

Bureau de dépôt :
8400 Oostende Mail
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 42 – Numéro 6 – Juillet 2015

REUNION DE CONSENSUS

27 novembre 2014

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

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur

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

et

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

Président : M. VERMEYLEN

Secrétaire : H. BEYERS

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

Comité d'organisation

Président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : M. JADOUL, R. RUTSAERT

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

Membres CEM : G. HANS, F. NIESTEN

Groupe bibliographique

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

Experts (orateurs)

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

Préparation pratique

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

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

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE RATIONNEL
DES MÉDICAMENTS
EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, 27 novembre 2014

I. PRÉFACE

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

La présente réunion de consensus est la 32^e de la série.

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

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

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

Le bon usage des médicaments en cas d'insuffisance rénale connue, selon le stade de cette insuffisance, constitue le sujet essentiel de ce consensus et fut la cible de la

recherche dans la littérature pour celui-ci. Nous analyserons surtout les médicaments suivants :

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

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

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

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

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

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/ft/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>). Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

II. COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

Gert Colpin (spécialiste)

Bart De Moor (spécialiste)

Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vice-Président

Gilles Henrard (médecin généraliste)

Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président

Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)

Représentant des organismes assureurs

Bruno Meunier

Représentants des pharmaciens

Sandrine Peeters

Lorenz Van der Linden

Représentants des paramédicaux

Ayhan Findik

Marc Glorieux

Représentant du public

René Vincke

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

5-ASA	Acide 5-aminosalicylique
ACR	Ratio albumine/créatinine (Albumin-to-creatinine ratio)
AER	Taux d'excrétion de l'albumine (Albumin excretion rate)
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AVK	Antagoniste de la vitamine K
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
CKD	Chronic kidney disease (= IRC - Insuffisance rénale chronique)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DFG	Débit de filtration glomérulaire (= GFR - Glomerular filtration rate)
dL	Décilitre
ECR	Essai Contrôlé Randomisé (= RCT)
eDFG	Estimation du débit de filtration glomérulaire (= eGFR - Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
g	Gramme
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HTA	Hypertension artérielle
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRA	Insuffisance rénale aigüe
IRC	Insuffisance rénale chronique (= MRC - Maladie rénale chronique)
i.v.	Intraveineux
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
L	Litre
m ²	Mètre carré
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
µmol	Micromole
NACO	Nouveaux anticoagulants oraux
RCT	Randomized Controlled Trial (Essai Contrôlé Randomisé)
SCr	Créatinine sérique
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone

IV. MÉTHODOLOGIE DE LA RÉUNION DE CONSENSUS

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé).

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

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

IV. GRADE:

- **Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- **Niveaux de recommandation**

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

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

B. Niveau de preuve modéré

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

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

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

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

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

2. Faible recommandation

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

VI. APERÇU DES SPÉCIALITÉS

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport – et de leurs modalités de remboursement actuelles –, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

VII. DÉFINITIONS

DFG / eDFG (KDIGO AKI 2012)

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

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

IRA (INSUFFISANCE RÉNALE AIGÛE) (KDIGO AKI 2012)

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

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

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

IRC (INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE) (= MALADIE RÉNALE CHRONIQUE, CHRONIC KIDNEY DISEASE) (KDIGO CKD 2012)

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

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

Marqueurs de lésions rénales (un ou plus)

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

Baisse du DFG

- DFG <60 mL/minute/1,73 m² (DFG catégories G3a–G5)

VIII. CONCLUSIONS

Pour **évaluer la fonction** rénale, on détermine la créatinine sérique par le biais d'une technique de référence et on applique l'une de ces formules : MDRD, CKD-EPI ou Cockcroft-Gault.

Le jury reprend la classification KDIGO suivante pour les insuffisances rénales chroniques :

Catégories de DFG dans l'IRC

Catégorie de DFG	DFG (mL/minute/1,73 m ²)	Dénomination
G1	≥ 90	Normal ou haut
G2	60-89	Légèrement diminué*
G3a	45-59	Légèrement à modérément diminué
G3b	30-44	Modérément à sévèrement diminué
G4	15-29	Diminution importante
G5	< 15	Défaillance rénale

Abréviations : IRC : insuffisance rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

* Par rapport au niveau des jeunes adultes

En l'absence de preuves de dégâts rénaux, les catégories G1 et G2 de DFG ne remplissent les critères d'IRC.

En première ligne, il est **rarement utile** d'effectuer une analyse d'urine microscopique, un prélèvement d'urine de 24 heures avec détermination de la clairance de la créatinine, une détermination de la cystatine C sérique et d'appliquer une formule DFG basée sur la cystatine C.

Dans certaines situations, ces formules sont moins correctes : insuffisance rénale aigüe, fonction rénale >90 mL/minute/1,73 m², patients âgés de plus de 70 ans, obésité, anorexie, sarcopénie, amputation, bodybuilders, usage de compléments de créatinine, après ingestion de viande cuite (dans les 12 heures qui précèdent le prélèvement sanguin), interférence médicamenteuse (triméthoprimé, cimétidine, fénofibrate, certains antibiotiques) et chez les personnes d'origine afro-caribéenne ou africaine.

Il convient d'accorder une attention toute particulière aux **médicaments** dont l'élimination est essentiellement rénale, surtout s'ils possèdent une marge thérapeutique étroite ou s'ils sont néphrotoxiques, comme la digoxine, le spironolactone, la metformine, l'allopurinol, les AINS, les NACO, l'alendronate, la ranitidine, la ciprofloxacine, le cotrimoxazole et la nitrofurantoïne (chronique). Il est alors nécessaire d'ajuster la dose ou d'interrompre le traitement.

Les facteurs prédisposants pour l'IRA sont liés à certaines situations : septicémie, maladie critique, choc circulatoire, brûlures, traumatismes, cardiochirurgie, chirurgie majeure non cardiaque, produits néphrotoxiques, agents de contraste, plantes vénéneuses, animaux venimeux, déshydratation ou déplétion volumique, âge avancé, sexe féminin, population noire, IRC, maladie hépatique, pulmonaire ou cardiaque chronique, diabète, cancer et anémie.

Cette **population de patients à risque** doit être détectée à temps. En effet, interrompre à temps certains médicaments (notamment les IECA, les sartans, les inhibiteurs directs de la rénine, les antagonistes de l'aldostérone, les AINS, les diurétiques, la metformine, le lithium et la digoxine) peut s'avérer une étape décisive pour empêcher des événements néphrotoxiques aigus.

Les conclusions du jury concernant les divers 'Domaines thérapeutiques et classes de médicaments spécifiques' sont reprises dans le tableau récapitulatif suivant :

1. ANTI-DIABÉTIQUES ORAUX

La valeur cible HbA1c est	la plupart du temps					7,0% ou 53 mmol/mol
	en cas de					> 7,0% ou 53 mmol/mol
Metformine	Usage à un dosage adapté et/ou avec davantage de surveillance de la fonction rénale en cas d'IRC 3a et d'IRC 3b					
	À éviter en cas d'IRA, d'insuffisance hépatique et de problèmes de perfusion tissulaire et d'oxygénation					
	Interrompre en cas d'IRC 3 et d'utilisation d'agent de contraste i.v. ou d'intervention chirurgicale					
	Arrêter en cas d'IRC 4 et d'IRC 5					
	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Metformine	Pas d'ajustement nécessaire	Pas d'ajustement nécessaire	2 x 850 mg	1 x 850 mg	À éviter	
Glipizide	Pas d'ajustement nécessaire	Pas d'ajustement nécessaire				
Gliclazide	Pas d'ajustement nécessaire	Pas d'ajustement nécessaire				
Glibenclamide	À éviter					
Glimépiride	Réduire le dosage à 1 mg/jour				À éviter	
Gliquidone	Pas d'ajustement nécessaire					
Répaglinide	Pas d'ajustement nécessaire					
Acarbose	Pas d'ajustement nécessaire				À éviter	
Pioglitazone	Pas d'ajustement nécessaire					
Sitagliptine	Pas d'ajustement nécessaire			Réduire à 50 mg/jour	Réduire à 25 mg/jour	
Vildagliptine	Pas d'ajustement nécessaire			Réduire à 50 mg une fois par jour		
Saxagliptine	Pas d'ajustement nécessaire			Réduire à 2,5 mg/jour		
Linagliptine	Pas d'ajustement nécessaire					
Alogliptine	Pas d'ajustement nécessaire			Réduire à 12,5 mg/jour	Réduire à 6,25 mg/jour	
Exénatide	Pas d'ajustement nécessaire			Réduire à 5 µg une ou deux fois par jour	À éviter	
Liraglutide	Expérience limitée					
Lixisenatide	Pas d'ajustement nécessaire				Expérience limitée	

2. ANTICOAGULANTS ORAUX

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Traitement en cours aux AVK	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine
Traitement en cours aux NACO	NACO	NACO	NACO	NACO	warfarine	warfarine
Traitement de novo selon le score CHADS ₂	apixaban	apixaban	apixaban	apixaban	warfarine	warfarine
Traitement aigu d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire	HBPM	- Enoxaparine, avec ajustement de la dose curative (ajustement de la dose non nécessaire pour les doses préventives) - Tinzaparine, sans ajustement de la dose				
Suivi par	warfarine					
Fréquence de la détermination de la fonction rénale	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Anticoagulants oraux		6 mois		3 mois		

3. MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

Hypolipémiants	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Statines	À recommander selon le risque cardiovasculaire					
Fibrates	<i>L'usage des fibrates ou de l'ézétimibe seul ou associé à une statine n'est pas recommandé.</i>					
Ezétimibe	<i>Les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à grave sont considérés comme des patients à haut risque et doivent donc être traités en conséquence (GRADE C, forte recommandation). Les statines hautement dosées doivent être évitées et le fénofibrate est contre-indiqué (GRADE C, forte recommandation).</i>					
<i>(Réunion de consensus du 22 mai 2014 sur « L'usage rationnel des hypolipémiants »)</i>	<i>Au moment de décider de commencer une thérapie, il faut tenir compte du profil du patient (espérance de vie, état nutritionnel, comorbidité...) et des autres facteurs de risque, qui doivent également être traités de manière adéquate.</i>					
Antihypertenseurs	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Sans hypertension	Pas d'antihypertenseurs					
Avec hypertension (HTA)	Antihypertenseurs = il est toujours nécessaire de déterminer la fonction rénale et la kaliémie					
AHT - protéinurie	Choix en fonction de la comorbidité et/ou des intolérances médicamenteuses					
AHT + protéinurie (< 30 mg/g)						
AHT + protéinurie (> 30 mg/g)	IECA (ou sartan)					
Diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazides et ce qu'on appelle les diurétiques d'épargne potassique)	Préférence pour les diurétiques de l'anse					
Antagonistes du calcium	Préférence pour le diltiazem et le vérapamil (effet positif sur la protéinurie) Cave vérapamil : possible accumulation des métabolites Autres : titration nécessaire					
Bétabloquants	Préférence pour un liposoluble (élimination hépatique) : bétaxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol (l'acébutolol, l'aténolol, le céliprolol et l'esmolol sont hydrophiles et sont donc éliminés par les reins)					
Moxonidine	Dose maximale : 0,2 mg par jour					
IECA + sartan	Non recommandés en première ligne					

4. ANALGÉSIFIQUES

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Paracétamol						
Analgésiques narcotiques (ex. tramadol)						
AINS (CAVE ! disponibilité : vente libre)			<p>Commencer avec une demi-dose Ensuite, titrer selon les effets et les effets indésirables</p> <p>À considérer uniquement si avantages > inconvénients, sauf existence de facteurs de risque pour l'IRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé - Maladies rénales chroniques - Hypovolémie - Insuffisance cardiaque grave - Insuffisance hépatique <p>Ou pour l'hyperkaliémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé - Maladies rénales chroniques - Diabète - Insulino-déficience <p>Interrompre en cas de risque d'hypovolémie, comme pendant une diarrhée ou une vague de chaleur.</p> <p>Éviter les oxicams et le kétoprofène.</p> <p>Toujours limiter en dose et en durée.</p>			

5. TRAITEMENT DE LA GOUTTE

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Crise de goutte						
AINS		À éviter				
Prednisolone 35 mg/jour pendant 5 jours (méthylprednisolone 32 mg/jour pendant 5 jours)		Autorisé Possible perturbation du diabète				
Colchicine aiguë		Dose active la plus basse Risque d'hypovolémie à cause de la diarrhée				
Traitement d'entretien						
Allopurinol		Commencer avec 100 mg/jour et augmenter en cas de réponse insuffisante de l'acide urique				
Féboxostat		Possible alternative pour l'allopurinol à l'eDFG > 30 mL/minute			À éviter	
Colchicine chronique		À éviter (risque de myoneuropathie)				

6. AUTRES

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Digoxine		À éviter				
Sotalol		Toujours avec la vigilance nécessaire (torsade de pointe surtout en cas d'hypokaliémie, moins fréquente en cas d'IRC)				
Lithium		Surveillance plus stricte de la fonction rénale et du niveau de lithium Éviter la comédication ex. AINS ou diurétiques Interruption temporaire en cas de maladies aiguës				
Laxatifs aux phosphates		À éviter (risque de néphropathie aux phosphates irréversible)				

Lors de l'usage de médicaments connus pour leur néphrotoxicité (aigüe ou chronique), il convient de prendre les précautions suivantes :

GÉNÉRALITÉS

- Pour éviter les éventuelles erreurs dans l'ajustement de la dose en fonction de la fonction rénale, il vaut mieux utiliser la **formule de Cockcroft-Gault**.
- Chez les patients à la fonction rénale diminuée ($eDFG < 60 \text{ mL/minute/1,73 m}^2$) qui **présentent une affection intercurrente avec risque accru d'insuffisance rénale**, il faut interrompre temporairement les médicaments potentiellement néphrotoxiques et les médicaments excrétés par les reins.
- Pour les médicaments néphrotoxiques possédant une **fenêtre thérapeutique étroite**, il faut aussi déterminer les **concentrations sanguines**, en plus de la fonction rénale, pour effectuer les ajustements de dose nécessaires.
- Il convient de faire particulièrement attention lorsqu'on prescrit une seconde classe de médicaments aux patients qui suivent déjà un traitement chronique à base d'un médicament potentiellement néphrotoxique.
- Au moment de prescrire un médicament néphrotoxique sur base chronique (thérapie d'entretien), il faut toujours se demander si **un traitement (médicamenteux) alternatif** est envisageable.

PARTICULARITÉS

		Que contrôler ?	Quand ?	Points d'attention
AINS	À éviter !	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale (créatinine sérique, eDFG), - Kaliémie, - Protéinurie (le ratio albumine/créatinine dans l'urine ou le ratio protéine/créatinine dans l'urine) - pression artérielle 	Dans la semaine	Envisager des alternatives, comme <ul style="list-style-type: none"> - Paracétamol - Opioidés
IECA Sartans (antagonistes du SRAA)	S'attendre à une diminution de la fonction rénale et une légère augmentation de la kaliémie en cas d'eDFG < 30 mL/minute	<ul style="list-style-type: none"> - Créatininémie, eDFG - Kaliémie 	Dans les 3 à 7 jours suivant le début du traitement ou une augmentation de la dose	Une augmentation de la créatinine de < 30% ou une diminution de l'eDFG de < 25% sont acceptables et ne peuvent entraîner une réduction de la dose ou une interruption du médicament. <ul style="list-style-type: none"> - Un contrôle de la fonction rénale et de la kaliémie dans un délai de 1-2 semaines est recommandé Si hyperkaliémie > 6 mmol/L et/ou une diminution plus importante de la fonction rénale → arrêter l'antagoniste du SRAA Traitement simultané aux diurétiques ou AINS → risque accru d'IRA et/ou d'hyperkaliémie Interruption temporaire recommandée <ul style="list-style-type: none"> - en cas d'affection intercurrente (avec déshydratation et/ou hypovolémie), - en cas d'administration prévue d'un agent de contraste radio IV, - en cas d'intervention chirurgicale majeure - pour la préparation d'une coloscopie

Diurétiques	- Créatininémie, eDFG - Ionogramme	Dans les 3-7 jours Après le début du traitement En cas d'association avec des médicaments néphrotoxiques Chez les patients à risque, comme en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance hépatique chronique grave	Interruption en cas de déshydratation et/ou d'hypovolémie
Inhibiteurs de la calcineurine : tacrolimus, ciclosporine	- Créatininémie, eDFG - Kaliémie - Protéinurie - Concentrations sanguines de la ciclosporine ou du tacrolimus (juste avant la prochaine prise, à savoir : - 12 h après la prise de Néoral, - 12 h après la prise de Prograf - 24 h après la prise d'Advagraf).	En cas de maladie aiguë	Entretien avec le médecin responsable de la transplantation Hydratation suffisante ! Éviter les associations avec des médicaments néphrotoxiques comme les AINS, etc.
Lithium	- Créatininémie, eDFG - Lithium plasmatique (12 h après la dernière prise)	Au moins tous les 6 mois En cas d'affection intercurrente aiguë	Lithium 0,6 – 1 mmol/L (moins chez les personnes plus âgées) > 2,5 mmol/L → hospitalisation Envisager des alternatives comme l'acide valproïque
Ténofovir	- Créatininémie, eDFG	Basique + Après 1 mois + Tous les 4 mois	Éviter les AINS en cas de SIDA et de détérioration de la fonction rénale
Cotrimoxazole	- Créatininémie, eDFG Kaliémie	À intervalles réguliers (?)	
Bisphosphonates	- Créatininémie, eDFG - Protéinurie	Au moins tous les 6 mois	
5-ASA	- Créatininémie, eDFG	Tous les mois pendant 3 mois Tous les 3 mois pendant 1 an Ensuite tous les ans	

IX. REMARQUES FINALES

- Le jury regrette qu'en Belgique, on manque majoritairement de données concrètes sur les effets indésirables des médicaments. Les données ne proviennent que de mentions volontaires par le biais de ce qu'on appelle les « fiches jaunes » (à destination de l'AFMPS) ou d'un traitement spécifique assuré par le projet EudraVigilance de l'EMA. L'expert a clairement démontré cet état de fait par un rapport. Le jury espère que l'enregistrement s'améliorera avec l'aide des dossiers médicaux électroniques et de l'eHealth. Entretemps, tous les intéressés sont encouragés à rapporter autant d'effets indésirables que possible à l'AFMPS.
(http://www.fagg-afmps.be/fr/notification_effets/)
- Le jury déplore également le manque d'études de qualité sur les patients atteints de maladies rénales chroniques.
- En ce qui concerne la détermination de la kaliémie, qui pose encore des problèmes en médecine de première ligne, le jury souhaite rappeler la recommandation issue de la réunion de consensus du 27/11/2008, « L'usage efficient des médicaments en ambulatoire dans l'insuffisance cardiaque »

Par ailleurs, le jury désire se rallier à l'expert et attirer l'attention sur la qualité du dosage du potassium. Les laboratoires cliniques doivent de toute urgence, en concertation avec tous les médecins impliqués, déterminer les mesures à prendre pour optimiser cette qualité.

Le prélèvement sanguin, sa préparation (centrifugation) et son transport doivent être améliorés qualitativement afin de prévenir l'hémolyse.

Tous les intéressés doivent assumer leur responsabilité.

- Le public a demandé si on ne pouvait mettre au point un outil national grâce auquel l'ajustement correct de la dose serait calculé après indication des différents médicaments et de la fonction rénale. Le jury comprend l'utilité d'un outil de ce type et a demandé d'examiner cette possibilité.
Ce faisant, le jury prend en compte les avantages d'une normalisation approfondie. Cependant, le jury se rend compte qu'une banque de données de ce genre ne peut être rendue possible sans obtenir auparavant un consensus, étant donné les nombreuses sources contradictoires, qui reposent souvent sur un manque de preuves.
- Dans le cadre de la limitation des lésions rénales (et autres), le jury s'interroge à propos de la vente libre de certains AINS et autres produits néphrotoxiques (comme certains analgésiques, produits phytothérapeutiques, crèmes anti-inflammatoires, etc.) et suggère les mesures suivantes :
 - o Rendre ces médicaments disponibles uniquement sur ordonnance
 - o Reporter la responsabilité sur le pharmacien, qui devra informer le patient des risques que comporte le médicament et le cas échéant en refuser la vente.

- Le jury déplore le fait que divers média fassent de la publicité pour les AINS et autres préparations néphrotoxiques (orales et transdermiques). En effet, ils augmentent ainsi le risque d'utilisation abusive.
- Le rôle de tous les prestataires de soins concernés est d'être attentifs, non seulement au risque de néphrotoxicité, mais aussi à tous les effets indésirables des médicaments. Une concertation/collaboration entre ces intervenants et surtout entre les médecins et les pharmaciens est donc cruciale. Le rôle du pharmacien dans la détection des possibles interactions se révèle ainsi essentiel. Le jury se félicite donc aussi de l'existence d'un dossier pharmaceutique partagé. Il espère que ces données seront aussi mises à la disposition des médecins traitants, tout en respectant le secret professionnel et la vie privée du patient.
- Plus globalement en termes de perspective d'amélioration possible dans le domaine de la qualité des prescriptions, notamment en cas d'insuffisance rénale, le jury souligne l'intérêt de :
 - Favoriser le développement d'outils informatiques d'aide à la décision clinique, notamment sous forme d'alerte en cas de prescription potentiellement inappropriée.
 - Favoriser, dans le respect de la vie privée du patient et du secret professionnel, le partage d'informations utiles entre la première et deuxième ligne de soins et entre les différents prestataires au sein de la première ligne (notamment médecins généralistes, infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes et pharmaciens), en respectant les différents cadres médico-légaux (par exemple par le développement de plateforme informatique eHealth).
 - Favoriser la création d'espace de concertation entre pharmaciens et médecins.