



M. KESSLER
Service de Néphrologie, CHU, NANCY.

Particularités thérapeutiques chez l'insuffisant rénal chronique : antithrombotiques, antivitamines K, bêtabloquants et diurétiques

L'insuffisance rénale (IR) modifie toutes les phases du passage des médicaments dans l'organisme et le cardiologue doit impérativement évaluer la fonction rénale avant de prescrire certains médicaments, en particulier chez l'insuffisant cardiaque (IC).

Le risque hémorragique de tous les antithrombotiques ainsi que des antivitamines K est plus élevé chez l'IR que chez le sujet à fonction rénale normale ; les bénéfices potentiels doivent être mis en balance avec ce risque.

Les bêtabloquants sont éliminés par le rein et doivent être introduits à des doses faibles progressivement augmentées en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à une dose maximale inférieure à celle du sujet à fonction rénale normale.

Les diurétiques de l'anse sont les natriurétiques de choix chez l'IR. Leur efficacité dépendant de la quantité filtrée de médicament arrivant dans la lumière tubulaire, la dose efficace est plus importante jusqu'à une dose maximale au-delà de laquelle il n'y a plus de gain de natriurèse. Les épargneurs de potassium sont contre-indiqués dans l'IR, mais les thiazidiques peu efficaces en monothérapie peuvent améliorer la réponse natriurétique lorsqu'ils sont associés à forte dose aux diurétiques de l'anse.

L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale sont de plus en plus souvent intriquées tant sur le plan épidémiologique que physiopathologique et thérapeutique. L'association de ces deux pathologies, que certains ont dénommée "syndrome cardiorénal", est responsable d'une mortalité importante et justifie la mise en œuvre d'un arsenal thérapeutique de plus en plus large [1]. L'insuffisance rénale nécessite souvent une adaptation posologique et le cardiologue doit impérativement évaluer la fonction rénale avant de prescrire. Pour cela, il dispose de la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault [2], et de la classification des maladies rénales chroniques qui définit l'insuffisance rénale par une clairance < 60 mL/mn.

■ MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES AU COURS DE L'IR

L'insuffisance rénale modifie toutes les phases du passage d'un médicament dans l'organisme : l'absorption, en particulier digestive, la distribution avec des modifications du volume et de la fixation aux protéines, le métabolisme hépatique et l'élimination si le médicament est excrété par le rein. Les patients en IRC terminale traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale constituent un sous-groupe particulier pour lequel il faudra estimer la quantité de médicament éventuellement éliminée par l'épuration extrarénale.

■ LES ANTITHROMBOTIQUES

1. – Aspirine (aspirine, Catalgine, Cardiosolupsan, Kardégic)

Elle inhibe l'agrégation plaquettaire dépendant de la cyclo-oxygénase. Les grands essais randomisés ayant évalué son efficacité pour prévenir la survenue d'accidents thrombotiques chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, d'angor instable, d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire n'ont pas analysé séparément ceux qui avaient une insuffisance rénale [3].

Chez l'hémodialysé, une seule dose de 100 à 160 mg/m² prolonge le temps de saignement à plus de 15 minutes alors qu'il n'y a aucun allongement chez les

sujets à fonction rénale normale [4]. Chez l'insuffisant rénal (IR) traité par faibles doses d'aspirine, il existe une corrélation entre le temps de saignement et la créatininémie, ce qui suggère que la prolongation anormale est bien liée au degré d'insuffisance rénale. Bien que le bénéfice de l'aspirine n'ait pas été démontré chez l'IR, il semble prudent de la prescrire chez l'IR coronarien, mais le bénéfice potentiel doit être mis en balance avec le risque hémorragique.

2. – Clopidogrel (Plavix)

Il bloque l'activation des plaquettes par l'adénosine diphosphate (ADP). Les insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude pivotale réalisée chez les patients ayant eu récemment un AVC ischémique, un infarctus du myocarde ou une artériopathie des membres inférieurs. Métabolisé dans le foie, il est éliminé à 50 % dans les urines et aucune adaptation posologique n'est recommandée chez l'IR. Une étude pharmacodynamique réalisée chez l'hémodialysé a montré que la magnitude de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire était similaire à celle observée chez les sujets à fonction rénale normale [5]. L'association clopidogrel-aspirine doit prendre en compte le risque hémorragique particulièrement élevé des IR.

3. – Héparines de bas poids moléculaire

La facilité d'utilisation et l'efficacité clinique des HBPM ont conduit à une utilisation très large de ces médicaments dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires. Compte tenu de leur élimination rénale et de l'absence de données solides de tolérance, des précautions d'emploi sont recommandées chez l'insuffisant rénal. En dépit de ces recommandations les HBPM sont très largement prescrites chez des patients ayant des degrés variables d'insuffisance rénale ou traités par hémodialyse itérative. Les grands essais randomisés évaluant la tolérance des HBPM ont exclu les patients ayant une fonction rénale altérée et de nombreux points restent à éclaircir. Chez l'insuffisant rénal, le risque hémorragique des HBPM est majeur, en raison d'un surdosage si la dose est pleine ou d'une accumulation si l'administration est répétée.

Parmi les HBPM, c'est l'énoxaparine (Lovenox) qui a été la plus étudiée chez l'IR. Après administration de 1 mg/kg chez le dialysé, la demi-vie de l'activité anti-Xa est doublée [6]. Chez l'IR sévère non dialysé recevant 0,5 mg/kg, la clairance du médicament est 2 fois plus basse que chez le sujet à fonction rénale normale. Après injections répétées, il existe une corrélation linéaire entre la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault et le pic d'activité anti-Xa.

Cela a conduit les auteurs à recommander un ajustement de doses à partir de 30 mL/mn [7].

En pratique clinique, les complications hémorragiques semblent plus fréquentes chez les IR que chez les sujets à fonction rénale normale, mais une étude récente comparant le taux d'accidents hémorragiques chez des patients ayant un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/mn traités par héparine non fractionnée ou HBPM a montré un taux similaire de complications majeures et une incidence de complications mineures augmentée de 154 % avec les HBPM [8]. Compte tenu des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées chez les patients ayant un syndrome coronarien aigu et une clairance de la créatinine < 50 mL/mn, une réduction des doses à 0,5-0,75 mg/kg/12 h ou une surveillance de l'activité anti-Xa a été proposée. Mais cette activité ne doit pas descendre en dessous de 0,5 UI/mL sous peine de voir la mortalité précoce augmenter.

Si toutes les études suggèrent un risque d'accumulation des HBPM chez l'IR, le seuil exact de clairance à partir duquel le risque hémorragique s'installe n'est pas connu, et de plus il doit être mis en balance avec le bénéfice attendu.

4. – Les antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa

Ils inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant la liaison des protéines d'adhésivité tels que le fibrinogène et le facteur von Willebrand aux récepteurs Gp IIb/IIIa (*tableau 1*). Utilisés dans la prévention de l'infarctus du myocarde ou lors d'interventions coronariennes percutanées en association avec de l'aspirine, de l'héparine non fractionnée ou une héparine de bas poids moléculaire, ces produits induisent un risque hémorragique qui semble plus élevé chez l'IR [9].

● *Abciximab (Réopro)*

Bien que l'abciximab libre soit éliminé par le rein, c'est la rate qui élimine le produit lié aux plaquettes. Il n'y a théorique-

Abciximab (Réopro)	Pas de données chez l'IR	Contre-indiqué dans l'IR sévère
Eptifibatide (Integrilin)	Posologie habituelle si créatininémie < 350 mmol/L	Contre-indiqué si cl. créat. < 30 mL/mn
Tirofiban (Agrastat)	Posologie habituelle si cl. créat. > 30 mL/mn	50 % de la dose si cl. créat. < 30 mL/mn

Tableau 1 : Conseils pour l'utilisation des antagonistes des récepteurs Gp IIb/IIIa chez l'IR.

ment pas de nécessité d'ajustement de la dose chez l'IR [10], mais en France, le produit est contre-indiqué dans l'IR sévère.

● *Eptifibatide (Integrilin)*

Il est éliminé à 50 % par le rein [11] et est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est < 30 mL/mn.

● *Tirofiban (Agrastat)*

Il est éliminé à 65 % par le rein [10]; il peut être administré aux doses recommandées jusqu'à une clairance de la créatinine de 30 mL/mn. En dessous de cette valeur, la dose doit être divisée par 2.

■ LES ANTIVITAMINES K

Quelle que soit l'AVK, le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la vitamine K époxyde réductase et de la vitamine K réductase. L'insuffisance rénale est considérée comme un facteur de risque de saignement au cours des traitements par warfarine [12], mais les études évaluant le risque hémorragique de ce traitement chez les IR sont rares et anciennes [13] et aucune n'a été dessinée pour cette population de patients.

Dans une étude récente, le risque hémorragique d'une population de dialysés recevant de la dicoumarine a été évalué à 2,36 par rapport à ceux qui n'en recevaient pas [14]. Une créatininémie supérieure à 15 mg/L constitue l'un des facteurs de risque hémorragique identifié par Beyth avec un âge > 65 ans, un antécédent d'AVC, de saignement gastro-intestinal ou d'infarctus récent, un hémocrite < 30 % et un diabète [15]. Il n'y a néanmoins aucune contre-indication à son utilisation chez l'IR.

■ LES BETABLOQUANTS

Comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bêta-bloquants sont sous-utilisés chez l'insuffisant cardiaque ayant une IR [16]. Trois bêta-bloquants ont une AMM dans l'insuffisance cardiaque: le bisoprolol (Cardensiel et Cardicor), le métoprolol (Selozonek) et le carvedilol (Kredex). Ils sont tous trois éliminés majoritairement ou partiellement dans les urines. Il n'y a aucun argument pour limiter leur utilisation chez l'IR, mais ils doivent être introduits à dose faible. Cette dose sera augmentée progressivement en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à une dose maximale de 10 mg/j pour le bisoprolol lorsque la clairance de la créatinine est

- ▶ La prescription d'antithrombotiques et d'antivitamine K comporte un risque hémorragique significativement plus élevé chez l'IR que chez le sujet à fonction rénale normale et ce risque doit être mis en balance avec les bénéfices potentiels.
- ▶ Les bêta-bloquants sont sous-utilisés chez l'IC ayant une IR. Ils ne sont pas contre-indiqués, mais doivent être manipulés de façon prudente.
- ▶ Pour obtenir la réponse la plus efficace avec les diurétiques de l'anse chez l'IR :
 - la dose doit être augmentée jusqu'à une dose maximale au-delà de laquelle il n'y a aucun gain à espérer,
 - une dose quotidienne fractionnée en 2 ou 3 prises est plus efficace qu'une dose unique,
 - l'administration IV peut être plus efficace que la voie orale et l'administration continue plus efficace que les bolus,
 - l'association avec un thiazide peut être envisagée,
 - l'association avec un épargneur de potassium est contre-indiquée.

< 30 mL/mn, de 200 mg/j pour le métoprolol et identique à celle du sujet à fonction rénale normale pour le carvedilol [17].

■ DIURETIQUES

Toute diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) s'accompagne d'une diminution du Na filtré. Pour maintenir la balance du sodium équilibrée, le rein malade doit donc diminuer la réabsorption tubulaire des néphrons encore fonctionnels. Parmi les mécanismes permettant cette adaptation, une rétention initiale de Na permet une expansion de la volémie et en conséquence une augmentation du débit sanguin rénal et du DFG, le prix à payer étant une HTA volodépendante. Les diurétiques sont donc souvent indiqués chez l'IRC lorsqu'il existe une HTA, un syndrome œdémateux et/ou une insuffisance cardiaque.

Les thiazidiques utilisés en monothérapie sont peu efficaces chez l'IR à partir d'une clairance de la créatinine de 50 mL/mn [18]. En agissant surtout au niveau du tube contourné distal, ils inhibent la réabsorption de 10 % du Na filtré. Si les thiazides entraînent l'excrétion de 1,5 meq/mn de Na chez le sujet ayant un DFG de 100 mL/mn, cette excrétion ne sera que de 0,15 meq/mn lorsque le DFG sera de 10 mL/mn.

Ce sont les diurétiques de l'anse qui sont les natriurétiques de choix chez ces patients (*tableau II*). Mais leur action va également dépendre de la quantité de médicament arrivant dans la

	IR modérée	IR sévère
Dose maximale de furosémide (mg)		
PO	160-320	320-400
IV	80-160	160-320
Dose maximale de bumétamide (mg)		
PO	4-8	8-10
IV	4-8	8-10

Tableau II : Conseils pour l'utilisation des diurétiques de l'anse chez l'IR.

lumière tubulaire. Pour un DFG de 15 mL/mn, la quantité de diurétiques de l'anse sécrétée dans le liquide tubulaire représente 1/5 à 1/10^e de celle sécrétée chez le sujet normal. La dose efficace est donc plus importante chez l'IR. La biodisponibilité des diurétiques de l'anse n'est pas modifiée par l'IR : la dose de bumétamide sera donc identique par voie orale ou IV alors que la dose de furosémide oral sera de 2 fois la dose IV. L'absorption du furosémide varie considérablement d'un sujet à l'autre, si bien qu'avant de conclure qu'un patient est résistant au furosémide il ne faut pas hésiter à augmenter les doses jusqu'à la dose maximale de 160 à 200 mg par voie IV ; au-delà de cette dose, il n'y a aucun gain de natriurèse. En cas de besoin, il est préférable d'administrer le diurétique en plusieurs fois sur les 24 heures. Si les patients répondent mal aux doses intermittentes, une perfusion continue peut être proposée. Elle doit toujours être précédée d'une dose de charge (**tableau III**).

Chez le sujet à fonction rénale normale, l'addition de spironolactone peut augmenter la natriurèse si la concentration de K urinaire est élevée. Par ailleurs, elle améliore l'évolution des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère [19]. Malheureusement, compte tenu du risque d'hyperkaliémie, les épargneurs de potassium sont contre-indiqués chez l'IR (clairance de la créatinine < 50 mL/mn) [20]. Par contre, si la réponse natriurétique est inadéquate malgré des doses maximales de diurétiques de l'anse, un thiazidique peut être rajouté à doses augmentées (50-100 mg/j d'hydrochlorothiazide si la clairance de la créatinine est de 20 à 50 mL/mn et 100-200 mg/j si la cl. créat est < 20 mL/mn) [21].

L'insuffisant rénal est très sensible à la déplétion hydrosodée qui, lorsqu'elle est excessive, entraîne une dégradation de la fonction rénale sur un mode fonctionnel avec une augmentation de l'azotémie plus importante que celle de la créatininémie. Par ailleurs, l'ototoxicité des diurétiques de l'anse n'est pas négligeable et l'injection IV rapide peut s'accompagner d'une surdité transitoire ou permanente. ■

Diurétique	Dose de charge	Perfusion continue (mg/h)	
		Cl. créat. < 25 mL/mn	Cl. créat. 25-75 mL/mn
Furosémide	40 mg	20 puis 40	10 puis 20
Bumétamide	1 mg	1 puis 2	0,5 puis 1

Tableau III : Utilisation des diurétiques de l'anse en perfusion continue.

Bibliographie

- GIL P, JUSTO S, CAMELO C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20: 1780-13.
- COCKROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16: 31-41.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 1994; 308: 81-106.
- LIVIO M, BENIGNI A, VIGANO G *et al*. Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. *Lancet*, 1986; 1: 414-6.
- KAUFMAN JS, FIORE L *et al*. A pharmacodynamic study of clopidogrel in chronic hemodialysis patients. *J Thromb Thrombolysis*, 2000; 10: 127-31.
- GOUDABLE C, TON THAT H, DAMANI A *et al*. Low molecular weight heparin half life is prolonged in hemodialysis patients. *Thromb Res*, 1986; 43: 1-5.
- CADROY Y, POURRAT J, BALADRE MF *et al*. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res*, 1991; 63: 385-90.
- THOREVSKA N, AMOATENG-ADJEPONG Y, SABAHI R *et al*. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency. *Chest*, 2004; 125: 856-63.
- REDDAN DN, O'SHEA JC, SAREMBOCK IJ *et al*. Treatment effects of eptifibatide in planned coronary stent implantation in patients with chronic kidney disease (ESPRIT trial). *Am J Cardiol*, 2003; 91: 17-21.
- FERNANDEZ JS, SADANIAN TZ BT, SADANIAN TZ A. Review of antithrombotic agents used for acute coronary syndromes in renal patients. *Am J Kidney Dis*, 2003; 42: 446-55.
- LEFKOVITS J, PLOW EF *et al*. Mechanisms of disease: Platelet glycoprotein IIB/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1553-9.
- SACHDEV GP, OHLROGGE KD, JOHNSON CL. Review of the Fifth American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: outpatient management for adults. *Am J Health Syst Pharm*, 2000; 56: 1505-14.
- BIGGERS JA, GLASSFORD DM *et al*. The risk of anticoagulation in hemodialysis patients. *Nephron*, 1977; 18: 109-13.
- VAZQUEZ E, SANCHEZ-PERALES C *et al*. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants. *Int J Cardiol*, 2003; 87: 135-9.
- BEYTH RJ, QUINN LM, LANDEFELD CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*, 1998; 105: 91-9.
- EZEKOWITZ J, MC ALISTER FA, HUMPHRIES KH *et al*. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1587-92.
- IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, DERAY G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal: Insuffisance coronaire. Médications International Paris. 2002.
- BRATER DG. Diuretic therapy. *N Engl J Med*, 1998; 339: 387-95.
- PITT B, ZANNAD F, REMME WJ *et al*. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999; 341: 709-17.
- JUURLINK DN, MAMDANI MM, LEE DS *et al*. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med*, 2004; 351: 543-51.
- FLISER D, SCHROTER M, NEUBECK M, RITZ E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int*, 1994; 46: 482-8.