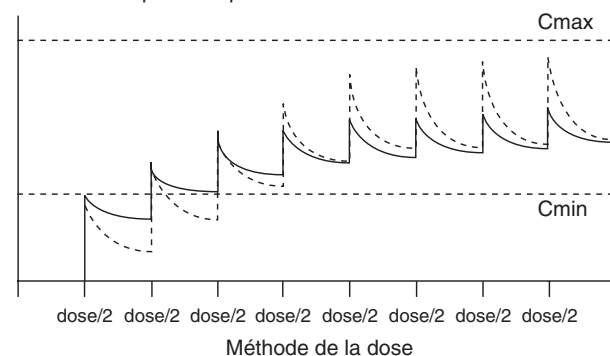


Fig. 55.8 Adaptation posologique suivant la méthode de l'intervalle ou de la dose chez le sujet normal (trait plein) et chez le sujet insuffisant rénal (trait pointillé).

Tableau 55.12 Principaux médicaments exigeant une adaptation posologique chez le patient urémique et/ou dialysé.

DCI (spécialités)	Pourcentages de la posologie normale	
Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	10–30	< 10 ou dialysé
Antibactériens		
Amoxicilline	75	50
Ampicilline	75	50
Céphalosporines	50	20–30
Ofloxacin (Ofloce [®])	50	25
Ciprofloxacine (Ciflo [®])	50	50
Norfloxacine (Noroxine [®])	100	50
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	50	25
Clarithromycine (Zéclar [®] , Naxy [®])	50	50
Érythromycine	100	50
Éthambutol	100	60
Gentamicine	20–30	20
Isoniazide	100	66
Rifampicine	50	50
Antiviraux		
Aciclovir (Zovirax [®])	50	25
Valaciclovir (Zélitre [®])	66	33
Foscarnet (Foscavir [®])	50	25
Ganciclovir (Cymevan [®])	20	10
Lamivudine (Épivir [®])	33	15
Zidovudine (Retrovir [®])	50	50
Cardiotoniques et antiarythmiques		
Digoxine (Digoxine [®])	33	20
Flécaïnamide (Flécaïne [®])	50	25
Antihypertenseurs		
Aténolol (Ténormine [®])	50	25
Bétaxolol (Kerlone [®])	100	50
Bisoprolol (Soprol [®])	75	50
Labétalol (Trandate [®])	100	50
Nadolol (Corgard [®])	50	25
Rilménidine (Hyperium [®])	50	25
IEC sauf fosinopril	50	25

D'après P. Jungers, N.K. Man et C. Legendre. L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement. Paris : Flammarion, collection Médecine-Sciences; 1998.

Absorption

La concentration plasmatique d'un médicament peu absorbé par l'organisme et donc retrouvé en faible concentration dans la circulation sanguine n'est pas beaucoup affectée par la diminution de la filtration rénale.

Métabolisme

Un médicament métabolisé presque uniquement par le foie et dont les éventuels métabolites actifs ne seraient pas éliminés par les reins ne devrait pas être très perturbé par une insuffisance rénale. Dans ce cas, un ajustement de posolo-

gie n'est logiquement pas nécessaire. Cependant, l'insuffisance rénale peut retentir sur le métabolisme hépatique et en perturber le fonctionnement. L'accumulation de toxines urémiques pourrait expliquer une modification des réactions enzymatiques au niveau hépatique. Cela induirait le plus souvent un ralentissement du métabolisme et donc une accumulation du médicament.

Élimination

En règle générale, il est nécessaire d'adapter la posologie lorsqu'un médicament ou ses métabolites actifs sont

Tableau 55.13 Ajustement posologique et insuffisance rénale.

Médicaments ne nécessitant pas d'ajustement de posologie en cas d'insuffisance rénale		
Médicament ou classe thérapeutique	Commentaires	
Inhibiteurs des canaux calciques	Aucun médicament de cette classe ne nécessite un ajustement de posologie	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (fosinopril)	Débuter à faibles doses, puis ajuster selon la réponse clinique Les autres IEC sont à utiliser avec précautions en cas d'insuffisance rénale	
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)	Aucun médicament de cette classe ne nécessite un ajustement de posologie	
Bêtabloquants (carvédilol, labétalol, métoprolol, pindolol, propranolol)	Les autres bêtabloquants sont à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale	
Morphiniques (fentanyl)	Morphinique le plus sécuritaire en cas d'insuffisance rénale (pas d'accumulation)	
Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, pantoprazole, lansoprazole)	Aucun médicament de cette classe ne nécessite un ajustement de posologie	
Médicaments à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale		
Médicament ou classe thérapeutique	Répercussions en cas d'administration de doses trop élevées	Commentaires
Antiviraux (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir)	Neurotoxicité (tremblements, confusion, convulsions, encéphalopathie)	
Antibiotiques (pénicillines et céphalosporines)	Neurotoxicité (psychose, léthargie, convulsions, encéphalopathie)	
Antibiotiques (érythromycine)	Ototoxicité possible en cas d'insuffisance rénale terminale	Préférer l'azithromycine qui ne nécessite pas d'ajustement de posologie
Antibiotiques (tétracycline)	Risque d'acidose et d'↑ de l'azote uréique	Contre-indiqué lorsque Clcr < 10 mL/min
Médicaments pour le traitement de la goutte (allopurinol)	Hypersensibilité, néphrite interstitielle	L'oxypurinol, métabolite de l'allopurinol, a un effet toxique en cas d'accumulation
Médicaments pour le traitement de la goutte (colchicine) (traitement à court terme)	Risque de myélotoxicité lorsqu'elle est utilisée à long terme	Utiliser seulement à court terme lors de crises
Antidiabétiques (gliclazide)	Risque d'hypoglycémie ↑	Ajuster la dose selon la réponse clinique
Antidiabétiques (metformine)	Facteur de risque pour l'acidose lactique (rare, mais mortalité de 30 à 50 %)	Contre-indiqué lorsque Clcr < 30 mL/min
Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (ranitidine, famotidine)	Effets sur le SNC : confusion, agitation, sédation	
Médicaments à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale		
Médicament ou classe thérapeutique	Répercussions en cas d'administration de doses trop élevées	Commentaires
Morphiniques (codéine, morphine, hydromorphone)	L'accumulation des métabolites respectifs ↑ les effets indésirables : – SNC : hallucinations, myoclonies, agitation, confusion – tractus gastro-intestinal : nausées, vomissements	Débuter à faibles doses, puis alterner entre 2 morphiniques (ex. toutes les semaines) afin de favoriser l'élimination des métabolites
IEC	Risque de ↓ marquée de la pression artérielle, hyperkaliémie	Exception pour le fosinopril qui ne nécessite pas d'ajustement de la posologie
Bêtabloquants (acébutolol, aténolol, bisoprolol, nadolol, sotalol)	Risque de ↓ marquée de la pression artérielle, bradycardie, trouble de la conduction, hyperkaliémie	
Fibrates (bézafibrate, clofibrate)	Entraîne une ↓ de la fonction rénale (réversible) L'accumulation ↑ le risque de myélotoxicité	Débuter à faibles doses, surveiller les taux de créatinine et de créatinine-kinase
Digoxine	↓ du volume de distribution en cas d'insuffisance rénale terminale et ↑ du risque de toxicité	Administer des doses plus faibles, mesurer la digoxinémie

Médicaments à éviter en cas d'insuffisance rénale		
Médicament ou classe thérapeutique	Répercussions en cas d'administration de doses trop élevées	Commentaires
Biphosphate de sodium (Fleetphosphosoda®) indiqué dans le lavage colique en préparation aux explorations endoscopiques	Déséquilibre électrolytique grave Contre-indication absolue dans l'insuffisance rénale chronique	Remplacer dans l'indication de lavage colique par un produit contenant du polyéthylène glycol (Colopeg®, Kleanprep®, Moviprep®, Fortrans®) mais à utiliser avec prudence (risque d'œdème pulmonaire, surveillance hydroélectrolytique)
Colchicine (traitement à long terme)	Risque de myélotoxicité lorsqu'elle est prise à long terme	Utiliser seulement à court terme lors de crises
Nitrofurantoïne	Non efficace lorsque Clcr < 60 mL/min	

éliminés par les reins dans une proportion de 40 à 50 %. Lorsque c'est le cas, la concentration plasmatique du médicament à l'équilibre chez le sujet IR (C_{pe} IR) peut être estimée en prenant en compte sa concentration plasmatique à l'équilibre chez un sujet sain (C_{pe} SS) et l'augmentation de sa demi-vie plasmatique chez le patient IR.

$$C_{pe\ IR} = C_{pe\ SS} \times \frac{T_{1/2\ IR}}{T_{1/2\ SS}}$$

Intérêts du dosage des médicaments pour l'adaptation posologique

Il peut être utile de contrôler une adaptation posologique par un dosage plasmatique du médicament. Dans la pratique, ce dosage est parfois difficile sur le plan analytique et coûteux. Il est donc réservé à des médicaments pour lesquels :

- le dosage est spécifique;
- l'index thérapeutique est étroit;
- les taux thérapeutiques sont connus;
- l'effet thérapeutique est dû au médicament et non à un métabolite éliminé par d'autres voies que le rein;
- les concentrations plasmatiques reflètent les concentrations présentes dans le compartiment où se situent les récepteurs du médicament;
- il n'existe pas de paramètres cliniques ou biologiques qui permettent de quantifier l'effet thérapeutique (aminoacides, immunosuppresseurs, etc.).

Cas particulier des médicaments éliminés par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale)

Au cours d'un traitement par une méthode extrarénale, il peut être nécessaire, pour maintenir un taux plasmatique à l'intérieur de la zone thérapeutique (pour un antibiotique ou un antiépileptique par exemple), de devoir compenser les quantités de médicament éliminées dans le bain de dialyse.

Ces pertes de médicament sont fonction du poids moléculaire du médicament, de son hydrosolubilité, de l'importance de sa liaison aux protéines plasmatiques, de la perméabilité de la membrane de dialyse (hémodialyse) ou du péritoine (dialyse péritonéale) et de son volume de distribution dans l'organisme. Si un médicament est significativement éliminé par une séance de dialyse, il est préconisé de l'administrer après la fin de la séance. Cependant, il existe peu d'informations sur la dialyse des médicaments.

Sources d'information pour l'adaptation posologique

L'adaptation posologique chez le patient IRC est complexe car elle nécessite la prise en compte des particularités de chaque patient (pathologie, traitement ou non par dialyse, interactions potentielles avec d'autres médicaments, etc.). Pour cela, il est nécessaire de disposer d'informations fiables et actualisées. Le *Résumé des caractéristiques du produit* (RCP), qui représente la source habituelle d'information d'un médicament, se révèle souvent insuffisant. Il est possible de consulter des ouvrages spécialisés comme le *Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for adults and children* publié par l'*American College of Physicians* aux États-Unis mais les GPR – *Guide de prescription et rein* – publiés par l'équipe du service ICAR (Information conseil adaptation rénale) de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris sont plus accessibles sur le site internet www.sitegpr.com ouvert à tous les professionnels de santé. De plus, le service de conseil ICAR propose une aide à la prescription des médicaments chez le patient IR qui est rapide et basée sur l'expérience de professionnels et sur des informations récentes issues de la littérature internationale.

Suppléance par épuration extrarénale

Indications

Sur le plan biologique, la décision d'instaurer une épuration extrarénale intervient lorsque le débit de filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 10 mL/min/1,73 m², ce qui correspond à une valeur de la créatininémie de l'ordre de 600 à 1 100 µmol/L en fonction de l'âge et du poids du patient.

À ce stade, il est nécessaire de commencer rapidement la dialyse pour éviter une détérioration physiologique qui se manifeste sur le plan clinique par l'apparition de nausées, de vomissements, d'une dyspnée et d'une augmentation de l'asthénie. La mise en dialyse est urgente lorsque surviennent des signes comme une HTA difficile à contrôler, une hyperkaliémie persistante, une hyperhydratation avec des œdèmes pulmonaires à répétition. L'existence d'un épanchement péricardique ou des signes de polynévrite imposent une dialyse immédiate.

Espérance de vie des patients en insuffisance rénale chronique terminale

Maladie inéluctablement mortelle en quelques semaines avant 1960, le pronostic de l'IRCT s'est radicalement modifié depuis le développement du traitement par hémodialyse. Le pronostic de l'espérance de vie ne dépend plus du traitement de l'IR proprement dite mais aussi et surtout des comorbidités. Le pronostic de survie, tous âges confondus, du patient en IRCT traité par dialyse en France est actuellement de 50 % à 5 ans. Ce pronostic doit cependant être pondéré par l'âge car 30 % des patients ont plus de 75 ans.

Les affections cardiovasculaires, néoplasiques, ostéoarticulaires, infectieuses ou neurologiques sont beaucoup plus fréquentes chez ces patients. L'accumulation de facteurs de risque tels que l'HTA qui concerne 60 à 80 % des patients en IRCT, une hypertrophie ventriculaire gauche, des anomalies du métabolisme phosphocalcique ainsi que des modifications des métabolismes des lipoprotéines et des glucides (notamment une intolérance au glucose) est plus fréquemment rencontrée chez les patients IRC que dans la population générale.

Méthodes

Plus de 40 000 patients en IRCT (44 419 patients recensés en 2014) sont traités en France par ces techniques qui permettent d'éliminer les déchets azotés et de corriger, partiellement, les désordres hydroélectrolytiques, phosphocalciques et acido-basiques qui relèvent de l'insuffisance rénale.

Quelle que soit la méthode mise en œuvre, la composition du milieu intérieur du patient est ramenée périodiquement vers la normalité (hémodialyse itérative) ou maintenue dans son voisinage (dialyse péritonéale chronique ambulatoire) par une épuration du sang circulant. Cette épuration peut être réalisée de différentes manières :

- extracorporelle, au moyen d'un circuit sanguin et d'un filtre (hémodialyse, hémofiltration, hémodiafiltration) où s'effectuent les échanges. L'accès aux vaisseaux est le plus souvent réalisé au moyen d'une fistule artérioveineuse entre l'artère et la veine radiale de l'avant-bras. Le débit sanguin dans le circuit extracorporel est réglé entre 250 et 400 mL/min ;
- intracorporelle, au niveau de la cavité péritonéale, en utilisant le péritoine comme membrane d'échange entre le liquide de dialyse introduit par un cathéter à demeure et le sang circulant dans le réseau des capillaires qui irriguent le péritoine.

L'hémodialyse itérative s'est développée à partir de 1960, tandis que la dialyse péritonéale chronique ambulatoire (DPCA) a pris de l'importance après 1975 mais ne représente toujours qu'un faible taux (environ 8 %) des patients en IRCT en France. La DPCA est plus pratiquée dans des pays comme la Nouvelle-Zélande (48,4 %), le Royaume-Uni (28 %) ou l'Australie (24,6 %).

En pratique, en France, les techniques d'épuration extrarénale sont majoritairement réalisées dans des centres d'hémodialyse (60,8 %) ou dans des centres d'autodialyse (30 %). Le traitement à domicile concerne principalement la dialyse péritonéale (7,3 %) et très peu l'hémodialyse (1,9 %).

Hémodialyse intermittente

Les échanges en hémodialyse obéissent au principe de diffusion (migration d'éléments afin de rendre homogène les concentrations des deux milieux). Le sang circule en sens inverse du dialysat de part et d'autre d'une membrane semi-perméable. En fonction des gradients de concentration des différentes molécules présentes dans le sang ou le dialysat, les molécules (et non l'eau plasmatique) diffusent à travers la membrane pour équilibrer le gradient de concentration. La taille des pores des membranes est de 1 à 2 nm. Seules diffusent les molécules de petits poids moléculaire (PM) et dont le gradient de concentration est élevé. L'élimination des molécules est dépendante des débits du sang et du dialysat. Des débits importants maintiennent un gradient de concentration élevé le long de la membrane, entraînant une élimination constante. Les grosses molécules (albumine, fibrine, etc.) qui ne peuvent pas diffuser à travers la membrane de dialyse peuvent être adsorbées sur les membranes synthétiques par des liaisons hydrophobes. L'HD permet également un transfert d'eau du plasma vers le dialysat. Ce transfert hydrique repose sur un gradient de pression hydrostatique. La figure 55.1 décrit un schéma de principe de la technique d'hémodialyse.

L'hémodialyse est encore aujourd'hui la technique de référence dans l'EER chez les patients IRC. Elle est habituellement pratiquée 3 fois/semaine au cours de séances de 4 à 6 heures, soit 12 à 18 heures de traitement hebdomadaire. L'hémodialyse est la méthode la plus répandue (plus de 80 % des patients en IRCT), son efficacité est la mieux codifiée et son recul d'utilisation est le plus important.

La durée minimale de dialyse pour une personne de poids corporel moyen est estimée à 12 h/semaine (soit 3 fois 4 heures). Bien que l'urée et les autres molécules de faible poids moléculaire soient rapidement éliminées par diffusion, l'épuration efficace des « moyennes molécules » présentes dans des compartiments profonds de l'organisme nécessite une durée de traitement prolongée.

L'efficacité de la dialyse peut être évaluée par la mesure d'un rapport $K.t/V_{urée}$, où K représente la clairance de l'urée du dialyseur, « t » la durée de la séance de dialyse et « $V_{urée}$ » le volume de distribution de l'urée qui correspond à 60 % du poids de l'organisme. Ce rapport sans dimension est encore égal au rapport des concentrations d'urée plasmatique au début et à la fin d'une séance d'hémodialyse. On estime qu'il doit être au moins égal à 1,2 pour que la dialyse soit efficace. Une séance suffisante de dialyse permet d'éliminer 65 à 70 % de l'urée à chaque séance.

Hémofiltration

Développée dans les années 1970 pour favoriser l'élimination des « moyennes molécules » par un processus comparable à celui de la filtration glomérulaire, l'HF repose sur l'élimination par ultrafiltration du sang d'un grand volume d'eau et de substances dissoutes à travers une membrane de haute perméabilité hydraulique, sous l'influence d'une forte pression hydrostatique : principe de la convection (déplacement de matière utilisant un transfert énergétique). La pression hydrostatique étant générée par une pompe, cela permet de filtrer à travers une membrane semi-perméable un ultrafiltrat (UF) plasmatique qui est éliminé (cf. fig. 55.3). Cet UF contient de l'eau plasmatique, les électrolytes et les

substances plasmatiques dont le PM est inférieur aux pores. Dans les membranes classiques, la taille des pores ne permet pas la filtration de PM supérieur à 30 kDa. Pour compenser les pertes hydriques et électrolytiques, une solution de substitution est injectée au patient par l'injection d'un volume identique (diminué de la perte souhaitée). Ce liquide est stérile et apyrogène de composition proche de celle des liquides extracellulaires. Les caractéristiques de ces liquides de compensation (solutions pour hémofiltration) font l'objet d'une monographie de la 9^e édition 2017 de la Pharmacopée européenne. Cette substitution peut être réalisée en amont du filtre (HF en prédilution), en aval (HF en post-dilution) ou de façon mixte (HF en pré et post-dilution). La figure 55.3 représente une technique d'HF post-dilutionnelle qui est la plus utilisée en raison d'un meilleur rendement. En effet, en mode prédilution, une fraction importante du liquide injecté en amont est rapidement éliminée au niveau du dialyseur.

L'originalité de l'HF réside dans sa capacité à éliminer des molécules de poids moléculaire élevé par un échange purement convectif et par la quantification très précise de cet échange. Pour le traitement des patients IRC, l'HF est aujourd'hui remplacée par une technique plus performante : l'hémodiafiltration (HDF).

Hémodiafiltration

Depuis le début des années 1980, l'amélioration de l'efficacité de l'épuration des molécules de poids moléculaire élevé constitue un objectif majeur pour prévenir les conséquences d'une épuration extrarénale à long terme (amylose, athérosclérose, dénutrition) qui aboutit à un vieillissement accéléré. Parallèlement au développement de nouvelles membranes à haute perméabilité, il est apparu intéressant d'associer simultanément les avantages des techniques diffusives (HD) et convectives (HF) dans des modules séparés ou dans un même module. La combinaison des deux techniques est dénommée hémodiafiltration.

Un hémodiafiltre comporte ainsi une membrane de surface importante (2 m²) dite de hautes perméabilités (polysulfone, polyacrylonitrile, polyamide), utilisée à la fois comme un hémofiltre avec une élimination par ultrafiltration d'un

volume de 15 à 18 L/h, et comme un hémodialyseur en faisant circuler à contre-courant du sang, de l'autre côté de la membrane où est recueilli l'hémofiltrat, un liquide de dialyse qui assure une épuration par diffusion.

L'HDF offre ainsi l'intérêt d'éliminer à la fois les petites molécules (urée, électrolytes) et celles de poids moléculaire plus élevé (toxines urémiques). Les principaux obstacles au développement de cette technique efficace sont principalement d'ordre pratique (manipulation de grands volumes de liquides) et économique (coût plus élevé des hémodiafiltres, des liquides de substitution et des générateurs).

Hémodiafiltration « en ligne »

Les obstacles pratiques et économiques au développement de l'HDF peuvent être en partie levée par la production « en ligne » du liquide de substitution à partir d'une double ultrafiltration tangentielle du dialysat (cf. fig. 55.4). Par sécurité, certains constructeurs ajoutent un ultrafiltre supplémentaire à usage unique sur la ligne d'injection du liquide de substitution.

Cette technique « en ligne » transforme cependant chaque générateur de dialyse en une unité autonome de production d'importants volumes de solution injectable (5 L/h environ en mode post-dilution ou 15 L/h en mode prédilution) à partir d'une eau provenant du réseau d'eau potable et de dispositifs médicaux (solutions concentrées pour hémodialyse et bicarbonate de sodium en poudre). Cette solution de substitution produite et stérilisée « à froid » par ultrafiltration n'a pas de définition réglementaire car étant immédiatement injectée, un contrôle *a priori* de ses qualités (pureté chimique, stérilité, apyrogénicité) ne peut être réalisé. La sécurité de l'HDF « en ligne » repose donc notamment sur une extrême efficacité et fiabilité de la technique de production et de distribution d'eau pour hémodialyse. Cette sécurité ne peut être garantie dans le temps que par un *système d'assurance qualité* comportant une analyse de risques qui définit et organise l'ensemble des modalités de surveillance et de contrôle de la chaîne de traitement d'eau (tableau 55.14). La circulaire DHOS/E4/AFSSAPS/DGS/2007/52 du 30 janvier 2007 définit les règles

Tableau 55.14 Nature et fréquences minimales des contrôles préconisés par la Circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000/337 du 20 juin 2000.

Méthode de dialyse	Nature du liquide	Paramètres	Nombre de séances de traitement par an par unité d'hémodialyse			
			< 200	200 à 1 000	1 000 à 10 000	> 10 000
HD	Eau HD	Conductivité Calcium Nitrates Substances oxydables Aluminium Bactériologie Endotoxines	1 fois/an	2 fois/an	4 fois/an	12 fois/an
		Tous les paramètres de la Pharmacopée européenne (6 ^e édition 2008)			1 fois/an	4 fois/an
		Paramètres complémentaires selon : – la ressource – les fluctuations saisonnières	À déterminer après une analyse de risque			

En cas de culture positive supérieure à la valeur limite admissible, l'identification des germes est indispensable.

à respecter pour la mise en œuvre de l'HDF « en ligne », notamment pour la qualité de l'eau. Cette technique fait l'objet d'études internationales pour évaluer si ses avantages théoriques se confirment en clinique. Une étude publiée en 2006 (étude DOPPS) et portant sur 2165 patients suivis pendant 3 ans dans 5 pays européens suggère que l'HFD « en ligne » améliore l'espérance de vie des patients en réduisant le risque de mortalité de manière importante (35 %). L'un des objectifs est de disposer d'une nouvelle technique de dialyse pour améliorer la qualité de vie et réduire le taux annuel de mortalité qui reste élevé (10–22 %) chez les patients en IRCT traités par 3 séances hebdomadaires d'hémodialyse.

Hémobiofiltration ou « biofiltration sans acétate »

Cette technique a pour avantage d'éliminer complètement l'utilisation d'un tampon acétate au profit du bicarbonate. Le dialysat ne comporte aucun tampon et la perte des bicarbonates sanguins dans le dialysat au niveau du dialyseur est compensée immédiatement par l'injection d'une solution de bicarbonate en post-dilution dans le retour du sang veineux au patient. Cette approche, encore appelée biofiltration, améliore la tolérance clinique. Elle permet d'augmenter la part convective des échanges et de neutraliser avec précision l'acidose métabolique de chaque patient.

Méthodes intermittentes quotidiennes : hémodialyse quotidienne, hémodialyse quotidienne à bas débit

Une modification de stratégie consiste à répartir la même durée de traitement hebdomadaire (12 heures en 3 séances de 4 heures) sur un plus grand nombre de séances (12 heures en 6 séances de 2 heures). Cette modification apporte une amélioration clinique qui s'explique par la réduction des déséquilibres répétitifs. L'augmentation de la fréquence conjuguée à la réduction de la durée des séances améliore la

tolérance du traitement (prévention de l'instabilité tensionnelle, des crampes, etc.), les états cardiovasculaire et nutritionnel comme la réduction des troubles du métabolisme phosphocalcique. Les contraintes diététiques, notamment en ce qui concerne la restriction hydrique, sont fortement allégées.

Les améliorations apportées par l'hémodialyse quotidienne devraient favoriser un nouveau développement du traitement à domicile.

Dans ce but, de nouveaux appareils (Physidia, Nxstage) ne nécessitant pas de traitement d'eau ont été conçus. Ils utilisent un dialysat prêt à l'emploi, stérile avec un bas débit (≤ 200 mL/min).

Méthodes continues : dialyse péritonéale continue ambulatoire, dialyse péritonéale automatisée

Contrairement aux méthodes précédentes, la dialyse péritonéale (DP) ne nécessite pas de circulation extracorporelle du sang (cf. fig. 55.7). L'épuration est assurée par des phénomènes :

- de diffusion passive de solutés selon un gradient de concentration ;
- de convection active (ultrafiltration) de solvant (eau) et de solutés selon un gradient de pression (grâce à un gradient osmotique dû à la présence de concentrations variables de glucose dans le dialysat) ;
- entre le sang circulant dans les capillaires péritonéaux et une ascite créée artificiellement par l'introduction dans la cavité péritonéale de 2 L (la quantité de liquide dépend de la prescription) d'un liquide de dialyse stérile et apyrogène (tableau 55.15).

La surface d'échange du péritoine qui participe effectivement aux échanges est de 1 m² environ.

L'effet tampon est assuré habituellement par du lactate (concentration de 35 à 40 mmol/L) qui est métabolisé en bicarbonate mais un mélange de bicarbonate (25 mmol/L) et de lactate (15 mmol/L) en poche bicompartimentale

Tableau 55.15 Principales caractéristiques de quelques solutions pour dialyse péritonéale.

Solutions pour DP	Agent osmotique	Osmolalité (mmol/kg)	pH	Tampon	Produits de dégradation du glucose	Nombre de poches
Solution standard						
Dineal®	Dextrose (15–42,5 g/L)	358–511	5,2–5,5	Lactate	+++	1
Nouvelles solutions						
Extraneal®	7,5 % icodextrine	284	5,8	Lactate	+	1
Nutrineal®	1 % acides aminés	365	6,7	Lactate	+	1
Physioneal®	Glucose (15–42,5 g/L)	358–511	7,4	Bicarbonate	+	2
Balance®	Glucose (15–42,5 g/L)	358–511	7,4	Lactate	+	2
Gambrosol Trio®	Glucose (15–42,5 g/L)	358–511	7,0	Lactate	+	3

Solutions commercialisées pour la dialyse péritonéale.

D'après *Basic Clinical Dialysis*. McGraw-Hill; 2005. p. 190.

améliore la biocompatibilité avec un pH de 7,4. Le gradient de pression osmotique est dû à la présence de concentrations variables dans le dialysat de cristalloïdes (glucose, acides aminés) ou de colloïdes comme l'icodextrine (polymère du glucose). Le glucose représente l'agent osmotique le plus utilisé (concentrations de 15, 25 et 42,5 g/L) mais une hyperosmolarité et un pH de 5,2 constituent des facteurs d'agression de la membrane péritonéale qui concourent à sa fibrose. De plus, au cours de la fabrication, le processus de stérilisation peut conduire à la formation de produits de dégradation du glucose qui peuvent affecter à long terme la perméabilité de la membrane péritonéale.

Les solutions à base d'icodextrine, iso-osmotiques au plasma (282 mOsm/L), utilisées pendant les échanges prolongés de 8 à 12 heures (échanges nocturnes en DPCA ou diurnes en DPA), permettent de diminuer la fréquence d'utilisation de solutions glucosées hypertoniques tout en maintenant une perte osmotique suffisante par ultrafiltration.

L'utilisation d'acides aminés (une seule poche/j) permet de combiner les effets bénéfiques d'un pH plus physiologique de 6,7 avec des pouvoirs osmotiques et nutritionnels.

Les risques liés à l'emploi de cette technique sont principalement de nature infectieuse (infection péritonéale, infection du cathéter). La complication la plus fréquente qui peut conduire jusqu'à l'arrêt de la technique est l'infection péritonéale. Un diagnostic de péritonite est porté lorsque l'examen cytologique du dialysat montre la présence de leucocytes (> 100 éléments/mm³) dont plus de 50 % de polynucléaires neutrophiles. La péritonite est le plus souvent imputable à une erreur de manipulation (contamination manuportée). Si la fréquence moyenne est actuellement de 1 péritonite tous les 20 à 30 mois/patient, il est possible d'espérer une amélioration pour atteindre un taux comparable à celui enregistré au Japon (1 péritonite tous les 80 mois/patient).

Une perte de perméabilité de la membrane peut survenir après plusieurs années de traitement et imposer un transfert en hémodialyse.

L'efficacité de la DP étant inférieure à celle de l'HD, la durée du traitement doit être beaucoup plus longue. La dialyse péritonéale est une technique continue.

Dans le cas de la DPCA, le changement de la solution de dialyse conditionnée en poches plastiques souples est réalisé 4 fois/j. Habituellement, un des échanges quotidiens est réalisé avec un liquide de dialyse hypertonique (40 g/L de glucose), les trois premiers échanges utilisent un liquide isotonique (15 g/L de glucose) et le dernier échange (stase longue de nuit) est un soluté d'icodextrine qui a l'avantage d'être peu ou pas réabsorbé. Le liquide préalablement réchauffé à 37 °C est introduit en 10 à 20 minutes dans la cavité péritonéale au moyen d'un cathéter à demeure. La période d'échange dure de 4 à 6 heures le jour et 10 à 12 heures la nuit. La durée du drainage est de 20 à 30 minutes.

Afin d'améliorer la qualité de vie des patients et faciliter leur activité professionnelle, le changement diurne des poches peut être remplacé par une augmentation des échanges nocturnes grâce à un « cycleur automatique » qui permet la mise en œuvre d'une « dialyse péritonéale automatisée ».

La DP entraîne un risque de dénutrition en raison de la perte de plusieurs grammes de protéines par jour (une dizaine environ). Ce risque est particulièrement élevé chez

les personnes âgées, chez qui l'apport de glucose en permanence ne favorise pas l'appétit.

Par rapport à l'HD, la DP a pour avantage de réaliser un traitement permanent qui évite les variations brutales de composition du milieu intérieur. Elle permet aussi de conserver une faible fonction rénale dite résiduelle avec une diurèse.

Du point de vue de la survie des patients, la DP semble identique à l'hémodialyse au cours des 2 premières années de traitement. Elle constitue souvent une méthode de choix pour les enfants et les personnes âgées.

Cependant, la DP et l'HD sont des méthodes complémentaires et non concurrentielles. Comme l'HD, la DP doit aussi être considérée comme un traitement de 1^{re} intention qui peut être temporaire pour certains patients (attente de transplantation rénale ou de transfert en hémodialyse) ou définitif pour d'autres.

Composition du dialysat

Les solutions pour hémodialyse sont des solutions composées d'électrolytes (sodium, calcium, magnésium, potassium, bicarbonate, chlore) à des concentrations voisines de celle du plasma. Le glucose peut également entrer dans la composition.

En raison de grands volumes utilisés, les solutions pour hémodialyse sont généralement préparées par dilution d'une solution concentrée avec de l'eau de qualité appropriée (cf. *infra* Qualité de l'eau pour hémodialyse).

Les caractéristiques des concentrés pour hémodialyse et de l'eau pour dilution de ces concentrés sont définies par les monographies de la Pharmacopée européenne 9^e édition 2017 et l'eau pour dilution de ces concentrés par les monographies de la Pharmacopée européenne 7^e édition 2011.

Il existe trois types de solutions concentrées pour hémodialyse : solutions concentrées avec acétates ou lactates, solutions concentrées acides, solutions concentrées sans tampon.

La solution finale d'hémodialyse (le dialysat) comporte les caractéristiques suivantes.

Concentration en sodium Elle peut varier de 130 à 145 mmol/L suivant la stratégie du traitement mais elle est voisine le plus souvent de la teneur plasmatique (140 mmol/L). Une diminution en dessous de 140 mmol/L peut entraîner une perte par diffusion qui s'ajouterait à celle qui existe déjà par convection (ultrafiltration).

Concentration en calcium Pour maintenir un bilan calcique positif, elle est généralement de 1,63 à 1,75 mmol/L mais peut varier de 0 (patients en hypercalcémie) à 2 mmol/L.

Concentration en magnésium Elle est généralement de 0,75 mmol/L.

Concentration en potassium Elle est généralement basse (2 mmol/L) pour favoriser son élimination, mais il peut être nécessaire soit de la diminuer (patient en hyperkaliémie), soit de l'enrichir jusqu'à 3 voire 4 mmol/L pour éviter l'apparition en fin de séance de troubles du rythme cardiaque consécutifs à une baisse trop importante de la kaliémie.

Concentration en bicarbonate Habituellement de 35 mmol/L, elle est supérieure à la valeur normale de la réserve alcaline du sang (24 mmol/L). Cet excès est destiné à corriger l'acidose métabolique des patients urémiques; en fin de séance, la concentration de bicarbonates plasmatiques s'élève entre 26 et 28 mmol/L pour redescendre vers 20 à 22 mmol/L à la veille de la séance suivante.

Concentration en acétate Initialement, le bicarbonate a été substitué par de l'acétate (40 mmol/L) pour éviter la formation de bicarbonate de calcium insoluble. Au cours du traitement, l'acétate diffusait dans le sang du patient et était métabolisé en bicarbonate au niveau hépatique. Aujourd'hui, l'acétate est presque totalement remplacé par du bicarbonate mieux toléré. Pour des raisons de stabilité chimique, une faible concentration en acétate (3 mmol/L) est maintenue.

Pour améliorer la biocompatibilité du dialysat, certaines formules ne contiennent aucun ion acétate.

D'autres formules ne contiennent aucun tampon (biofiltration sans acétate), les bicarbonates étant injectés directement au patient pour compenser les pertes dues à la dialyse.

Concentration en glucose Pour améliorer la qualité du traitement, le dialysat contient très souvent du glucose à une concentration égale à celle du plasma. L'objectif est de limiter la perturbation de la glycémie des patients, notamment celle des diabétiques qui sont de plus en plus nombreux à être traités.

Qualité de l'eau pour hémodialyse

Les exigences minimales de qualité d'une eau pour hémodialyse sont indiquées dans une monographie de la Pharmacopée européenne 9^e édition (2017) et renforcées

par la publication d'un guide (circulaire DGS/DH/AFSSAPS n° 2000/337 du 20 juin 2000). Elles se justifient par :

- l'importance des échanges entre le sang (débit de 250 à 400 mL/min) et le dialysat (500 mL/min) qui circule dans le dialyseur à contre-courant;
- le risque d'accumulation chez un patient IRC des substances indésirables éventuellement présentes dans l'eau pour hémodialyse et qui passeraient dans le sang par rétrodiffusion et rétrofiltration;
- le caractère chronique du traitement (minimum de 12 heures hebdomadaires).

Le tableau 55.16 donne à titre indicatif les valeurs maximales admissibles de plusieurs indicateurs de la qualité de l'eau pour hémodialyse selon la Pharmacopée européenne 9^e édition 2017 et la norme internationale ISO 23 500 publiée en 2015. À l'exception des critères bactériologiques et endotoxiques, la Pharmacopée américaine (USP28 de 2005) reprend les mêmes indicateurs de qualité et les mêmes valeurs maximales admissibles que celles préconisées par la norme internationale ISO 23500 de 2015.

À partir d'une eau potable, les étapes successives nécessaires pour obtenir une eau pour hémodialyse dont la qualité physico-chimique doit notamment être supérieure à celle d'une eau pour préparation injectable (eau PPI) sont schématiquement les suivantes :

- adoucissement par une résine échangeuse de cations (échange d'ions calcium contre des ions sodium. Une eau adoucie est donc d'autant plus riche en sodium que l'eau du réseau est « dure »);
- filtration sur charbon actif pour éliminer notamment les produits chlorés et protéger les membranes d'osmose;
- déminéralisation par un procédé de double osmose inverse.

Tableau 55.16 Qualité de l'eau pour hémodialyse.

Paramètres	Pharmacopée européenne (9 ^e édition 2017)	Norme internationale ISO 23500 (2015)
Contaminants dont la toxicité est reconnue pour l'hémodialyse		
Aluminium (mg/L)	0,01	0,01
Chloramines (mg/L)		0,1
Chlore libre (mg/L)	0,1	0,5
Cuivre ¹ (mg/L)		0,1
Fluorures (mg/L)	0,2	0,2
Plomb ¹ (mg/L)	0,1	0,005
Nitrates (mg/L)	2	2
Sulfates (mg/L)	50	100
Zinc (mg/L)	0,1	0,1
Électrolytes normalement présents dans les solutions pour hémodialyse		
Calcium (mg/L)	2	2
Chlorures (mg/L)	50	
Magnésium (mg/L)	2	4
Potassium (mg/L)	2	8
Sodium (mg/L)	50	70

Autres contaminants		
Ammonium (mg/L)	0,2	
Antimoine ¹ (mg/L)		0,006
Argent ¹ (mg/L)		0,005
Arsenic (mg/L)		0,005
Baryum (mg/L)		0,1
Beryllium (mg/L)		0,0004
Cadmium ¹ (mg/L)		0,001
Chrome (mg/L)		0,014
Mercuré ¹ (mg/L)	0,001	0,0002
Sélénium (mg/L)		0,09
Thallium (mg/L)		0,002
Bactériologie (UFC ² /mL)	< 100	< 200
Endotoxines (UI/mL)	< 0,25	< 0,25

1. L'essai limite des « métaux lourds » de la Pharmacopée européenne 9^e édition 2017, étalonné par rapport à 0,1 mg/L de plomb, prend globalement en compte plusieurs contaminants (antimoine, argent, arsenic, bismuth, cadmium, cuivre, étain, mercure, plomb).

2. UFC : unité formant colonie.

La figure 55.2 de la chaîne de traitement d'eau est un exemple des techniques de traitement et de contrôles.

Remarque

Jusqu'à la fin des années 1970, il a davantage été question de la pureté chimique que microbiologique des solutions pour hémodialyse. Actuellement, des relations (tableau 55.17) sont établies entre la présence de contaminants et des effets cliniques comme des nausées et des vomissements (nitrates, cuivre, sulfates, zinc), une acidose métabolique (sulfates), une hypotension (nitrates), une anémie (aluminium, cuivre, zinc), une hémolyse (chloramines, nitrates, cuivre), des neuropathies (aluminium, étain), des encéphalopathies (aluminium), de la fièvre (cuivre) et des atteintes osseuses (aluminium, strontium, cadmium, manganèse, fluor).

Aujourd'hui, sur le plan microbiologique, avec la généralisation des « cartouches de bicarbonate en poudre », les risques d'une contamination bactérienne et d'un taux élevé d'endotoxines dans le dialysat proviennent essentiellement de la qualité de l'eau de dilution des solutions concentrées. Ce type de contamination est à l'origine de processus inflammatoires chroniques qui se manifestent par des fibroses, un catabolisme protéique, une amylose à β 2-microglobuline ou des affections cardiovasculaires. Pour prévenir le risque d'une contamination microbienne de l'eau pour hémodialyse, le circuit de distribution de cette eau aux générateurs fait l'objet d'une désinfection systématique soit par des produits chimiques (chlore, acide peracétique), soit le plus souvent par la chaleur (eau HD à 90 °C). La stratégie de désinfection a évolué d'un mode curatif à un mode préventif. La norme ISO 23500 de 2015 indique que comme « il est pratiquement impossible de conserver un système de distribution d'eau pour dialyse stérile (...) les programmes

de désinfection doivent être conçus pour prévenir une prolifération des bactéries et non pour chercher à les éliminer une fois installés dans un biofilm ». Ainsi, il devrait être possible de limiter le nombre de contrôles car « la surveillance des marqueurs microbiologiques (bactéries, endotoxines) sert à démontrer que le programme de désinfection est efficace, et non à indiquer lorsqu'il convient de procéder à une opération de désinfection ».

Membranes

La capacité d'un dialyseur à éliminer les déchets azotés du métabolisme est fonction :

- de la surface et de la géométrie de la membrane (les dialyseurs les plus efficaces sont à fibres capillaires) ;
- de la nature de la membrane semi-perméable ; celle-ci peut être :
 - naturelle en cellulose régénérée non substituée et hautement réactive (Cuprophane[®]) ou substituée (Hemophane[®]) et mieux tolérée,
 - synthétique hydrophile (polyétherpolycarbonate, éthylvinyl-alcool) ou hydrophobe (polysulfone, polyamide, polyméthylmétacrylate, polyacrylonitrile) ; les membranes synthétiques sont considérées comme plus biocompatibles que les membranes en cellulose ;
- de la perméabilité. Les membranes à « faible perméabilité » ont pour intérêt de limiter les risques dus à une rétrofiltration. Les membranes à « haute perméabilité » permettent d'éliminer les molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 1 000 Da. La capacité d'une membrane à éliminer les « moyennes molécules » est évaluée par sa clairance de la vitamine B₁₂ ou de la β 2-microglobuline.

Tableau 55.17 Relations entre les concentrations de plusieurs contaminants de l'eau pour hémodialyse et leurs effets toxiques potentiels.

Contaminant	Effets toxiques	Concentration toxique
Aluminium	Encéphalopathie du dialysé, ostéopathie, anémie	60 µg/L
Calcium – Magnésium	Syndrome de l'« eau dure » : nausée, vomissement, céphalée, myalgie, flush, troubles tensionnels	88 mg/L (calcium)
Chloramines	Hémolyse, méthémoglobinémie, anémie	0,25 mg/L
Cuivre	Nausée, céphalée, frisson, fièvre, hépatopathie, hémolyse, anémie	0,49 mg/L
Fluor	Ostéoporose, ostéomalacie	1 mg/L
Nitrate	Hémolyse, méthémoglobinémie, cyanose, nausée, hypotension	21 mg/L
Sodium	Hypertension, œdème pulmonaire, tachycardie, tachypnée, vomissement, céphalée, insuffisance respiratoire, crise, coma, décès	300 mg/L
Sulfate	Nausée, vomissement, acidose métabolique	200 mg/L
Zinc	Nausée, vomissement, fièvre, anémie	0,2 mg/L
Microbiologique	Frisson, fièvre, nausée, septicémie	< 100 germes/mL (Pharmacopée européenne)
Pyrogènes	Réaction pyrogénique, hypotension, cyanose, choc	< 0,25 UI/mL en ne dépassant pas 5 UI/kg/h (Pharmacopée européenne)

Conséquences cliniques d'une bio-incompatibilité

La bio-incompatibilité d'une membrane peut être évaluée grâce à des paramètres biologiques capables d'estimer, par exemple, l'importance d'une réaction inflammatoire (sécrétion de cytokines). Les manifestations cliniques de bio-incompatibilité peuvent être immédiates (réactions anaphylactoides ou véritables chocs anaphylactiques) ou à plus long terme (amylose à β 2-microglobuline qui se manifeste par un syndrome du canal carpien).

Conséquences immédiates d'une bio-incompatibilité

Des réactions aiguës de type anaphylactique peuvent survenir rapidement après le début d'un traitement en raison :

- d'une activation du complément par une membrane cellulosique non substituée;
- d'une hypersensibilité à des résidus d'oxyde d'éthylène (agent stérilisant de la membrane);
- du passage dans le courant sanguin d'endotoxines provenant du liquide de dialyse;
- de la production excessive de bradykinine.

Celle-ci résulte de l'activation du facteur XII (facteur de Hageman) et du déclenchement de la cascade de la kallikréine par le contact avec une membrane chargée négativement. Le taux de bradykinine est d'autant plus élevé et la réaction anaphylactique (bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité veineuse) d'autant plus forte que le patient est simultanément traité par des antihypertenseurs de type IEC qui inhibent la métabolisation de la bradykinine. Ce type d'interaction entre une membrane de dialyse (polyacrylonitrile AN69) et des IEC a été décrit. Une modification chimique de la membrane AN69 a normalement réduit ce risque.

Les réactions aiguës en cours de dialyse sont cependant devenues rares en raison de l'élimination de ces différents facteurs :

- amélioration des techniques de stérilisation des membranes (stérilisation par la vapeur ou le rayonnement ionisant, meilleure désorption de l'oxyde d'éthylène résiduel);
- utilisation de liquides de dialyse rendus « ultrapurs » par l'emploi de générateurs de dialyse équipés d'ultrafiltres.

Conséquences à long terme d'une bio-incompatibilité

La bio-incompatibilité des membranes mais aussi de l'ensemble du « matériel » de dialyse (tubulures, eau pour hémodialyse, concentré pour hémodialyse), même faible, peut provoquer une stimulation répétée du système immunitaire et induire un état inflammatoire chronique. À long terme, cela peut se traduire par une amylose à β 2-microglobuline, de l'athérome, une malnutrition protéique et une augmentation du catabolisme protéique musculaire.

Ces conséquences iatrogéniques à long terme conduisent à une réflexion sur l'utilisation :

- des membranes de dialyse. Un consensus est actuellement en faveur de l'utilisation de membranes synthétiques chez des patients dialysés à long terme au profit de membranes substituées ou synthétiques;
- de bains de dialyse de meilleure qualité microbiologique et endotoxinique (l'idéal serait de disposer de bains stériles et apyrogènes).

Conclusion

Avec une prévalence de 1 200 patients par million d'habitants et par an, l'insuffisance rénale terminale représente en France un véritable enjeu de santé publique. Elle nécessite un dépistage précoce pour retarder au maximum les complications de cette pathologie souvent mal comprise et mal connue car souvent asymptomatique.

Les techniques d'épuration extrarénale ne permettent pas de corriger tous les troubles de l'IRC, notamment ceux résultant de la perte des fonctions endocriniennes et métaboliques.

Cependant, une dialyse efficace entraîne la disparition de certains signes cliniques (troubles digestifs, asthénie) et une normalisation des chiffres tensionnels avec la restauration du « poids sec ». L'acidose métabolique, l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie sont en grande partie corrigées par la dialyse. L'hyperphosphorémie est contrôlée par des chélateurs de phosphore, à défaut de pouvoir l'être efficacement par la dialyse. Une séance efficace de dialyse permet d'améliorer l'anémie, en augmentant la durée de vie des érythrocytes. Elle permet également d'améliorer la sensibilité au traitement par les différentes érythropoïétines recombinantes.

L'hémodialyse quotidienne représente une nouvelle stratégie qui devrait se développer car elle améliore la qualité du traitement. En effet, une répartition différente de la durée hebdomadaire de traitement par hémodialyse (6 séances de 2 heures au lieu de 3 séances de 4 heures) permet de prévenir certains troubles et d'améliorer notamment les problèmes d'anémie et les contraintes nutritionnelles.

Sur le plan de la diététique, le régime d'un patient dialysé doit comporter un apport protéique quotidien supérieur ou égal à 1,2 g/kg, pour prévenir une dénutrition protéique.

À long terme, le traitement par hémodialyse induit des pathologies iatrogènes comme l'amylose, l'athérosclé-

rose, une dénutrition, des atteintes ostéoarticulaires qui concourent à un vieillissement accéléré de l'organisme. Cette situation résultant d'une insuffisance d'élimination des toxines urémiques par les techniques diffusives (HD) a conduit au développement de membranes à haute perméabilité et à la mise en œuvre de techniques convectives (HF, HDF) pour améliorer l'épuration du milieu intérieur.

Les techniques de dialyse avec production « en ligne » d'un liquide de substitution confirment sur le plan de l'espérance de vie les intérêts théoriques d'une épuration plus efficace. Le développement des techniques convectives augmente encore l'importance de la qualité du dialysat et principalement de l'eau. Cette amélioration de la qualité des liquides de dialyse est bénéfique pour toutes les techniques de dialyse car, même en HD « classique » et quelle que soit la nature de la membrane, il existe toujours un certain degré de rétrofiltration.

La pureté chimique et microbiologique du dialysat ainsi que la biocompatibilité des membranes jouent certainement un rôle protecteur vis-à-vis du développement de complications résultant de processus inflammatoires chroniques.

Malgré la normalisation des chiffres tensionnels, l'HD n'améliore pas le pronostic des maladies cardiovasculaires qui demeurent la principale cause de mortalité des patients IRC.

Cas clinique n° 1 Réaction « anaphylactoïde » au cours de la séance d'hémodialyse¹

Un homme âgé de 39 ans, atteint d'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade terminal, est traité par hémodialyse périodique (HD) à raison de 3 séances de 4 heures/semaine. Lors de sa dernière séance de dialyse, il présente 1 heure après le début de la séance une sensation d'oppression thoracique avec dyspnée, des douleurs abdominales suivies rapidement d'une chute sévère de la pression artérielle. Des manœuvres d'urgence sont effectuées. Dès que la sécurité du patient est assurée, une enquête étiologique est réalisée par le personnel soignant avec l'aide du pharmacien de l'établissement.

L'enquête permet de répertorier les éléments suivants :

- le patient est traité par HD depuis 6 mois. Son IRC est secondaire à une hypertension artérielle sévère. Il n'a pas d'antécédents d'allergie. Son traitement médicamenteux comprend du carbonate de calcium utilisé comme chélateur du phosphore, du calcitriol et un IEC (énalapril 5 mg/j), prescrit à visée antihypertensive ;
- les séances de dialyse sont réalisées avec un dialyseur à membrane synthétique en polyacrylonitrile (AN69 ST), stérilisé aux rayonnements ionisants (rayons γ). Les lignes artérioveineuses sont stérilisées à l'oxyde d'éthylène. Le dialysat comprend, entre autres, du bicarbonate (35 mmol/L) et une faible concentration d'acétate (4 mmol/L). La qualité microbiologique de l'eau utilisée pour la fabrication du dialysat est contrôlée régulièrement. Le générateur de dialyse est désinfecté après chaque séance et le dialyseur n'est pas réutilisé. L'héparinisation du circuit sanguin est réalisée par

une perfusion continue d'héparine non fractionnée. Enfin, le patient est traité par érythropoïétine, 1 000 UI par voie sous-cutanée à la fin de chaque séance.

Questions

1. Quels sont les éléments du traitement d'urgence à effectuer devant une réaction anaphylactoïde en hémodialyse ?
 - A. Injection IV de sérum physiologique à fort débit.
 - B. Injection IV d'adrénaline.
 - C. Injection IV de méthylprednisolone.
 - D. Arrêt immédiat de la séance de dialyse.
 - E. Oxygénothérapie.
2. Parmi les éléments suivants, quels sont ceux qui peuvent jouer un rôle dans la survenue d'une réaction anaphylactoïde en hémodialyse ?
 - A. Le traitement par IEC.
 - B. La membrane de dialyse en polyacrylonitrile (AN69 ST).
 - C. La stérilisation du dialyseur par des rayonnements ionisants.
 - D. La stérilisation des lignes artérioveineuses par l'oxyde d'éthylène.
 - E. La présence d'acétate dans le dialysat.
 - F. La contamination microbienne du dialysat.
 - G. La présence de résidus de produit désinfectant (acide peracétique, Javel).
3. Quelles mesures doivent être prises pour éviter la récurrence de ce type de réaction ?
 - A. Interrompre le traitement par IEC.

- B. Utiliser une autre membrane de dialyse.
- C. Utiliser des lignes artérioveineuses stérilisées par des rayonnements ionisants.
- D. Utiliser une héparine de bas poids moléculaire.
- E. Prescrire un traitement antihistaminique.
- F. Réaliser une désinfection du générateur de dialyse et contrôler l'efficacité de cette désinfection.
- G. Contrôler la qualité microbiologique du dialysat (recherche de bactéries et dosage des endotoxines).

Réponses**1. A, B, C, D, E.**

D. Devant une réaction anaphylactoïde (RA) présentant des critères de gravité tels qu'une dyspnée ou une hypotension, l'arrêt immédiat de la séance de dialyse s'impose. Toutes les autres mesures proposées peuvent également être utiles.

2. A, B, D, F.

B. Initialement, l'association d'un traitement médicamenteux par IEC et d'une membrane synthétique de dialyse en polyacrylonitrile de type AN69 a été rendue responsable de RA fréquentes et sévères. Ces réactions étaient probablement dues à une augmentation brutale des concentrations plasmatiques de bradykinine. La synthèse de bradykinine était stimulée par les charges négatives présentes sur la membrane AN69 et le traitement par IEC augmentait la concentration plasmatique de la bradykinine en inhibant sa dégradation. Depuis 2000, l'AN69 a été modifiée en AN69 ST et la production de bradykinine a été réduite. Des réactions moins fréquentes continuent d'être observées. Elles surviennent plus tard au cours de la séance et comprennent fréquemment des manifestations digestives.

C, D. La stérilisation par les rayonnements ionisants n'est généralement pas impliquée dans ce type de RA à la différence de l'oxyde d'éthylène utilisé auparavant.

E. L'acétate présent dans le dialysat à faibles concentrations (4 mmol/L) n'est généralement pas impliqué dans des RA.

F. En raison de l'utilisation de membranes hautement perméables associées à des modifications géométriques des hémodialyseurs destinées à favoriser les échanges par convection (hémofiltration interne ou rétrofiltration), le risque d'une contamination microbienne ne doit pas être sous-estimé. Cependant cette contamination du dialysat est une hypothèse qui peut être écartée si la désinfection du générateur est systématiquement réalisée après chaque séance et la qualité de l'eau contrôlée régulièrement.

G. La présence de résidus de la désinfection pourrait être incriminée dans la survenue de RA mais cette manifestation allergique se serait produite très rapidement dès le branchement et non 1 heure après le début de la séance.

3. A, B, C, D, F, G.

A. L'arrêt du traitement par IEC doit être discuté en raison du rapport bénéfice/risque propre au patient.

B. Le changement de la membrane de dialyse s'impose. La même conduite s'appliquerait quelle que soit la nature de la membrane de dialyse car des RA ont été observées avec toutes les membranes.

C. La stérilisation par l'oxyde d'éthylène est génératrice de risques anaphylactoïdes.

D. L'héparine a dans de très rares cas été associée aux RA. Si des réactions persistent après le changement de membrane, il est utile de proposer d'utiliser une héparine de bas poids moléculaire. La modification des membranes AN69 en polyacrylonitrile a permis de prévenir le risque d'une interaction entre la membrane de dialyse et un traitement par IEC. Il n'est théoriquement plus nécessaire de remplacer le traitement par IEC par un autre traitement antihypertenseur ou de changer de membrane de dialyse.

E. L'instauration d'un traitement antihistaminique n'a pas fait la preuve de son intérêt dans le traitement des RA.

F, G. La désinfection du générateur et le contrôle microbiologique de la qualité du dialysat sont des éléments importants à prendre en compte.

¹ Les valeurs normales des constantes biologiques figurent en annexes.

Cas clinique n° 2 Prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'insuffisance rénale chronique

Un homme de 50 ans est porteur d'une insuffisance rénale chronique (IRC) secondaire à une glomérulopathie primitive. Lors d'une consultation de surveillance sa pression artérielle (PA) est de 180/100 mmHg et il se plaint d'une dyspnée d'effort (montée d'un escalier). Son insuffisance rénale est sévère comme en témoignent les valeurs de la créatininémie (500 µg/L) et du DFG (15 mL/min). Le bilan biologique montre une hyperkaliémie à 5,9 mmol/L, une hypocalcémie à 1,9 mmol/L et une hyperphosphorémie à 2,8 mmol/L, une vitamine D native 25-OH à 10 ng/mL, une PTH à 300 pg/mL (N = 10–50 pg/mL). Le taux d'hémoglobine est de 9 g/dL, la sidérémie à 10 µmol/L et le coefficient de saturation de la transferrine à 12 % (carence martiale si < 20 %).

Questions

1. Quelles mesures préventives doivent être proposées de manière générale dans l'IRC pour éviter son aggravation ?

- A. Contrôler la pression artérielle.
- B. Réduire la consommation de protéines.

- C. Interrompre le tabagisme.
- D. Éviter les médicaments néphrotoxiques.
- E. Boire beaucoup.

2. Quels traitements proposer pour corriger l'hyperkaliémie et les anomalies phosphocalciques ?

- A. Résine échangeuse d'ions (Kayexalate®).
- B. Carbonate de calcium.
- C. Sevelamer®.
- D. Carbonate de lanthane.
- E. Vitamine D₃ native.
- F. Cinacalcet®.

3. Comment prenez-vous en charge l'anémie de ce patient ?

- A. Pas de traitement car l'anémie est bien tolérée.
- B. Une transfusion.
- C. Traitement par EPO avec cible d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dL.
- D. Apport de fer par voie orale.
- E. Apport de fer par voie IV.

4. Quelles adaptations de posologie sont indiquées devant un tel tableau d'IRC pour les médicaments suivants ?

- A. Aminosides.
- B. β -lactamines.
- C. Digoxine.
- D. Benzodiazépines.
- E. Diurétiques de l'anse.

Réponses

1. A, B, C, D.

- A. Le contrôle de la pression artérielle (valeurs < 140/90 mmHg) est un élément primordial de la prévention de l'aggravation de l'IRC.
- B. Une restriction modérée en protéines, de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg/j reste une mesure recommandée par la plupart des équipes. Une restriction protéidique trop sévère doit être évitée en raison du risque de dénutrition. Ne pas oublier d'augmenter les apports protéiques à 1,2 g/kg/j lorsque le patient sera dialysé.
- C. Le tabac est susceptible d'aggraver l'insuffisance rénale (mécanisme vasoconstricteur) et doit être stoppé.
- D. Les médicaments néphrotoxiques dont la prescription doit être évitée ou entourée de précautions comprennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides, les sulfamides et les produits de contraste iodés.
- E. En revanche, il est inutile et dangereux de conseiller de boire beaucoup à un patient atteint d'IRC. Il existe dans cette pathologie des troubles de la dilution de l'urine qui entraînent, en cas de boissons abondantes, un risque d'hyponatrémie.

2. A, B, E.

- A. Une résine échangeuse d'ions de type Kayexalate® est indiquée pour traiter l'hyperkaliémie.
- B. Le carbonate de calcium est indiqué à la fois pour corriger l'hypocalcémie et comme chélateur du phosphore.
- C, D. Sevelamer® et le carbonate de lanthane ne sont pas indiqués car ils n'apportent pas de calcium.
- E. La vitamine D₃ native permet de lutter contre une carence en calcium. Cette forme de vitamine D₃ native n'entraîne pas d'aggravation de l'hyperphosphorémie.
- F. Cinacalcet® n'est pas indiqué dans un contexte d'hyperparathyroïdie avec hypocalcémie. Il est en revanche

préconisé dans les hyperparathyroïdies avec des calcémies normales ou hautes.

3. C, D, E.

A, B. L'anémie est mal tolérée (dyspnée d'effort) et la transfusion n'est pas indiquée car elle doit être réservée aux urgences vitales.

C. L'érythropoïétine (EPO) peut être prescrite chez un patient atteint d'IRC avant le stade de la dialyse en cas d'anémie sévère et invalidante et pour laquelle les principales causes ont été éliminées (carence martiale, saignement, syndrome inflammatoire). Le traitement par EPO ne ralentit pas l'évolution de l'IRC.

D. L'apport de fer par voie orale doit être essayé mais il est souvent inefficace en raison d'une mauvaise absorption intestinale.

E. La correction de la carence martiale par un complexe de fer IV est très efficace et peut suffire à corriger l'anémie.

4. A, B, C, D : diminution des posologies ; E : augmentation.

La meilleure attitude est de se reporter systématiquement à la notice du médicament en cas de prescription chez un patient atteint d'IRC.

A. La posologie des aminosides doit être réduite et adaptée à la clairance de la créatinine. Il est de plus recommandé de ne pas dépasser 10 jours de traitement par aminosides en raison de la toxicité cumulative de ces antibiotiques. Il est conseillé de ne pas modifier la posologie de la 1^{re} « dose d'attaque » dans les états septiques sévères et d'espacer les injections. Si un traitement prolongé est nécessaire il faut adapter la fréquence d'administration au taux résiduel.

B. La posologie des β -lactamines doit en général être réduite.

C. La posologie de la digoxine doit être réduite. Des doses de ½ à 1 cp 3 fois/semaine sont souvent suffisantes. Le contrôle de la digoxinémie permet de guider la prescription.

D. Un traitement par benzodiazépine doit être interrompu ou voir sa posologie réduite en cas d'IRC. Un grand nombre d'épisodes de troubles de la conscience sont imputables à ce type de traitement.

E. Les diurétiques de l'anse sont un des rares médicaments dont la posologie doit être augmentée au cours de l'IRC afin de conserver leur efficacité. Ces médicaments sont indiqués en cas d'hyperhydratation extracellulaire (hypertension artérielle et œdèmes).

Cas clinique n° 3 Adaptation posologique 1¹

Un homme de 72 ans qui souffre d'une prostatite récidivante depuis 10 ans est hospitalisé avec une fièvre à 40 °C. Il souffre d'une pollakiurie intense (fréquence excessive des mictions) et de brûlures mictionnelles. Ses urines sont troubles et l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) montre une leucocyturie et la présence d'*E. coli* (10⁶) sensible aux fluoroquinolones d'après l'antibiogramme. La créatininémie est à 215 μ mol/L, son poids est de 60 kg et sa taille de 1,70 m. Il est décidé d'instaurer un traitement par l'ofloxacine à la posologie habituelle de 200 mg, 2 fois/j (matin et soir). Après 5 jours de traitement, ce

patient présente des symptômes neurologiques (hallucinations, céphalées, nausées, convulsions). Pour expliquer ces troubles, deux hypothèses sont envisagées : s'agit-il de complications neuroméningées ou les conséquences d'une posologie excessive ? Comment procédez-vous pour écarter l'hypothèse d'un surdosage médicamenteux ?

Questions

1. La posologie retenue pour l'ofloxacine est-elle :

- A. Ofloxacine 200 mg (posologie usuelle) – 2 fois/j

B. Ofloxacin 200 mg – 1 fois/j ?

C. Ofloxacin 400 mg – 2 fois/j ?

Quelques mois plus tard, le même patient est à nouveau hospitalisé pour un cancer de la prostate métastaté. Sa fonction rénale s'est dégradée (créatinémie à 275 $\mu\text{mol/L}$) et un traitement anticancéreux par le bicalutamide (Casodex®) est décidé.

2. La posologie retenue pour le bicalutamide est-elle :

A. Bicalutamide 50 mg (posologie usuelle) – 1 fois/j ?

B. Bicalutamide 50 mg – 1 fois/2 jours ?

C. Bicalutamide 50 mg – 2 fois/semaine ?

Réponses

1. B.

Par le calcul à l'aide de la formule MDRD, le DFG est estimé à 28 mL/min/1,73 m². Il est ensuite corrigé pour tenir compte de la surface corporelle du patient en utilisant une formule prenant en compte son poids et sa taille. Le DFG ramené à la surface réelle du patient est de 27 mL/min. L'insuffisance rénale (IR) peut être classée en stade 4 (IR sévère). L'ofloxacin étant majoritairement éliminée par les reins (65 à 99 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines de 48 heures), il est justifié de réduire la posologie d'après le tableau d'adaptation en allongeant l'intervalle entre chaque administration (tableau 55.18).

2. A.

Le DFG toujours calculé avec la formule MDRD a diminué et est maintenant estimé à 19 mL/min/1,73 m². L'IR est toujours sévère de stade 4 mais il apparaît en consultant le tableau d'adaptation posologique du bicalutamide (tableau 55.19) qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose usuelle de 50 mg/j chez le patient IR. Le bicalutamide est en effet majoritairement métabolisé par le foie en métabolites inactifs excrétés en

quantités égales dans les urines et les fèces. Le pourcentage de bicalutamide éliminé sous forme inchangée active dans les urines est ainsi négligeable.

Tableau 55.18 Tableau d'adaptation posologique de l'ofloxacin en fonction du degré d'insuffisance rénale (source site GPR).

Stade d'IR	Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de l'ofloxacin
2	90–60	200 mg/12 h
3	60–30	200 mg/24 h
4	30–15	200 mg/24 h
5	< 15 et hémodialyse	200 mg/48 h (après la séance de dialyse)
DPCA (dialyse péritonéale chronique ambulatoire)		200 mg/48 h

Tableau 55.19 Tableau d'adaptation posologique du bicalutamide en fonction du degré d'insuffisance rénale (source site GPR).

Stade d'IR	Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie du bicalutamide
2	90–60	50 mg/j
3	60–30	
4	30–15	
5	< 15 et hémodialyse	

¹ D'après un cas clinique présenté par S. Zimmer-Rapuch au séminaire d'uro-néphrologie de la Pitié-Salpêtrière, Paris, janvier 2011.

Cas clinique n° 4 Adaptation posologique 2¹

En prévision d'un voyage dans un pays tropical, une femme de 59 ans consulte son médecin généraliste pour un traitement prophylactique du paludisme. Le médecin lui prescrit un traitement par Savarine® qui est une association fixe dans un même comprimé de 2 antipaludéens (chloroquine + proguanil). Son poids est de 60 kg et sa créatinémie est à 85 $\mu\text{mol/L}$ avec une légère protéinurie marquée par 1 X à la bandelette urinaire. L'évaluation de son DFG par la formule MDRD indique une valeur de 63 mL/min/1,73 m². D'après la classification internationale, cette valeur du DFG indique une IR débutante de stade 2 (clairance de la créatinine entre 60 et 90 mL/min) avec un marqueur d'atteinte rénale (légère protéinurie).

Questions

1. Quelle décision thérapeutique le médecin généraliste conseille-t-il à sa patiente ?

A. Savarine® – 1 cp 1 fois/j (posologie usuelle).

B. Savarine® – 1 cp tous les 2 jours.

C. Prendre les 2 principes actifs (chloroquine et proguanil) séparément à des doses différentes que celles fixées dans l'association.

D. Prendre un autre traitement.

Dans le doute, le médecin choisit de prescrire un autre traitement à la doxycycline.

2. La doxycycline étant en partie éliminée par voie rénale (40 %), est-il nécessaire de réduire la posologie prophylactique ?

A. Oui.

B. Non.

Réponses

1. D.

La posologie devrait être adaptée car les 2 principes actifs sont éliminés par voie rénale :

- la chloroquine et son principal métabolite actif (la deséthyl-chloroquine) sont majoritairement éliminés par voie urinaire (50 à 60 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines) ;
- le proguanil et son métabolite actif, le cycloguanil, sont majoritairement éliminés par voie urinaire (90 %).

La difficulté principale provient d'une élimination différente de chacun des principes actifs (PA) en fonction du degré d'atteinte rénale (tableau 55.20).

Tableau 55.20 Tableau d'adaptation posologique en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Clairance de la créatinine (mL/min)	Chloroquine (Nivaquine®)	Proguanil (Paludrine®)	Savarine® (chloroquine + proguanil)
90–80	50 à 100 mg/24 h	200 mg/24 h	1 cp/24 h
80–60	50 mg/24 h	200 mg/24 h	Administrer les 2 principes actifs séparément
60–30	60–40 : 50 mg/24 h 40–30 : 25 mg/24 h	100 mg/24 h	40–60 : ½ cp/j 30–39 : administrer les 2 principes actifs séparément
30–15	25 mg/24 h	50 mg/48 h	Administrer les 2 principes actifs séparément

< 15 et hémodialyse	12,5 mg/24 h après la séance	50 mg/semaine après la séance	Administrer les 2 principes actifs séparément
---------------------	------------------------------	-------------------------------	---

Avec un DFG de 63 mL/min/1,73 m², il serait nécessaire de réduire la posologie de la chloroquine (½ cp à 100 mg/24 h) et de ne pas modifier celle du Proguanil® (200 mg/24 h).

2. B.

Chez le sujet non insuffisant rénal, l'excrétion de la doxycycline se répartit principalement entre deux voies :

- 40 % dans les urines ;
- 32 % dans les fèces.

L'insuffisance rénale modifie les caractéristiques pharmacocinétiques de la doxycycline en compensant la réduction de l'élimination urinaire par une majoration de l'élimination fécale. Le bilan global est qu'il n'est pas nécessaire de prévoir une modification de la posologie avec la doxycycline.

¹ D'après un cas clinique présenté par S. Zimmer-Rapuch au séminaire d'uro-néphrologie de la Pitié-Salpêtrière, Paris, janvier 2011.

Pour en savoir plus

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.

