

Insuffisance rénale

Méthodes d'évaluation

Fonction rénale

Méthodes inadéquates d'évaluation

- Créatininémie
- Clairance de créatinine urinaire (urine de 24h)

Formules d'estimation

Formule de Cockcroft-Gault²¹

$$\text{ClCr (mL/min)} = k \times ([140 - \hat{\text{age}}] \times \text{poids (kg)}) / \text{SCR } (\mu\text{mol/L})$$

$k = 1,23$ (homme) ou $1,04$ (femme); ClCr = clairance de la créatinine; SCR = créatinine sérique

$$\text{Cl créat (ml/min)} = (140 - \hat{\text{age}}) \times \text{poids (kg)} \times F / 7,2 \times \text{créatininémie (mg/l)}$$

$F = 1$ chez l'homme et $0,85$ chez la femme

sous-estimation de la DFG chez le sujet âgé

Pour des raisons pratiques et en l'absence d'alternative, la formule de Cockcroft et Gault peut toutefois être encore utilisée, dès lors que le patient concerné n'a pas plus de 65 ans et a un indice de masse corporelle normal (compris entre 18,5 et 25).

Formules d'estimation

Formule aMDRD²²

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = k \times 186 \times (\text{SCR (mg/dL)})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$$

$k = 1$ (homme) ou $0,742$ (femme); DFG = débit de filtration glomérulaire; SCR = créatinine sérique

MDRD (Modification of diet in renal disease)

la plus exacte (surtout chez le sujet âgé)

La conversion s'effectue à l'aide
d'une simple règle de 3.

$$\begin{aligned} \text{Fonction rénale du patient (mL/min)} \\ = (\text{aMDRD} \times \text{SC du patient})/1,73 \end{aligned}$$

Formules d'estimation

- CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- $eGFR = 141 \times \min(SCr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(SCr / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [si femme] $\times 1.159$ [si africain]

La plus précise si > 60 ml/min/1.73 m²

Calculateurs

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm

<http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>

<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>

Insuffisance rénale aiguë

Définition

Altération brutale de la filtration glomérulaire
– avec diurèse conservée ou non –
entraînant un syndrome de rétention azotée
et de nombreux désordres hydroélectrolytiques

Insuffisance rénale aiguë

TABLE 1. COMPARISON OF THE RIFLE AND AKIN DEFINITION AND CLASSIFICATION SCHEMES FOR AKI

RIFLE Category	Serum Creatinine Criteria	Urine Output Criteria
A. The acute dialysis quality initiative (ADQI) criteria for the definition and classification of AKI (i.e., RIFLE criteria)		
Risk	Increase in serum creatinine $\geq 1.5 \times$ baseline or decrease in GFR $\geq 25\%$	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 6 h
Injury	Increase in serum creatinine $\geq 2.0 \times$ baseline or decrease in GFR $\geq 50\%$	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 h
Failure	Increase in serum creatinine $\geq 3.0 \times$ baseline or decrease in GFR $\geq 75\%$ or an absolute serum creatinine ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ with an acute rise of at least 44 $\mu\text{mol/L}$	< 0.3 ml/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h
B. The proposed acute kidney injury network (AKIN) criteria for the definition and classification of AKI		
Stage 1	Increase in serum creatinine ≥ 26.2 $\mu\text{mol/L}$ or increase to ≥ 150 – 199% (1.5 to 1.9-fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 6 h
Stage 2	Increase in serum creatinine to 200 – 299% (> 2 – 2.9 fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	Increase in serum creatinine to $\geq 300\%$ (≥ 3 -fold) from baseline or serum creatinine ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$ with an acute rise of at least 44 $\mu\text{mol/L}$ or initiation of RRT	< 0.3 ml/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h

Definition of abbreviations: GFR = glomerular filtration rate; RRT = renal replacement therapy.

Adapted from Reference 6;

Principales conséquences aiguës

- surcharge volémique avec œdème pulmonaire/ épanchements pleuraux
- encéphalopathie
- acidose métabolique avec compensation respiratoire
- hyperkaliémie avec arythmies cardiaques
- thrombocytopathie-anémie

Acidose métabolique

Tableau

- gaz du sang :
 - pH < 7,30
 - PaCO₂ : < 40 mm Hg
 - PaO₂ > 80 mm Hg
 - HCO₃ : habituellement diminuée
 - BE : négatif
- ventilation : VT : augmenté; FR : tachypnée; Vmin : augmentée
- oxygénothérapie : augmentation ++ PaO₂
- oxygénation tissulaire : diminution contenu en O₂; dépend avant tout fonction cardiovasculaire; si hypoxémie : considérer qu'il y a hypoxie tissulaire
- Calcul trou anionique $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ (normal 16 meq/l)

Principales causes

1. Insuffisance rénale
2. Acido-cétose :
 - diabète sucré
 - jeûne
3. Acidose lactique :
 - Choc
 - Sepsis
 - Arrêt circulatoire
 - Affections néoplasiques
 - Liée à la prise de médicaments (metformine, etc.)
4. Acidose tubulaire rénale
5. Diarrhée et fistules digestives par perte de bicarbonate

Stratégie diagnostique

Tableau 10 : Causes de l'IRA (traduction du tableau 6 de KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

Causes de l'IRA : expositions et prédispositions pour l'IRA non spécifique

Expositions	Prédispositions
Septicémie	Déshydratation ou hypovolémie
Pathologie critique	Âge avancé
Choc circulatoire	Sexe féminin
Brûlures	Population de race noire
Traumatismes	IRC (Insuffisance rénale chronique)
Chirurgie cardiaque (surtout avec CEC)	Maladies chroniques (cardiaques, pulmonaires, hépatiques)
Intervention chirurgicale majeure (non cardiaque)	Diabète sucré
Médicaments néphrotoxiques	Cancer
Agents de contraste radio	Anémie
Plantes vénééneuses et animaux venimeux	

CEC : circulation extracorporelle



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Stratégie diagnostique

1. Rechercher une cause postrénale

par obstruction des voies excrétrices :

- uretères : lymphomes, tumeurs pelviennes, métastases rétropéritonéales, caillots, lithiases, fibrose rétropéritonéale, etc.
- rétention vésicale : cancer pelvien, maladie prostatique
 - ex. clinique : TV, TR, globe vésical
 - échographie des voies rénales
 - (UPR, CT scan abdomen)

Tableau 1 Principales causes d'insuffisance rénale aiguë obstructive.

Siège	Causes
Bassinets	Calculs Malformation de la jonction pyélo-urétérale
Uretère	Obstacle intraluminal <i>Calculs</i> Caillots sanguins Nécrose papillaire Corps parasitaires et fongiques
	Obstacle pariétal <i>Tumeurs urothéliales</i> Urétérites radiques Bilharziose, tuberculose
	Obstacle extrinsèque <i>Tumeurs solides pelviennes bénignes ou malignes</i> Lymphome Grossesse Anévrisme aortique ou de l'artère iliaque Fibrose rétro péritonéale Hématome rétro péritonéal Ligature chirurgicale accidentelle de l'uretère Maladies inflammatoires du tube digestif
Vessie et urètre	<i>Maladies de la prostate bénigne ou maligne</i> <i>Cancer de la vessie</i> Vessie neurologique Calculs Sténose du méat urétral

TABLE 2 Causes of urinary tract obstruction

Causes	Men (<i>n</i> = 46), n (%)	Women (<i>n</i> = 16), n/N or n (%)	Total, n (%)
Cancer:	25 (54)	6 (37.5)	31 (50)
Pelvic cancer	22 (88)	6/6	28 (90)
Prostate	17	–	17
Bladder	4	0	4
Uterus	–	4	4
Ovary	–	2	2
Rectum	1	0	1
Metastatic lymph nodes of extra-pelvic cancer	3 (12)	0 (0)	3 (10)
Prostate adenoma	13 (28)	–	13 (21)
Lithiasis	4 (9)	2 (12.5)	6 (10)
Miscellaneous	4 (9)	8 (50)	12 (19)

Extra-pelvic cancers were: melanoma (one case), thyroid cancer (one case), lymphoma (one case).

Acute nondilated anuric obstructive nephropathy on echography: difficult diagnosis in the intensive care unit

C. Charasse¹, C. Camus¹, P. Darnault², F. Guillé³, Y. le Tulzo¹, F. Zimbacca¹ and R. Thomas¹

¹Service de Réanimation Médicale, ²Service d'Echographie and ³Service d'Urologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

Received: December 18, 1990; accepted: June 17, 1991

2. Diagnostic différentiel entre une insuffisance prérénale (“fonctionnelle”) et rénale aiguë

	<u>prérénal</u>	<u>rénal</u>
U Na (mEq/l)	< 20	> 40
U Cl (mEq/l)	< 20	> 40
U Osm (mOsm/kg H ₂ O)	> 450	< 350
U/P Osm	> 1,5	< 1,1
U/P créatinine	> 30 - 40	< 20
U/P urée (! hypercatabolisme)	> 3 (8)	
UNa/ (Ucr/Pcr)	< 1	> 1
Fe Na	< 1 %	> 1 %
(% = $\frac{UNa/PNa}{UCr/PCr} \times 100$)		
urémie/créatininémie	> 40	
sédiment urinaire	normal	protéinurie, cellules, cylindres

Les dissociations du rapport urémie / créatininémie

- insuffisance rénale fonctionnelle
- ↑ - obstacle voies urinaires
- hypercatabolisme
- excès d'apport d'urée (Hh digestive)

- ↓ - insuffisance rénale fonctionnelle médicamenteuse (AINS, IEC)

IRA fonctionnelles : mécanismes

= baisse du débit de filtration glomérulaire
secondaire à la survenue d'anomalies
hémodynamiques intra-rénales sans que ne se
constituent ou se surajoutent des lésions
anatomiques

Le débit de FG dépend de la pression capillaire glomérulaire qui est modulée par:

1. la pression artérielle moyenne (= pression de perfusion rénale)
2. les résistances artériolaires préglomérulaires (= artérioles afférentes)

vasodilatation via prostaglandines locales

3. les résistances artériolaires efférentes

vasoconstriction via angiotensine II, noradrénaline, système sympathique

Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

- hypovolémie aiguë (vraie ou relative) : hémorragies, déshydratation, 3e espace, hypoalbuminémie sévère, sepsis
- altération des performances cardiaques : décompensation cardiaque, tamponnade
- syndrome hépatorénal
- troubles hémodynamiques intrarénaux d'origine médicamenteuse (favorisés par hypovolémie : cf diurétiques) : AINS, IEC

Le meilleur argument en faveur de l'origine fonctionnelle est la réversibilité rapide sous traitement de restauration de la perfusion rénale (comme un expanseur).

Insuffisance rénale aiguë organique

Nécrose tubulaire aiguë

- hypovolémie aiguë : hémorragie, déshydratation, troisième espace, sepsis, choc
- altération des performances cardiaques : décompensation cardiaque, tamponnade
- syndrome hépatorénal
- troubles hémodynamiques intrarénaux d'origine médicamenteuse : AINS, IEC
- médicaments : aminoglycosides, amphotéricine B, contrastes iodés, cisplatine ...
- rhabdomyolyse et hémolyse intravasculaire
- lysozyme (leucémie aiguë monoblastique)

Syndromes de précipitations intratubulaires

- acide urique (lyse tumorale)
- cristaux de calcium (hypercalcémie)
- paraprotéines (myélome multiple ...)
- médicaments (méthotrexate)

Syndrome de lyse tumorale

Table 1. Cairo-Bishop Definition of Laboratory Tumor Lysis Syndrome

Element	Value	Change From Baseline
Uric acid	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$ or 8 mg/dL	25% increase
Potassium	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$ or 6 mg/L	25% increase
Phosphorus	$\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ for children or $\geq 1.45 \text{ mmol/L}$ for adults	25% increase
Calcium	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$	25% decrease

NOTE. Two or more laboratory changes within 3 days before or 7 days after cytotoxic therapy.

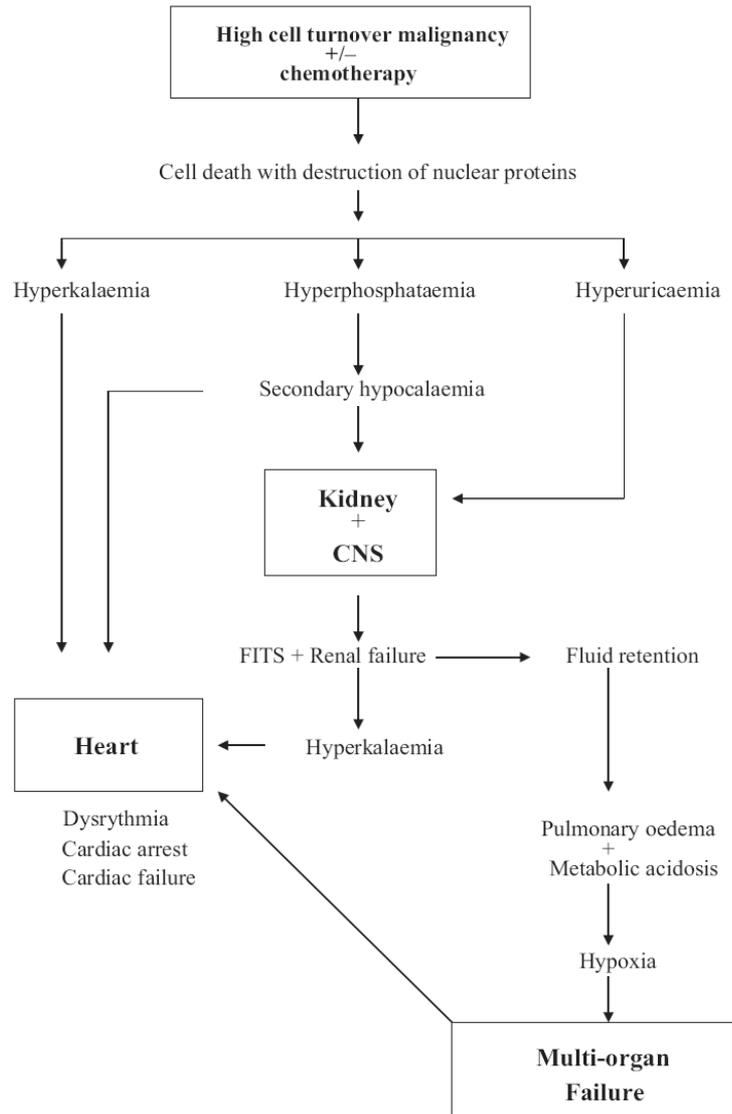


Fig 1. The pathogenesis of tumour lysis syndrome.

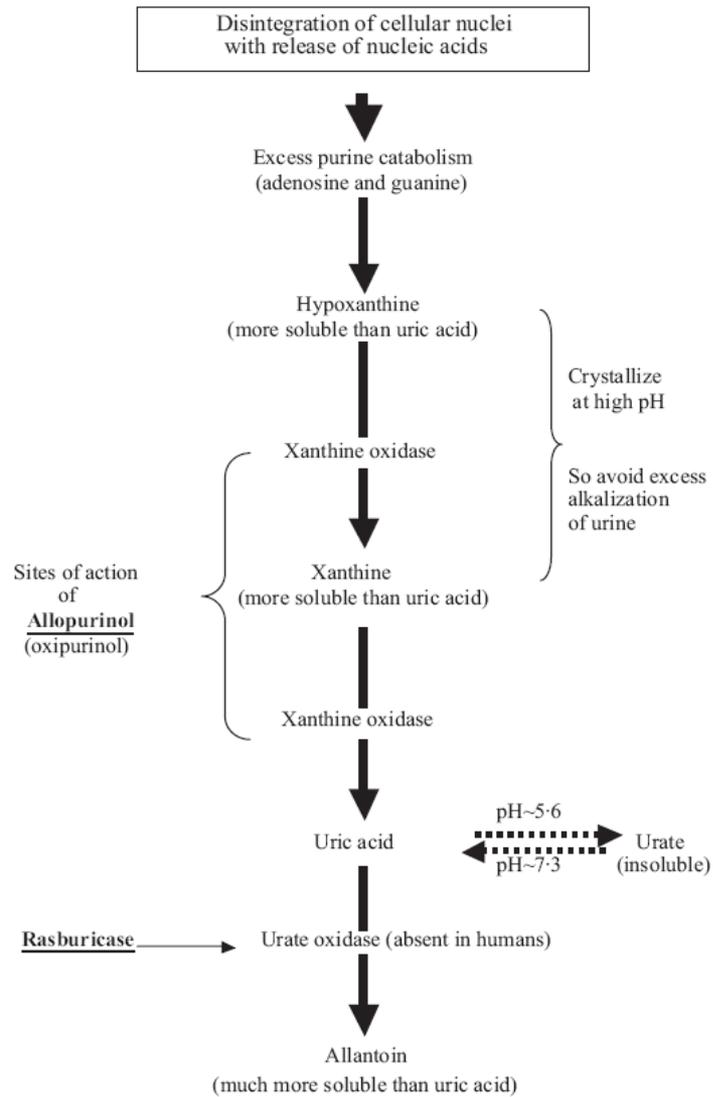


Fig 2. Mechanisms of action of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol) and exogenous urate oxidases (rasburicase).

Glomérulonéphrite aiguë

Tableau I Caractéristiques des glomérulonéphrites rapidement progressives

	Principaux signes cliniques associés aux GnRP	Anomalies immunologiques
<i>Dépôts d'anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-MBG)</i>		
Maladie de Goodpasture	Syndrome pneumorénal : hémorragie intra-alvéolaire (HIA)	Autoanticorps anti-MBG
<i>Vascularites pauci-immunes (absence de dépôts d'immunoglobulines)</i>		
Granulomatose avec polyangéite	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général, fièvre • Polyarthralgies, myalgies, purpura... • Signes ORL : sinusite, ulcérations nasales, granulomes ORL, uvéite • HIA • Plus rarement signes neurologiques périphériques, signes digestifs 	cANCA de spécificité Antiprotéinase 3
Micropolyangéite	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général, fièvre • Polyarthralgies, myalgies, purpura... • HIA 	pANCA de spécificité antitylopéroxydase
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme rebelle au traitement pouvant se compliquer d'une HIA • Hyperéosinophilie 	ANCA anti-PR3 ou anti-MPO dans 40 % des cas Pas d'ANCA détectable dans 60 % des cas
<i>Dépôts de complexes immuns circulants (immunoglobulines et/ou complément)</i>		
Purpura rhumatoïde	Triade douleurs abdominales, articulaires et purpura vasculaire	Dépôts mésangiaux d'IgA (histologie rénale, immunofluorescence)
Cryoglobulinémie	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions purpuriques • Arthralgies • Hépatite chronique (VHC), neuropathie périphérique, vascularite diffuse... 	Cryoglobulines mixtes circulantes, C4 abaissé Composante mono- ou polyclonale selon le type de cryoglobulinémie Consommation du complément
Lupus érythémateux systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cutanée (vespertillo, photosensibilité...) • Atteintes articulaires • Atteinte neurologique centrale, rarement périphérique • Atteinte cardiaque (péricardite, myocardite, endocardite de Liebman Sachs) 	Autoanticorps anti-ADN natif Consommation du complément
Glomérulonéphrites infectieuses	Endocardite infectieuse, atteinte infectieuse chronique	Consommation du complément

Néphropathie vasculaire aiguë

- CIVD
- Thrombose des veines rénales
- MAT:
 - microangiopathies (syndrome hémolyse-urémie)
 - microangiopathie paranéoplasique
 - liée au traitement : mitomycine C, cisplatine, carboplatine, gemcitabine
 - microangiopathie des greffes hématopoïétiques allogéniques
- occlusion des gros vaisseaux: embolie ou dissection des artères rénales, thrombose veine ou artère rénale, spasme artère rénal
- néphroangiosclérose maligne (HTA)

Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës

- Infectieuse: pyélonéphrite aiguë, hantavirus, leptospirose, SIDA
- Immuno-allergique : médicaments (AINS, antibiotiques)

Table 1. Features of Uncomplicated versus Complicated Cystitis and Pyelonephritis.

Variable	Uncomplicated	Complicated*
Typical patient	Otherwise healthy, ambulatory women with no history suggestive of anatomical or functional abnormality of the urinary tract	Men, women, or children with functional, metabolic, or anatomical conditions that may increase the risk of treatment failure or serious outcomes (e.g., obstruction, stone, pregnancy, male sex, diabetes, neurogenic bladder, renal insufficiency, immunosuppression)
Clinical spectrum	Mild cystitis to severe pyelonephritis	Mild cystitis to life-threatening urosepsis
Diagnosis	Infection suspected on the basis of typical symptoms; urinalysis and urine culture not routinely needed for suspected cystitis but recommended for pyelonephritis	Typical symptoms or symptoms that are atypical and subtle (e.g., owing to catheterization, impaired sensation, or altered mental status); urinalysis and urine culture indicated
Antimicrobial resistance	Common but generally predictable (antimicrobial resistance alone does not warrant the designation complicated UTI)	Multidrug resistance common and less predictable; fluoroquinolone resistance not uncommon
Empirical antimicrobial treatment	For cystitis: first-line short-course antimicrobial regimen; for pyelonephritis: first-line oral or intravenous antimicrobial regimen for 5 to 14 days, depending on severity and need for hospitalization	For cystitis: 7-day or longer course of fluoroquinolone preferred [†] ; for pyelonephritis: broad-spectrum antimicrobial agent (e.g., piperacillin–tazobactam or carbapenem, plus vancomycin with either of these agents if MRSA suspected); limited data on duration, but 14-to-21-day duration recommended in general
Response to treatment	Predictable with appropriate agent for recommended treatment duration; persistent symptoms or early recurrence suggests presence of a complicating factor	Less predictable regardless of antimicrobial susceptibility; may require instrumentation for cure

MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS DANS LES NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES AIGÜES EN FRANCE

Classes thérapeutiques	Nombre (%)
Antibiotiques tazobactam-pipéracilline + clindamycine, ciprofloxacine, rifampicine (2), ceftriaxone, amoxicilline-acide clavulanique, amoxicilline, imipénem, cefpodoxime, nitrofurantoïne, amoxicilline-acide clavulanique + érythromycine, oxacilline, cloxacilline.	14 (30,4 %)
Fluindione	11 (23,9 %)
AINS ibuprofène (3), diclofénac + ibuprofène, ibuprofène (+ rabéprazole), kétoprofène (+ ésoméprazole), kétoprofène (2), kétoprofène + naproxène, diclofénac (2)	11 (23,9 %)
IPP ésoméprazole (+ furosémide), ésoméprazole (2), oméprazole, rabéprazole, pantoprazole	6 (13 %)
Autres furosémide, vémurafénib, vildagliptine, warfarine	4 (8,7 %)

Tableau 2. Résultat de l'étude de la Société de néphrologie de l'Ouest 2012-2014 portant sur 46 cas.
 AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

Infiltration néoplasique des reins

- Par destruction parenchymateuse

Tableau récapitulatif des différentes formes d'insuffisance rénale aiguë organique

	Nécrose tubulaire aiguë		Glomérulonéphrites rapidement progressives	
Sous-entités	Choc	Toxique	Glomérulonéphrites nécrosantes	Glomérulonéphrites endo- et extracapillaires
Cause	<ul style="list-style-type: none"> ■ Septique ■ Hypovolémique ■ Hémorragique ■ Cardiogénique ■ Anaphylactique 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aminosides ■ Amphotéricine B ■ Cisplatine ■ Produits de contraste iodés ■ AINS 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vascularites nécrosantes 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LED ■ Cryoglobulinémie ■ Purpura rhumatoïde
Signes → HTA → OMI → Hématurie → Protéinurie → Leucocyturie		0 0 0 0 0		+ 0 + > 1 g/j 0
Indication à la biopsie rénale		Non		Oui
Examens diagnostiques clés selon le contexte)		–		ANA, Ac anti-DNA, ANCA, cryoglobulinémie, C3 C4 CH50, Ac anti-MBG
Urgence		++		++

Tableau récapitulatif des différentes formes d'insuffisance rénale aiguë organique

	Néphropathies vasculaires aiguës			Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës	
Sous-entités	Atteinte des microvaisseaux	Atteinte mixte	Atteinte des gros vaisseaux	Cause infectieuse	Cause immuno-allergique
Cause	<ul style="list-style-type: none"> ■ SHU ■ Emboles de cholestérol 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HTA maligne 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Thromboses des artères et veines ■ Dissection ■ Emboles artères 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lesptospirose ■ Pyélonéphrite aiguë diffuse ■ Hantavirus 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AINS ■ Antibiotiques (pénicillines)
Signes → HTA → OMI → Hématurie → Protéinurie → leucocyturie		++ 0 + ± 0			0 0 + ± +
Indication à la biopsie rénale	Selon les cas (SHU)			Oui (cause immuno-allergique)	
Examens diagnostiques clefs selon le contexte)	<ul style="list-style-type: none"> ■ NFS ■ schyzocytes ■ haptoglobine ■ LDH 	<ul style="list-style-type: none"> ■ LDH ■ Écho-Doppler ■ Artériographie 	NFS, ECBU		
			<ul style="list-style-type: none"> ■ PCR ■ Sérologies spécifiques 		
Urgence		++		Selon les cas (causes infectieuses +)	

Les causes médicamenteuses

- agents cytotoxiques : cisplatine, nitrosourées, mitomycine C, ifosfamide, méthotrexate, gemcitabine, etc.
- agents biologiques : interleukine-2, interférons, crizotinib, vemurafenib, cetuximab, pembrolizumab, denosumab, vandetanib, etc.
- antibiotiques : aminoglycosides, amphotéricine B, acyclovir, foscarnet, sulfamidés, etc.
- divers : cyclosporine A, contrastes iodés, etc.

COMPARAISON DES TROIS GRANDS TYPES D'INSUFFISANCES RÉNALES AIGÜES MÉDICAMENTEUSES			
	Néphropathie tubulaire aiguë	Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	Néphropathie interstitielle aiguë
Principaux médicaments	Antibiotiques Chimiothérapie	Diurétiques IEC/ARA2 AINS	Antibiotiques AINS IPP Fluindione
Dépendance vis-à-vis de la dose	Oui	Oui	Non
Mécanisme principal	Toxicité directe	Hypoperfusion rénale	Allergie retardée à médiation cellulaire
Éléments évocateurs	Surdosage du médicament, durée prolongée	Contexte de diarrhée, vomissements, fièvre Sodium urinaire le plus souvent bas traduisant une réabsorption accrue	Signes d'hypersensibilité clinique, hyperéosinophilie Récidive en cas de réintroduction

Tableau 1. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

Table 1. Targeted cancer therapies and the kidney

Targeted therapy	Target	Renal toxicity	Need for dosage adjustment in RI patients
Crizotinib	ALK	Hypophosphatemia, renal cysts, acute renal failure	Yes
Dabrafenib	BRAF	Renal failure, granulomatous nephritis, hypophosphatemia	No (ND when GFR is <30)
Vemurafenib	BRAF	Kidney failure	No (ND when GFR is <30)
Cetuximab	EGFR	Kidney failure, hypomagnesemia	No
Erlotinib	EGFR	–	No
Panitumumab	EGFR	Hypomagnesemia, hypokalemia	No
Lapatinib	HER2	–	No (ND when GFR is <30)
Trastuzumab	HER2	–	No
Pertuzumab	HER2 dimerization	–	No
Everolimus	mTOR	Hypertension, proteinuria, hypophosphatemia, hyponatremia, renal failure, serum creatinine increase	No (ND when GFR is <30)
Temsirolimus	mTOR	Hypophosphatemia	No
Nivolumab (BMS-936558)	PD-1	Hypophosphatemia, hypertension, proteinuria	ND but probably no need for dose reduction
Pembrolizumab	PD-L1	Renal failure	ND but probably no need for dose reduction
MDX1105-01	PD-L1	ND	ND but probably no need for dose reduction
MPDL-3280A	PD-L1	ND	ND but probably no need for dose reduction
Denosumab	RANKL	Renal failure, serum creatinine increase	No
Bevacizumab	VEGF	Thrombotic microangiopathy, hypertension, proteinuria	No
Afatinib	EGFR, HER2, HER4	Thrombotic microangiopathy, Hypertension, proteinuria	No (ND when GFR is <30)
Axitinib	VEGFR	Thrombotic microangiopathy, hypertension, proteinuria	No (ND when GFR is <15)
Sorafenib	VEGFR	Thrombotic microangiopathy, hypertension, proteinuria	ND
Sunitinib	VEGFR	Thrombotic microangiopathy, hypertension, proteinuria	No
Vandetanib	VEGFR, EGFR, RET	Hypocalcemia, hypokalaemia, hypercalcaemia, hyponatremia, hypertension, proteinuria, nephrolithiasis, dysuria, hematuria, pollakiuria, renal failure	Yes

RI, renal insufficiency; Yes, dosage adjustment is required in case of RI; No, no dosage adjustments required in case of RI, the usual dose should be used; ND, there are no data in the literature allowing recommendation; GFR, glomerular filtration rate.

Table 1. Immune checkpoint blockade (ICB) toxicities

Frequent (>10%) ICB toxicities

Ipilimumab (anti-CTLA4): diarrhea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite and abdominal pain

Nivolumab (anti-PD1): fatigue, rash, pruritus, diarrhea and nausea

Pembrolizumab (anti-PD1): diarrhea, nausea, pruritus, rash, arthralgia and fatigue

Rare (<10%) life-threatening ICB toxicities

Colitis and risk of gastrointestinal perforation

Pneumonitis including acute interstitial pneumonia/acute respiratory distress syndrome

Infusion reaction and anaphylactic shock

Type 1 diabetes and risk of diabetic ketoacidosis

Severe skin reactions, DRESS, Stevens Johnson syndrome

Hemolytic anemia or immune thrombocytopenia and hemorrhagic risk

Neutropenia and sepsis risk

Encephalopathy and neurological sequelae

Guillain–Barré syndrome and respiratory risk

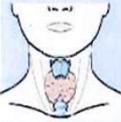
Myelitis and motor sequelae

Myocarditis and cardiac insufficiency

Acute adrenal insufficiency and hypovolemic shock

Pleural and pericardial effusion

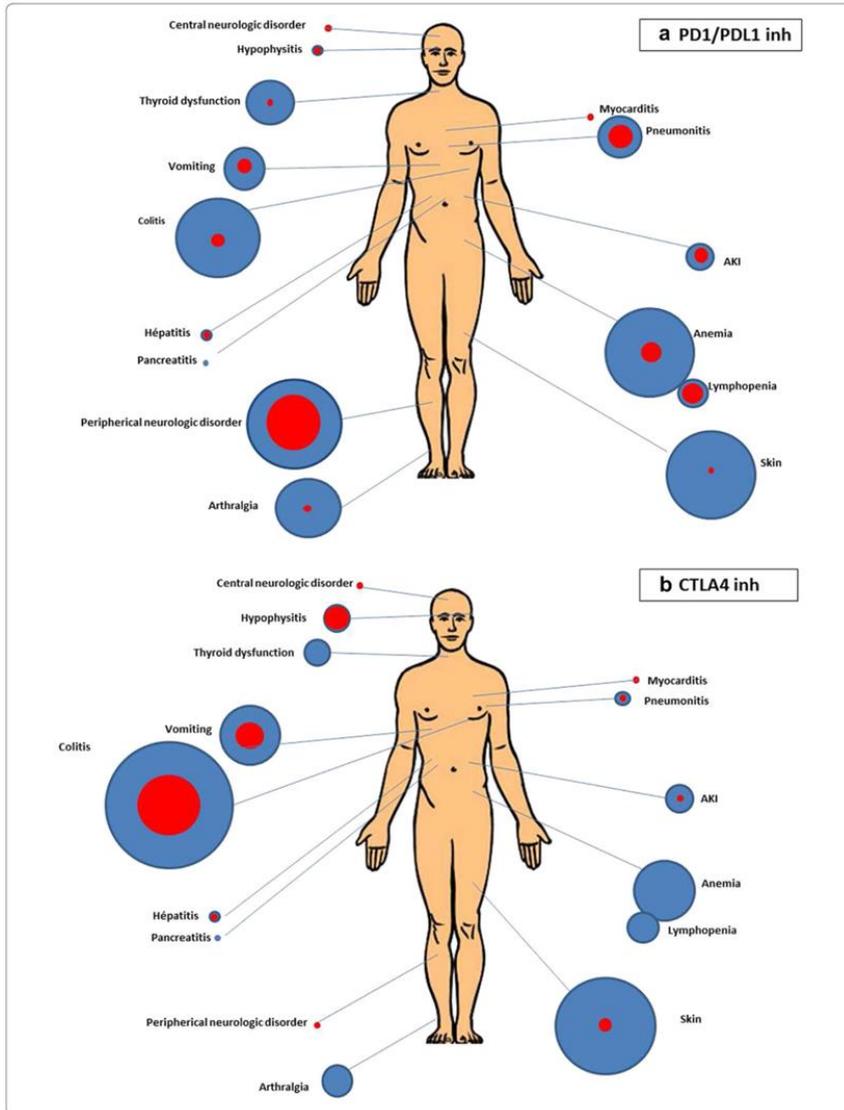
Nephritis

Organe	Étiologies des toxicités	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-CTLA4 et antiPD-1/L-1
	Pneumopathie interstitielle diffuse	De 1% à 5%	Peu décrit	6,6%
	Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale	De 37,4 à 41,9%	De 43,7 à 58,7%	Jusqu'à 71,3%
	Hypophysite Dysthyroïdie Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne	Hypophysite : <1% Dysthyroïdies: 6-18%	Hypophysite : 1-17% Dysthyroïdies : 6%	Hypophysite : 8% Dysthyroïdies : 22%
	Diarrhées Entérocolites	15%	30%	35 à 40%
	Hépatite auto-immune	5 à 10 %	<4%	10 à 20%
	Myocardite	0,09%	Plusieurs cas rapportés	0,027%
	Arthralgies Polyarthrite	5%	5 à 10%	Jusqu'à 10%
	Néphrite interstitielle Néphrite granulomateuse	1%	1%	Jusqu'à 6%

Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know?



Virginie Lemiale^{1*}, Anne-Pascale Meert², François Vincent³, Michael Darmon^{1,4}, Philippe R. Bauer⁵, Andry Van de Louw⁶, Elie Azoulay^{1,4} and Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (Grrr-OH)



According to clinical trials, acute kidney injury (AKI) is relatively uncommon with anti-cancer immune CPI compared with other types of IrAE [76]. However, both circulating anti-double-stranded DNA antibodies and glomerular IgG and C3 deposits have been reported in mice treated with CTLA-4i [77].

During ipilimumab monotherapy, elevated creatinine was reported in 1.4% (any grade) and 0.2% (grade III or IV) of the patients. Similarly, during PD-1i monotherapy, elevated creatinine was reported in 1.7% (any grade) and 0.8% (grade III or IV) of the patients, respectively. However, during combination therapy, the incidence of AKI was higher in clinical trials, resulting in 1.7% of grade III or IV creatinine elevation.

The most accurate data were reported in the series by Cortazar et al. and Shirali et al. [78, 79]. They reported the clinical and histological features of 13 patients with CPI-related AKI (various cancers, mainly melanoma; various CPIs) who underwent kidney biopsy. The most prevalent pathologic lesion was acute tubulo-interstitial nephritis in 12 patients, including three with granulomatous features, and one case of thrombotic microangiopathy (TMA) (Table 2).

The renal prognosis remains good after discontinuing CPI and in most cases prescription of steroids (Table 2). However, the persistence of kidney failure after 3 weeks, higher age, and greater degree of interstitial fibrosis have been associated with poor prognosis [80]. In some reports, interstitial fibrosis may occur as soon as 10 to 14 days after initiation of treatment.

Aux soins intensifs

Table 2. Common causes of AKI in the ICU

Five Most Common Causes of AKI in the ICU^a

- Sepsis (most common)
- Major surgery
- Low cardiac output
- Hypovolemia
- Medications

Other Common Causes of AKI in the ICU

- Hepatorenal syndrome
 - Trauma
 - Cardiopulmonary bypass
 - Abdominal compartment syndrome
 - Rhabdomyolysis
 - Obstruction
-

^aThe five most common causes of acute kidney injury (AKI) in the intensive care unit (ICU) based on nearly 30,000 patients (9).

Table 3. Common nephrotoxins that cause acute kidney injury in intensive care unit patients

Exogenous

- Medications
 - NSAIDS
 - Antimicrobials
 - Aminoglycosides
 - Amphotericin
 - Penicillins^a
 - Acyclovir^b
 - Chemotherapeutic agents
- Radiocontrast dye
- Ingestions
 - Ethylene glycol

Endogenous

- Rhabdomyolysis
 - Hemolysis (HUS/TTP)
 - Tumor lysis syndrome
-

NSAIDS, non-steroidal anti-inflammatory drugs; HUS, hemolytic uremic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

^aAcute interstitial nephritis (AIN); ^bcrystal nephropathy.

Stratégie thérapeutique

Insuffisance post-rénale

Traitement

- 1) *symptomatique* : dérivation urinaire
 - obstacle bas situé (urètre, vessie, prostate)
 - sonde vésicale
 - cathéter suspubien (Cystocath^R)
 - obstacle haut situé :
 - sonde urétérale (en double J) : par cytoscopie
 - néphro(s)tomie percutanée
- 2) *étiologique* : lithotomie, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ...



Complication : syndrome de levée d'obstacle

Lors de la dérivation urinaire, une reprise brutale de la diurèse peut entraîner un tableau de polyurie (diurèse osmotique) avec risque de choc et de troubles ioniques majeurs (Na, K, Ca, P, Mg)

Attitude

- surveillance systématique en soins intensifs
- perfusions : débit à adapter à la diurèse et aux paramètres hémodynamiques (NB : maintenir un bilan négatif en cas d'infiltration hydrique)
- faire ionogramme (y compris Ca, P, Mg) et urée-créatinine répétés (4 à 6x/j) et adapter la nature des perfusions selon résultats

Insuffisance prérénale (fonctionnelle)

- symptomatique : corriger l'hypovolémie par
expandeurs
 - Éviter amidons
- étiologique : ex. choc, arrêt AINS, IEC

Insuffisance rénale organique (parenchymateuse)

- 1) étiologique : ex. arrêt médicament néphrotoxique, antibiothérapie
- 2) symptomatique
- 3) épuration extra-rénale

IRA en voie de constitution (6 1^{ères} heures)

- suppression ou correction du facteur déclenchant (toxique, médicament, volémie ...)
- pas de relance forcée de la diurèse au furosémide
- éventuellement une séance d'hémodialyse afin d'éliminer l'agent toxique (niveau d'avis d'expert)

IRA établie

- apports hydriques (selon bilan et diurèse) et protéiques (40 g/j y compris p.o.)
- corrections troubles électrolytiques et métaboliques :
 - restriction sodée
 - hyperkaliémie (Kayexalate)
 - hyperphosphatémie
 - hyperuricémie (allopurinol)
 - acidose (bicarbonate oral)
- adapter la posologie des médicaments à la fonction rénale
- correction de l'HTA

Epuration extrarénale: indications

- **précoces** : avant les symptômes cliniques si oligoanurie (diurèse < 500 ml/j) de > 48 h ou rétention azotée progressivement croissante (urémie > 200 mg/dl) ou surcharge hydrosodée importante
- **urgentes** :
 - œdème pulmonaire par surcharge
 - hyperkaliémie sévère
 - acidose métabolique décompensée
- **tardives** : signes cliniques d'intolérance (hyponatrémie, hémorragies, hyperkaliémie, épanchement péricardique, troubles neurologiques...)

Épuration extrarénale: modalités

- dialyse péritonéale
- hémodialyse conventionnelle
(intermittente)
- hémo(dia)filtration veino-veineuse
continue

TABLE 3. ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF INTERMITTENT HEMODIALYSIS (IHD) COMPARED TO CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY (CRRT)

Intermittent Hemodialysis	Continuous Renal Replacement Therapy
I. Advantages	Disadvantages
<p>Rapid clearance of acidosis, uremia, potassium, and certain toxins</p> <p>Patient mobility</p> <p>Can perform without anticoagulation</p> <p>Reduced exposure to artificial membrane</p> <p>*Reduced incidence of hypothermia</p> <p>Masks fever temporarily</p> <p>Less blood loss from monitoring and/or filter clotting</p> <p>Lower costs in most centers</p> <p>Less risk of dialysate compounding errors</p> <p>*Less removal of amino acids, endogenous hormones, and cofactors</p>	<p>Slow</p> <p>Immobility</p> <p>More frequent need for anticoagulation</p> <p>Continuous exposure to artificial membrane</p> <p>*Interventions required to prevent hypothermia</p> <p>Masks fever continuously</p> <p>Greater potential blood loss from monitoring and/or filter clotting</p> <p>Higher costs in most centers</p> <p>Greater risks of replacement fluid and/or dialysate compounding errors</p> <p>*Increased removal of amino acids, endogenous hormones, and cofactors</p>
II. Disadvantages	Advantages
<p>Rapid solute and fluid shifts</p> <ul style="list-style-type: none"> —hemodynamic instability —disequilibrium syndrome —worsens brain edema <p>Frequent need for fluid or nutritional restrictions</p> <p>Only allows for intermittent adjustment of prescription; less control of uremia, acidosis, phosphate, and fluid balance</p> <p>In many centers, requires a dialysis nurse and other resources that may limit ability to provide extended run-times and/or daily therapy in selected patients</p> <p>*Even with high flux membranes, removes less “middle” molecules</p>	<p>Gradual solute and fluid shifts</p> <ul style="list-style-type: none"> —greater hemodynamic stability —no or little risk of disequilibrium syndrome —no worsening of brain edema <p>Less need for fluid or nutritional restrictions</p> <p>Allows for continuous titration and integration of renal support with other ICU care and treatment goals</p> <p>Procedure performed by ICU nursing staff overall better clearance of uremia, correction of acidosis, and removal of excess fluid</p> <p>*When configured to use convection as its primary mechanism of solute clearance, removes more “middle molecules”</p>

* Differences of unknown or hypothetical importance.

**Épuration extrarénale en réanimation adulte et pédiatrique.
Recommandations formalisées d'experts sous l'égide
de la Société de réanimation de langue française (SRLF),
avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar),
du Groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP)
et de la Société francophone de dialyse (SFD)**

**Renal replacement therapy Adult and Children Intensive Care Unit.
Société de réanimation de langue française. Experts Recommendations**

Christophe Vinsonneau, Emma Allain-Launay, Clarisse Blayau, Michael Darmon, Damien du Cheyron, Théophile Gaillot, Patrick Honoré, Étienne Javouhey, Thierry Krummel, Annie Lahoche, Matthieu Legrand, Serge Le Tacon, Mehran Monchi, Christophe Ridel, René Robert, Frédérique Schortgen, Bertrand Souweine, Patrick Vaillant, Lionel Velly, David Osman, Ly Van Vong

Insuffisance rénale chronique

aussi appelée maladie rénale chronique

Définition

= présence, durant plus de 3 mois consécutifs, d'une insuffisance rénale chronique (débit de FG < 60 ml/min) ou de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique rénale)

Les stades

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012 <small>Traduction Perruche en automne</small>				Albuminurie ou <i>protéinurie</i> (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/mn/1,73m ²	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro
	G5	Faillite rénale	<15	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

Facteurs de risque de maladie rénale chronique

- âge > 65 ans
- sexe masculin
- Origine africaine
- conditions socioéconomiques précaires
- HTA
- diabète, obésité
- maladies cardiovasculaires
- uropathie, lithiase urinaire
- maladies auto-immunes
- dysglobulinémies monoclonales
- hépatopathies
- médicaments néphrotoxiques
- antécédents familiaux de maladies rénales
- grossesse
- antécédent d'insuffisance rénale aiguë
- poids naissance < 2,5 kgs

Facteurs d'aggravation

- déplétion volémique (diurétiques)
- injection de produits de contraste iodés
- prescription de médicaments néphrotoxiques (AINS, antibiotiques, etc.)
- prescriptions d'IEC ou de sartans de façon inappropriée
- obstruction des voies urinaires (hypertrophie prostatique, anticholinergiques, tumeurs)

	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
Néphropathie glomérulaire	<ul style="list-style-type: none"> ■ maladie générale (diabète, amylose, maladie systémique auto-immune) ■ hypertension artérielle ■ œdèmes ■ antécédents de protéinurie, d'hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ protéinurie > 3 g/24 h ou rapport protéinurie/créatininurie > 300 mg/mmol ■ protéinurie > 1 g/24 h ou rapport protéinurie/créatininurie > 1 g/g associé à une hématurie et/ou cylindres hématiques et/ou hématies déformées ■ reins symétriques, contours réguliers ■ atrophie harmonieuse à un stade évolué ■ indication de ponction-biopsie rénale
Néphropathie tubulo-interstitielle	<ul style="list-style-type: none"> ■ hypertension artérielle absente ou modérée et tardive ■ antécédents d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique ■ consommation d'antalgiques ou exposition à des toxiques 	<ul style="list-style-type: none"> ■ protéinurie de faible débit (souvent < 1 g/24 h) ou rapport protéinurie/créatininurie < 100 mg/mmol de type tubulaire ■ leucocyturie sans germes ■ cylindres leucocytaires ■ acidose hyperchlorémique avec trou anionique normal ■ atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
Atteinte vasculaire parenchymateuse	<ul style="list-style-type: none"> ■ hypertension artérielle ancienne ■ facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, hyperlipidémie) ■ antécédents cardiovasculaires (coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie des membres inférieurs) ■ souffle vasculaire ■ rétinopathie hypertensive 	<ul style="list-style-type: none"> ■ protéinurie de faible débit ■ reins de taille symétrique
Atteinte réno-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> ■ hypertension artérielle sévère résistant à une bithérapie synergique ■ souffle péri-ombilical (de l'artère rénale) ■ facteurs de risque cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> ■ protéinurie de faible débit ■ reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose) ■ doppler des artères rénales : signes directs indirects de sténose

Tableau 1 Classification du syndrome cardiorenal (d'après Ronco et al. [4])

Classification	Atteinte primitive	Atteinte secondaire
Type 1 : syndrome cardiorenal aigu	Insuffisance cardiaque aiguë (choc cardiogénique ; décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque congestive...)	Insuffisance rénale aiguë
Type 2 : syndrome cardiorenal chronique	Insuffisance cardiaque chronique (insuffisance cardiaque congestive)	Insuffisance rénale chronique progressive, voire permanente
Type 3 : syndrome rénocardiaque aigu	Insuffisance rénale aiguë (nécrose tubulaire aiguë toxique ou ischémique ; glomérulonéphrite)	Insuffisance cardiaque aiguë (ischémique, arythmique ou décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive)
Type 4 : syndrome rénocardiaque chronique	Insuffisance rénale chronique (glomérulaire ou interstitielle chronique)	Insuffisance cardiaque chronique systolique et/ou diastolique (coronaropathie, cardiopathie hypertrophique, arythmie)
Type 5 : syndrome cardiorenal secondaire	Pathologie systémique aiguë ou chronique (sepsis, vascularite, diabète, amylose...)	Insuffisances cardiaque et rénale

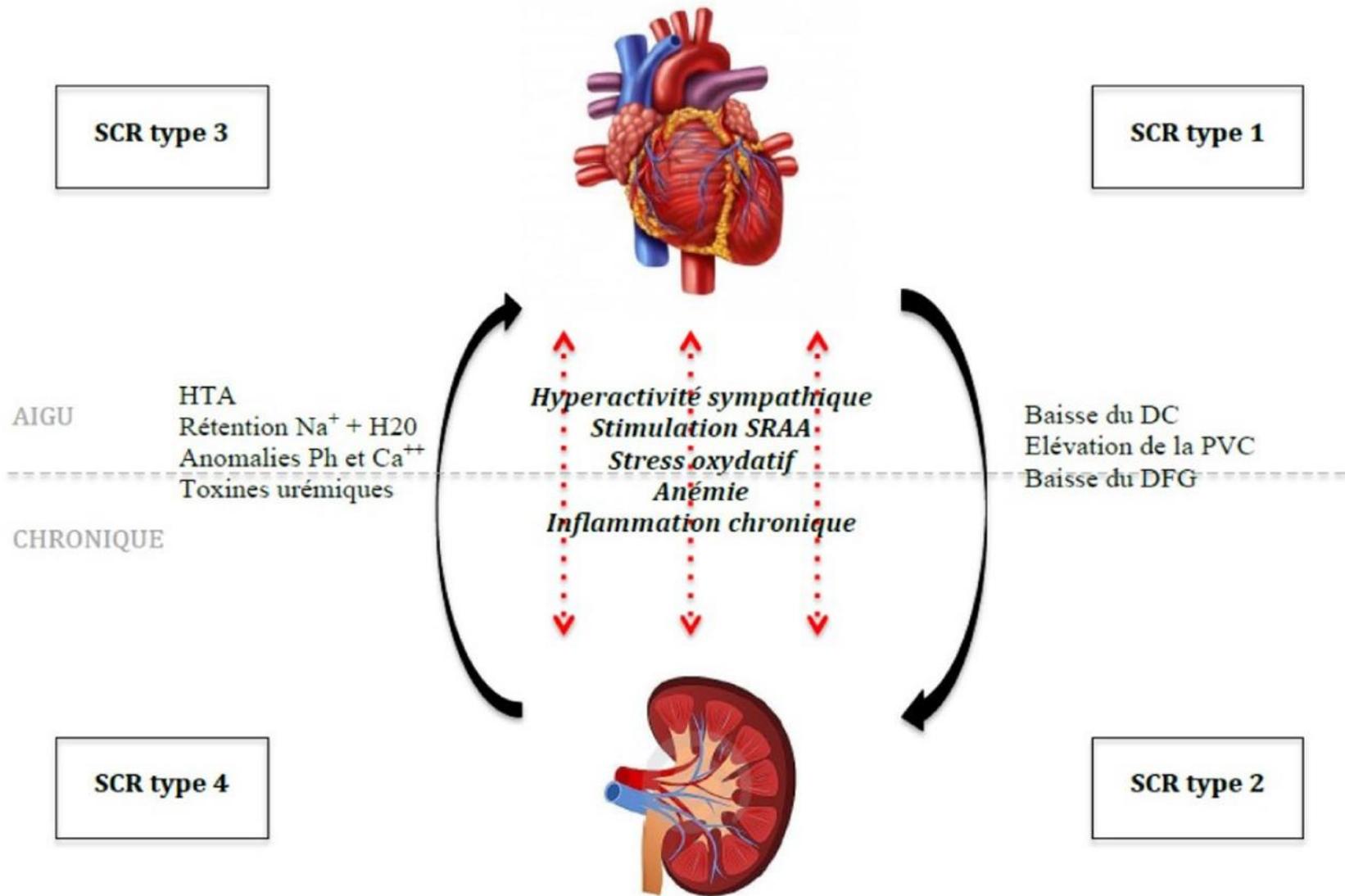


Fig. 2 Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardiorénaux (SCR). HTA : hypertension artérielle ; SRAA : système rénine–angiotensine–aldostérone ; DC : débit cardiaque ; PVC : pression veineuse centrale ; DFG : débit de filtration glomérulaire

Prise en charge

1. Ralentir l'évolution

- antihypertenseurs et antiprotéinuriques : IEC en première intention (sinon antagonistes de l'angiotensine 2 - ARA2)
- limiter l'apport protéique (0,8 à 1 g/kg/j)
- éviter les épisodes aigus: cf. supra facteurs d'aggravation

2. Traiter les complications de l'insuffisance rénale:

- complications cardiovasculaires: cf facteurs de risque cardiovasculaire
- hyperphosphatémie: limitation des apports alimentaires en phosphore (0,8/kg/j de protides)
- hypocalcémie : 1,5 g/j de calcium élément
- suppléer en cas de carence en vitamine D
- hyperparathyroïdie secondaire : vitamine 1,25(OH)₂ D₃
- anémie : érythropoïétine, correction carence en fer
- acidose métabolique: gélules de bicarbonate de sodium ou eau de Vichy
- hyperkaliémie: limiter apports K, correction acidose, utilisation résines échangeuses (Kayexalate)
- hyperuricémie: allopurinol en cas de goutte

3. Techniques de suppléance

référer à un centre d'épuration extrarénale (y préparer le patient dès le stade 4)

- hémodialyse
- dialyse péritonéale

4. Discuter la greffe rénale



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 27 novembre 2014

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

Tableau 12 : Utilisation d'antidiabétiques oraux suivant la classification IRC en cas d'insuffisance rénale

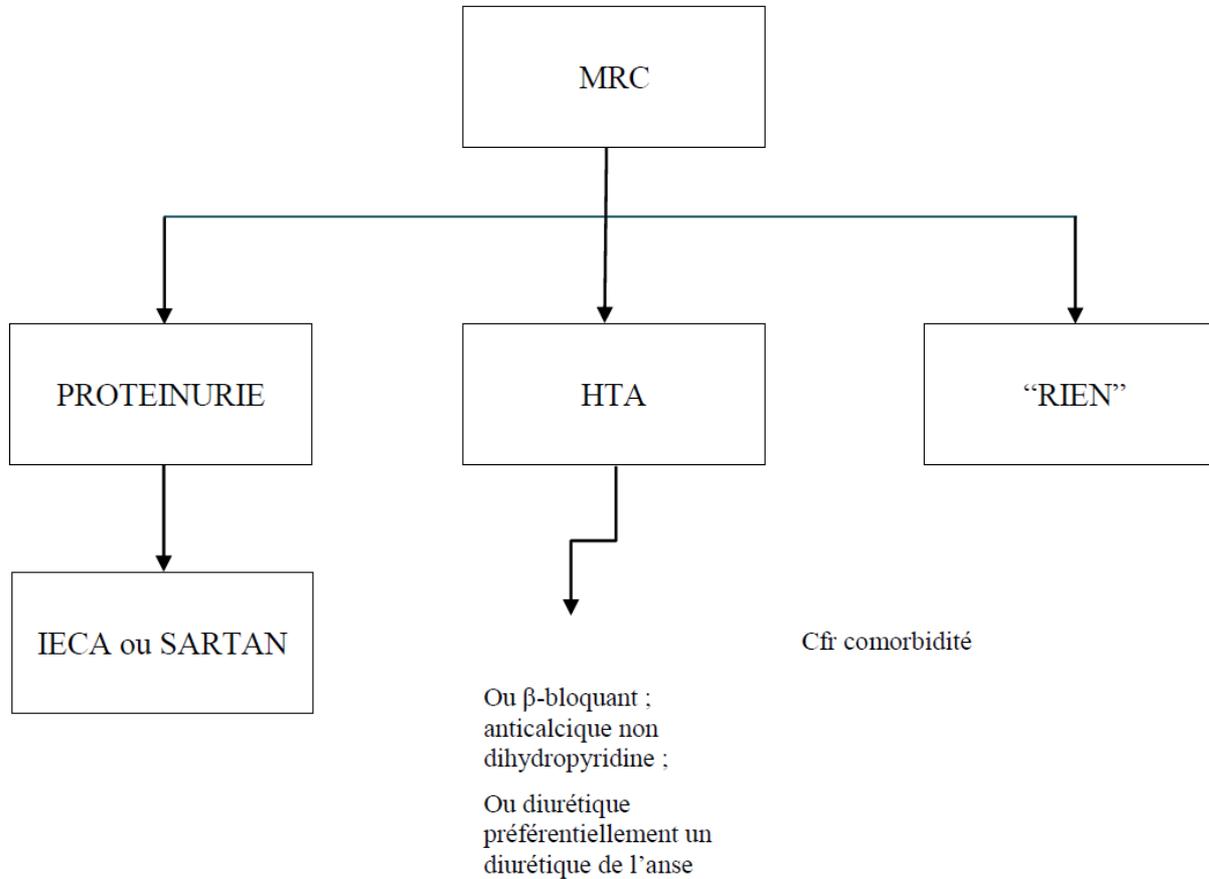
	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Metformine	Pas d'ajustement		2 x 850 mg	1 x 850 mg	À éviter	
Glipizide	Pas d'ajustement					
Gliclazide	Pas d'ajustement					
Glibenclamide	À éviter					
Glimépiride	Réduire le dosage à 1 mg/jour					À éviter
Gliquidone	Pas d'ajustement					
Repaglinide	Pas d'ajustement					
Acarbose	Pas d'ajustement		À éviter			
Pioglitazone	Pas d'ajustement					
Sitagliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 50 mg/jour		Réduire à 25 mg/jour	
Vildagliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 50 mg/une fois par jour			
Saxagliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 2,5 mg/jour			
Linagliptine	Pas d'ajustement					
Alogliptine	Pas d'ajustement		Réduire à 12,5 mg/jour		Réduire à 6,25 mg/jour	
Exénatide	Pas d'ajustement		Réduire à 5 µg /une ou deux fois par jour		À éviter	
Liraglutide	Expérience limitée					
Lixisénatide	Pas d'ajustement		Expérience limitée			

Anticoagulants

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Traitement en cours aux AVK	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine
Traitement en cours aux NACO	NACO	NACO	NACO	NACO	warfarine	warfarine
Traitement de novo selon le score CHADS ₂	apixaban	apixaban	apixaban	apixaban	warfarine	warfarine
Traitement aigu d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire	HBPM	<ul style="list-style-type: none"> - Enoxaparine, avec ajustement de la dose curative (ajustement de la dose non nécessaire pour les doses préventives) - Tinzaparine, sans ajustement de la dose 				
Suivi par	warfarine					

Fréquence de la détermination de la fonction rénale	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Anticoagulants oraux		6 mois		3 mois		

Antihypertenseurs



Antihypertenseurs	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Sans hypertension	Pas d'antihypertenseurs					
Avec hypertension (HTA)	Antihypertenseurs = il est toujours nécessaire de déterminer la fonction rénale et la kaliémie					
AHT - protéinurie	Choix en fonction de la comorbidité et/ou des intolérances médicamenteuses					
AHT + protéinurie (< 30 mg/g)						
AHT + protéinurie (> 30 mg/g)		IECA (ou sartan)				

Diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazides et ce qu'on appelle les diurétiques d'épargne potassique)		Préférence pour les diurétiques de l'anse
Antagonistes du calcium		Préférence pour le diltiazem et le vérapamil (effet positif sur la protéinurie) Cave vérapamil : possible accumulation des métabolites Autres : titration nécessaire
Bêtabloquants		Préférence pour un liposoluble (élimination hépatique) : bétaxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol (l'acébutolol, l'aténolol, le céliprolol et l'esmolol sont hydrophiles et sont donc éliminés par les reins)
Moxonidine		Dose maximale : 0,2 mg par jour
IECA + sartan	Non recommandés en première ligne	

Analgésiques

	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Paracétamol	1 ^{er} choix en monothérapie à dose normale sans ajustement de la dose jusqu'à une eDFG > 10 mL/minute					
Analgésiques narcotiques (ex. tramadol)	Commencer avec une demi-dose Ensuite, titrer selon les effets et les effets indésirables					
AINS (CAVE ! disponibilité : vente libre)	<p>À considérer uniquement si avantages > inconvénients, sauf existence de facteurs de risque pour l'IRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé - Maladies rénales chroniques - Hypovolémie - Insuffisance cardiaque grave - Insuffisance hépatique <p>Ou pour l'hyperkaliémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé - Maladies rénales chroniques - Diabète - Insulino-déficience <p>Interrompre en cas de risque d'hypovolémie, comme pendant une diarrhée ou une vague de chaleur.</p> <p>Éviter les oxicams et le kétoprofène.</p> <p>Toujours limiter en dose et en durée.</p>				À éviter	

Goutte

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

Autres

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

Les interventions selon le stade

TABEAU 4 Interventions selon le stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique

Stades	Définitions	Intervention*
1 et 2	■ maladie rénale chronique et DFG \geq 60 mL/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> ■ diagnostic étiologique et traitement ■ ralentir la progression ■ prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et des comorbidités : hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, diabète ■ éviction des produits néphrotoxiques
3	■ insuffisance rénale modérée 30 \leq DFG \leq 59 mL/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> ■ idem stades 1, 2 ■ diagnostic, prévention et traitement des complications, des comorbidités, des pathologies associées physiques ou cognitives : hypertension artérielle, déséquilibre nutritionnel protéino-énergétique, anémie, anomalie du métabolisme phosphocalcique et atteintes osseuses (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie adynamique), acidose métabolique et hyperkaliémie ■ préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires ■ vaccination contre le virus de l'hépatite B
4	■ insuffisance rénale sévère 15 \leq DFG \leq 29 mL/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> ■ idem stade 1, 2 et 3 ■ information et préparation au traitement de suppléance : dialyse péritonéale, hémodialyse en centre ou hors centre, transplantation rénale avec donneur cadavérique ou donneur vivant
5	■ insuffisance rénale terminale DFG < 15 mL/min/1,73 m ² ou traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) et du contexte clinique	<ul style="list-style-type: none"> ■ traitement de suppléance (dialyse et /ou transplantation) ou prise en charge palliative L'indication du traitement de suppléance dépend du débit de filtration glomérulaire

(*) Chaque stade inclut les interventions du ou des stades précédents. DFG : débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m²).

Les glomérulopathies

Formes les plus fréquentes dans la population générale

- à dépôts d'IgA (maladie de Berger) : la plus fréquente (1/3)
 - néphropathie extramembraneuse
 - hyalinose segmentaire et focale (obésité)
 - néphrose lipoïdique
- + néphropathie diabétique (protéinurie permanente): en pleine augmentation

Symptômes

- Protéinurie
- Hématurie

- Oedèmes
- HTA
- Insuffisance rénale

Présentations cliniques

- **syndrome néphrotique** (protéinurie $> 3\text{g}/24\text{h}$; albuminémie $< 3\text{g}/\text{dl}$) : oedèmes, anasarque, hypercholestérolémie, thromboses veineuses (dont rénales), infections à bactéries encapsulées
- **syndrome néphritique aigu** : oedèmes, HTA, hématurie, insuffisance rénale aiguë
- **syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive** : insuffisance terminale anurique en quelques jours
- **syndrome d'hématurie macroscopique récidivante**
- **syndrome de néphropathie glomérulaire au stade d'insuffisance rénale chronique**

De quelques formes histologiques dans un contexte néoplasique

- **Glomérulonéphrites membrano-prolifératives** à dépôts sous-endothéliaux d'Ig et de C : peut se voir dans certaines proliférations lymphocytaires B
- **Glomérulonéphrites prolifératives extracapillaires** : à dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales glomérulaires (anti-membrane basale : syndrome de Goodpasture), avec dépôts granuleux d'Ig et de C (cryoglobulinémie) et pauci-immunes (ANCA : granulomatose de Wegener)
- **Glomérulonéphrites extramembraneuses** : peuvent être associées aux cancers (poumon, colon, estomac, sein, rein ... et lymphomes). Y penser si oedèmes ou thrombose des veines rénales
- **Glomérulopathies par dépôts d'immunoglobulines** : amylose AL (myélome), syndrome de Rendall ou maladie des chaînes légères (myélome ou Waldenström), immunotactoïde (LLC, lymphome non HK)

Biopsie rénale: indications

- installation progressive
- circonstances étiologiques confuses ou absentes
- symptômes rénaux atypiques: hématurie, HTA, œdèmes, protéinurie abondante
- symptômes extrarénaux : syndrome infectieux persistant, manifestations articulaires, respiratoires, cutanées, etc
- évolution inhabituelle, et en particulier absence de reprise de la diurèse dans les délais habituels

Contre-indications à la biopsie rénale

- patient non collaborant
- rein unique fonctionnel
- risque hémorragique
- HTA sévère non contrôlée
- kystes rénaux multiples
- hydronéphrose
- pyélonéphrite aiguë
- insuffisance rénale chronique sévère

Glomérulopathies associées aux immunoglobulines monoclonales

	Amylose AL	Maladie des dépôts d'immunoglobulines	Glomérulonéphrite immunotactoïde	Cryoglobuline
Coloration rouge Congo	+	-	-	-
Structure	Fibrilles	Granuleux	Microtubules	Amorphe ou fibrilles
Immunoglobuline déposée	Chaîne légèrel	Chaîne légère κ plus rarement chaîne lourde λ	IgG (κ ou λ) monoclonale	IgM κ le plus souvent (dans cryo II)
Lésions rénales	Dépôts amyloïdes : membranes basales glomérulaires, mésangiales, vasculaires	Glomérulosclérose nodulaire Dépôts membranes basales glomérulaires et tubulaires	GEM GNMP	GNMP
Atteintes extrarénales	Nerf, cœur, tube digestif	Cœur, foie	-	Peau, nerf
Hémopathie associée	Myélome ou absente	Myélome, MW ou absente	LLC, LNH	MM, MW, LLC, LNH ou absente (virus C)

Fibrose rétropéritonéale

MALADIE ASSOCIÉE AUX IMMUNOGLOBULINES G DE TYPE 4

La maladie associée aux IgG4 est une entité de description récente et émergente dans les publications médicales. Elle est peu connue des cliniciens et sa prévalence est probablement sous-estimée.

Mikaël Ebbo, Aurélie Grados, Nicolas Schleinitz

Service de médecine interne, hôpital de la Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, 13385 Marseille Cedex 5, France.
mikael.ebbo@ap-hm.fr

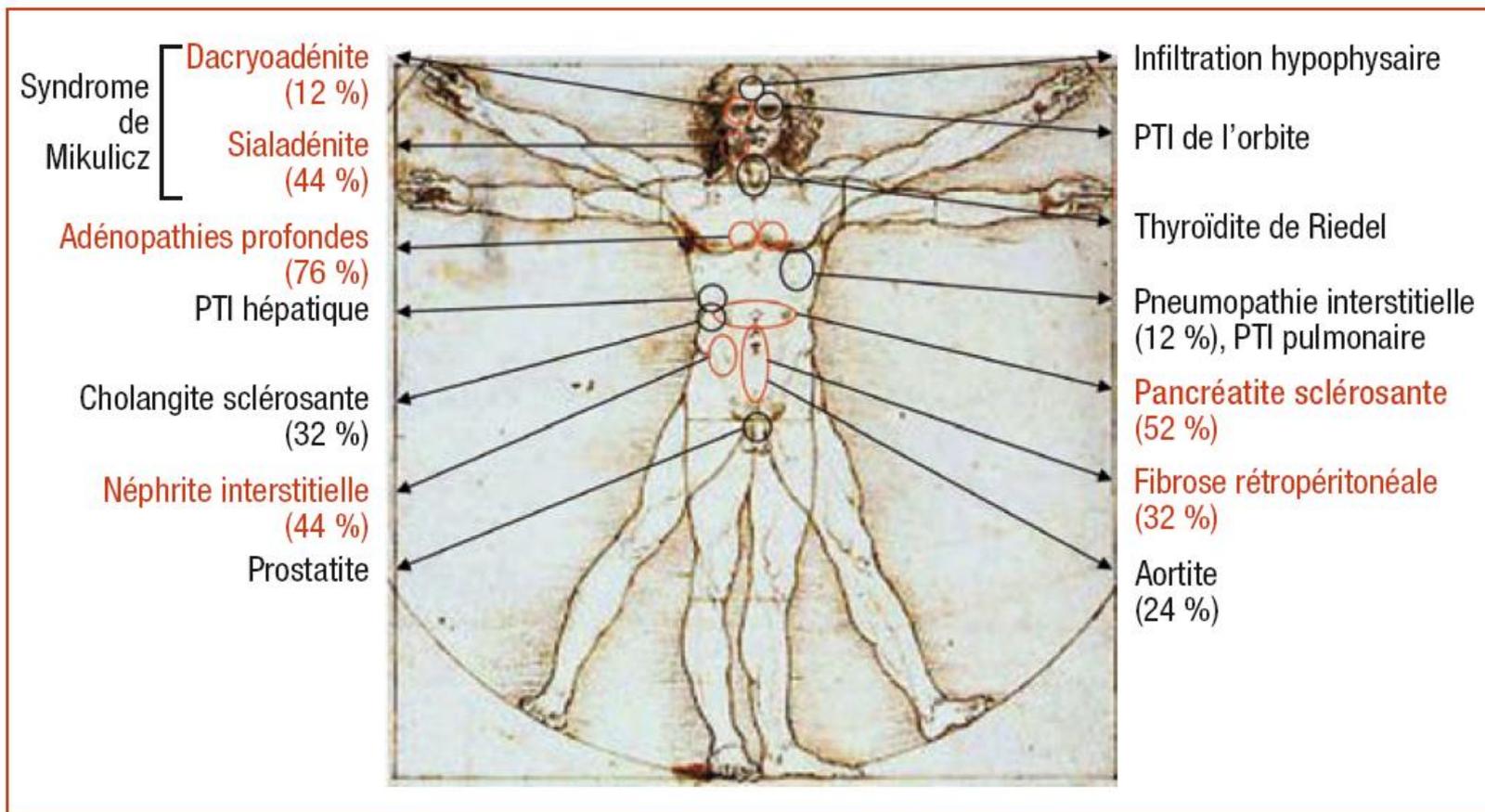


FIGURE 1 Principales atteintes d'organes au cours de la maladie associée aux IgG4.

Pour les atteintes les plus fréquentes, la prévalence observée dans la cohorte française a été précisée (réf. 6). IgG4 : immunoglobulines G de type 4 ; PTI : pseudotumeur inflammatoire.

PRINCIPALES ATTEINTES D'ORGANES AU COURS DE LA MALADIE ASSOCIÉE AUX IgG4 et principaux diagnostics différentiels à évoquer par atteinte d'organe

Atteintes d'organes	Références	Diagnostics différentiels
Pancréatite auto-immune de type 1 (pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire)	13	Adénocarcinome Autres tumeurs pancréatiques
Cholangite sclérosante associée aux IgG4	14	Cholangite sclérosante primitive Cholangiocarcinome
Sialadénite associée aux IgG4	9	Syndrome de Gougerot-Sjögren Sarcoïdose Lymphomes Carcinome salivaire Maladie de Wegener
Néphrite interstitielle associée aux IgG4	16	Syndrome de Gougerot-Sjögren Sarcoïdose Lymphome avec atteinte rénale Néphrites interstitielles médicamenteuses Néphrites interstitielles infectieuses
Adénopathies associées aux IgG4	18	Syndromes lymphoprolifératifs Sarcoïdose Maladie de Castleman
Fibrose rétropéritonéale	19	Fibroses rétropéritonéales néoplasiques Fibroses rétropéritonéales postradiques Fibroses rétropéritonéales infectieuses Fibroses rétropéritonéales médicamenteuses
Aortite associée aux IgG4	20	Maladie de Horton Maladie de Takayasu Maladie d'Erdheim-Chester Aortites infectieuses Aortite athéromateuse

Ces différentes atteintes d'organes peuvent être présentes de façon isolée, être associées au diagnostic, ou apparaître successivement au cours de l'évolution. Leur association chez un même patient est un élément d'orientation important pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4.

Hyperkaliémies

Définition

- $K^+ > 5 \text{ mmol/l}$: faire ECG
- menaçante si $> 6 \text{ mmol/l}$ ou si troubles ECG
 - onde T pointue
 - diminution QT
 - augmentation PR
 - élargissement QRS
 - TV
 - Asystolie
 - fibrillation ventriculaire
- exclure pseudohyperkaliémie :
 - garrot fortement et longuement serré
 - pompage avec la main
 - hémolyse du prélèvement
 - thrombocytose et leucocytose extrêmes

Etiologie

- faire Na, Cl, urée, créat, HCO₃, gazométrie artérielle, CPK, sGOT, ionogramme urinaire
- en médecine interne générale :
 - insuffisance rénale
 - insuffisance surrénalienne aiguë
 - diurétiques épargneurs de K⁺
 - hypoaldostéronismes (! IEC, AINS)
 - apport excessif de K⁺
 - acidoses métaboliques
 - rhabdomyolyse
 - diabète insulino-prive
 - intoxication digitalique sévère
- en oncologie :
 - lyse tumorale
 - cyclosporine
 - hémolyse-urémie (MMC, intensification, greffe)

Traitement

- arrêt apport K^+ et traitement hyperkaliémiant
- si $K^+ > 5$ mmol/l: Kayexalate^R de Na : 30 g toutes les 6 heures p.o. : efficace en 2 heures (durée : 4 à 6 h)(ou 50 g toutes les 6 h par voie rectale)
- en urgence (> 6 mEq/l) :
 - si troubles ECG :
 - ° 10 à 20 ml gluconate de calcium à 10 % (contre-indiqué en cas de traitement digitalique), efficace en < 5 min (durée :30 min)
 - ° ou bicarbonate de Na (50 à 100 mEq) efficace en 15-30 min (durée 1 à 2 heures)
 - dans tous les cas : 500 ml glucosé hypertonique avec insuline
 - ° à 30 % + 30 U Actrapid^R en 30 min. : efficace en 15 à 30 min (durée 4 à 6 h)
 - ° à 10 % + 10 U Actrapid^R en 30 min : mêmes délais mais moins efficace
 - en cas d'échec : épuration extrarénale