



**HAL**  
open science

# Analyse de la prévisibilité de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients sous bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone et / ou diurétiques : quelle place pour le médecin traitant ?

Ékoué Agbonon

► **To cite this version:**

Ékoué Agbonon. Analyse de la prévisibilité de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients sous bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone et / ou diurétiques : quelle place pour le médecin traitant ?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01236035

**HAL Id: dumas-01236035**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01236035>**

Submitted on 1 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2015



NUMERO : 2015-1

**ANALYSE DE LA PREVISIBILITE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE  
CHEZ  
LES PATIENTS SOUS BLOQUEURS DU SYSTEME RENINE  
ANGIOTENSINE ALDOSTERONE ET/OU DIURETIQUES :  
QUELLE PLACE POUR LE MEDECIN TRAITANT ?**

THESE  
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE  
08/01/2015

PAR  
Ekoué AGBONON

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Michel SLAMA  
Monsieur le Professeur Henri PORTE  
Madame la Professeure Colette DUFOUR  
Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Mahen ALBADAWY



Nos remerciements vont

**A notre maître et président de jury**

**Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**  
**Professeur des Universités-Praticien Hospitalier**  
**(Néphrologie)**  
**Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS**  
**Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation**  
**médicale**  
**Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et**  
**endocrinologie" (D.R.I.M.E)**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Vous êtes un modèle pour vos étudiants par la relation que vous entretenez avec les patients.

Votre disponibilité malgré vos nombreuses occupations ne sera jamais oubliée.

Nous vous prions de recevoir l'expression de notre vive et respectueuse gratitude.

**A notre maître et juge**

**Monsieur le Professeur Michel SLAMA  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Réanimation médicale)  
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques**

Vous nous faites honneur en acceptant de juger cette thèse malgré vos multiples occupations.  
Veuillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

**A notre maître et juge**

**Monsieur le professeur Henri PORTE,  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
Chef de service de chirurgie thoracique au CHRU de Lille**

Vous m'avez beaucoup donné depuis mon arrivée en France en 2004 en passant par ma première thèse soutenue à Lomé en 2007 que vous avez codirigée. Votre générosité et vos conseils étaient là pour me soutenir dans les moments parfois difficiles. Une profonde amitié existe désormais entre nous à défaut d'être un rapport de maître à disciple.

Aujourd'hui commence pour moi une nouvelle étape,  
Permettez-moi de vous témoigner toute ma gratitude une fois encore.

**A notre maître et juge**

**Madame la Professeure Colette DUFOUR  
Professeure des Universités - Médecin Généraliste  
(Médecine générale)  
Coordonnateur du Département de Médecine générale**

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

**A notre maître et juge**

**Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT**  
**Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier Médecine interne**

Vous avez si gentiment et spontanément accepté de participer au jury. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

**A notre maître et directeur de thèse**

**Monsieur le Docteur Mahen ALBADAWY**  
**Chef de service de néphrologie au centre hospitalier de Saint-Quentin**

Je ne sais pas si vous imaginiez dans quel projet vous vous lanciez en me proposant de diriger mon travail ! Vous avez eu le courage de supporter mes moments de doute et de m'encourager. Votre présence et votre disponibilité m'ont été précieuses, votre exigence et votre rigueur m'ont incité à approfondir ma réflexion. Merci, vous êtes un directeur formidable.

Je dédie ce travail

A mes parents,

Papa, maman je vous dois tout. Ça en fait deux, félicitation à vous aussi, mais cette fois-ci vous ne pouvez pas être physiquement avec moi, mais vous l'étiez spirituellement et à travers tous vos mots de soutien de tous les jours.

Trouvez ici l'expression d'une grande affection.

A mes frères et sœurs (Eulalie, Ayélé, Ayoko, Têko, Assiongbon),

Je suis sensible toutes ces attentions pour moi malgré l'éloignement et surtout merci de croire en moi. Je ne vous oublie pas.

A toi Amélia,

Merci pour ta présence rassurante et toute l'affection que tu me témoignes tous les jours.

Tes sacrifices et ton soutien moral m'ont permis aussi de réaliser ce travail.

T'es une relectrice hors pair.

A mon oncle le Docteur Léon AGBONON,

Tu m'as donné très tôt, l'envie de faire ce métier, merci pour tes nombreuses contributions surtout au début de ma formation.

A mes camarades et anciens co-internes d'hiver 2010-2011,

(Mathieu Rat-vélo, maman Pauline, Emilie, Fanie, Antoine, Cissé et Vanessa « petit papillon ») merci de m'avoir accepté dans votre bande. J'espère qu'on pourra maintenir ces liens pour longtemps.

A mes amis les Docteurs Josué SEGURA, Fabienne FLAMME-OBRY, vous n'avez pas hésité à apporter votre contribution à l'élaboration de ce travail. Merci pour tout.

A mes chers maîtres de stage durant mes stages de médecine générale, qui m'ont tant appris sur le métier et sur moi-même et à tous les médecins que j'ai rencontrés au cours de ma formation notamment au centre hospitalier de Saint-Quentin.

A tous ceux que j'ai côtoyés au cours de mes différents stages hospitaliers et extrahospitaliers, internes, secrétaires, infirmières et aides-soignants, surtout aux secrétaires du service de néphrologie du centre hospitalier de Saint-Quentin qui m'ont beaucoup facilité la tâche durant ce travail.

A mes anciens compagnons de fortune à Amiens : Emile et Séname, à votre tour de nous organiser une quatrième phase.

A mes futurs collègues et confrères,

A tous ceux auxquels je pense sans pouvoir les citer nommément.

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>14</b>
<b>I – GENERALITES ET INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>1 – Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>2 – Généralités .....</b>	<b>16</b>
2.1 – La fonction rénale .....	16
2.2 – Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) .....	17
2.3 – Les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (BSRAA) .....	18
2.3.1 – Indications des BSRAA .....	18
2.4 – Les diurétiques .....	20
2.4.1 – Les indications des diurétiques .....	20
2.5 – Insuffisance rénale aigue.....	22
2.5.1 – Définition et épidémiologie .....	22
2.5.2 – Diagnostic clinique et biologique .....	22
2.5.3 – Imagerie des IRA .....	24
2.5.4 – Aspect étiologique .....	25
2.6 – La place des médicaments BSRAA et diurétiques en pratique clinique.....	25
<b>II – MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>27</b>
<b>1 – Cadre du travail .....</b>	<b>27</b>
<b>2 – Type et période d'étude .....</b>	<b>27</b>

<b>3 – Population d'étude .....</b>	<b>27</b>
3.1 – Critères d'inclusion .....	27
3.2 - Critères de non inclusion .....	28
3.3 – Les paramètres d'études.....	28
3.3.1 – Paramètres hospitaliers .....	28
3.4 – Technique d'analyse .....	29
<b>III – RESULTATS .....</b>	<b>30</b>
<b>1 – Résultats dossiers patients.....</b>	<b>30</b>
1.2 – Caractéristiques démographiques .....	30
1.3 – Les comorbidités.....	31
1.4 – Mode d'admission, motifs et période d'hospitalisation.....	33
1.4.1 – Mode d'entrée en hospitalisation .....	33
1.4.2 – Les motifs et périodes d'admission.....	34
1.5 – Les signes cliniques .....	35
1.6 – Le traitement à domicile .....	36
1.7 – Les résultats des examens complémentaires.....	38
1.7.1 – La biologie et sévérité des IRA dans la population .....	38
1.7.2 – Résultats des examens d'imagerie .....	42
1.7.3 – Ponction biopsique rénale avec examen anatomo-pathologique .....	43
1.8 – Les diagnostics étiologiques et associés .....	43
1.9 – La prise en charge thérapeutique et ses conséquences.....	44
1.9.1 – Thérapeutique hospitalière.....	44
1.9.2 – Thérapeutique post-hospitalière.....	45

<b>2 – Résultats de l'enquête auprès des médecins traitants (MT)</b> .....	<b>46</b>
2.1 – Indications des traitements BSRAA, diurétiques.....	47
2.2 – Monitoring de la fonction rénale.....	47
2.3 - Circonstances de survenue des IRA selon les MT .....	47
2.4 – Prévention d'IRA .....	48
<b>IV – DISCUSSIONS ET COMMENTAIRES</b> .....	<b>49</b>
<b>1 - Avantages, limites et difficultés de notre étude</b> .....	<b>49</b>
<b>2 – Caractéristiques démographiques</b> .....	<b>49</b>
<b>3 – Prévisibilité liée aux comorbidités</b> .....	<b>50</b>
<b>4 – Traitement à domicile et utilisation des BSRAA et diurétiques</b> .....	<b>52</b>
<b>5 – Facteurs étiologiques d'IRA et profil des IRA</b> .....	<b>53</b>
<b>6 – Prise en charge thérapeutique néphrologique et évolution</b> .....	<b>56</b>
<b>7 – Les complications associées à l'IRA</b> .....	<b>58</b>
<b>8 – Mode d'admission et motifs d'hospitalisation</b> .....	<b>58</b>
<b>9 - Prise en charge préventive selon les MT</b> .....	<b>59</b>
<b>V – CONCLUSIONS</b> .....	<b>61</b>
<b>PERSPECTIVES</b> .....	<b>62</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>70</b>
<b>ANNEXE 1 : GRILLE DE COLLECTE DE DONNEES HOSPITALIERES</b> .....	<b>70</b>
<b>ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE D'ENQUETE CHEZ LE MEDECIN TRAITANT ...</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXE 3 : COURRIER AUX MEDECINS TRAITANTS</b> .....	<b>74</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

Ang-I : Angiotensine 1

Ang-II : Angiotensine 2

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA : Agression rénale aigue

ARA-II : Antagoniste de l'angiotensine-2

AVC : Accident vasculaire cérébral

BSRAA : Bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

DCM : Dédifférenciation cortico-médullaire.

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ETP : Education thérapeutique

FA : Fibrillation auriculaire

FDR CV : Facteur de risque cardiovasculaire

HAS : Haute Autorité de la santé

HTA : Hypertension artérielle

IC : Insuffisance cardiaque

ICa : Inhibiteur calcique

IDR : inhibiteur direct de la rénine

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MT : Médecin traitant

OAP : œdème aigu pulmonaire

SAS : Syndrome d'apnée du sommeil

SCA : Syndrome coronarien aigu

SCR : Syndrome cardiorénal

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

## **I – GENERALITES ET INTRODUCTION**

### **1 – Introduction**

Il existe peu de données épidémiologiques et socio-économiques sur l'insuffisance rénale aigue (IRA) notamment en médecine générale. L'IRA peut être un accident iatrogénique donc évitable. Le médecin généraliste est un acteur essentiel de notre système de soin. Il est le premier rempart face à tous les problèmes de santé publique notamment, l'iatrogénie médicamenteuse. Il est de ce fait confronté directement à des situations cliniques et paracliniques susceptibles d'aboutir ou de s'accompagner d'une IRA. De par sa pratique, il prescrit de nombreux médicaments dont les diurétiques et les médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (BSRAA). Ces médicaments sont principalement utilisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle (HTA), des pathologies œdémateuses, en prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire et dans les néphropathies protéinuriques ou non protéinuriques. En effet, la relation entre l'IRA et ces classes médicamenteuses a déjà été largement décrite [1]. Le concept d'IRA a bénéficié ces dernières années d'une réévaluation profonde pour en faciliter sa prise en charge surtout en milieu hospitalier [2]. L'objectif de ce travail est de décrire les circonstances de survenue des IRA chez des patients sous BSRAA et/ou diurétiques afin d'intégrer le médecin généraliste dans cette prise en charge en passant d'abord par quelques généralités et définitions.

### **2 – Généralités**

#### **2.1 – La fonction rénale**

Le rein a une fonction excrétrice et une fonction endocrine. La fonction excrétrice constituée d'une fonction glomérulaire et tubulaire, est destinée à l'élimination des déchets azotés, à la production d'urines, pour maintenir l'homéostasie acido-basique et l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. La fonction endocrine lui permet de synthétiser de nombreuses substances comme : l'érythropoïétine (EPO), la rénine, des kallicroïnes et des prostaglandines, ainsi que le  $1\alpha$ 25-dihydroxycholecalciférol, métabolite actif de la vitamine D [3].

Mesurer la fonction rénale, reviendrait donc à explorer la fonction glomérulaire et tubulaire. La filtration glomérulaire est reconnue de façon consensuelle comme le meilleur moyen d'évaluation de la fonction rénale. La qualité de la filtration glomérulaire se mesure par le débit

de filtration glomérulaire (DFG) [4] . La fonction endocrine s'explore également, notamment à travers l'exploration de l'axe du système rénine angiotensine aldostérone.

Idéalement, la fonction rénale doit être évaluée par la mesure du DFG d'une substance exogène strictement filtrée par le glomérule. La filtration glomérulaire reste difficile à mesurer mais elle peut être estimée par le taux sérique de marqueurs endogènes comme la créatinine même si elle est partiellement secrétée au niveau du tube proximal. Cette méthode est la plus facile à réaliser et la plus répandue [3]. En pratique, la fonction rénale est estimée à partir du taux sérique de la créatinine à l'aide d'algorithmes et diverses formules permettant le calcul du DFG ou de la clairance de la créatinine comme : (CKD-EPI, Cockcroft-Gault, MDRD) qui prennent en compte des données diverses et variables comme l'âge, le poids, la taille, le sexe et l'ethnie, en dehors du taux sérique de la créatinine.

Le plus important n'est pas de savoir si le calcul de la DFG est très précis mais bien d'être attentif à l'éventuelle présence d'une insuffisance rénale et d'y réagir. Dans tous les cas, afin d'assurer un suivi optimal des patients insuffisants rénaux, il est important de toujours estimer le DFG avec la même formule.

## **2.2 – Le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)**

Le SRAA est un système réno-surrénalien qui est caractérisé par une cascade d'interactions biochimiques aboutissant à la production d'angiotensine 2 (Ang-II), effecteur majeur de cette cascade hormonale. En effet, il s'agit de l'un des principaux complexes de régulation de la pression artérielle ainsi que de l'équilibre hydrosodé de l'organisme, principalement par ses effets rénaux [3] ,[5]. Il participe aussi à la régulation de la vasomotricité et au remodelage tissulaire dans le système cardiovasculaire [5]. Produite par le foie, l'angiotensinogène est transformée sous l'effet de la rénine qui est, elle produite principalement par le rein au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, en angiotensine 1(Ang-I). Ce dernier est rapidement transformé en angiotensine 2 (Ang-II) par l'enzyme de conversion qui existe sous forme circulant plasmatique et cellulaire au niveau de la face luminale des cellules endothéliales. L'Ang-II peut alors agir sur ses cellules cibles par l'intermédiaire principalement de 2 types de récepteurs : le récepteur de type 1 (AT1-R), et le récepteur de type 2 (AT2-R) de l'angiotensine [6]. Le dernier acteur de ce système est l'aldostérone, un minéralo-corticoïde secrété par la corticosurrénale qui agit au niveau du tube distal du néphron.

Le SRAA qui est une partie de la fonction endocrine rénale, joue donc un rôle majeur dans la physiopathologie du système cardiovasculaire, tant du point de vue de la régulation de la pression artérielle que du remodelage vasculaire, cardiaque et néphrologique. Son activation se fait dans certaines circonstances induisant une sécrétion de rénine et un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.

### 2.3 – Les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (BSRAA)

Les médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone agissent à trois niveaux comme le montre la figure 1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) bloquent la synthèse de l'Ang-II ; les médicaments antagonistes de l'Ang-II (ARA-II ou Sartan) sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs type AT1-R de l'angiotensine. Plus récemment ont été développés des inhibiteurs directs de la rénine (IDR) dont le chef de file est l'Aliskiren.

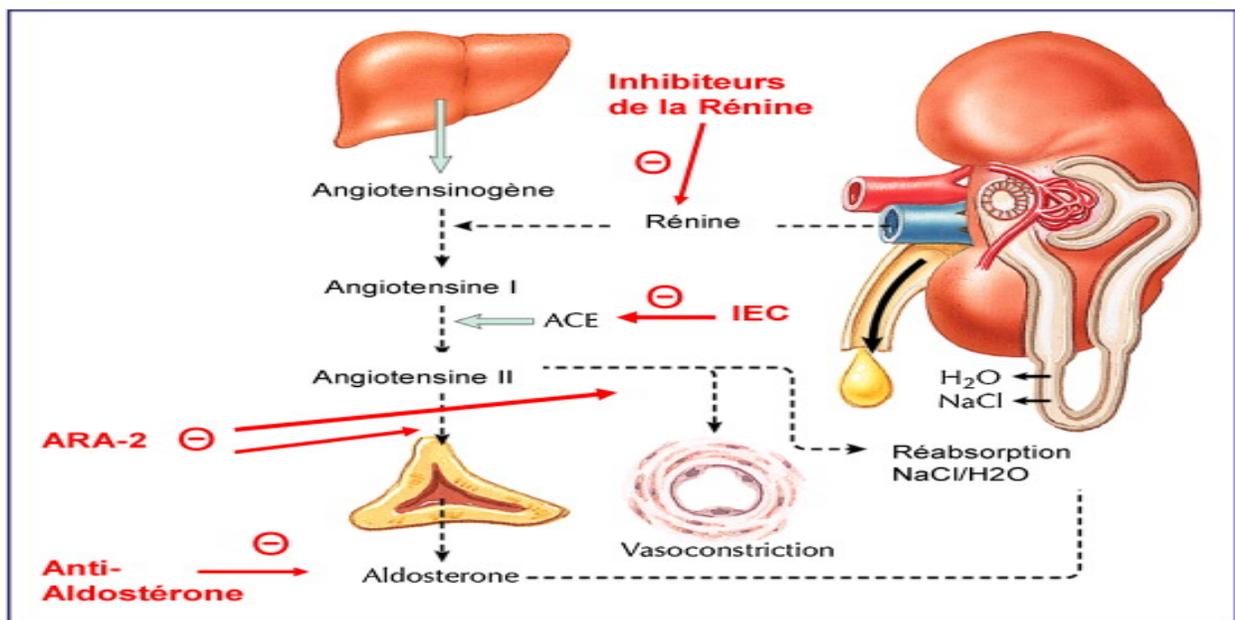


Figure 1: Le SRAA et classes thérapeutiques bloquant la cascade enzymatique [6]

Ce dernier a une activité plus proximale dans la cascade des réactions aboutissant à la formation de l'Ang-II. Il aurait les mêmes effets pharmacologiques que les IEC et les ARA-II [7].

#### 2.3.1 – Indications des BSRAA

Ces médicaments (IEC et ARA-II) sont tous indiqués dans la prise en charge de l'hypertension artérielle essentielle. Ils sont d'ailleurs recommandés en première intention compte tenu d'une

meilleure tolérance par rapport aux inhibiteurs calciques (ICa) et aux diurétiques thiazidiques [8], [9].

Ils ont une indication dans l'insuffisance cardiaque, le post infarctus du myocarde récent en prévention cardiovasculaire secondaire et dans la néphropathie protéinurique du patient diabétique. Ce sont les effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs des BSRAA à l'instar des IEC qui ont largement fait leurs preuves concernant la réduction de la morbi-mortalité chez les patients insuffisants cardiaques [10] notamment en post-infarctus [11]. La plupart des études ont également montré que chez les patients à haut risque cardiovasculaire, sans insuffisance cardiaque, les IEC réduisent significativement toutes les causes confondues de décès cardiovasculaire ainsi que la morbidité cardiovasculaire et l'apparition d'un diabète de type 2 de novo. Les ARA-II de façon similaire ont aussi démontré leur efficacité pour réduire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires graves comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (AVC) ainsi que les mortalités cardiovasculaires toutes causes confondues [12].

Sur le plan néphrologique, l'effet néphroprotecteur des IEC et des ARA-II par diminution de la pression artérielle n'est plus à démontrer [13]. Ils sont ainsi utilisés pour limiter l'évolution des néphropathies protéinuriques [14] notamment durant la maladie rénale chronique afin de limiter la progression trop rapide vers une insuffisance rénale terminale d'où le concept de néphroprotection.

On estime que, chez les sujets diabétiques, le traitement IEC réduirait le risque combiné de décès, de dialyse ou de transplantation chez le diabétique de type 1 [15] et que les ARA-II réduisent le risque de doublement de la créatinine ou insuffisance rénale terminale ou décès de 16 à 40 % selon la protéinurie initiale [16]. Globalement l'effet néphroprotecteur des IEC et des ARA-II semblent similaires au cours des néphropathies d'origine diabétique ou non diabétique.

Concernant l'autre membre de la famille des BSRAA qui est l'Aliskiren (IDR), celui-ci est préconisé dans la prise en charge de certaines formes d'HTA. Selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013, il aurait un intérêt clinique modéré chez les autres hypertendus avec une HTA modérée, non contrôlée par les 5 classes d'antihypertenseurs (Thiazidiques, IEC, ARA-II, ICa et bêtabloquants) [17]. A notre

connaissance, il existe très peu d'études grande ampleur démontrant son efficacité en matière de cardioprotection ou de néphroprotection.

## **2.4 – Les diurétiques**

Les diurétiques sont des médicaments provoquant une contraction du volume extracellulaire, ce qui justifie leurs indications essentiellement dans le traitement des maladies œdémateuses et de l'hypertension artérielle [18]. Ils agissent à différents endroits du néphron. Au final, l'effet natriurétique est plus ou moins important selon le mécanisme et le site d'action du diurétique [18]. Selon leur site d'action et leur mécanisme d'action, on distingue :

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dont le chef de file est l'acétazolamide, qui agissent en inhibant indirectement la réabsorption du sodium par l'intermédiaire de l'inhibition directe de celle des bicarbonates au niveau du tubule proximal,
- Les diurétiques de l'anse (essentiellement furosémide, bumétamide, pirétanide) qui agissent essentiellement en bloquant le cotransporteur NaK-2Cl situé sur la membrane apicale des cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé,
- Les thiazides et apparentés (hydrochlorothiazide ou HCTZ, chlortalidone, xipamide, indapamide) qui agissent en bloquant le cotransporteur Na/Cl situé au niveau de la membrane luminale du tube contourné distal (TCD) faisant suite à la branche ascendante de Henlé,
- Les antagonistes de l'aldostérone (essentiellement la spironolactone et ses métabolites actifs comme la canrénone, et l'éplérénone) dont le mécanisme est un blocage compétitif du récepteur cytosolique de l'aldostérone des cellules principales du tubule connecteur et du segment cortical du canal collecteur. Par leur action, les antagonistes de l'aldostérone favorisent donc la rétention d'ions  $K^+$  et  $H^+$  c'est-à-dire l'hyperkaliémie,
- Les diurétiques épargneurs de potassium non antagonistes de l'aldostérone (principalement l'amiloride et le triamterène) qui agissent en bloquant le canal sodium de la membrane luminale de la cellule principale.

### **2.4.1 – Les indications des diurétiques**

L'utilisation des diurétiques au cours des pathologies œdémateuses se justifie lorsque le mécanisme primitif de la rétention hydrosodée est rénal comme dans les glomérulopathies normo

ou hypotensives. Les diurétiques de l'anse tiennent une place de choix dans cette indication. Le syndrome néphrotique cortico-résistant constitue également une bonne indication au traitement diurétique car il est souvent accompagné d'une hypertension ; dans ce cas un diurétique de l'anse sera préférentiellement utilisé. Les diurétiques sont dans ce cas associés à un IEC ou un ARA-II. Pour traiter l'insuffisance cardiaque, on préférera en absence d'OAP (œdème aigu pulmonaire) les antagonistes de l'aldostérone, auxquels on pourra joindre un diurétique de l'anse si la congestion est réfractaire et si la kaliémie le permet ou encore en cas de survenue d'une décompensation aiguë ou OAP.

Par contre, pour la cirrhose ascitique l'utilisation de diurétique doit être prudente surtout s'il persiste des œdèmes après la ponction d'ascite. La spironolactone a aussi toute sa place dans cette circonstance. Les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques peuvent l'être en seconde intention ou en association si besoin.

Les diurétiques en général et surtout les thiazidiques font partie des médicaments qui baissent le plus la pression artérielle car ils stimulent les récepteurs ATR-I de l'Ang-II par activation de la formation d'Ang-II [18], [19] en plus de leur effet natriurétique justifiant leur indication pour l'HTA essentielle [20]. En réalité le mécanisme anti-hypertensif des diurétiques reste encore mal connu. Néanmoins l'action anti-hypertensive est additive ou synergique avec la majorité des autres classes d'antihypertenseurs (IEC, ARA-II, ICa, bêtabloquants) [21].

Les diurétiques ont aussi un intérêt dans le ralentissement des néphropathies protéinuriques [22], [23]. Au cours de l'IRC, l'utilisation de diurétique est d'autant plus justifiée que la déplétion hydrosodée favorise la réduction de la protéinurie qui est un facteur majeur de progression de l'IRC [24]. Suivant le niveau de la fonction rénale on utilisera soit un thiazide seul ou en association avec un diurétique de l'anse [16].

Il existe d'autres indications rares pour certains diurétiques comme les thiazides pour la prise en charge des hypercalciuries, de l'ostéoporose [18], du diabète insipide néphrogénique [25].

La diurèse forcée est l'utilisation en milieu hospitalier de diurétiques de l'anse à forte dose associée à une compensation hydroélectrolytique (soluté hyper-salé), dans certaines circonstances cliniques comme les hyponatrémies de dilution avec ou sans œdème et certaines IRA sévères d'amélioration modeste.

L'acétazolamide, compte tenu de son efficacité réduite et de l'acidose qu'il induit, est préconisé de façon transitoire dans le glaucome aigu par fermeture de l'angle ou encore du mal de hautes

montagnes pour laquelle son efficacité est comparable au dexaméthasone [26]. Il a aussi une indication dans la prise en charge de certaines insuffisances respiratoires hypercapniques au cours de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

## **2.5 – Insuffisance rénale aigue**

### **2.5.1 – Définition et épidémiologie**

L'IRA est habituellement définie comme une diminution brutale de la fonction rénale responsable non seulement d'une rétention de toxines dites « urémiques » et d'autres déchets azotés, mais également d'une dérégulation de l'homéostasie des fluides extracellulaires et des électrolytes. Les IRA sont de plus en plus fréquentes et tout particulièrement chez les patients hospitalisés.

Il s'agit d'un problème de santé publique majeur, qui survient le plus souvent en milieu hospitalier, avec une incidence de 7 % et qui s'accompagne d'une mortalité d'environ 20 % hors causes septiques et insuffisance rénale aigue de réanimation. De façon générale l'incidence de toutes les IRA dans la population générale serait très variable et de l'ordre de 0,17 % [27]. En réalité l'IRA est un syndrome qui est resté longtemps sans définition univoque rendant ainsi compte de la diversité des chiffres concernant son incidence, son évolutivité et sa mortalité. En 2007, une étude californienne a mis en évidence une incidence en augmentation de l'IRA communautaire entre 1996 et 2003, passant de 322,7 à 522,4/100 000 personnes [28]. La fréquence hospitalière de l'IRA dépend également de la méthodologie des études ainsi que de la définition d'IRA utilisée. Elle varie donc de 1,9 % à 7,2 % [29]. L'augmentation du nombre d'IRA s'expliquerait par l'âge croissant des patients, la multiplicité des comorbidités qui vont avec et les mesures de prise en charge diagnostique et thérapeutique de plus en plus invasives [28].

### **2.5.2 – Diagnostic clinique et biologique**

L'IRA est un accident grave mais qui reste difficile à définir. Il est maintenant bien établi que de faibles variations de la fonction rénale définies par une majoration de la créatininémie de l'ordre de 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) par rapport aux chiffres de base sont associées à des conséquences cliniques néfastes sur l'évolution du patient [2], [30] et [31].

Le mécanisme physiopathologique des IRA permet de les classer en : IRA prérénales (IRA

fonctionnelles), IRA rénales (IRA organiques) et IRA postrénales (IRA obstructives). Si l'altération du DFG est le dénominateur commun de toutes les IRA, la diurèse aussi permet de mieux apprécier la gravité de l'insuffisance rénale. En règle générale, une baisse de la diurèse est souvent constatée. Lorsque l'IRA est anurique, elle doit être différenciée d'une rétention aiguë d'urines. Lorsqu'il n'y a pas de baisse de la diurèse, on parle d'IRA à diurèse conservée.

Il est nécessaire de différencier une IRA modérée d'une altération sévère de la fonction rénale justifiant une épuration extrarénale, raison pour laquelle le groupe de travail AKIN a proposé le concept d'agression rénale aiguë (ARA) en anglais « Acute Kidney Injury » pour harmoniser les définitions et les prises en charge [32]. Il est maintenant recommandé de définir l'IRA sur la production d'urine et sur les changements de concentration de la créatininémie. Les deux critères doivent être pris en compte pour évaluer la sévérité de l'ARA et pour permettre d'établir une classification en 5 stades de sévérité : Classification du RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney Failure of kidney function, Loss of function and End-stage renal disease) par le groupe Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) résumé dans le tableau 1 ci-contre. Elle a été imaginée pour permettre une meilleure prise en charge dans les unités de soins intensifs et de réanimation des atteintes rénales aiguës quelle que soit la cause [33].

*Le premier stade* est celui qui correspond au risque ou encore IRA minimale défini par l'un des critères suivants : une augmentation de la créatininémie de 1,5 à 1,9 fois la valeur de base ou le DFG diminué de 25%, augmentation de la créatininémie ( $> 26,5 \mu\text{mol/l}$ ), une diurèse  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  pendant une période de 6 heures.

*Le second stade* correspond à celui de l'installation des lésions rénales ou IRA modérée, défini par l'un des critères suivants : une augmentation de la créatininémie de 2 à 2,9 fois la valeur de base ou un DFG diminué de 50%, une diurèse  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  pendant une période de 12 heures.

*Le troisième stade* est celui de l'IRA sévère ou de défaillance rénale, défini par l'un des critères suivants : une augmentation de la créatininémie supérieure à 3 fois la valeur de base, une augmentation de la créatininémie ( $> 353 \mu\text{mol/l}$ ), une mise en route d'un traitement de supplémentation rénale, la diurèse  $< 0,3 \text{ ml/kg/h}$  pendant une période de plus de 24 heures, une anurie pendant une période supérieure à 12 heures.

*Le quatrième stade* ou perte complète de la fonction rénale : IRA persistante avec perte complète de la fonction rénale pendant quatre semaines.

*Le cinquième stade*, qui est celui de l'insuffisance rénale terminale avec dialyse.

Tableau 1 : Classification RIFLE selon Bellomo et al [34]

Stades	Critères de DFG	Critères de Diurèse
Risk (Risque)	Majoration créatinine x 1,5 ou réduction DFG > 25%	Diurèse <0,5 ml/kg par heure x 6h
Injury (Lésion)	Majoration créatinine x 2 ou réduction DFG > 50%	Diurèse <0,5 ml/kg par heure x 12h
Failure (IRA)	Majoration créatinine x 3 ou réduction DFG > 75% ou créatinine > 4mg/dl avec une majoration récente > 0,5 mg/dl	Diurèse <0,3 ml/kg par heure x 24h ou anurie x 12 h Oligurie
Loss (IRC)	IRA persistante Perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
ESRD (IRC V + dialyse)	IRC terminale stade V avec dialyse	

### 2.5.3 – Imagerie des IRA

La découverte d'une altération de la fonction rénale impose un bilan d'imagerie minimum pour une meilleure prise en charge thérapeutique d'urgence. L'objectif étant en priorité de rechercher une obstruction des voies urinaires. La levée de l'obstacle peut permettre la récupération d'une fonction rénale normale : urgence urologique absolue. Idéalement, l'échographie et l'échographie doppler sont les examens de choix qui pourront être réalisées en première intention [35], [36].

Ces deux examens recherchent une obstruction des voies urinaires et vasculaire suivant le contexte. Ils analysent également le parenchyme rénal, recherchant des anomalies sous la forme d'une atrophie rénale, un amincissement du cortex et une différenciation cortico-médullaire (DCM), afin d'apprécier le caractère récent ou ancien de l'insuffisance rénale. On peut aussi détecter des anomalies particulières comme des kystes, des lithiases intra-parenchymateuses ou des masses tumorales. Toutefois si ces deux examens s'avèrent insuffisants, on peut s'appuyer sur d'autres examens comme le scanner ou l'IRM [36] et l'angio-scanner ou angio-IRM pour une meilleure exploration vasculaire [37].

#### **2.5.4 – Aspect étiologique**

L'IRA étant un syndrome et non une maladie, cela implique des étiologies diverses qui peuvent parfois coexister ainsi que des catégories de patients très variées. On considère que les étiologies prérénales d'IRA représenteraient environ 25% des IRA contre 65% pour des causes intrinsèques ou organiques [38].

Les médicaments seraient à l'origine de 18,3 % des IRA en France selon une étude menée sur 55 centres sur une année [39]. Bien souvent les causes d'une IRA sont multifactorielles [40]. L'IRA en milieu extrahospitalier est souvent mono-factorielle à l'inverse de l'IRA survenant à l'hôpital ou encore dans les unités de soins intensifs [2]. En extrahospitalier les étiologies sont dominées par la déshydratation et autres causes prérénales, la rhabdomyolyse et la nécrose tubulaire aigue suivies des causes obstructives [41]. En général les BSRAA et diurétiques sont reconnus comme induisant les IRA prérénales [1].

L'augmentation de l'IRA chez les patients bénéficiant de ce type de traitement est largement reconnue, raison pour laquelle des sociétés savantes internationales recommandent d'ailleurs de moduler ces traitements chez les insuffisants rénaux chroniques qui auraient une dégradation récente de leur fonction rénale [33]. Il y aurait environ 15% d'hospitalisations en plus d'IRA liées à la prescription des BSRAA en extrahospitalier en Angleterre par exemple [42].

#### **2.6 – La place des médicaments BSRAA et diurétiques en pratique clinique**

Ils représentent une part non négligeable des prescriptions médicamenteuses dans les pays développés. En Angleterre par exemple, ils arrivent en deuxième position des médicaments prescrits en médecine de ville soit un total de 6%, toute prescription comprise [43]. En Belgique 7,3% de la population sont traités par IEC ou ARA-II et parmi eux 36% de personnes âgées de 80 ans et plus [44].

En France il s'agit donc des médicaments largement prescrits par le médecin généraliste dans son rôle de médecin traitant. Dans une note de cadrage publiée en juillet 2010, l'HAS souligne l'augmentation des prescriptions d'ARA-II seuls ou en association avec un diurétique thiazidique par les médecins généralistes. Leur prescription aurait progressé respectivement de 24% et 26% entre 2004 et 2006, celle des IEC est restée à peu près stable soit environ 0,66% seul ou en association [45]. Selon cette même source, la progression de prescription des BSRAA serait plus marquée chez les médecins généralistes soit +9% sur la même période. Selon le ministère de la

santé ils font partie des dix classes de médicaments qui font le plus progresser les dépenses de santé liées aux médicaments en France [46].

En supposant qu'à cette augmentation de prescription correspondrait une majoration des hospitalisations pour IRA, quelle proportion de ces malades traités par ces médicaments est admise en hospitalisation pour une IRA, et dans quelles circonstances?

C'est donc dans ce contexte que nous avons souhaité, à partir d'une population admise pour IRA dans un service de néphrologie, recenser ceux qui avaient l'un de ces médicaments dans leur traitement habituel et d'analyser la prévisibilité de l'accident.

Nous ne voulons donc pas traiter que la néphrotoxicité de ces médicaments mais nous en servir comme caractéristique propre d'une population donnée afin de voir dans quelles conditions surviennent les accidents chez cette catégorie de patients. Nous allons nous intéresser aux différents types d'IRA rencontrés dans cette population ainsi que les prises en charges thérapeutiques néphrologiques faites durant l'hospitalisation pour en déduire la prophylaxie à mettre en place en médecine de ville.

## **II – MATERIEL ET METHODES**

### **1 – Cadre du travail**

Notre étude a été réalisée à la fois dans le service de néphrologie du centre hospitalier de Saint-Quentin dans l'Aisne en Picardie et auprès des médecins traitants des patients inclus dans l'étude. Le personnel médical du service comprend : trois praticiens hospitaliers néphrologues et deux assistants. Le service dispose d'une unité d'hospitalisation qui enregistre en moyenne 600 hospitalisations par an. Le service dispose également d'un plateau technique de dialyse.

### **2 – Type et période d'étude**

Notre travail s'est déroulé en deux phases, comme décrit ci-dessous :

- Une première partie sous la forme d'étude rétrospective descriptive à partir des dossiers d'hospitalisation du service de néphrologie sur une période allant du 01/01/2012 au 31/12/2012, soit 12 mois d'étude.
- La deuxième partie était une enquête transversale auprès des médecins traitants des patients inclus dans notre étude allant de janvier 2014 à juin 2014 soit 6 mois d'enquête.

### **3 – Population d'étude**

Notre étude a concerné les dossiers des malades hospitalisés dans le service de néphrologie dont le motif d'hospitalisation est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en 2012. Dans la deuxième partie ce sont les médecins généralistes, médecins traitants (MT) de ces malades qui ont été la cible de notre enquête.

#### **3.1 – Critères d'inclusion**

Ont été inclus, les dossiers des patients âgés de plus de 18 ans admis en hospitalisation en néphrologie au centre hospitalier de Saint-Quentin pour IRA avec, avant l'admission, au moins un BSRAA prescrit et/ou au moins un diurétique.

Concernant les médecins généralistes, ont été interrogés, les médecins installés et déclarés comme les MT des malades lors de leurs hospitalisations, et qui étaient destinataires des courriers de sortie d'hospitalisation.

### **3.2 - Critères de non inclusion**

Concernant les patients, sont exclus :

- Les patients hospitalisés durant la période de 01/01/2012 au 31/12/2012 dans un service autre que l'unité de néphrologie du CH Saint-Quentin,
- Les patients hospitalisés pour un autre motif que l'IRA,
- Les patients hospitalisés pour IRA sans BSRAA ni diurétique dans leur traitement habituel au domicile,
- Les patients en insuffisance rénale chronique terminale et qui bénéficiaient déjà d'une épuration extra-rénale régulière.

Concernant les médecins généralistes, nous avons exclu les médecins généralistes des patients exclus et les médecins non déclarés comme MT des patients inclus.

### **3.3 – Les paramètres d'étude**

#### **3.3.1 – Paramètres hospitaliers**

A partir des dossiers hospitaliers, les données suivantes ont été exploitées :

- L'état civil (l'âge, le sexe, le lieu de résidence),
- La période et durée d'hospitalisation,
- Les comorbidités,
- Le traitement habituel et les médicaments spécifiques qui nous intéressent,
- Le contexte et les motifs d'admission ainsi que les données de l'examen clinique,
- Les données des examens complémentaires (résultats biologiques et d'imagerie),
- La sévérité de l'IRA à partir de la perte théorique de DFG (définie soit par la différence entre les DFG de base et d'admission ou la différence entre les DFG d'entrée et de sortie)
- Les étiologies,
- Les données de la prise en charge thérapeutique néphrologique hospitalière et ses résultats.

#### **3.3.2 – Paramètres extrahospitaliers**

Nous avons interrogé les MT à propos de leurs patients sur les éléments suivants :

- Le motif justifiant l'instauration des médicaments BSRAA et/ou diurétiques,

- Le monitoring de la fonction rénale sur la base des dates des 3 derniers dosages de la créatininémie avant l'hospitalisation du malade,
- Les évènements précédant l'hospitalisation,
- Les mesures préventives éventuellement prises par le médecin et le patient ainsi que les difficultés inhérentes à celles-ci.

### **3.4 – Technique d'analyse**

Concernant les patients, les données hospitalières ont été recueillies à l'aide d'une grille de collecte de données sur dossier médical.

Concernant les médecins généralistes, nous avons envoyé une lettre par voie postale expliquant notre travail accompagnée d'un questionnaire d'enquête nominatif dont la première partie, concernant l'état civil et la période du séjour hospitalier du malade, était pré-remplie et d'une enveloppe timbrée pour le retour des questionnaires. Une semaine plus tard, chaque médecin a été contacté par téléphone afin de s'assurer de la réception de notre courrier, par la même occasion, nous avons pu réexpliquer notre démarche en insistant sur l'importance de leur participation. Après une première vague de retour de questionnaires, nous avons procédé à une relance en téléphonant aux médecins traitants n'ayant pas répondu au questionnaire. A la suite de cette étape, un deuxième questionnaire identique au premier a été à nouveau expédié aux médecins souhaitant toujours participer à l'étude.

Nous avons bénéficié de l'assistance d'une statisticienne de l'INSERM pour les analyses complexes. Les données hospitalières et extrahospitalières recueillies ont été analysées séparément avec plusieurs logiciels : Microsoft<sup>®</sup> Excel MAC<sup>2011</sup> et XLSTAT<sup>®</sup> 2013, STATEL<sup>®</sup> et R<sup>®</sup>. Après une normalisation de la variable « perte du DFG » par une transformation népérienne, une étude uni-variée a été faite par comparaison des moyennes de cette variable pour des sous-groupes constitués en fonction des principales comorbidités de la population. Le test statistique utilisé est le « t » de Student avec le logiciel STATEL<sup>®</sup>. En complément, et suivant les données de la littérature, nous avons réalisé une analyse multi-variée à l'aide du logiciel R selon la méthode de régression linéaire multiple de la perte du DFG. Le modèle a été défini à partir des variables qualitatives déduites des principales comorbidités de la population. Le test de significativité utilisé est le Fisher.

### III – RESULTATS

#### 1 – Résultats dossiers patients

Durant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2012, il y a eu 208 hospitalisations dans le service de néphrologie du centre hospitalier de Saint-Quentin pour IRA, toute étiologie confondue. Nous avons inclus dans notre étude 85 patients soit 40,9% des hospitalisations pour IRA. Un seul dossier a été exclu car non retrouvé dans les archives. Donc 84 dossiers d'insuffisants rénaux aigus ont été effectivement exploités soit environ 40,4% des patients hospitalisés pour IRA en 2012.

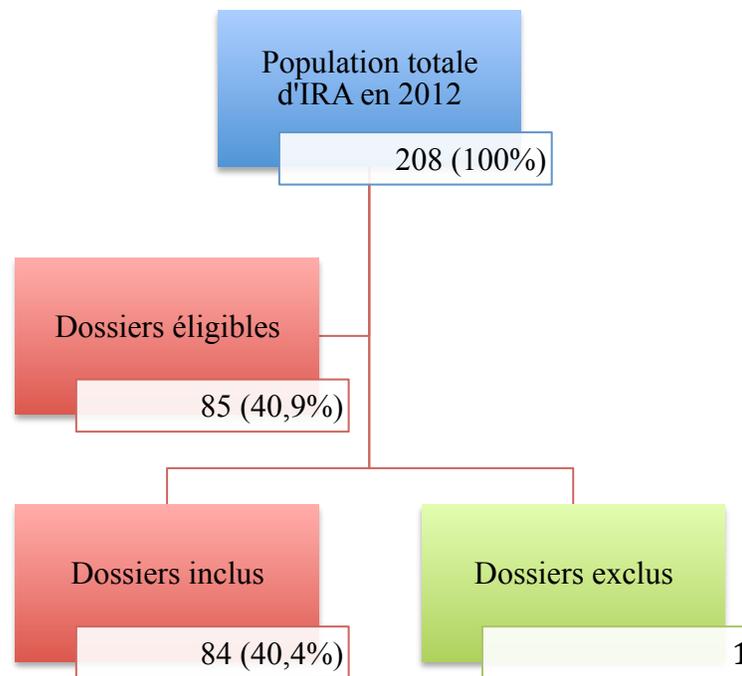


Figure 2 : Diagramme des flux de la population.

#### 1.2 – Caractéristiques démographiques

Il existait une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,1 soit 52,4% de femmes pour 47,6% d'hommes (Figure 3). La moyenne d'âge était de 76,02 ans  $\pm$  11,36 avec un âge médian de 78,5 ans.

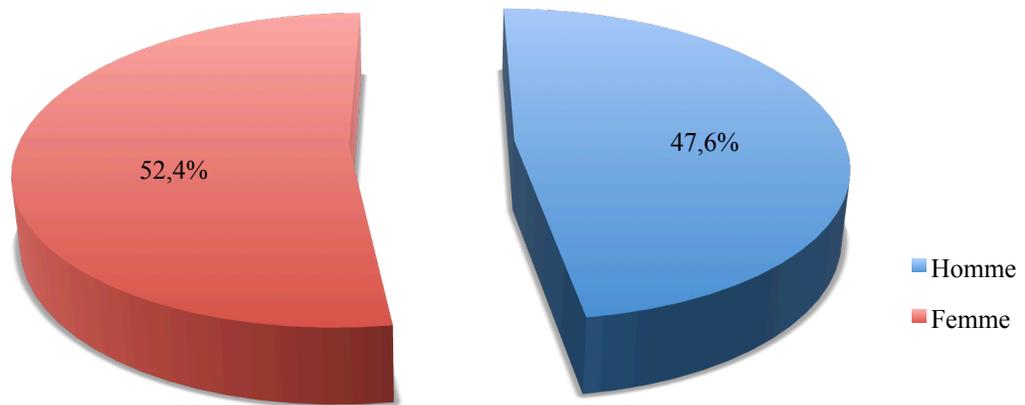


Figure 3: Répartition de la population selon le sexe

En outre, environ 63,1% de la population a plus de 75 ans comme le suggère la figure 4 représentant la répartition de la population en box plot en fonction de l'âge.

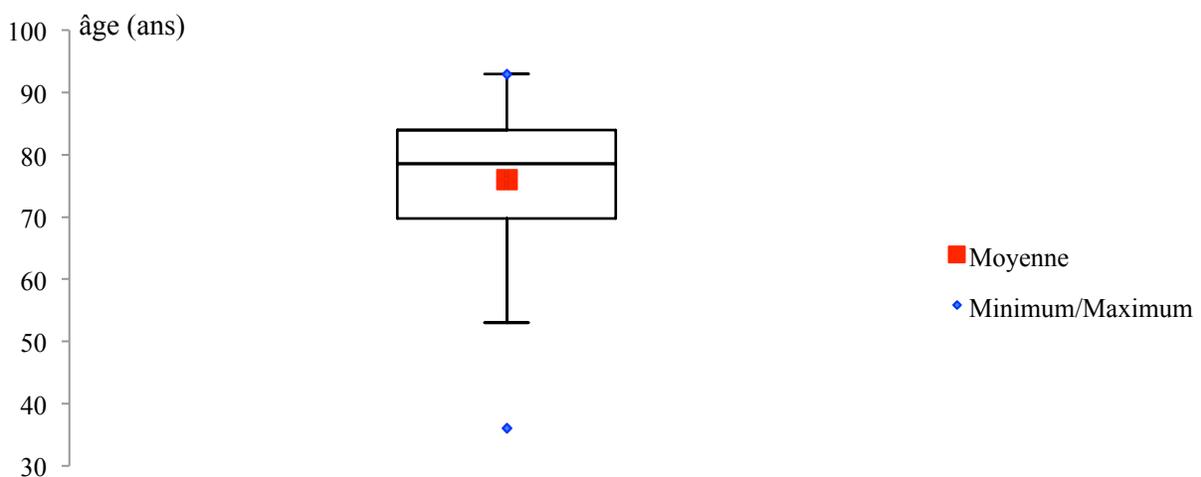


Figure 4 : Représentation en box plot de la population en fonction de l'âge

Sur le plan géographique régional, 74% des sujets venaient de l'Aisne, 21% de la Somme, 1% de l'Oise et les 2% restant étaient extrarégionaux (le Nord Pas de calais).

### 1.3 – Les comorbidités

Concernant les antécédents cardiovasculaires, environ 94% de la population présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (FDR CV). L'HTA était le FDR CV le plus souvent rencontré (84,5%) suivi du diabète qui était présent chez 41,7% des patients. Les autres FDR CV

retrouvés sont l'obésité (40,5%) avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de l'effectif estimé à  $30,2 \pm 8,65 \text{ kg/m}^2$ , la dyslipidémie, le syndrome d'apnée du sommeil et le tabac ; ce dernier étant le moins présent. Ces facteurs étaient bien évidemment cumulés pour la majorité de notre population. Ainsi, près de 68% de la population générale cumulaient au moins deux FDR CV hormis l'âge avancé.

Le tableau 2 ci-dessous, montre la répartition des FDR CV dans notre population.

En dehors des FDR CV, près de 70% des patients présentaient des pathologies cardiovasculaires de façon isolée ou associée. Il s'agissait de fibrillation auriculaire, de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque, d'AVC, d'artériopathies ischémiques des membres inférieurs dont les fréquences sont rappelées dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2 : Fréquences des antécédents cardiovasculaires et des FDR CV

Antécédents cardiovasculaires	N (%)
Fibrillation auriculaire	31 (36.9)
Coronaropathie	27 (32.1)
Insuffisance cardiaque	19 (22.6)
AVC	11 (13.1)
AOMI	8 (9.5)
Autres (valvulopathies et autre cardiopathies)	9 (10,7)
HTA	71 (84,5)
Diabète	35 (41,7)
Obésité (IMC moyen : $37,6 \pm 8,77$ )	34 (40,5)
Dyslipidémie	28 (33,3)
SAS	6 (7,1)
Tabac	4 (4,8)
Cumul d'au moins 2 FDR CV	57 (67,8)

AVC : accident vasculaire cérébral, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA : hypertension artérielle, SAS : syndrome d'apnée du sommeil.

Sur le plan des antécédents néphrologiques, dans cette série, 52,4% de l'effectif total avaient des antécédents de néphropathies chroniques avec insuffisance rénale connue.

Les maladies rénales chroniques étaient probablement d'origine mixte, c'est-à-dire une néphropathie diabétique associée à une néphroangiosclérose dans 35% des cas, 21% par néphroangiosclérose seule, 21% étaient des syndromes cardiorénaux, 5% étaient des néphropathies diabétiques. Pour le reste, il s'agissait de rein unique après néphrectomie, lithiase rénale et d'un patient greffé rénal.

L'IRA était donc pour plus de la moitié des cas une aggravation supposée de ces maladies rénales chroniques comme le montre la figure 4 qui suit.

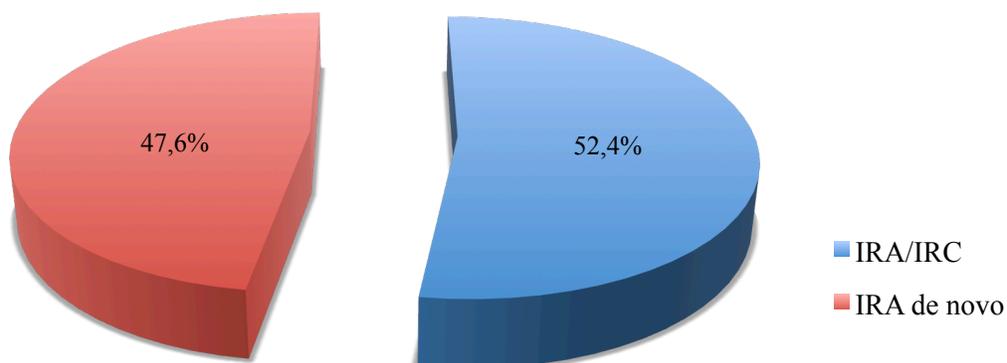


Figure 5 : Répartition des IRA suivant l'existence d'une IRC

En dehors des antécédents cardiovasculaires et néphrologiques, il existait aussi d'autres pathologies qui n'impliquent pas l'utilisation des BSRAA et des diurétiques. Ainsi, l'hyperuricémie déduite sur la base du traitement hypouricémiant présent sur la liste des médicaments habituels, concernait 27,4% de la population. Douze sujets étaient soignés pour une démence soit 14,3 % de l'effectif. Les antécédents de broncho-pneumopathie chronique existaient chez 20% de notre population. Par ailleurs, les antécédents de cirrhoses hépatiques et de pathologies prostatiques bénignes ou malignes étaient présents avec la même fréquence de 9,5%.

## 1.4 – Mode d'admission, motifs et période d'hospitalisation

### 1.4.1 – Mode d'entrée en hospitalisation

Environ 34,5% des patients hospitalisés ont consulté préalablement leur médecin traitant avant leur admission à l'hôpital, alors que 39,3% d'entre eux sont arrivés directement aux urgences de

l'hôpital sans avoir été consultés par leurs médecins traitants. Les autres modes d'entrée étaient les transferts intra-hospitaliers, c'est-à-dire venant d'un autre service de l'hôpital, les transferts venant des plus petits hôpitaux périphériques autour de Saint-Quentin et les hospitalisations à la demande du néphrologue référent suite à une consultation. Il s'agissait surtout des patients ayant déjà un suivi néphrologique. Ces admissions représentent environ 26,2% de ces hospitalisations.

#### 1.4.2 – Les motifs et périodes d'admission

Quel que soit le mode d'admission, les motifs d'hospitalisation étaient divers. Néanmoins la plainte asthénique dominait largement avec environ 42% des cas. Elle était généralement signalée comme une altération de l'état général (AEG). Les autres motifs étaient : les troubles digestifs pour 18%, suivis des syndromes infectieux retrouvés dans 16% des cas. L'IRA a été aussi découverte à la suite d'un bilan de chute pour 5% de sujets. Il n'y avait que 1% de plainte urinaire. La douleur abdominale aussi était rare, soit 1%. Les surcharges hydriques représentaient environ 16% des hospitalisations (tableau 3).

Par contre, pour 12% des sujets (10/ 84), le diagnostic d'une IRA était posé suite à un bilan réalisé en extrahospitalier. Ces malades étaient adressés par leurs néphrologues référents (8 malades) ou par leurs MT (2 malades).

Tableau 3 : Récapitulatif des différents motifs d'admission

Motifs	N (%)
Asthénie (AEG)	35 (42)
Troubles digestifs	15 (18)
Syndrome infectieux	13 (16)
Surcharge hydrique (IC, Ascite, OMI)	13 (16)
Découverte IRA fortuite	10 (12)
Néphrotoxique (PDC iodé, AINS etc.)	6 (7)
Bilan de chute à domicile	4 (5)
Saignements digestifs	1 (1)
Absence d'urines	1 (1)
Douleur abdominale	1 (1)

IC : insuffisance cardiaque, OMI : œdèmes des membres inférieurs, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, AEG : altération de l'état général, PDC : produit de contraste

La moyenne mensuelle des entrées était de  $7 \pm 2,5$  entrées. Les seuls mois durant lesquels on a enregistré au moins 10 cas d'IRA sont juin et août. La figure 6 suivante représente la distribution mensuelle de la population sur l'année 2012.

La durée moyenne de séjour (DMS) de ces patients est de  $9,42 \pm 5,13$  jours. La durée la plus courte a été de 2 jours et la plus longue de 28 jours. Pour un peu plus de 76% d'entre eux, la durée de l'hospitalisation était inférieure à 7 jours.

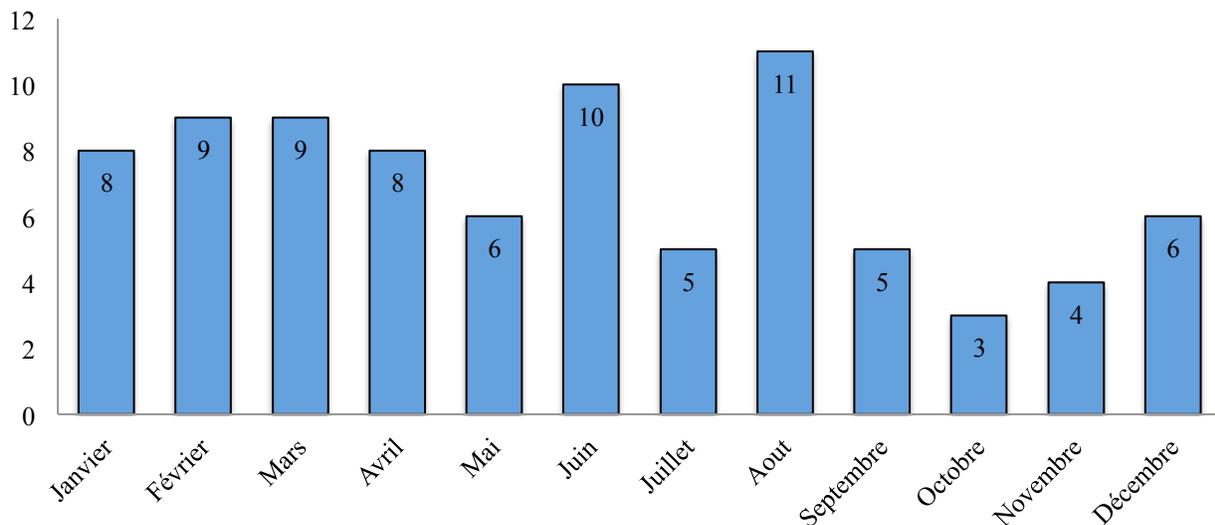


Figure 6 : Répartition mensuelle de la population sur l'année

### 1.5 – Les signes cliniques

La présentation clinique des IRA était variée dans cette population comme le rappelle la figure 7 suivante. On pouvait donc remarquer une proportion importante de signes cliniques prédictifs d'une hypoperfusion rénale comme l'hypotension artérielle, ou le syndrome de déshydratation. C'est ainsi que 30,9% environ avaient un syndrome clinique de déshydratation et presque 39,3% de l'effectif avaient une hypotension artérielle, c'est-à-dire une pression systolique inférieure à 10 cm de mercure (cm Hg). Vingt huit virgule six pourcent (28,6%) de notre population ont présenté une oligo-anurie. Les troubles digestifs (vomissements, diarrhées) étaient présents chez 18 malades soit environ 21,4% de l'effectif. Un patient a également présenté une rectorragie de moyenne abondance.

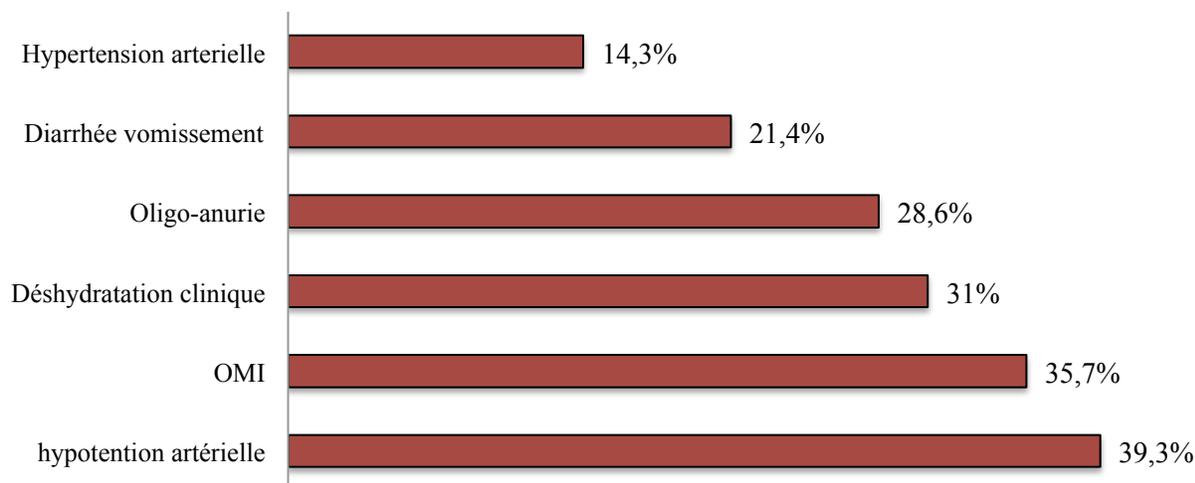


Figure 7 : Fréquence des principaux signes cliniques dans la population

De l'autre côté, l'inflation hydrique ou encore le syndrome œdémateux type œdèmes des membres inférieurs a été constaté chez 30 sujets ce qui représentait 35,7% de la série.

Sur le plan urinaire, la recherche de protéinurie à la bandelette urinaire a montré un résultat positif pour 43 sujets soit 51,2%.

### 1.6 – Le traitement à domicile

Les BSRAA les plus prescrits sont les IEC (44%) et les ARA-II (35,7%). Ils sont parfois associés entre eux. Il n'y avait que 2 cas de traitement par IDR (2,4%). Environ 74,7% de la population avait au moins un BSRAA.

Il y avait à peu près 85,5% des sujets qui prenaient au moins un diurétique dans leur traitement habituel. Aussi, les diurétiques les plus fréquents étaient les diurétiques de l'anse (le furosémide) utilisés par 79,8% de la population. Les autres diurétiques à savoir les antagonistes de l'aldostérone et les thiazides représentaient respectivement 19% et 15,5% des cas.

Ces différentes classes thérapeutiques sont utilisées seules ou en association. L'association la plus fréquente était celle qui impliquait un BSRAA avec un diurétique soit 42,8% de l'effectif.

Le double blocage du SRAA par combinaison de deux BSRAA ne concernait que 5 sujets soit 5,9%. Le tableau 4 qui suit, décrit les différents schémas thérapeutiques rencontrés ainsi que l'âge moyen des sujets concernés.

Tableau 4 : Les différentes associations avec les moyennes d'âge correspondantes

Associations	N (%)	Age moyen $\pm$ écart type
1 BSRAA + 1 Diurétique	36 (42,8)	77,9 $\pm$ 10
1 BSRAA + 2 Diurétiques	10 (11,9)	74,8 $\pm$ 10,9
2 BSRAA + 1 Diurétique	2 (2,4)	67,5 $\pm$ 0,7
2 BSRAA + 2 Diurétiques	3 (3,6)	82,3 $\pm$ 1,5
1 BSRAA + 3 Diurétiques	1 (1,2)	74
2 Diurétiques	6 (7,1)	74 $\pm$ 13,4
1 BSRAA	9 (10,7)	68,7 $\pm$ 14
1 Diurétique	17 (20,2)	81,3 $\pm$ 7,8
Total	84 (100)	76,02 $\pm$ 11,36

On pouvait ainsi se rendre compte que les patients les plus polymédiqués par les BSRAA et diurétiques étaient les plus âgés et les plus nombreux soit environ 69% de la population.

Comme nous l'avons constaté plus haut, notre effectif pouvait être partagé en deux groupes selon l'existence connue ou non d'une maladie rénale chronique. Ces médicaments sont essentiels pour ralentir la progression de l'IRC, il serait intéressant de voir comment ils sont combinés dans ces deux groupes.

Ainsi, chez les sujets qui ont présenté une aggravation de leur insuffisance rénale chronique (IRA/IRC), les BSRAA et les diurétiques étaient associés chez environ 65,8% d'entre eux alors que seulement 9% d'entre eux étaient en double blocage du SRAA.

Les BSRAA et les diurétiques étaient prescrits en association chez près de 67,5% de ceux qui présentaient une IRA de novo contre 68,2% des patients avec une IRC connue. Le double blocage était plus présent dans le groupe avec une IRC connue soit 9% contre 2,5% chez les IRA de novo. Il n'y a pas de différence significative entre ces pourcentages au seuil 0,05.

Les différentes combinaisons des BSRAA et des diurétiques avec leurs fréquences retrouvées dans ces deux groupes (IRA de novo et IRA sur IRC) sont retranscrites dans le tableau 5.

L'analyse du reste du traitement habituel a révélé qu'il existait d'autres médicaments antihypertenseurs autres que les BSRAA et les diurétiques. La moyenne par patient s'élève à 1,3.

Tableau 5 : Les différentes modalités de combinaison BSRAA et diurétiques et leur fréquence présentes dans les deux groupes (IRA de novo et IRA/IRC)

Modalité de combinaison	IRA de novo : N (%)	IRA/IRC : N (%)
1 BSRAA + 1 Diurétique	14 (35)	19 (43,2)
1 BSRAA + 2 Diurétiques	8 (20)	6 (13,6)
2 BSRAA + 2 Diurétiques	1 (2,5)	2 (4,5)
2 BSRAA + 1 Diurétique	0 (0)	2 (4,5)
1 BSRAA + 3 Diurétiques	1 (2,5)	0 (0)
1 BSRAA	7 (17,5)	6 (13,6)
1 Diurétique	6 (15)	8 (18,2)
2 Diurétiques	3 (7,5)	1 (2,8)
Total	40	44

Par ailleurs, il s'agissait globalement d'une population polymédiquée car 88,1% d'entre eux avaient plus de 5 médicaments sur son ordonnance de traitement habituel. Le nombre moyen de médicaments avant hospitalisation par patient était de 8,7.

## 1.7 – Les résultats des examens complémentaires

### 1.7.1 – La biologie et sévérité des IRA dans la population

Sur la base de l'altération du DFG seule, la population était répartie, suivant le stade de sévérité de l'agression rénale aiguë (classification de RIFLE) en quatre groupes comme le montre la figure 8 qui suit. Les données de la diurèse ne pouvaient pas être exploitées car souvent manquantes dans les dossiers.

Nous avons donc 36% au stade de Risk, 14% au stade de Injury, 46% au stade de Failure et 4% autres. Cette catégorie « autres » correspond aux patients sans données de créatininémie antérieure ou de diurèse nécessaires pour les classer dans les autres catégories.

L'analyse uni-variée par comparaison de la perte moyenne du DFG suivant les variables (Age, HTA, IRC, Diabète, Obésité, Cardiopathie) a montré une différence significative entre les sujets de moins de 75 ans et les plus de 75 ans ( $p < 0,004$ ) en faveur des moins de 75 ans. Il en était de même pour les sujets avec IRC et les non IRC ( $p < 0,001$ ) en faveur des non IRC (tableau 6).

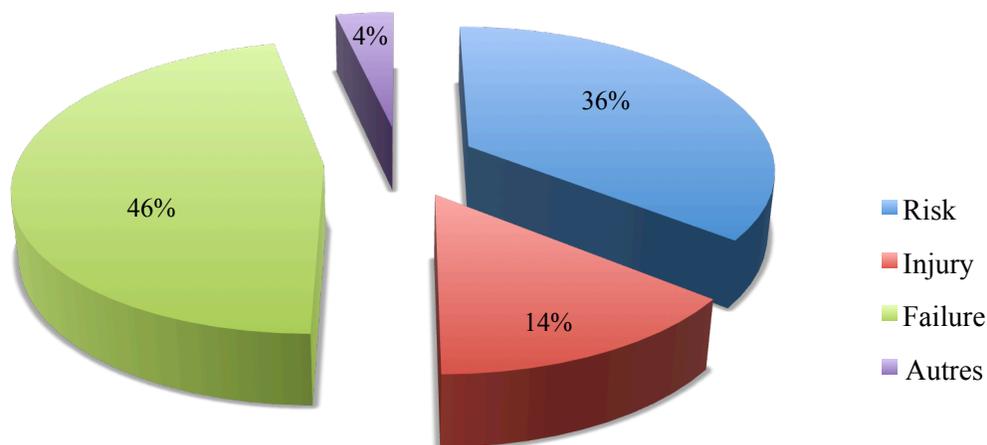


Figure 8 : Répartition des IRA par sévérité selon la perte de DFG

Les autres comorbidités (HTA, Diabète, Obésité, Cardiopathie) ne semblaient pas influencer la variabilité du DFG suivant cette méthode d'analyse.

Tableau 6 : Résumé de l'analyse uni-variée de la perte du DFG selon les comorbidités de la population.

Comorbidités	N	Perte DFG moyen	t Student	p-value
+75 ans / -75ans	53 / 30	3,293 / 3,662	2,9	< 0,004
IRC / Non IRC	44 / 39	3,199 / 3,683	4,1	< 0,001
HTA / non HTA	69 / 14	3,396 / 3,579	1,08	0,28 (NS)
Diabète / non Diabète	34 / 49	3,371 / 3,465	0,7	0,49 (NS)
Obésité / non Obésité	34 / 49	3,456 / 3,406	0,38	0,7 (NS)
Cardiopathie / non cardiopathie	50 / 33	3,365 / 3,52	1,43	0,25 (NS)

NS : non significatif

L'analyse multi-variée de la détermination de la perte du DFG, avec les variables qualitatives suivantes (âge, IRC, diabète, HTA, obésité, cardiopathie) a retrouvé les résultats résumés dans les tableaux 7 et 8.

Le coefficient de détermination multiple (Multiple  $R^2$ ) de la perte du DFG dans ce modèle est estimé à 0,47. Ce qui signifie que, près de 50% de la variabilité du DFG, donc de la sévérité de l'IRA dans cette population, s'expliquerait par les variables (Age > 75ans, HTA, Diabète, IRC,

Obésité) et les interactions entre les facteurs âge > 75ans, IRC et les interactions HTA/Diabète, HTA/Obésité et Age/IRC. Le modèle est globalement significatif avec un Fisher test à 74 degrés de liberté (ddl) égal 8,31 (p < 0,002) : (tableau 8).

Tableau 7 : Résumé de l'analyse multi-variée de la perte du DFG suivant les comorbidités de la population.

Variables explicatives (comorbidités)	Coefficients	p-value
Constance d'origine du modèle	3.54	< 0,001
Age >75ans	-0,65	< 0,001
HTA	-0,93	< 0,01
IRC	0,31	0,06
Diabète	-0,01	0,9 (NS)
Obésité	0,01	0,9 (NS)
Interaction HTA/Diabète	1,29	< 0,001
Interaction HTA/Obésité	1,06	< 0,01
Interaction Age >75ans/IRC	0,41	0,05

NS : Non significatif

Tableau 8 : Significativité globale du modèle avec le test statistique.

Perte du DFG en (AMV)	Valeurs (coefficient et test)
Coefficient de détermination (R <sup>2</sup> )	0,47
Coefficient R <sup>2</sup> ajusté	0,42
Erreur standard	0,44
test F (8, 74)	8,31 (p < 0,002)

AMV : analyse multi-variée

test F (8, 74) = test de Fisher 8 variables à 74 degrés de liberté (ddl)

En dehors de l'élévation du taux sérique de la créatinine, le bilan biologique a révélé d'autres anomalies dont les fréquences sont décrites sur la figure 9.

Ainsi les données de l'ionogramme ont permis de déceler des troubles électrolytiques compliquant l'IRA à type d'hyperkaliémie c'est-à-dire une kaliémie supérieure à 5,5 mmol/l

chez 33 sujets soit 39,3%. L'hyperkaliémie dite menaçante c'est-à-dire supérieure à 6,5 mmol/l concernait environ 30% d'entre eux soit 10 sujets. L'acidose métabolique déterminée à partir de la baisse de la réserve alcaline (RA) en dessous de 22 mmol/l était présente chez 36 sujets soit 42,9%. Aucune mesure de pH sanguin n'a été réalisée.

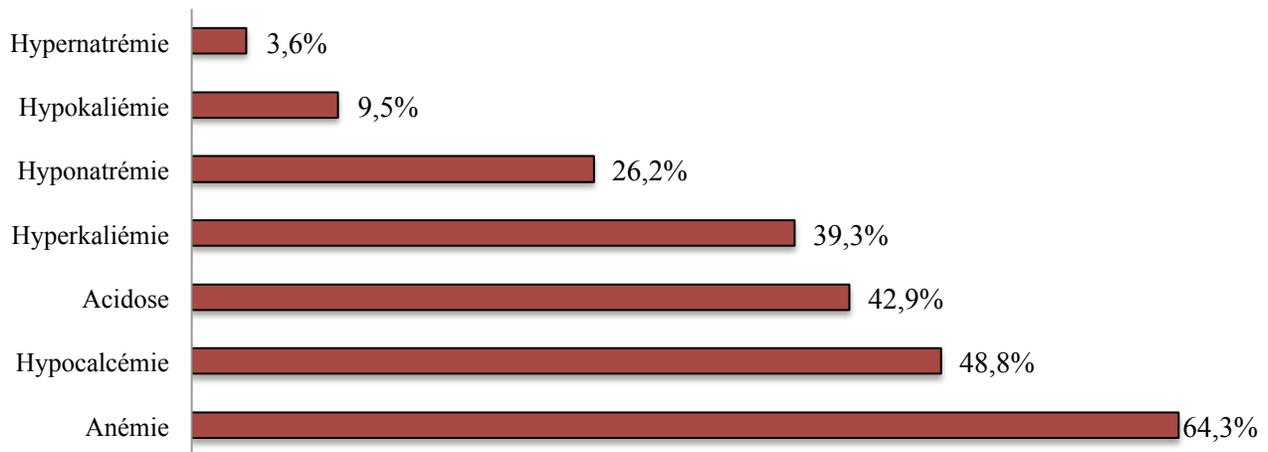


Figure 9 : Fréquence des principales anomalies biologiques associées à l'IRA

L'hypocalcémie qui est un des marqueurs biologiques permettant de présumer du caractère chronique préexistant de l'insuffisance rénale était présente chez environ 48,8% de la population. Les résultats de l'hémogramme ont révélé un peu moins de 65% d'anémie.

Sur le plan cardiaque, le dosage de la BNP (brain natriuretic peptide), qui est une aide diagnostique reconnue pour identifier les décompensations cardiaques aiguës, a été effectué chez 80,7% de la population mais les résultats n'étaient contributifs que pour 13 d'entre eux soit moins de 20% de ceux qui ont été testés.

Sur le plan bactériologique, 75% patients ont eu un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) avec seulement 28,6% de résultats positifs. Les ECBU ont été réalisés soit sur la base de l'existence de signes fonctionnels urinaires rapportés, soit devant une bandelette urinaire positive.

## **1.7.2 – Résultats des examens d'imagerie**

### **❖ Résultats de l'échographie**

L'échographie réno-vésicale a été réalisée chez 85,7% des patients et a permis de retrouver des anomalies des voies excrétrices à type de dilatation des cavités pyélocalicielles dans 5,5% des cas. Pour 3 patients, il s'agissait d'un obstacle prostatique objectivé. Le dernier est une femme ayant une tumeur utérine.

En outre, l'échographie a permis de retrouver une dédifférenciation cortico-médullaire chez environ 31% des sujets et 21% d'atrophie du parenchyme rénal qui sont des anomalies évoquant une IRC sous-jacente, parfois ces anomalies étaient associées. Par la réalisation de l'échographie, on a pu diagnostiquer une IRC préexistante au total chez 37,5% des patients qui ont bénéficié de l'échographie réno-vésicale.

L'échographie a aussi permis de retrouver 2 cas d'anomalies de nombre de rein : rein unique et 1 cas d'anomalie d'allure tissulaire du parenchyme qui n'a pas pu être exploré. On a aussi retrouvé 20 cas d'anomalies kystiques du parenchyme rénal soit 27,8% des explorés. Deux cas de lithiases rénales ont également été identifiés (2,8%).

### **❖ Résultats de la radiographie du thorax**

Soixante treize sujets sur quatre vingt quatre (86,9%) ont bénéficié d'une radiographie thoracique. Cet examen a permis de retrouver environ 28% d'anomalies pleuro-parenchymateuses et 10% de cardiomégalie. Parmi les anomalies pleuro-parenchymateuses, 4 cas d'épanchement pleural liquidien ont été mis en évidence. On a pu aussi poser le diagnostic de pneumopathie infectieuse chez 7 patients en confrontant les données clinico-biologiques avec les images radiographiques des patients en question.

### **❖ Autres examens complémentaires**

L'échographie cardiaque n'a été réalisée chez 7 personnes uniquement (8,3%) pour lesquels un syndrome cardiorénal était suspecté ou un retentissement cardiaque de l'IRA était recherché. Deux résultats ont été positifs, ce qui justifie secondairement une prise en charge par dialyse. Aucun sujet de notre série n'a bénéficié de doppler des artères rénales.

### 1.7.3 – Ponction biopsique rénale avec examen anatomo-pathologique

La ponction biopsique rénale n'a été faite que chez 2 patients (2,4%) atteint d'un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive :

Un cas de glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune et un autre de glomérulonéphrite extra-capillaire post-infectieuse ont pu être diagnostiqués.

### 1.8 – Les diagnostics étiologiques et associés

A partir de la clinique, des différents examens complémentaires et des mesures thérapeutiques initialement mises en place, les étiologies suivantes de l'IRA ont pu être évoquées. Elles sont multifactorielles et diverses. Le tableau 9 qui suit est le résumé des principaux facteurs étiologiques dans la population et la moyenne d'âge des sujets concernés.

Ainsi, l'iatrogénie médicamenteuse par la toxicité néphrologique propre aux diurétiques et BSRAA a été évoquée chez environ 36,9% des malades. Il s'agissait des malades chez qui, aucun facteur déclenchant n'a été retrouvé. La moyenne d'âge de ce sujet est de  $78,4 \pm 8$  ans. Il s'agissait surtout des sujets âgés.

Tableau 9 : Facteurs étiologiques associés à l'IRA retrouvés dans la population.

Etiologies	N (%)	Age moyen $\pm$ écart type
Iatrogénie de BSRAA et diurétiques	31 (36,9)	$78,4 \pm 8$
Déshydratation	16 (19,1)	$75 \pm 11$
Infection	13 (15,5)	$74,9 \pm 9,9$
Néphrotoxiques (AINS, PDC...)	7 (8,3)	$79,4 \pm 13,7$
Syndrome cardiorénal	9 (10,7)	$79,7 \pm 13,4$
Obstructions	4 (4,8)	$78,3 \pm 7,8$
Glomérulopathies	2 (2,4)	$47,3 \pm 15,5$
Autres (Myélome, rhabdomyolyse)	2 (2,4)	$68 \pm 0$

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, PDC : Produit de contraste iodé

Il existait des IRA avec un facteur déclenchant. Ces patients représentaient au total 42,9% de l'effectif. Ils étaient répartis de la façon suivante : 19,1% des IRA suite à une déshydratation extracellulaire soit par pertes digestives ou déficit d'apport hydrique, dans 15,5% des cas à la suite d'une infection et 8,3% étaient d'origine néphrotoxique (injection de produit de contraste

iodé, AINS, antibiotique, antinéoplasique). L'âge moyen général, des sujets ayant présenté une IRA avec un facteur déclenchant était de  $75,6 \pm 9,9$  ans.

Le SCR, entité nosologie complexe mais qui met aussi en jeu des mécanismes d'hypoperfusion rénale par hypovolémie relative, était présent à hauteur de 10,7% de l'effectif.

Par ailleurs, il faut aussi signaler la présence d'autres étiologies inattendues comme les obstructions qui concernaient à peu près 5% de l'effectif ainsi que les étiologies intrinsèques ou organiques du rein comme les glomérulopathies.

En outre l'ensemble des causes à priori non prévisibles (obstructions des voies urinaires, glomérulopathies, myélome, rhabdomyolyse) représentait 9,5% des étiologies et la moyenne d'âge des sujets concernés est de  $70,1 \pm 16$  ans.

## **1.9 – La prise en charge thérapeutique et ses conséquences**

### **1.9.1 – Thérapeutique hospitalière**

Sur le plan de la thérapeutique néphrologique, 23,8% des sujets ont dû être dialysés. Le recours à la dialyse a concerné en première intention 10 sujets (11,9%) pour IRA sévère compliquée d'hyperkaliémie menaçante avec acidose sévère et anurie. Les dix autres dialysés l'ont été secondairement en urgence suite à l'inefficacité de la thérapeutique initiale.

En traitement initial de ces IRA et dans le but de favoriser une meilleure perfusion rénale, une hydratation parentérale a été apportée à 73,8% des patients alors que 26,2% d'entre eux ont bénéficié d'une déplétion hydrosodée à l'aide de diurétique de l'anse (le furosémide) à forte dose administré par voie intraveineuse. Il s'agissait des patients dont le tableau clinique de départ mettait en avant l'inflation hydrique (OMI, œdème pulmonaire, et œdème généralisé), avec une oligurie.

En association à la restauration d'une volémie efficace et d'une perfusion rénale optimale, la totalité des malades ont bénéficié d'une modulation thérapeutique concernant leurs traitements médicamenteux par BSRAA et diurétiques.

Quelle que soit la cause de l'IRA, la règle concernant les BSRAA a été de tous les suspendre temporairement le temps de l'amélioration de la fonction rénale, avant éventuellement de les réintroduire ou de les arrêter définitivement avant la sortie du patient, ceci même lorsqu'une cause spécifique existait.

En dehors de la thérapeutique néphrologique, toutes les causes curables ont été traitées spécifiquement.

Cette prise en charge a permis d'obtenir un taux de mortalité de 5,9% dans cette population.

Sur les 79 survivants, il y a eu 81% d'amélioration de la fonction rénale et 11,4% de stagnation qui sont, soit de véritables découvertes d'IRC prise initialement pour une IRA, ou soit des IRC connues en attente d'une préparation à la suppléance rénale et qui venaient de s'aggraver brutalement.

Il faut aussi noter que parmi les survivants, certains avaient une dégradation de la fonction rénale restée assez sévère justifiant la prise en charge en dialyse chronique. Il s'agissait des 5 patients en IRC terminale et du cas de glomérulonéphrite extra-capillaire post-infectieuse : au total 7,6% des survivants.

### 1.9.2 – Thérapeutique post-hospitalière

Le nombre moyen par patient de BSRRA et de diurétiques à l'entrée était de 1,94, à la sortie ce chiffre est descendu en dessous de 1 soit à 0,79.

En fin d'hospitalisation, les traitements de sortie, concernant les BSRAA et diurétiques ont été réajustés chez la plupart des patients. Le tableau 10 résume les différentes modifications apportées aux traitements de sortie ainsi que les proportions correspondantes dans la population.

Tableau 10 : Modifications apportées sur l'ordonnance de sortie concernant les BSRAA et diurétiques et leurs proportions.

Action sur traitement de sortie	n (%)
Traitement identique	10 (12,6)
Moins un médicament	18 (22,8)
Moins deux médicaments	19 (24,1)
Moins trois médicaments	8 (10,1)
Réduction des posologies	8 (10,1)
Réduction du nombre et des posologies	4 (5,1)
Majoration des posologies	5 (6,3)
Autres modulations du traitement	7 (8,9)
Total	79 (100)

On a pu constater que 13% des patients sont ressortis de leur hospitalisation avec le même traitement qu'à l'entrée contre près de 62% avec un nombre de médicaments BSRAA/diurétiques réduit et 10% avec une diminution de posologie de leur traitement. Au total, 72% des sortants ont eu une ordonnance de sortie allégée soit par le nombre, soit par la dose des traitements. Les majorations de posologie ou du nombre des médicaments concernaient surtout les patients en inflation hydrique par syndrome cardiorenal nécessitant un renforcement du traitement diurétique.

## 2 – Résultats de l'enquête auprès des médecins traitants (MT)

Lors de notre premier appel téléphonique, 14 médecins ont refusé de participer à l'étude. Au final, 24 médecins traitants nous ont répondu, concernant 26 patients ce qui correspond à 30,9% des patients initialement inclus dans notre étude comme le montre la figure 10 qui suit. Le taux de participation des MT s'élève donc à 36,9% (24 sur 65). Sur les 26 réponses obtenues, 23% étaient inexploitables car les questionnaires n'étaient pas complétés pour diverses raisons.

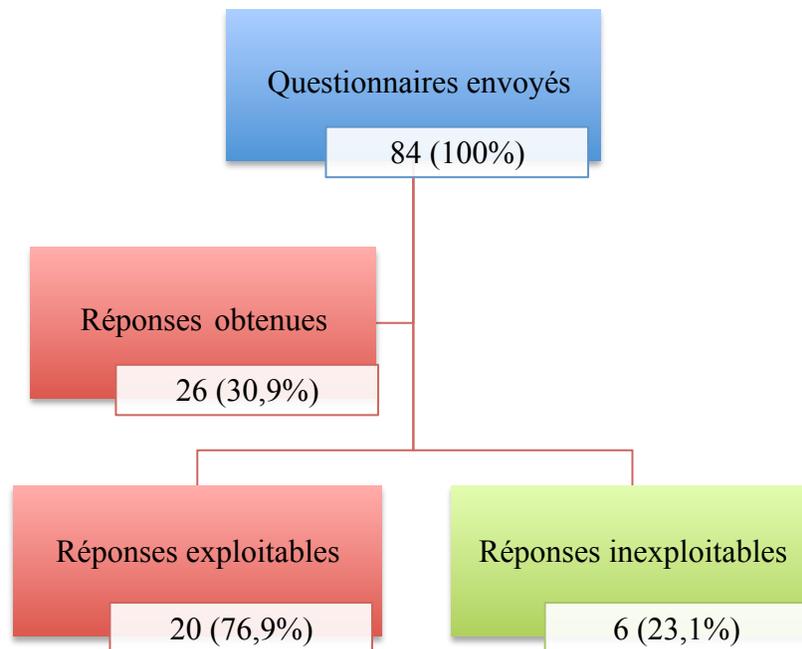


Figure 10 : Diagramme en flux de la population selon les réponses extrahospitalières

### 2.1 – Indications des traitements BSRAA, diurétiques

Pour les 20 patients dont les questionnaires ont été analysés, la prescription des BSRAA avait pour objectif de traiter l'HTA (70% des patients), suivi de la prévention cardiovasculaire et l'insuffisance cardiaque pour 35% des patients. La néphroprotection pour les néphropathies protéinuriques et non protéinuriques concernait 40% des malades.

Par contre les diurétiques ont été instaurés pour l'HTA dans 50% des cas, et 40% pour les états pathologiques œdémateux.

### 2.2 – Monitoring de la fonction rénale

Les médecins traitants ont pu nous communiquer les 3 derniers taux de créatininémie avant l'hospitalisation du patient pour 70% des patients (14 patients sur 20). Néanmoins 85% (17 patients sur 20) des patients selon les MT avaient au moins un dosage de la fonction rénale avant la survenue de l'IRA.

### 2.3 - Circonstances de survenue des IRA selon les MT

Selon les MT répondants, 65% des IRA étaient prévisibles concernant leurs patients.

Les principales raisons de cette prévisibilité selon eux étaient (Figure 11) :

- L'existence d'un tableau de déshydratation chez 9 personnes soit 45% : il s'agissait de syndrome déshydratation essentiellement suite à des troubles digestifs (diarrhée, vomissement),
- Un contexte infectieux chez 6 patients soit 30%,
- La réalisation d'une imagerie avec injection de produit de contraste iodé pour 2 personnes soit 10% des réponses.

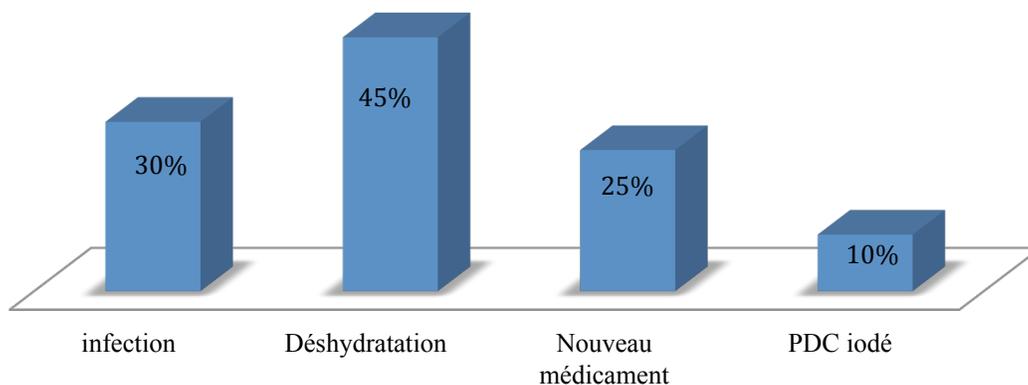


Figure 11 : Principaux événements précédant l'hospitalisation selon les MT

Chez 5 personnes soit 25%, les médecins ont rapporté l'introduction récente d'un nouveau traitement avant l'accident. Il s'agissait de Sunitinib, Ciprofloxacine, Sitagliptine, Valaciclovir, Roxithromycine.

## **2.4 – Prévention d'IRA**

Comme mesures préventives, les conseils sur la nécessité d'une hydratation suffisante étaient en première position. Selon les MT, environ 80% des malades auraient bénéficié de ce conseil. Par contre seuls 20% d'entre eux se sont vus temporairement arrêter les BSRAA ou diurétiques.

Les craintes évoquées par eux étaient les suivantes :

- La survenue d'une poussée d'HTA est évoquée par 46% des médecins,
- La décompensation cardiaque aigue avec OAP est crainte pour 38%,
- Un seul médecin traitant a exprimé la crainte de voir la néphropathie protéinurique s'aggraver à l'arrêt, même temporaire, du traitement,
- Par ailleurs, ils pensent, pour 29% d'entre eux, qu'il y aurait un problème d'inobservance du patient par manque d'éducation thérapeutique du patient,
- Le manque de formations ou d'informations médicales à ce sujet serait un frein à l'initiative d'arrêt temporaire du traitement pour 25% d'entre eux.

Aucun médecin n'a déclaré faire de l'éducation thérapeutique du malade et de son entourage sur les médicaments BSRAA et diurétiques pour éviter l'accident.

## **IV – DISCUSSIONS ET COMMENTAIRES**

### **1 - Avantages, limites et difficultés de notre étude**

Le choix d'une étude rétrospective nous est apparu adapté pour faire cette analyse. Elle nous permettait de récupérer les données transcrites sur les dossiers hospitaliers et de pouvoir éventuellement les étayer avec les données extrahospitalières provenant de l'interrogatoire des médecins traitants de nos patients. L'originalité de départ de ce travail résidait dans l'intention de jumeler l'analyse des données issues du dossier hospitalier des patients aux données provenant de l'interrogatoire de leurs médecins traitants. Le recours aux dossiers hospitaliers nous a permis d'avoir un accès rapide aux données essentielles pour notre analyse donc un gain de temps considérable.

Les limites d'une telle étude sont liées à l'insuffisance des données soit par un déficit de mobilisation des interrogés et/ou des données sur les dossiers hospitaliers. La durée de l'étude (une année) et la faible taille de la population réduisent la portée de nos conclusions. Notre étude est donc porteuse de biais de recrutement et de représentativité.

Malgré les nombreuses relances, la partie extrahospitalière de l'étude par enquête auprès des médecins traitants a été très compliquée à mener et les résultats ne sont pas exploitables à hauteur des données hospitalières comme prévue.

Pour ces différentes raisons nous n'avons pas pu étayer les résultats issus de l'analyse des données hospitalières par les renseignements communiqués par les médecins traitants des patients.

### **2 – Caractéristiques démographiques**

Environ 41% des hospitalisations pour IRA dans le service en 2012 avaient un traitement par BSRAA et/ou diurétiques. Dans la littérature, il n'est pas commun de cibler cette catégorie de population lorsqu'on étudie les IRA.

Notre étude a montré une légère prévalence féminine avec 52,38% de femmes et un sexe ratio de 1,1. Ce paramètre varie d'un auteur à l'autre dans la littérature. Ainsi Margan Raca *et al*, dans une prospective de 692 patients portant sur toutes les IRA quelles qu'en soient les causes ont retrouvé près de 49% de femmes [47]. Dans une autre étude rétrospective, Haffane *et al* en 2011 trouvait un sexe ratio féminin de 1.05 (50,61% de femmes) [48] sans différence significative. Le

travail de Borni-Duval *et al* en 2011, a retrouvé une prédominance masculine à 62% dans un service de soins intensifs de néphrologie à Strasbourg [49].

Dans notre étude, le facteur sexe ne peut pas être considéré comme un facteur de prévisibilité d'IRA parce que l'utilisation des BSRAA et des diurétiques n'est pas influencée par ce facteur.

La moyenne d'âge de l'effectif est de 76,02 ans  $\pm$  11,36 d'écart type. Les patients âgés de plus de 75 ans représentent 63,1% de l'effectif total. Dans une étude rétrospective sur les étiologies de 390 cas d'IRA dans un service d'urgences à Rennes, Duperron a trouvé une moyenne d'âge de 76,7 ans [50] alors que Margan Raca en 2012 trouvait aux urgences de Montpellier 70,2 ans de moyenne d'âge [47]. L'âge moyen rapporté par Borni-Duval est plus faible, 67 ans [49].

Notre étude semble présumer que l'âge avancé est un facteur prédisposant à la survenue d'une IRA surtout chez ces sujets traités par BSRAA et/ou diurétiques. Cette prédisposition liée à l'âge revient dans la littérature régulièrement en ce qui concerne les IRA. La notion même du vieillissement rénal mettant en jeu une altération de la structure et des différentes fonctions du rein rend compte en partie de cette prévalence liée à l'âge [2],[51],[52]. Par contre, l'analyse univariée de la perte moyenne de DFG entre les sujets de plus de 75 ans et le reste de la population a montré une perte moins importante chez les plus de 75 ans statistiquement significative ( $p < 0,004$ ), ce qui s'expliquerait par cette même notion de vieillissement rénal qui s'accompagne d'une baisse naturelle du DFG avec l'âge et aussi par l'existence d'autres comorbidités influençant le DFG.

### **3 – Prévisibilité liée aux comorbidités**

En ayant choisi de cibler cette population utilisatrice de BSRAA et de diurétiques, nous avons aussi indirectement choisi d'inclure des personnes avec un haut risque cardiovasculaire.

Dans notre étude, environ 93% de la population présentent au moins un FDR CV dont 67,8% qui en cumulaient au moins 2. Les FDR CV majeurs liés à la survenue d'une IRA dans cette étude sont : l'HTA venant en première position avec 82% de l'effectif, suivi du diabète 42% et l'obésité 40% des cas.

Les retentissements néphrologiques de l'HTA et surtout du diabète entraînent des modifications structurelles des reins avec une moins bonne adaptabilité au changement de l'hémodynamique rénale.

Là aussi en choisissant l'existence de ces médicaments comme caractéristique de notre population, on pouvait s'attendre à voir ce lien entre l'HTA, le diabète et la survenue d'une IRA.

Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe parfois une IRC connue. C'est aussi ce que rapporte le travail de Ponte *et al* [53]. Néanmoins, l'absence de significativité en analyse uni-variée de la perte moyenne du DFG sur le facteur HTA, serait due à la trop grande proportion des sujets avec une HTA, ce qui ne permet pas de faire une comparaison entre les 2 groupes (HTA et non HTA). Il s'agit là encore d'une conséquence du biais de sélection.

Dans notre étude, 52,4% des IRA sont des IRA sur IRC. Cette proportion est similaire à ce que le travail de Borni-Duval *et al* à Strasbourg a rapporté [49].

L'existence d'une IRC constitue donc comme on pouvait s'y attendre, un facteur de prévisibilité de l'IRA dans notre population. D'ailleurs, la perte moyenne du DFG chez les patients avec une IRC est inférieure à celle des patients non insuffisants rénaux chroniques connus, de façon significative ( $p < 0,001$ ). Cela s'explique par le fait, que de grandes variations de la créatininémie chez les patients avec une IRC, entraînent de petite perte du DFG car il préexiste des altérations structurelles et fonctionnelles sur ces reins. Pour toutes ces raisons, il faut avoir une vigilance particulière vis-à-vis de cette catégorie de patients.

Par ailleurs, ils étaient près de 60% à présenter dans leurs antécédents, au moins une cardiopathie. Ces comorbidités cardiovasculaires justifient par leur présence l'utilisation des BSRAA et des diurétiques. On pouvait donc s'attendre à les retrouver comme facteurs de prévisibilité de la survenue d'une IRA parce qu'on estime qu'en France, par exemple, environ 40% des patients insuffisants cardiaques et des coronariens auraient une altération de la fonction rénale [54], près de 30% des plus de 70 ans seraient insuffisants cardiaques et plus de 5% d'entre eux seraient insuffisants rénaux [55].

Contrairement à ce qu'on pouvait attendre, l'analyse multi-variée nous a montré que les seules comorbidités, qui déterminent à peu près 50% de la variabilité du DFG dans notre population de façon significative ( $R^2 = 0,47$ ) ( $p < 0,002$ ), étaient : l'âge  $> 75$ ans, l'HTA, l'IRC, et les interactions HTA/obésité, HTA/diabète, et âge/IRC. Ceci est probablement dû à un manque de puissance générale de l'étude et aussi au fait que la définition de cette variation ou de cette perte du DFG était peu précise à cause des biais de mesure et d'évaluation. En effet, cette variable (perte de DFG) est déduite de la différence entre la clairance de base et la clairance à l'entrée ou entre la clairance d'entrée et la clairance de sortie. Or cette clairance de sortie est peut être différente de la clairance de base.

La valeur du coefficient  $R^2$  est néanmoins peu élevée (en effet, plus il est proche de 1, plus il est élevé et un bon coefficient de détermination multiple), ce qui signifie que ces comorbidités seules, ne peuvent expliquer l'IRA. L'existence de certains facteurs déclenchants de l'IRA serait l'explication probable.

#### **4 – Traitement à domicile et utilisation des BSRAA et diurétiques**

L'analyse du traitement habituel nous a interpellés sur le fait que les associations médicamenteuses (BSRAA et diurétiques) concernaient surtout les sujets les plus âgés comme le montre le tableau 4.

Chez à peu près 11% de notre population, les BSRAA sont utilisés seuls. Il s'agissait des sujets plus jeunes que le reste de la population (moyenne d'âge de 69 ans), alors que l'association des BSRAA aux diurétiques concernait 61% de l'effectif avec un âge moyen de 76,9 ans. Les sujets les plus âgés sont les plus polymédiqués.

En allant plus loin dans l'analyse, le diurétique le plus souvent associé au BSRAA est le furosémide dans 65,5% des cas contre 15,5% pour les thiazidiques. Il nous est difficile d'établir clairement les raisons pour lesquelles le furosémide est préféré aux autres diurétiques. Sans pouvoir l'expliquer, l'association du furosémide aux BSRAA était plus fréquente dans notre population mais notre travail ne nous permet pas de le désigner comme facteur de prévisibilité de l'IRA.

Contrairement à nos attentes, le double blocage du SRAA était peu fréquent : environ 6% de l'effectif. Il nous est donc difficile de le désigner comme un facteur prédictif des IRA dans notre étude. Ceci s'explique probablement par les dernières controverses à ce sujet dans la littérature et qui ont conduit aux nouvelles recommandations des sociétés savantes et des autorités de santé.

En effet le double blocage du système est remis en question actuellement. Mais il est admis que les associations de deux BSRAA (IEC et ARA-II) peuvent se justifier au cours d'une néphropathie chronique avec protéinurie massive [14]. Ces prescriptions doivent rester exceptionnelles dans une population ayant les caractéristiques proches de la nôtre c'est-à-dire avec un âge avancé.

L'association IDR avec un autre BSRAA reste marginale dans notre population (un seul cas).

Il faut rappeler qu'il n'y a aujourd'hui aucune indication à associer un IDR avec un autre BSRAA [17]. C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles l'étude ALTITUDE a été

interrompue en 2012 et que les recommandations de l'ANSM concernant l'Aliskiren ont été réactualisées à l'arrêt de cette étude [56].

Depuis l'étude ONTARGET [57] le double blocage au cours d'une néphropathie progressive avec protéinurie massive exige une grande prudence, tant que les résultats des études multicentriques en cours sur les associations IEC+ARA-II ou IDR ne sont pas encore connus (VA NEPHRON-D, VALID) [14].

Par ailleurs, environ 64% de la population avaient dans son traitement habituel, au moins un antihypertenseur autre les BSRAA et les diurétiques. Il existait en moyenne 1,3 autre antihypertenseur par malade dans notre effectif. Il s'agissait donc d'une population de polymédiqués en antihypertenseurs. Il est largement reconnu que les sujets âgés polymédiqués notamment pour l'HTA sont les plus vulnérables en ce qui concerne la survenue d'une IRA [52], [58]. L'existence d'autre antihypertenseur est un paramètre supplémentaire de prévisibilité de l'IRA.

Par ailleurs nous avons pu voir que notre population est polymédiquée pour 88% d'entre eux. Cette population majoritairement polymédiquée, est prédisposée à la survenue d'accidents iatrogènes comme une IRA.

## **5 – Facteurs étiologiques d'IRA et profil des IRA**

Les étiologies rencontrées dans notre population ne sont pas différentes de celles rencontrées habituellement dans la littérature. Nos attentes ne sont satisfaites qu'en partie parce que les données provenant des MT n'étaient pas exploitables. Lorsqu'on s'attarde un peu sur les données hospitalières (Tableau 9), il y avait environ 42,9% des IRA qui avaient un facteur déclenchant modifiable (19,1% par déshydratation, 15,5% dans un contexte infectieux et 8,3% suite à l'usage d'autres néphrotoxiques).

L'iatrogénie directe des BSRAA et des diurétiques, c'est-à-dire sans un autre facteur, concernait à peu près 36,9% de l'effectif. Néanmoins on peut aussi considérer que malgré la présence des facteurs déclenchants (néphro-agresseurs) chez certains sujets, il y a une part d'iatrogénie évitable probablement. En outre il s'agissait comme on a pu le voir de sujets âgés majoritairement. Il est bien connu que parmi les accidents iatrogéniques les plus fréquents, l'IRA a une place non négligeable surtout chez les sujets âgés [59], [60]. En outre, les plus de 75 ans sont les plus exposés aux accidents iatrogènes [61].

Au total, au moins 80% de ces IRA étaient prévisibles et potentiellement évitables à cause des facteurs étiologiques d'une part, et à cause du potentiel iatrogénique des BSRAA et diurétiques dans cette population fragile d'autre part.

Ces faits nous invitent à une plus grande prudence et à une réévaluation permanente des prescriptions de ces médicaments dans une population de sujets âgés. L'anticipation de l'iatrogénie médicamenteuse dans cette population, passe par une prescription respectant les indications et les recommandations des sociétés savantes. En dehors du respect des indications et des précautions usuelles lors de la prescription thérapeutique, on peut pallier à ces accidents en intégrant en plus le paramètre du vieillissement rénal dans la balance bénéfice/risque lors de l'instauration des médicaments. Il faut s'appuyer sur les nombreuses données de la littérature faisant écho de cette néphrotoxicité et des mécanismes physiopathologiques des atteintes rénales médicamenteuses [39],[62],[63]. La réduction des accidents iatrogènes est une priorité de santé publique [61]. La prépondérance des IRA iatrogéniques directement liées au BSRAA et diurétiques dans notre population (36,9%) justifie pleinement l'importance de la prévention.

Par ailleurs, comme nous avons souligné plus haut, 42,9% des IRA avaient un facteur déclenchant : infection, déshydratation, autres néphrotoxiques (AINS, PDC, antinéoplasique, antibiotique). L'existence de ces différents facteurs déclenchant l'IRA, appelle à la vigilance pour limiter les effets néphrotoxiques des BSRAA et des diurétiques. La première mesure à prendre est l'éviction d'autres néphrotoxiques pour pallier à la survenue de l'IRA, puis la mise en place d'une discontinuation thérapeutique, c'est-à-dire l'arrêt temporaire des médicaments BSRAA et diurétiques lorsque surviennent certains évènements intercurrentes, semble être une solution. Il s'agit donc d'une mesure très peu répandue et qui mérite d'être amplifiée pour limiter les IRA chez ce patient. Il existe quelques auteurs qui la préconisent de plus en plus [53],[64]. Il conviendrait de mettre en place des mesures d'éducation thérapeutique du malade et autour du malade pour faciliter ces modulations thérapeutiques lorsque les conditions l'exigent.

Cette discontinuation thérapeutique pourrait s'étendre à toutes les situations à risque d'hypoperfusion rénale comme les vagues de chaleurs excessives qui seraient aussi pourvoyeuses de déshydratation extracellulaire et donc d'IRA chez les patients âgés et traités par les BSRAA et diurétiques. Les instances officielles s'accordent à dire que les vagues de chaleur auraient une incidence sur le recours au soin et les motifs néphrologiques d'admission aux urgences [65]. Néanmoins, signalons que notre étude n'a pas pu clairement identifier cette cause

d'IRA par déshydratation. En effet les hospitalisations durant les mois présumés chauds (juin, juillet, août, septembre) de l'année n'étaient pas significativement plus nombreuses que les autres mois, même si les mois de juin et août sont les mois où on a enregistré plus d'IRA de ce type en valeur absolue (Figure 6). Notre étude s'est portée sur l'année 2012 au cours de laquelle il n'y a pas eu de phénomène caniculaire ; en plus la région Picardie est une région où il y a peu de contraste entre les saisons de l'année [66],[67].

Par ailleurs le fait que seulement 13% des patients étaient ressortis de cette hospitalisation avec un traitement en BSRAA et diurétiques identique à ce qu'ils avaient avant leur hospitalisation, conforte l'idée de l'existence d'une part médicamenteuse des IRA même lorsqu'il y avait un facteur déclenchant évident.

Contrairement à nos attentes, seulement 8,3% des IRA avaient une cause médicamenteuse associée. Nous pensons qu'il doit y avoir un biais lié à des prises médicamenteuses inavouées ou mal recherchées et non retranscrites sur les dossiers médicaux.

Nous allons néanmoins nous étendre un peu sur le cas particulier de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Dans la littérature, ce serait la troisième cause hospitalière des IRA après les IRA fonctionnelles et la néphrotoxicité médicamenteuse et elle représenterait 11% [29],[68]. L'IRA est évitable en identifiant les sujets à risque notamment les sujets ayant une altération de la fonction rénale :  $DFG < 50$  ml/min, en procédant à une hydratation intraveineuse préventive avec un soluté salé isotonique ou du bicarbonate de sodium et en choisissant les PDC iodés de bas poids moléculaire [1],[68]. En extrahospitalier, selon certaines données de la littérature, on pourrait utiliser une hydratation orale associée à une majoration des apports sodés journaliers de l'ordre de 1 g/10 kg de poids [69]. Il n'existe pas de données sur l'hydratation alcaline en extrahospitalier. La prévention passe aussi par l'arrêt de tout néphrotoxique y compris les BSRAA et diurétiques. C'est donc au médecin de le préconiser au patient chaque fois que l'occasion se présente et de veiller à différer l'examen quand il n'est pas urgent pour mieux préparer le malade.

Au final ces 80% des IRA étaient potentiellement évitables, par des réadaptations préventives des traitements BSRAA et diurétiques en fonction du terrain et des événements intercurrents.

Les décompensations de SCR représentaient environ 10,7% des étiologies. Ce sont des situations qui peuvent paraître trop complexes à anticiper car le diagnostic n'est pas simple et nécessite des investigations poussées auxquelles le médecin généraliste n'a pas souvent accès.

Le SCR constitue une entité nosologique à part entière aujourd'hui et dans notre effectif, 9 cas soit 10,7% de l'effectif contre 10% dans l'étude de Borni-Duval *et al* [49]. Ils étaient souvent très avancés dans la maladie et la plupart ont dû être dialysés. Ces patients sont souvent complexes, et font des aller-retour entre la cardiologie et la néphrologie pour un meilleur ajustement de leur traitement, surtout diurétique [54]. La prévention d'une décompensation de SCR au niveau du médecin traitant reste alors très difficile à cause de la complexité du syndrome. On peut néanmoins rester chez ces patients aussi vigilant quant à l'éviction d'autres formes d'iatrogénies en plus de celle liée aux fortes doses de diurétiques de l'anse qu'ils ont habituellement, associés au BSRAA.

Nous avons aussi identifié 9,5% environ d'étiologie non évitable dans cette population. Il s'agissait des causes obstructives, les atteintes rénales intrinsèques (glomérulopathies aiguës), les pathologies générales comme le myélome. L'existence de ces causes d'IRA dites inévitables ne doit pas être un obstacle à l'usage de mesures préventives évoquées plus haut. Le monitoring régulier de la fonction rénale reste néanmoins la clé pour les dépister.

Par ailleurs compte tenu de l'âge moyen de notre effectif, comme on pouvait s'y attendre il y avait environ 5% d'IRA obstructive. Dans la littérature leur fréquence varie de 2 à 15% selon les études [48], [70].

Une des caractéristiques de l'IRA fonctionnelle est la récupération de la fonction rénale en 7 à 10 jours lorsque l'on restaure une bonne perfusion rénale [71]. Dans notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation était de 9,42 jours et près de 76% des sujets de notre population ont récupéré même partiellement leur fonction rénale suite à une hydratation. Ces chiffres sont en faveur d'une prédominance du caractère prérénal et fonctionnel de l'IRA dans cette population.

## **6 – Prise en charge thérapeutique néphrologique et évolution**

La première mesure thérapeutique a été l'interruption systématique du traitement par BSRAA associée à une hydratation parentérale et par voie orale. En effet, environ 74% de notre effectif ont été réhydratés, contre 26% de déplétion ou de diurèse forcée par de forte dose de furosémide dans un premier temps. Cette dernière procédure a été initialisée pour les cas d'oligo-anurie avec une surcharge hydrique clinique et chez qui l'hydratation de départ était inefficace. Il s'agissait de patients ne relevant pas de la dialyse d'urgence immédiate. L'objectif était de restaurer une volémie efficace pour une bonne perfusion rénale.

L'IRA a été suffisamment grave pour justifier le recours à la dialyse en première intention chez

10 personnes soit un peu moins de 12%. Selon les études, les IRA nécessitant la dialyse varient beaucoup. On estime par exemple que les IRA dialysables chez les personnes âgées représentent entre 5 à 6% des cas [51].

Par ailleurs, aucun médicament particulier n'a été administré pour améliorer la récupération de la fonction rénale en dehors des solutés de perfusion. Il est admis qu'aucun médicament n'a clairement démontré son efficacité pour éviter l'apparition de lésions rénales après l'administration d'un médicament néphrotoxique [62].

Avec cette thérapeutique le taux de mortalité dans cette population spécifique n'était que de 5,95%, soit 5 décès. Il s'agissait de syndromes cardiorénaux avancés le plus souvent : 3/5 décès. La mortalité dans notre étude est largement inférieure à celle habituellement rapportée dans la littérature même s'il s'agit de populations différentes de la nôtre. Ainsi Duperron a enregistré une mortalité hospitalière de 21% [50] et El Khayat *et al* au Maroc ont enregistré un taux de 21,8% [72]. Ces deux études sont des études mono-centriques incluant des malades d'unité de soins intensifs, ce qui n'est pas notre cas. Il existe dans la littérature des mortalités encore plus importantes (45%), notamment dans une étude espagnole multicentrique réalisée par Liano [41] chez des patients issus pour la majorité d'unité de soins intensifs. Ces variations du taux de mortalité sont liées au fait qu'il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un syndrome pathologique plurifactoriel sur le plan étiologique et dont l'issue fatale est souvent liée à des défaillances multi-viscérales et à des problèmes infectieux.

On pourrait quand même souligner que les IRA chez les patients sous BSRAA et diurétiques sont souvent de bon pronostic lorsque le traitement par restauration d'une perfusion rénale efficace est instauré assez rapidement. En effet, pour 94% de notre effectif l'issue a été favorable grâce à une prise en charge favorisant une bonne perfusion rénale. Nous avons donc enregistré une amélioration de la fonction rénale dans toutes les catégories initiales de sévérité de l'IRA (Risk, Injury, Failure). La proportion de patients ayant récupéré, au moins partiellement de leur fonction rénale dans la population est estimée à 81%.

Si par une bonne hydratation et une meilleure réadaptation des traitements habituels (BSRAA et diurétiques) de nos patients on a pu récupérer, on peut supposer à posteriori qu'il s'agissait donc le plus souvent d'une IRA évitable de mécanisme prérenal dans la plupart des cas d'IRA dans cette population.

Pour être tout à fait rigoureux, il y avait 15 survivants soit 19% qui étaient soit des IRC

méconnues, soit des IRA révélant une maladie rénale chronique jusque-là ignorée. Six d'entre eux, soit 7,6% des survivants seront en dialyse chronique à la fin de l'hospitalisation.

Cette catégorie de patients avec une IRC terminale non étiquetée justifie le monitoring régulier de la fonction rénale dans un but de dépistage chez ces patients et dans la population générale.

### **7 – Les complications associées à l'IRA**

La survenue de l'IRA dans notre effectif s'est associée à d'autres anomalies biologiques pouvant orienter la prise en charge initiale. En effet, sur le plan électrolytique, l'hyperkaliémie (kaliémie supérieure à 5 mmol/l) accompagnait 39% des IRA dont 10 cas (12%) d'hyperkaliémie menaçante (kaliémie supérieure à 6,5 mmol/l). En fait l'existence d'une hyperkaliémie même modérée est un argument supplémentaire en faveur de la toxicité des BSRAA et de certains diurétiques notamment les épargneurs de potassium [73]. Il s'agit aussi d'une complication grave de l'IRA pouvant justifier le recours à l'EER [74] en raison des risques de trouble du rythme cardiaque [75].

L'acidose métabolique déduite de la baisse de la réserve alcaline en dessous de 22 mmol/l accompagnait à peu près 61% des IRA. Il s'agit d'un critère peu pertinent pour définir une acidose métabolique mais une baisse de la RA nous est apparue non seulement, comme un marqueur de la gravité de l'insuffisance rénale mais aussi comme une conséquence de certains facteurs de prévisibilités de l'IRA notamment les diarrhées aiguës.

En dehors de ces anomalies biochimiques, 7 cas de surdosage en anti-vitamine K (AVK) ont été retrouvés dans notre population, ce qui représentait à peu près 8,3% de nos patients. Nous ignorons si l'IRA chez ces sujets a une liaison directe avec le trouble de la coagulation constaté. Nous estimons qu'il s'agissait d'un indicateur supplémentaire d'iatrogénie médicamenteuse.

En dehors des complications existant initialement avec les IRA, certaines complications sont apparues secondairement durant l'hospitalisation comme les infections nosocomiales 5,95% ou encore les accidents thromboemboliques 2,4%. Ces événements même avec une fréquence aussi faible justifient de prévenir la survenue de l'IRA et d'éviter les hospitalisations inutiles.

### **8 – Mode d'admission et motifs d'hospitalisation**

Un tiers des patients a été hospitalisé suite à une consultation préalable auprès de leur médecin traitant. Le reste des patients a été admis dans le service par la voie des urgences sans consultation préalable de leur médecin traitant.

Le département de l'Aisne et la région Picardie ayant la plus faible démographie médicale de France selon les rapports officiels [76] cela explique la difficulté de l'accès aux soins en général de la population donc aux consultations avec les médecins traitants. Ce déficit en médecin de la région pourrait aussi expliquer en partie le recours assez facile aux urgences. Cette situation de déficit en personnel médical impliquerait une charge de travail trop importante des MT, et donc le manque de temps suffisant pour faire de la prévention ou encore faire de l'éducation thérapeutique. Nous pensons aussi que la faible participation des MT à cette étude serait en partie due à ces éléments.

Nous n'avons pas pu analyser les motifs d'adressage dans certains dossiers en raison d'une mauvaise lisibilité ou de perte de certains documents comme les courriers de médecin traitant adressant leur patient à l'hôpital.

Par ailleurs, les symptômes ou motifs typiquement uro-néphrologiques (absence d'urines ou autres signes fonctionnels urinaires) sont rares dans notre population ou en tout cas mal retranscrits dans les dossiers. On avait donc le plus souvent des plaintes indirectes qui appellent à la vigilance comme les troubles digestifs, une asthénie, les chutes ... Pour preuve, dans notre série la première plainte qui domine de loin tous les autres motifs d'hospitalisation est l'asthénie ou plus largement le syndrome d'altération de l'état général : 42% des cas. Il est rarement à notre avis seul mais s'accompagne le plus souvent d'autres plaintes qu'il faut rechercher.

## **9 - Prise en charge préventive selon les MT**

Nous avons cru que notre étude susciterait une meilleure mobilisation des médecins traitants mais malheureusement cela n'a pas été le cas. Notre méthodologie a certainement manqué de précision, ce qui peut expliquer le faible taux de participation des médecins traitants à peine 36,9% des interrogés. Par conséquent, sur 26 réponses obtenues, 20 seulement était exploitables. Les conclusions issues de cette partie de l'étude auront donc peu d'impact.

Nous pouvons néanmoins avancer quelques idées pour améliorer la prise en charge préventive extrahospitalière des IRA dans cette population.

Rappelons néanmoins qu'en prévention de l'IRA, les MT ont déclaré que 80% des malades ont été informés sur la nécessité d'une hydratation suffisante, alors que 20% d'entre eux seulement seraient initiés à arrêter momentanément le traitement par BSRAA et/ou diurétiques.

Le fait de demander au malade de faire cette discontinuation thérapeutique, n'est donc probablement pas un message courant chez les médecins généralistes en général.

En réalité, nous pensons qu'il y a un véritable déficit en information et peut-être en formation des médecins sur le sujet. Il persiste des lacunes en terme d'éducation thérapeutique malgré les différentes incitations émanant des autorités concernant le bon usage des médicaments [77], en particulier concernant les médicaments antihypertenseurs. Ceux-ci sont largement prescrits mais les mesures accompagnant leur utilisation, comme le monitoring régulier de la fonction rénale et la prévention des accidents comme l'IRA, pourraient être mieux anticipées. Notre travail n'a pu identifier les réelles difficultés de mise en place de ces mesures préventives.

Par ailleurs, aucun médecin parmi ceux qui nous ont répondu n'a abordé la question de l'éducation thérapeutique (ETP), à notre avis, un volet essentiel de la prise en charge préventive de l'IRA chez les patients sous BSRAA et diurétiques. Il ne s'agit pas forcément d'organiser des stages d'éducation thérapeutique comme on peut en rencontrer actuellement pour certaines pathologies, mais en réalité d'informer le malade chaque fois que l'occasion se présente, sur l'utilité de ces médicaments mais aussi sur leur dangerosité en présence de certains facteurs déclenchants que nous avons recensés plus haut.

Chez les non insuffisants rénaux chroniques, on pourrait s'inspirer de ce qui se fait usuellement avec les AVK (dosage du TP/INR) pour adapter les doses du traitement. Le médecin prescripteur pourrait donner l'information au patient et à son entourage sur les circonstances pouvant justifier une réadaptation du traitement par BSRAA et diurétiques. A partir de certains symptômes, le malade alerterait son médecin traitant pour réadapter le traitement si besoin. En pratique il faudra une prise en charge préventive individualisée pour chaque patient. Par sa position de médecin traitant ayant plus de contact avec le malade, le médecin généraliste devrait être le principal acteur de cette procédure. Elle ne sera peut-être pas facile à mettre en œuvre mais elle nous paraît essentiel si l'on veut éviter les hospitalisations inutiles.

Pour ce qui concerne les IRC, on pourrait s'inspirer du programme E'dire de NEPHROlor [78] concernant les insuffisants rénaux non dialysés pour véhiculer le message. A travers un travail sur l'ETP, Ayav et al [79] en 2013 ont montré que les malades en IRC de stade 3 et 4 inclus dans le programme NEPHROlor ont exprimé le besoin de mieux connaître leur traitement. Dans cette même étude, ces malades regrettent l'insuffisance de l'information donnée par le médecin traitant sur l'IRC et son évolution ; et par extension, sur les médicaments néphroprotecteurs que sont les BSRAA. Nous sommes conscients que ce travail d'éducation sera difficile à mettre en place en pratique mais il nous semble nécessaire.

## V – CONCLUSIONS

L'IRA est une affection potentiellement grave dans cette population. Les patients traités par BSRAA et/ou diurétiques de notre étude, sont pour la plupart des patients à haut risque cardiovasculaire chez qui l'utilisation de ces médicaments est complètement justifiée. Notre étude n'a pas atteint tous ses objectifs car nous n'avons pas pu impliquer une majorité de MT. Elle a néanmoins permis de nous rendre compte que ce syndrome clinique et biologique peut exister avec des étiologies diverses chez ces patients ayant dans leur traitement habituel ces médicaments. Notre étude permet aussi d'ébaucher l'idée d'une influence de certaines comorbidités sur la sévérité de la maladie. Les facteurs étiologiques comme nous les avons vus ne sont pas univoques. L'évolution de la maladie semble favorable dans la majorité de cas mais la prévention pourrait être meilleure.

Ce travail n'a pas pu s'appuyer sur les médecins généralistes pour chercher et trouver les meilleures solutions prophylactiques de l'IRA lorsqu'il existe un traitement à base de BSRAA et de diurétiques. Néanmoins, sur la base de ce qui se fait en matière de prise en charge thérapeutique à l'hôpital, des solutions plus ou moins pratiques peuvent être proposées aux médecins dans leur formation et aux malades à travers une ETP plus ou moins organisée. Cette ETP devra accompagner l'instauration de ces traitements. L'objectif sera de favoriser les suspensions temporaires des médicaments BSRAA et diurétiques lorsque surviennent certains événements intercurrents.

L'influence, même partielle, de certaines comorbidités sur la perte du DFG, invite le clinicien à plus de vigilance et de rigueur lorsqu'on prescrit ces médicaments chez certains sujets. Par ailleurs, les adaptations posologiques maîtrisées avec un monitoring de la fonction rénale permettraient aussi en situation de déshydratation de prévenir l'accident et de rassurer le malade. En dehors de la modulation des posologies médicamenteuses durant les circonstances pouvant mettre en jeu une hypoperfusion rénale, la néphroprotection par éviction d'autres agents néphrotoxiques sera l'autre règle à adopter en accord avec le malade. Par extension le patient doit être prévenu des risques liés à l'automédication, qui doit rester exceptionnelle.

## **PERSPECTIVES**

A l'issue de ce travail nous sommes en mesure de dire que ces IRA sont majoritairement iatrogènes et fréquentes en hospitalisation. Il existe des moyens de prévention, notamment par l'ETP des patients et par le respect des bons usages de ces traitements, surtout dans une population fragile. Il faudra néanmoins réévaluer avec plus de précision les difficultés que rencontrent les médecins traitants pour mettre en œuvre ces mesures. Une étude de plus grande ampleur pourrait être réalisée, avec la contribution des différents organismes régionaux en charge de la santé pour en faciliter l'élaboration.

Sur le plan de la formation des médecins et du personnel soignant en général, il faudra renforcer l'enseignement des étudiants et des jeunes médecins en ETP afin que ces derniers aient des outils suffisants dans le suivi des patients ayant des pathologies chroniques en général, et cardiovasculaires en particulier nécessitant l'usage des BSRAA et/ou diurétiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Liotier J, Souweine B, Deteix P. Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses. EMC - Néphrologie. 2004 Nov; 1(4):137–42.
- [2] Moonen M, Fraipont V, Radermacher L, Masset C, Firre E, Warling X. L'insuffisance rénale aiguë : du concept à la pratique. Néphrologie Thérapeutique. 2011; 7:172–7.
- [3] Baudin B. L'exploration du rein en 2013. Rev Francoph Lab. 2013 ; 2013:39–53.
- [4] Liotier J. Biomarqueurs et insuffisance rénale aiguë. Prat En Anesth Réanimation. 2012 ; 16 :9–18.
- [5] George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin–angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. Nat Rev Cancer. 2010 ; 10 :745–59.
- [6] Verhoest G, Dolley-Hitze T, Jouan F, Bensalah K, Arlot-Bonnemains Y, Dugay F, et al. Système rénine-angiotensine et cancers urologiques. Prog En Urol. 2014 ; 24 :73–9.
- [7] Morganti A, Lonati C. Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. J Nephrol. 2011; 24 : 541–9.
- [8] Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ. 2003 ; 326 :1427.
- [9] Blacher J, Halimi J-M, Hanon O, Mourad J-J, Pathak A, Schnebert B, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. Presse Médicale. 2013 ; 42 :819–25.
- [10] Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2002 ; 39 :463–70.
- [11] Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. Ann Intern Med. 2004 ; 141 :693–704.
- [12] Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2013 ; 61 :131–42.
- [13] Kobori H, Mori H, Masaki T, Nishiyama A. Angiotensin II Blockade and Renal Protection. Curr Pharm Des. 2013; 19 :3033–42.
- [14] Krummel T, Faller A-L, Bazin D, Hannedouche T. Les promesses de la néphroprotection à l'épreuve des faits. Presse Médicale. 2011 ; 40 :1037–42.

- [15] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329:1456–62.
- [16] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345 :861–9.
- [17] Haute Autorité de Santé - RASILEZ (aliskiren), inhibiteur de la rénine [Internet]. [Consulté le 14 septembre 2014]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1719386/fr/rasilez-aliskiren-inhibiteur-de-la-renine?xtmc=&xtr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1719386/fr/rasilez-aliskiren-inhibiteur-de-la-renine?xtmc=&xtr=1)
- [18] Presne C, Monge M, Mansour J, Oprisiu R, Choukroun G, Achard JM, et al. Thérapeutique diurétique. *Néphrologie Thérapeutique.* 2007 ; 3:392–426.
- [19] Ramsay L, Williams B, Johnston G, MacGregor G, Poston L, Potter J, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens.* 1999 ; 13 :569–92.
- [20] Steichen O, Plouin P-F. Prise en charge actuelle de l’hypertension artérielle. *Rev Médecine Interne.* 2014; 35: 235–42.
- [21] Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet.* 1999; 353 :2008–13.
- [22] Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal DiseaseThe Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 754–62.
- [23] Parving H-H, Andersen S, Jacobsen P, Christensen PK, Rossing K, Hovind P, et al. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin Nephrol.* 2004; 24:147–57.
- [24] Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int.* 1989; 36: 272–9.
- [25] Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000; 15 :1903–5.
- [26] Dumont L, Mardirossoff C, Tramèr MR. Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative systematic review. *BMJ.* 2000; 321: 267–72.
- [27] Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ.* 1993; 306: 481–3.

- [28] Hsu C, McCulloch C, Fan D, Ordonez J, Chertow G, Go A. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007; 72: 208–12.
- [29] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(5):930–6.
- [30] Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1597–605.
- [31] Hoste EA, Kellum JA. Acute Renal Failure in the Critically Ill: Impact on Morbidity and Mortality. In: Ronco C, Bellomo R, Brendolan A, editors. *Contributions to Nephrology* [Internet]. Basel: KARGER; 2004 [Consulté le 10 septembre 2014]. p. 1–11. Disponible sur: <http://www.karger.com/Article/FullText/78872>
- [32] Hoste EAJ, Kellum JA. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2016–7.
- [33] OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. ACUTE KIDNEY INJURY | KDIGO [Internet]. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf). [Consulté le 10 septembre 2014]. Disponible sur: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>
- [34] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, \$author.lastName \$author firstName. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8: R204.
- [35] Mostbeck GH, Zontsich T, Turetschek K. Ultrasound of the kidney: obstruction and medical diseases. *Eur Radiol.* 2001; 11:1878–89.
- [36] Ifergan J, Rocher L, Hélénon O, Oueslati H, Bellin M-F. Insuffisance rénale : stratégie diagnostique. *J Radiol.* 2011; 92: 299–307.
- [37] Hélénon O, Dekeyser E, Correas J-M. Exploration par écho-doppler de la vascularisation rénale et de l'appareil urinaire normaux et pathologiques. *Néphrologie Thérapeutique.* 2008; 4 :350–76.
- [38] Lacour, Massy B, Ziad. L'insuffisance rénale aiguë. *Rev Francoph Lab.* 2013; AVRIL 2013 - N°451:55–8.
- [39] Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie Thérapeutique.* 2010; 6 :58–74.

- [40] Schneider AG, Bellomo R. Acute kidney injury: new studies. *Intensive Care Med.* 2013; 39 :569–71.
- [41] Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996; 50: 811–8.
- [42] Tomlinson LA, Abel GA, Chaudhry AN, Tomson CR, Wilkinson IB, Roland MO, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor-II Antagonist Prescribing and Hospital Admissions with Acute Kidney Injury: A Longitudinal Ecological Study. *PLOS ONE* [Internet]. 2013 Nov 6 [consulté le 13 septembre 2014]; 8(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819379/>
- [43] Health and Social Care Information Centre, Prescribing and Primary Care, Service, (mr) Web Master UK. Prescription Cost Analysis - England, 2011 [NS] [Internet]. 2010 [consulté le 13 septembre 2014]. Disponible sur: <http://www.hscic.gov.uk/pubs/prescostanalysis2011>
- [44] Smets HL, De Haes JF, De Swaef A, Jorens PG, Verpooten GA. Exposure of the elderly to potential nephrotoxic drug combinations in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17:1014–9.
- [45] Haute Autorité de Santé - Évaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique - Note de cadrage [Internet]. [Consulté le 15 septembre 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1499422/fr/evaluation-des-medicaments-antihypertenseurs-et-place-dans-la-strategie-therapeutique-note-de-cadrage?xtmc=&xtr=3](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499422/fr/evaluation-des-medicaments-antihypertenseurs-et-place-dans-la-strategie-therapeutique-note-de-cadrage?xtmc=&xtr=3)
- [46] Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008 - Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [Consulté le 15 octobre 2014]. Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/les-depenses-de-medicaments-remboursables-en-ville-en-2008,6382.html>
- [47] Margan Raca C. Evaluation du score de Rifle dans l'insuffisance rénale aiguë chez les patients hospitalisés via le département de médecine d'urgence du CHU de Montpellier: une étude prospective observationnelle [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Montpellier I. Faculté de médecine; 2013.
- [48] Haffane L, Bezzaz A, Elouazzani H, Benamer L, Ezaitouni F, Alhamany Z, et al. Insuffisance rénale aiguë : épidémiologie et facteurs pronostiques. *Néphrologie Thérapeutique.* 2012 ; 8: 340–1.
- [49] Borni-Duval C, Krummel T, Bazin D, Hannedouche T. Épidémiologie et pronostic de l'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs de néphrologie. *Néphrologie Thérapeutique.* 2011; 7: 298–9.

- [50] Duperron Y. Insuffisance rénale aiguë dans un service d'urgence quelles étiologies ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université Européenne de Bretagne ; 2013.
- [51] Commereuc M, Rondeau E, Ridet C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Presse Médicale*. 2014; 43: 341–7.
- [52] Lautrette A, Heng A-E, Jaubert D, Ait Hssain A, Deteix P, Souweine B. Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. *Néphrologie Thérapeutique* 2012; 8:57–62.
- [53] Ponte B, Alves C, Stucker F, de la Fuente V, Vuilleumier N, Rutschmann O, et al. IRA acquise en communauté chez les patients avec maladie rénale chronique : une étude prospective observationnelle. *Néphrologie Thérapeutique*. 2014; 10: 398–9.
- [54] Jacquot C. Insuffisance rénale et insuffisance cardiaque avancée : les liaisons dangereuses. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 2014; 2014 :20–7.
- [55] Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. *Rev Médecine Interne*. 2005; 26: 845–50.
- [56] Informations concernant l'arrêt de l'étude clinique ALTITUDE avec l'aliskiren (Rasilez®) - Point d'information - Actualisé le 13 avril 2012 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté le 9 novembre 2014]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-concernant-l-arret-de-l-etude-clinique-ALTITUDE-avec-l-aliskiren-Rasilez-R-Point-d-information-Actualise-le-13-avril-2012>
- [57] Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, et al. Relationship Between Healthy Diet and Risk of Cardiovascular Disease Among Patients on Drug Therapies for Secondary Prevention A Prospective Cohort Study of 31 546 High-Risk Individuals From 40 Countries. *Circulation*. 2012; 126: 2705–12.
- [58] Bentiss F, Bouchentouf I, Errami Z, Alhamany Z, Benamar L, Ezaitouni F, et al. Insuffisance rénale aiguë chez le sujet âgé : à propos de 50 cas. *Néphrologie Thérapeutique*. 2013; 9: 343–4.
- [59] Fauchais A-L, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois. *Rev Médecine Interne*. 2006; 27: 375–81.
- [60] La Iatrogénie médicamenteuse et sa prévention : rapport au Secrétaire d'Etat à la santé, Bernard Kouchner [Internet]. [Consulté le 17 octobre 2014]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/984001548/index.shtml>

- [61] Evaluation du risque d'iatrogénie médicamenteuse - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) [Internet]. [Consulté le 26 novembre 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/evaluation-du-risque-d-iatrogenie-medicamenteuse.html>
- [62] Schortgen F. Néphrotoxicité et médicaments. *Réanimation*. 2005; 14: 436–41.
- [63] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 804–17.
- [64] Faure R, Gouraud A, Vial T, Potinet-Pagliaroli V, Charpiat B. Déshydratation en cas de diarrhées chez des malades prenant des antihypertenseurs : apprendre aux patients à suspendre leurs médicaments. *Presse Médicale*. 2014; 43: 327–9.
- [65] Pascal M, Retel O, Laaidi K, Ung A, Wagner V, DSE. Impact des vagues de chaleur sur les recours aux soins : une revue de la littérature [Internet]. 2013. 341-7 p. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=11608](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11608)
- [66] CLIMAT PICARDIE par Météo-France - Normales et relevés sur la France métropolitaine [Internet]. [Consulté le 12 novembre 2014]. Disponible sur: <http://www.meteofrance.com/climat/france/picardie/regi22/normales>
- [67] Géographie de la Picardie [Internet]. Wikipédia. 2014 [Consulté le 12 novembre 2014]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9ographie\\_de\\_la\\_Picardie&oldid=105776550](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=G%C3%A9ographie_de_la_Picardie&oldid=105776550)
- [68] Krummel T, Faller A-L, Bazin D, Hannedouche T. Insuffisance rénale aiguë liée aux produits de contraste iodés. *Presse Médicale*. 2010; 39: 807–14.
- [69] Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2120–6.
- [70] Guerrot D, Tamion F. Insuffisance rénale aiguë obstructive : le point de vue du réanimateur. *J Eur Urgences Réanimation*. 2013; 25:13–7.
- [71] Jerkić M, Vojvodić S, López-Novoa JM. The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. *Int Urol Nephrol*. 2001; 32: 539–47.
- [72] El Khayat SS, Bourial M, Benghanem M, Zamd M, Medkouri G, Ramdani B. L'insuffisance rénale aiguë vue par les néphrologues : enquête nationale. *Néphrologie Thérapeutique*. 2014; 10: 356.

- [73] Dussol B. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. *Néphrologie Thérapeutique*. 2010; 6:180–99.
- [74] An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care*. 2012; 16: R225.
- [75] Fry AC, Farrington K. Management of acute renal failure. *Postgrad Med J*. 2006; 82:106–16.
- [76] Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [Consulté le 08 octobre 2014]. Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/>
- [77] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mise au point Bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur Juin 2014 – Juin 2014 1 Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de... [Internet]. 2014. Disponible sur : [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr)
- [78] Nephrolor - Programme Edire [Internet]. [Consulté le 13 octobre 2014]. Disponible sur: <http://www.nephrolor.org/education-therapeutique/programme-edire.asp>
- [79] Ayav C, Empereur F, Kessler M. Comment intégrer les patients dans l'élaboration de programmes d'éducation thérapeutique dans l'insuffisance rénale chronique ? *Néphrologie Thérapeutique*. 2013; 9: 26–31.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : GRILLE DE COLLECTE DE DONNEES HOSPITALIERES

#### **I) ETAT CIVIL :**

DN :

Age:

Num d'ordre :

Sexe :  M  F

Lieu de résidence :

Code postal:

Date du séjour :

#### **II) ANTECEDENTS :**

- Antécédents Néphrologiques :

- Antécédents non néphrologiques ou cardio-vasculaires :

Fonction rénale de base :

Historique de créatinine et clairance :  OUI  NON

Créatinine base:.....

#### **III) TRAITEMENT HABITUEL AU DOMICILE**

1/ Liste en DCI + Posologie :

-  
-  
-  
-

2/ classes médicamenteuses :

##### **Diurétiques :**

Thiazidique  OUI  NON

Diurétique de l'anse  OUI  NON

Anti-aldostérone  OUI  NON

Autres diurétiques  OUI  NON

Préciser :

##### **BSRAA :**

IEC  OUI  NON

Sartan  OUI  NON

Anti-rénine  OUI  NON

#### **IV) CONTEXTE D'ADMISSION**

Consultation préalable en Médecine Générale :  OUI  NON

Si non : Admission en urgence par lui-même  OUI

Autre (transferts, Programmé par néph):  OUI

#### **V) CLINIQUE**

Motif d'hospitalisation :

TA :  DHT°  Trouble digestif  AEG

Fièvre  Oligo-anurie  Surcharge ou OMI IMC : Autre:...

## VI) BIOLOGIE

GB : E :	S :	Protidémie : E :	S :
Hb : E :	S :	Transaminases : E :	S :
Plaquettes : E :	S :	GGT : E :	S :
Natrémie : E :	S :	PAL : E :	S :
Kaliémie : E :	S :	CRP : E :	S :
Chlore : E :	S :	Prot (BU) : E :	S :
RA : E :	S :	Na U : E :	S :
Créatinine : E :	S :	K U : E :	S :
DFG (CKD EPI) : E :	S :	Urée urinaire : E :	S :
Urée : E :	S :	TP/TCA : E :	S :
Calcémie : E :	S :	Uricémie : E :	S :
Glycémie : E :	S :	BNP : E :	S :

ECBU  OUI  NON  
Résultat ECBU  Pos  Négatif

## VII) IMAGERIE

### 1) Echographie rénale

Obstruction

Dédifférenciation corticomédullaire

Autres anomalies

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

### 2) Radio thorax :

Anomalie radio particulière

### 3) Autre examen d'imagerie :

#### Echographie doppler des AR

Sténose significative

#### Echographie cardiaque

Insuffisance cardiaque

OUI  NON

## VIII) PRISE EN CHARGE NEPHROLOGIQUE

1) Prise en charge dialyse en urgence

2) Traitement reçu en hospitalisation

Hydratation

Déplétion

Modification posologique du TAD (diurétiques et BSRAA)

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

## IX) DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET TRAITEMENT

Diagnostic : \_\_\_\_\_

Sortie :  OUI  NON (Décès)

Traitement :

## ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE D'ENQUETE CHEZ LE MEDECIN TRAITANT

NOM :

PRENOM :

DDN :

① **Quelles sont parmi les indications suivantes, celle(s) qui a ou ont motivé l'instauration du ou des traitements diurétiques et/ou BSRAA ?**

### **A- Les BSRAA (bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone) :**

- ☞ HTA essentielle OUI  NON
- ☞ Néphropathie protéinurique OUI  NON
- ☞ Néphropathie non protéinurique OUI  NON
- ☞ Prévention cardio-vasculaire OUI  NON
- ☞ Prévention secondaire de SCA OUI  NON
- ☞ Insuffisance cardiaque OUI  NON
- ☞ Protéinurie sans néphropathie (IR) OUI  NON
- ☞ Autre OUI  NON  et si oui, Lesquelles .....

### **B- Les Diurétiques :**

- Hyperaldostéronisme primaire ou secondaire OUI  NON
- Etat Oedémateux (ascite, cardiaque, néphrotique) : OUI  NON
- HTA essentielle : OUI  NON
- Autre : OUI  NON  et si oui, Lesquelles .....

② **Quels sont les trois derniers chiffres du dosage de créatininémie avant l'hospitalisation et à quelle date :**

Dates	Créatininémies

③ **Prévisibilité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) :**

L'accident (IRA) était-il prévisible ? OUI  NON

Evénement ayant précédé l'IRA :

- ☞ Sepsis OUI  NON
- ☞ La déshydratation : OUI  NON

**Si oui, dans une des situations suivantes :**

- ✱ GEA (ou autre trouble digestif) OUI  NON
- ✱ Période de chaleur excessive OUI  NON
- ✱ Autre :  OUI  NON

Si Oui Lesquels.....

- ☞ Introduction récente d'un nouveau traitement

même de courte durée : OUI  NON

Si Oui Lesquels.....

☞ Majoration récente des posologies du traitement diurétique et BSRAA OUI  NON

☞ Examen d'imagerie avec injection de produit iodé : OUI  NON

☞ Autres : OUI  NON

Si Oui Lesquels.....

④ **Quelles sont parmi les mesures suivantes, celles que vous aviez prises pour éviter l'IRA?**

A- Arrêt temporaire des médicaments BSRAA et diurétiques : OUI  NON

B- Conseils sur la nécessité d'une hydratation suffisante : OUI  NON

C- Mesures hygiéno-diététiques: OUI  NON   
Si oui lesquelles :.....

D- Utilisation de soluté de réhydratation OUI  NON   
Si Oui quel soluté :.....

Etait-il possible de faire de l'adaptation temporaire du traitement ? OUI  NON

Si non, existent- ils des difficultés particulières ou craintes? OUI  NON

Quelles sont vos craintes :

☞ Poussée d'HTA OUI  NON

☞ Décompensation cardiaque aigue OUI  NON

☞ Abus ultérieur de la part du patient OUI  NON

☞ Autres : OUI  NON

Si Oui Lesquels.....

Quelles sont les autres difficultés :

☞ Inobservance du patient par manque d'adhésion OUI  NON

☞ Le manque d'éducation thérapeutique du patient OUI  NON

☞ Inobservance par incompétence du patient et son entourage: OUI  NON

☞ Manque de formation médicale sur le sujet : OUI  NON

☞ Autres : OUI  NON

Si Oui Lesquels.....

### ANNEXE 3 : COURRIER AUX MEDECINS TRAITANTS

Saint-Quentin le,

Ekoué AGBONON  
Interne de médecine générale  
A la faculté de médecine d'Amiens  
Tel :  
Email :

Monsieur, le Docteur X  
Adresse :

Cher Confrère, Chère Consoeur,

Je m'appelle Ekoué AGBONON et je suis interne de médecine générale.  
Je prépare actuellement ma thèse de médecine générale portant sur la place du médecin généraliste dans la gestion des médicaments bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (BSRAA) associé ou non à des diurétiques.

Pour ce faire nous nous proposons d'effectuer une étude rétrospective sur l'année 2012 des insuffisances rénales aiguës ou une aggravation d'une insuffisance rénale chronique chez les patients ayant parmi leur traitement habituel un ou plusieurs diurétique(s) associé ou non à un ou plusieurs BSRAA.

Pour ce faire votre patient (e) :

**M. (Mme) : Nom prénom**

**Né (e) le : JJ/MM/AAAA,**

a été incluse dans cette étude et nous avons besoin de complément d'information sur ce qui s'est passé avant son admission et la suite de son hospitalisation.

Comptant sur votre précieuse contribution, recevez, Cher Confrère, nos meilleures salutations.

Signature :