

Items 318 et 326

IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION

UE 10. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

N° 318. Principe du bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses.

OBJECTIFS

- Définir et évaluer le bon usage du médicament, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et hors AMM [y compris recommandations temporaires d'utilisation (RTU) ; autorisations temporaires d'utilisation (ATU)].
- Définir les bases du suivi thérapeutique médicamenteux : quelle surveillance et quel rythme, pour quels médicaments ?
- Connaître les étapes de la prise en charge médicamenteuse en ville et en établissements et les acteurs de cette prise en charge.
- Détecter, déclarer et prendre en compte un effet indésirable.
- Identifier les médicaments essentiels (liste de l'OMS).

Objectifs

- ↪ Connaître les principaux médicaments néphrotoxiques et les mécanismes de leur néphro-toxicité.
- ↪ Savoir diagnostiquer une atteinte rénale d'origine médicamenteuse.
- ↪ Argumenter les principes du traitement préventif des atteintes rénales médicamenteuses.
- ↪ Connaître les effets secondaires rénaux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des inhibiteurs directs de la rénine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des produits de contraste iodés.
- ↪ Savoir prescrire les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- ↪ Connaître les règles de prescription des médicaments au cours de l'insuffisance rénale chronique.

N° 326. Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant.

OBJECTIFS

- Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions.
- Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires (voir Item 173).
- **Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens**
- **Antihypertenseurs (voir Item 221).**
- Antithrombotiques (voir Item 224).
- **Diurétiques (voir Item 264).**
- Psychotropes (voir Item 72).
- Hypolipémiants et médicaments du diabète (voir items 220, 245).
- Antalgiques (voir Item 132).
- Contraceptifs, traitement de la ménopause et des dysfonctions sexuelles (voir items 35, 120, 122).
- Anticancéreux (voir Item 291).

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Les effets indésirables rénaux des médicaments sont variés. Leurs pronostics dépendent du type de molécule en cause et des pathologies associées.

A. Principaux médicaments néphrotoxiques et mécanismes des effets indésirables (tableau 1)

- Un même médicament peut avoir un effet délétère sur le rein par **plusieurs mécanismes**. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent induire des troubles fonctionnels (insuffisance rénale fonctionnelle), une néphrite tubulo-interstitielle immunoallergique, un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, une glomérulopathie extramembraneuse.
- Certains médicaments ont à la fois une **toxicité aiguë et une toxicité chronique**. Par exemple, la ciclosporine induit une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale et une insuffisance rénale organique par toxicité tubulaire et interstitielle.
- Plusieurs facteurs néphrotoxiques peuvent coexister.

Tableau 1 : Mécanismes des effets indésirables rénaux des médicaments

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale fonctionnelle <ul style="list-style-type: none"> – Hypoperfusion rénale par hypovolémie : – Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire : 	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques, AINS*, IEC**, ARA2***, IDR**** • Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aiguë (NTA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosides, produits de contraste iodés, cisplatine, ifosfamide, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité tubulaire indirecte aiguë : NTA <ul style="list-style-type: none"> – par rhabdomyolyse : – par hémolyse : – par cristallurie : 	<ul style="list-style-type: none"> • Statines, fibrates • Quinine, rifampicine • Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate
<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) allergique 	<ul style="list-style-type: none"> • AINS, β-lactamines, allopurinol, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, antivitamine K, inhibiteurs de la pompe H⁺
<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte glomérulaire d'origine immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> • AINS, interféron, D-pénicillamine
<ul style="list-style-type: none"> • Microangiopathie thrombotique 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine, gemcitabine, clopidrogel, mitomycine
<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium, ténofovir • Antalgiques • Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose rétropéritonéale 	<ul style="list-style-type: none"> • Ergotamine, β-bloquants

* anti-inflammatoires non stéroïdiens.

** inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

*** antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

**** inhibiteur direct de la rénine.

B. Facteurs de risques

■ Risques évitables :

- déshydratation extracellulaire, éventuellement favorisée par un surdosage en diurétique, et utilisation d'un médicaments altérant l'hémodynamique glomérulaire (bloqueur du SRAA, AINS, anticalcineurine) ;
- surdosage d'un médicament ayant une toxicité tubulaire aiguë directe (aminosides, anticalcineurines...) ou chronique (anticalcineurines, lithium...);
- défaut d'hydratation avec un médicament susceptible de cristalliser dans des urines trop concentrées ;

■ Utilisation inadaptée sur un terrain à risque :

- **insuffisance rénale chronique pré-existante** : elle favorise le surdosage de néphrotoxiques à élimination rénale (aminosides);
- **insuffisance rénale fonctionnelle** : l'hypoperfusion rénale, quelle que soit sa cause (hypovolémie vraie induite par les diurétiques, et souvent aggravée par un blocage du système rénine angiotensine (SRA), hypovolémie relative de l'insuffisance cardiaque...) altère l'activité métabolique rénale et favorise une toxicité tubulaire, par exemple avec les produits de contraste iodés;
- **âge supérieur à 60 ans, comorbidités** (diabète, myélome);
- **administration trop prolongée** (dose cumulée) : fibrose rétropéritonéale avec ergotamine;
- **association de plusieurs médicaments néphrotoxiques.**

■ Intolérances imprévisibles :

- **atteintes immuno-allergiques** : indépendantes de la dose administrée, après une première exposition dont l'antériorité est plus ou moins ancienne;
- **intolérance non allergique** : rhabdomyolyse sous statines, glomérulopathie sous AINS...

II. TABLEAUX CLINIQUES ET CONDUITE À TENIR

A. Insuffisances rénales aiguës (IRA)

1. IRA Fonctionnelles (fréquent+++)

- Les critères diagnostiques sont analysés dans le chapitre 14.
- **Les principales molécules** responsables sont énumérées dans le tableau 1.
 - **L'association** de plusieurs de ces molécules aggrave le risque (++).
- Souvent déclenchée par une **pathologie intercurrente : déshydratation secondaire à des troubles digestifs ou une fièvre.**
- Conduite à tenir : **arrêt de la molécule** en cause et **expansion volémique** permettent une réversibilité sans séquelle.

2. Nécrose tubulaire aiguë toxique (fréquent+++)

- Phénomène dose dépendant : **surdosage** et/ou **facteurs de risques** :
 - âge supérieur à 60 ans;
 - insuffisance rénale organique ou fonctionnelle préexistante.
- **Les principales molécules** responsables apparaissent dans le tableau 1.
- **Diagnostic** : insuffisance rénale en quelques jours, avec souvent oligo-anurie, sans protéinurie glomérulaire ni hématurie (tableau 2).

- Certaines molécules comportent des **particularités sémiologiques** :
 - cisplatine : fuite urinaire de calcium et de magnésium ;
 - amphotéricine B : hypokaliémie et acidose tubulaire distale.
- **Pronostic** :
 - variable selon le terrain (âge, maladies associées) ;
 - morbi-mortalité de l'IRA sévère ;
 - possible séquelle sous forme d'IRC en cas de répétition des agressions rénales aiguës sur un rein fragile.
- **Mesures préventives** :
 - vérifier l'état d'hydratation avant d'administrer le traitement à risque ;
 - corriger une IRF, éviter les associations de produits néphrotoxiques ;
 - adapter la posologie à la fonction rénale.
- **Traitement curatif** :
 - arrêt de tous les médicaments potentiellement néphrotoxiques ;
 - maintien d'une hydratation adéquate ;
 - traitement symptomatique de l'IRA.

3. Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës immuno-allergiques (NTIA)

- **Principaux médicaments responsables** sont énumérés dans le tableau 1.
- Signes évocateurs (tableau 2) :
 - **signes extra-rénaux évocateurs** (inconstants) :
 - **prurit**, éruption cutanée, rash,
 - arthralgies,
 - cytolyse hépatique,
 - **éosinophilie** ;
 - **signes rénaux** les plus fréquents :
 - **élévation rapide de la créatininémie**,
 - **protéinurie faible** (inférieure à 1 g/L) constituée majoritairement d'alpha et beta globulines,
 - **hématurie** inconstante,
 - **éosinophilurie** rare (examen cytologique des urines fraîches).
- Biopsie rénale (non indispensable si une amélioration rapide survient à l'arrêt de la molécule) : infiltrat interstitiel riche en éosinophiles.
- Séquelle possible : insuffisance rénale chronique avec fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.
- **Conduite à tenir** :
 - arrêt de la molécule et contre-indication à la réintroduction ;
 - corticothérapie (discutée).

Tableau 2 : Distinction entre atteintes toxique et allergique

Atteinte toxique	Atteinte immuno-allergique
• Relation directe entre dose et toxicité	• Pas de relation avec la dose
• Concentrations élevées du médicament	• Réapparition des mêmes symptômes après nouvelle administration
• Absence de manifestations extrarénales	• Signes extrarénaux associés : rash, fièvre, arthralgies...
• Pas d'hyperéosinophilie	• Éosinophilie/éosinophilurie
• PBR : atteinte tubulaire prédominante (nécrose tubulaire aiguë)	• Infiltrat interstitiel ± granulomateux en plus des lésions tubulaires
• Évolution favorable, sauf exception (cisplatine)	• Séquelles fréquentes (fibrose interstitielle) plus ou moins sévères

B. Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique

■ Néphropathie du lithium :

- diabète insipide néphrogénique avec syndrome polyuro-polydipsique, devenant irréversible au cours du temps ;
- évolution secondaire vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

■ Néphropathie du tenofovir :

- tubulopathie proximale avec hypophosphatémie, voire syndrome de Fanconi avec acidose et glycosurie euglycémique ;
- évolution secondaire vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

■ Néphropathie des analgésiques :

- initialement décrite avec la phénacétine (qui n'est plus commercialisée), elle est également imputable aux analgésiques consommés en grande quantité (aspirine, AINS...) et en association (**dose cumulée** de l'ordre d'un à plusieurs kgs) ;
- évolution émaillée d'épisodes de **nécrose papillaire** (colique néphrétique, hématurie macroscopique), parfois asymptomatiques ;
- **TDM rénale** sans injection : diminution de taille, irrégularités des contours rénaux et séquelles calcifiées des nécroses papillaires.

■ Toxicité chronique des anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) :

- quasi constante en cas de traitement prolongé, peu réversible ;
- histologie caractéristique : lésions artériolaires et fibrose interstitielle en bandes avec atrophie tubulaire.

C. Atteintes glomérulaires

■ Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes :

- médicaments impliqués : **AINS**, interféron ;
- à l'arrêt du traitement, rapide diminution de la protéinurie en quelques jours ou plus souvent quelques semaines.

■ Glomérulonéphrite extramembraneuse :

- médicaments impliqués : **AINS**, sels d'or, **D-pénicillamine** ;
- à l'arrêt du traitement, lente diminution de la protéinurie en plusieurs mois.

D. Autres atteintes plus rares

1. Lithiase et cristallurie

- **1 % des lithiases** seraient liées à l'administration de médicaments.
- Lithiase et cristallurie peuvent être observées :
 - soit par cristallisation du médicament ou d'un métabolite (indinavir) ;
 - soit par effet métabolique induit : hypercalciurie sous vitamine D, hyperoxalurie sous fortes doses de vitamine C, hyperuricurie après syndrome de lyse de chimiothérapie...
- Conduite à tenir : arrêt de la molécule et maintien d'une diurèse abondante.

2. Obstacle par fibrose rétropéritonéale

- Médicaments impliqués : dérivés de l'ergot de seigle, bromocriptine, exceptionnellement : traitement prolongé par β -bloquant.
- Conduite à tenir : arrêt du médicament et traitement urologique adapté.

III. MESURES PRÉVENTIVES GÉNÉRALES

- **Règles de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques :**
 - À éviter chez les patients à risques : sujets âgés, insuffisants rénaux chroniques, diabétiques ;
 - Si prescription nécessaire, prescrire le traitement le plus court possible ;
 - Adapter la posologie à la fonction rénale et dosages sanguins (aminosides) ;
 - Surveiller régulièrement le **marqueur d'effet indésirable** : créatininémie si risque d'insuffisance rénale, protéinurie si risque glomérulaire ;
 - Maintenir un état d'hydratation optimal,
 - Ne pas associer **plusieurs** médicaments néphrotoxiques.
- **Cas particulier des produits de contrastes iodés (PCI) :**
 - Identification d'un terrain à risque ;
 - Arrêt des AINS, arrêt ou diminution des diurétiques ;
 - Hydratation abondante (1 à 2 l d'eau de Vichy) la veille de l'examen ;
 - Chez les sujets à risque élevé, expansion du volume extracellulaire par perfusion de soluté salé isotonique (9 g/L) ou de bicarbonate isotonique (14 g/L), à débiter avant l'examen et à poursuivre 6 à 12 heures après ;
 - L'utilisation de la N-acétylcystéine (600 mg x 2/j la veille et le jour de l'examen) reste très discutée ;
 - Utilisation de produit de contraste iso-osmolaire en quantité la plus faible possible.

Les biguanides doivent être arrêtés le jour de l'administration des PCI et réintroduits 48 h après l'examen en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (dosage créatininémie). Ils ne sont pas eux-mêmes néphrotoxiques mais exposent au risque d'acidose lactique chez le diabétique en cas d'insuffisance rénale aiguë.

IV. SAVOIR PRESCRIRE LES AGENTS BLOQUANT LE SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE

- Les agents bloquant le SRA jouent un rôle central dans la néphroprotection. Cependant, toutes les situations d'**hypoperfusion rénale** s'accompagnent d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone pour maintenir le DFG. Les patients traités par IEC, ARA2 ou IDR sont donc exposés au risque d'IRA fonctionnelle, en cas de :
 - sténose des artères rénales : bilatérales ou unilatérale sur rein unique fonctionnel ;
 - néphroangiosclérose évoluée ;
 - hypovolémie vraie : déshydratation extracellulaire par surdosage en diurétique, fièvre ou trouble digestif intercurrent ;
 - hypovolémie relative avec hypotension artérielle : hypoalbuminémie, décompensation œdémato-ascitique, bas débit cardiaque.
- Avant de débiter un traitement par IEC, ARA2 ou IDR :
 - ne pas débiter un agent bloquant le SRA chez un patient hémodynamiquement instable ou prenant des AINS ;
 - **élargir une restriction sodée stricte et diminuer les diurétiques.**
- Augmenter progressivement les posologies :
 - **paliers** de quelques jours en hospitalisation, et d'une à deux semaines en ambulatoire ;
 - **surveillance de la créatininémie et de la kaliémie** avant chaque changement de posologie.
- Pendant toute la durée du traitement, surveiller l'état d'hydratation :
 - **surveiller l'apparition de signe d'insuffisance rénale fonctionnelle après chaque augmentation de dose de diurétique ;**
 - Informer le patient de la **nécessité d'arrêter les IEC/ARA2 en cas de fièvre ou de troubles digestifs.**
- N'introduire un autre médicament modifiant l'hémodynamique rénale (AINS) que s'il est **indispensable** (discuter le rapport bénéfice risque). Surveiller alors la fonction rénale toutes les 72 heures.

V. SAVOIR PRESCRIRE LES AINS

- Les AINS peuvent induire des effets indésirables rénaux multiples : **insuffisance rénale fonctionnelle, NTIA, atteinte glomérulaire, voir IRC.**
- Les AINS (inhibiteurs sélectif de la COX2 inclus) sont susceptibles d'induire une IRF surtout dans les situations où le maintien de la perfusion rénale repose sur les prostaglandines vasodilatatrices :
 - hypovolémie vraie : déshydratation extracellulaire ;
 - hypovolémie relative avec hypotension artérielle : hypoalbuminémie, décompensation œdémato-ascitique, bas débit cardiaque ;
 - **sténose d'artère rénale et néphroangiosclérose avancée ;**
 - glomérulosclérose **diabétique.**

- **Mesures préventives :**
 - prescription **limitée dans le temps** chaque fois que possible ;
 - ne pas associer des antagonistes du SRA ou d'autres médicaments néphrotoxiques. Surveiller la tolérance si l'association est indispensable (rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie) ;
 - **chez l'IRC** les AINS sont **contre-indiqués** si le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min. La prescription doit être limitée à 3 à 5 jours sous surveillance, si le débit de filtration glomérulaire estimé est entre 30 et 60 ml/min.

VI. PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

A. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'IRC

- De nombreux médicaments ou leurs métabolites ont une élimination rénale prédominante, voire exclusive. Une diminution du débit de filtration glomérulaire, qu'elle soit aiguë ou chronique, entraîne une diminution de l'excrétion urinaire, donc une **accumulation** dans l'organisme.
- **Autres anomalies pharmacocinétiques** chez l'IRC :
 - troubles de l'absorption intestinale par modification du pH chez l'urémique ;
 - co-prescription d'autres médicaments inhibant l'absorption intestinale, en particulier les chélateurs du phosphore et les résines échangeuses de potassium ;
 - modifications du volume de distribution secondaires aux troubles de l'hydratation.
- La toxicité des médicaments s'accumulant en cas d'insuffisance rénale est aussi **souvent extrarénale** :
 - surdité par surdosage en aminosides ;
 - troubles du rythme cardiaque par accumulation de digitalique ;
 - syndromes extrapyramidaux avec des antiémétiques dérivés du noyau phénothiazine : Métoclopramide (Primpéran[®]), Métopimazine (Vogal ne[®]).
- Donc, en cas d'insuffisance rénale chronique, toute prescription médicamenteuse doit être adaptée au DFG. Historiquement, les études de développement de certains médicaments ayant été faites avec la formule de Cockcroft, elle reste encore utilisée pour adapter la posologie de ces médicaments.

B. Cas de l'insuffisant rénal chronique non dialysé

- Préférer les médicaments dont les voies d'élimination sont connues et non modifiées par l'insuffisance rénale, en pratique les médicaments à ** limination biliaire** prédominante.
- Les médicaments à élimination rénale seront utilisés **soit en réduisant les doses unitaires sans changer le rythme** des prises ou des injections, **soit en allongeant l'intervalle entre les doses unitaires**.
- Tenir compte des recommandations d'adaptation de posologie à la fonction rénale définies dans l'AMM par les études pivots ayant démontré l'efficacité du produit, ou à défaut, utiliser les données pharmacocinétiques connues chez l'insuffisant rénal, lorsqu'elles existent.
- Utiliser le **dosage plasmatique** lorsqu'il est possible.
- Les diurétiques épargneurs de potassium ne doivent pas être utilisés en dehors d'un avis d'expert lorsque le DFG est **inférieur à 30 ml/min/1,73 m²**.

C. Cas de l'insuffisant rénal chronique traité par dialyse

- En plus des règles précédentes, il faut tenir compte de la **dialysance** des médicaments, c'est-à-dire de la quantité épurée pendant les traitements de suppléance (hémodialyse ou dialyse péritonéale).
- Trois facteurs principaux entrent en jeu :
 - la taille de la molécule;
 - sa liaison aux protéines;
 - et ses compartiments de distribution (fixation tissulaire, localisation intracellulaire).
- Les grosses molécules (PM > 30 000 daltons), ou les molécules liées aux protéines ou à forte fixation tissulaire ont une dialysance très faible ou nulle.
- Deux règles complémentaires doivent être connues :
 - tout médicament éliminé par la dialyse doit être absorbé ou injecté **en fin de séance d'hémodialyse**;
 - les variations rapides de kaliémie pendant les séances d'hémodialyse augmentent le risque de troubles du rythme en cas de prises d'anti-arythmique.

IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE. DIAGNOSTIC ET PRÉVENTION - ITEMS 318 ET 326

- ▶ **Q1.** Concernant les complications iatrogéniques, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Un même médicament peut avoir plusieurs mécanismes de toxicité
 - B. Le risque de toxicité tubulaire est corrélé à la concentration du médicament
 - C. La présence d'un prurit évoque une toxicité tubulaire
 - D. Certains antiviraux peuvent être responsables de cristallurie
 - E. Le cisplatine est responsable d'une toxicité sans séquelles

- ▶ **Q2.** Concernant les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë médicamenteuse, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Les AINS entraînent une vasoconstriction post-glomérulaire
 - B. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme
 - C. L'insuffisance cardiaque constitue un terrain à risque
 - D. Les causes immuno-allergiques peuvent être prévenues
 - E. Les anti-calcineurines entraînent une hypo-perfusion rénale

- ▶ **Q3.** Concernant l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle médicamenteuse, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Elle est favorisée par la survenue d'une diarrhée
 - B. Elle est favorisée par les associations médicamenteuses
 - C. Elle est caractérisée par une hyper-éosinophilie
 - D. Elle peut être prévenue par l'éducation du patient
 - E. L'évolution s'accompagne de fibrose interstitielle

- ▶ **Q4.** Concernant l'insuffisance rénale aiguë secondaire aux produits de contraste iodés, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Elle est favorisée par une déshydratation préexistante
 - B. Elle est favorisée par une insuffisance rénale chronique
 - C. Elle est plus fréquente en cas de prise de biguanide
 - D. Elle peut être prévenue par l'arrêt des traitements bloquants le système rénine-angiotensine
 - E. Elle peut être prévenue par expansion volémique par perfusion de sérum glucosé

- ▶ **Q5.** Concernant la prescription médicamenteuse au cours de l'insuffisance rénale chronique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. L'absorption intestinale n'est pas modifiée
 - B. L'exposition aux métabolites du médicament est plus élevée
 - C. L'allongement de l'intervalle d'administration dispense du dosage du médicament
 - D. Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent être utilisés pour un DFG supérieur à 30 ml/min/1,73 m²
 - E. Les molécules de faible poids moléculaire ont une dialysance faible