

---

---

## UNE CAUSE IATROGÈNE D'ÉLÉVATION DE L'URÉE ET DE LA CRÉATININE SANGUINES RISQUANT DE FAUSSER L'INTERPRÉTATION DES EFFETS DE LA CURE THERMALE DE DIURÈSE

---

---

**J THOMAS et E THOMAS**

*Vittel*

### Résumé

L'effet nocif de certains médicaments sur la fonction rénale, se traduisant par une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, est évoqué dans 6 observations, chez des sujets suivis en cure thermale à Vittel en 2005.

Il s'agit essentiellement de perturbations secondaires à des traitements hypotenseurs, de la série des IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mais plus encore de la série des sartans agissant sur les récepteurs de l'angiotensine II et, dans un cas, un tel traitement a failli imposer une épuration par hémodialyse.

Une fois sur six, la cause de l'élévation de l'urée et de la créatinine sanguines était un traitement hypocholestérolémiant par une statine.

De telles observations représentent une indication à exclure systématiquement les sujets traités par ces produits lors d'une enquête biologique programmée pour une étude des effets des cures de diurèse dans l'insuffisance rénale.

### Introduction

Dans un article récent de la *Presse thermale et climatique* [2], nous avons abordé le comportement du taux de l'urée et de la créatinine sanguines chez des sujets atteints de néphropathies chroniques, définies par un taux supérieur aux valeurs normales, à savoir par litre, 0,30 g à 0,40 g pour l'urée et 13 à 14 mg (110 à 130  $\mu$ mol) pour la créatinine. Dans le présent travail, nous rapportons 6 observations où les anomalies sanguines sont essentiellement d'ordre iatrogène, risquant de ce fait, de perturber les résultats d'une éventuelle enquête statistique mono ou pluricentrique mettant en œuvre des cohortes définies par avance de sujets.

Nous rapporterons donc ces 6 observations enregistrées pendant la saison thermale 2005 et nous discuterons ensuite les conclusions qui en découlent.

## Observations

### Observation N°1

Monsieur V., âgé de 75 ans, est un sujet que nous suivons depuis longtemps pour lithiase rénale, avec les antécédents lithiasiques suivants : pyélotomie gauche en 1975 pour un calcul pyélique de 13 mm de diamètre, lithotripsie en 1985 pour calcul de l'uretère lombaire droit, lithotripsie en 1986 pour lithiase calicelle inférieure gauche.

En 1995, apparition d'une hypertension traitée initialement par un salidiurétique thiazidique, ensuite par un inhibiteur calcique (nifédipine), puis par du losartan, 50 mg matin et soir.

Dans le courant de l'hiver 2004-2005, il se produit un AVC transitoire, avec une récupération totale en quelques jours. Un holter tensionnel ayant montré une légère hypertension matinale, le patient est mis à un traitement par le service de cardiologie du CHU de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, par l'irbesartan à 150 mg, plus hydrochlorothiazide 12,5 mg, matin et soir, soit un traitement d'irbesartan à 300 mg par jour. Dès le 8<sup>e</sup> jour de ce traitement apparaissent des douleurs dans les mollets, et une véritable claudication à la marche avec un périmètre de marche limité à peu près à 50 mètres. On revient au traitement par l'association diurétique et inhibiteur calcique, et les manifestations cliniques disparaissent totalement en 8 jours.

La tension artérielle remontant, on préconise la reprise du traitement par l'irbesartan à 300 mg par jour et l'hydrochlorothiazide à 25 mg par jour. Huit jours après la reprise du traitement, tous les troubles fonctionnels réapparaissent, identiques. Monsieur V. arrive en cure à Vittel le 8 juin 2005. Il marche très difficilement. Il nous fait voir les résultats d'un prélèvement sanguin qui date du 24 mai et qui montrent un taux de créatinine à 17,2 mg (152 µmol) alors que le précédent bilan du 8/11/2004 avait donné des valeurs normales : urée 0,38 g, créatinine 12 mg (106 µmol). Nous demandons un nouveau contrôle sanguin qui sera effectué le 14/06/2005, lequel donne un taux d'urée à 0,75 g et une créatinine à 19,2 mg (170 µmol).

On réduit immédiatement le traitement de moitié, l'irbesartan à 150 mg par jour et l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg par jour. Une semaine après la réduction du traitement, les signes fonctionnels ont totalement disparu.

Un contrôle sanguin du 10/08/2005, nous est transmis par courrier, avec les résultats suivants : urée 0,42 g, créatinine 12,9 mg (112 µmol).

Au total, l'irbesartan à 300 mg par jour plus le chlorothiazide à 25 mg par jour, est très mal supporté, entraîne très rapidement une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines alors que ces perturbations biologiques disparaissent totalement quand on diminue la posologie de moitié.

Cette observation montre donc que ce traitement peut provoquer une insuffisance rénale iatrogène et rend de ce fait impossible une interprétation correcte des effets d'une cure thermale sur le comportement du taux de l'urée et de la créatinine sanguines pendant la cure.

## Observation N° 2

Monsieur Q. est un sujet âgé de 74 ans. Il a un long passé lithiasique : calcul coralliforme gauche qui conduit en 1992 à une pyélotomie complétée par une néphrectomie polaire inférieure gauche et par la suite plusieurs séances de lithotripsie à droite et à gauche. Une hypertension artérielle apparaît en 1992 longtemps traitée par les inhibiteurs calciques et les salidiurétiques.

Ce patient est suivi par le service de néphrologie de l'hôpital Bichat de Paris pour un taux de créatinine sanguine qui oscille entre 18 et 23 mg mais n'a jamais dépassé 23 mg. Il arrive à Vittel le 9 mai 2005 pour une nouvelle cure et on lui fait faire un examen sanguin qui répond, à la date du 17/05/2005 : urée 1,02 g, créatinine 26,2 mg. On essaie d'expliquer cette augmentation de la créatinine par quelques écarts alimentaires récents (interruption de la cure pendant 48 heures avant la prise de sang pour mariage d'une petite fille). La veille du départ de Vittel, le 27/05/2005, un nouveau contrôle biologique donne les résultats suivants : urée 1,08 g, créatinine 30,1 mg. Monsieur Q. est effondré, angoissé, redoute déjà la dialyse. On le rassure d'autant que, recherchant une cause iatrogène éventuelle, on apprend à l'interrogatoire, que depuis 2 mois, le traitement hypotenseur a été modifié, qu'on a introduit un sartan (omesartan oloxomil) à raison de 1 comprimé par jour à 10 mg, ce qui est toutefois une posologie assez modeste. On rassure le patient. On lui explique que cette augmentation est sûrement d'origine iatrogène. On supprime ce sartan.

On reçoit du CHU parisien le résultat d'un examen à la date du 24/10/2005, créatinine 21 mg (l'urée n'a pas été dosée) avec le commentaire suivant du chef de service de néphrologie : "Il est certain que le sartan a été mal toléré et est peu souhaitable".

Ainsi, cette augmentation du taux de la créatinine sanguine a trouvé son explication. Sans elle, on aurait pu conclure à l'inefficacité de la cure thermale, voire à sa nocivité. Une telle observation prouve que toute enquête biologique sur les effets de la cure thermale en cas de néphropathie chronique doit éliminer par système tous les cas où a été mis en route un traitement par un médicament de cette famille chimique.

## Observation N°3

Madame K., âgée de 86 ans, vient à Vittel depuis 1992 pour des problèmes de gonarthrose. Malgré son âge, elle a "bon pied, bon œil". Elle est veuve, entièrement autonome. Elle arrive à Vittel pour une nouvelle cure en 2004 le 9 juin. Elle était à un traitement médical bien codifié et bien toléré, associant un bêta-bloquant (métoprolol) et un inhibiteur calcique (vérapamine). En décembre 2003, devant la constatation d'une tension artérielle un peu élevée, de l'ordre de 16 à 17 comme maxima, et de 9 à 10 comme minima, il est décidé de supprimer le traitement hypotenseur précédent, et celui-ci est remplacé par du valsartan, à raison d'un comprimé matin et soir à 40 mg. Un bilan biologique du 03/04/2004 avait donné un taux de créatinine sanguine à 13 mg (115  $\mu$ mol). Pendant sa cure de 2004, Madame K. fait, un matin, à l'établissement thermal, un léger malaise. On la laisse au repos pendant une demi-heure sur un fauteuil. L'infirmière constate quelques extrasystoles et trouve une tension artérielle à 13,5-7. La suite de la cure

se déroule sans ennui. Madame K. prolonge son séjour à Vittel après sa cure, y “passant ses vacances”.

C’est en mai 2005, à son retour à Vittel, que nous prenons connaissance des effets dramatiques du traitement par le valsartan. Madame K. a quitté Vittel le 7 août 2004 dans un état de fatigue extrême. Elle a fait venir aussitôt son médecin traitant, qui a demandé sur le champ, un bilan sanguin : le taux de créatinine sanguine est trouvé à 64 mg (566  $\mu\text{mol}$ ). Il impose une hospitalisation immédiate dans le service de néphrologie du CHU de Nancy. On y discute de l’indication d’une hémodialyse en urgence. On met la patiente sous surveillance. Le valsartan est arrêté immédiatement. Madame K. va pouvoir quitter l’hôpital le 15/08/2004 avec un taux de créatinine à 39 mg (344  $\mu\text{mol}$ ). Par la suite, la créatinine continue à descendre, lentement, 23,5 mg (207  $\mu\text{mol}$ ) le 18/09/04 - 23,2 mg (205  $\mu\text{mol}$ ) le 11/10/04 - 21,8 mg (193  $\mu\text{mol}$ ) le 23/10/04 - 20,2 mg (178  $\mu\text{mol}$ ) le 27/11/04 - 18,7 mg (145  $\mu\text{mol}$ ) le 23/12/04. Elle est à 20,1 mg (178  $\mu\text{mol}$ ) le 05/02/05 et à 18,9 mg (167  $\mu\text{mol}$ ) le 29/04/05.

Cette année 2005, Madame K. reste peu de temps à Vittel. Elle vient seulement se reposer. Un bilan biologique est prévu en septembre 2005. Nous n’en avons pas reçu le résultat.

Au total installation, avec un certain retard (en décembre 2003 mise en route du traitement et le 03/04/2004, la créatinine est encore normale), d’une insuffisance rénale majeure qui heureusement a pu être stoppée par l’arrêt du traitement, et qui a été suivie par une amélioration assez rapide, puis beaucoup plus lente, mais sans retour à la normale.

Cette observation confirme bien la nécessité d’exclure tout patient d’une enquête biologique sur les résultats attendus a priori favorables, d’une cure thermale de diurèse, vis-à-vis des paramètres sanguins de l’insuffisance rénale.

#### Observation N°4

Monsieur B., âgé de 63 ans, vient à Vittel pour une première cure le 13 mai 2005, motivée par des ennuis arthrosiques et nutritionnels, surcharge pondérale. Il a des troubles circulatoires à type d’artérite, et en mai 2004, on lui a fait “une dilatation” de l’artère fémorale droite. Il est hypertendu. Le traitement de son hypertension, connue depuis plusieurs années, a varié en fonction des données des examens cliniques successifs. Depuis 4 mois, il associe un inhibiteur calcique (amiodipine), un comprimé de 10 mg par jour, un sartan (valsartan), 160 mg par jour et un hydrochlorothiazide, 25 mg par jour. Apprenant qu’aucun contrôle de la fonction rénale n’a été demandé, nous le proposons de manière systématique. Monsieur B est assez réticent à la prise de sang, et celle-ci ne sera faite que le 25/05/2005. Les résultats sont les suivants : urée sanguine 0,81 g et créatinine 19,4 mg (171  $\mu\text{mol}$ ). Nous supprimons le valsartan et poursuivons seulement l’inhibiteur calcique et l’hydrochlorothiazide, à la dose réduite à 12,5 mg par jour. La tension artérielle n’en est pas affectée, et le 06/06/2005, avant le départ, elle est à 13,5/7. Nous suggérons un contrôle biologique sanguin un mois plus tard. On en reçoit par courrier le résultat, daté du 16/07/2005 : urée 0,62 g, créatinine 15 mg (133  $\mu\text{mol}$ ). C’est mieux. Ce n’est pas encore parfait.

Si nous avons pu faire la prise de sang à l'arrivée en cure et à la fin de la cure, sans changement du traitement hypotenseur, il y a tout à penser qu'on aurait eu une aggravation plutôt qu'une amélioration.

#### Observation N°5

Madame S., âgée de 62 ans, vient à Vittel tous les ans depuis 1967, année où elle subit une néphrectomie droite pour hydronéphrose, et par la suite se produisent des crises de coliques néphrétiques gauches, très fréquentes, qui finiront par disparaître progressivement et définitivement avec les cures thermales renouvelées.

On note aussi un passé pathologique très chargé : en 1981 cholécystectomie et, la même année, apparition d'une hypothyroïdie ; en 1992 pancréatite aiguë et la même année pontage coronarien ; en 2002 pose d'un stent pour artérite fémorale droite et la même année, intervention sur l'épaule droite, pour rupture de la coiffe des rotateurs ; en 2003 intervention pour sciatique gauche.

En ce qui concerne la valeur fonctionnelle rénale, les examens sanguins faits régulièrement, montrent des résultats normaux ou subnormaux. On a ainsi, par exemple, le 23/07/2003, un taux d'urée sanguine à 0,45 g et un taux de créatinine à 12,4 mg (110  $\mu\text{mol}$ ), le 18/12/03 un taux d'urée à 0,44 g et un taux de créatinine à 12,8 mg (113  $\mu\text{mol}$ ), le 05/05/2004, un taux d'urée à 0,44 et un taux de créatinine à 12,7 mg (112  $\mu\text{mol}$ ).

Le bilan fait à Vittel, à l'arrivée en cure le 15/06/2005 répond : urée 0,67 g créatinine 19,7 mg (174  $\mu\text{mol}$ ). On apprend qu'à un traitement hypotenseur comprenant un bêta-bloquant (aténolol), et un inhibiteur calcique (nifédipine), on a ajouté dans le courant de l'hiver 2004 un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ramipril), à raison de 2,5 mg matin et soir. Nous évoquons, chez une femme, polyathéromateuse, la possibilité d'une sténose de l'artère rénale gauche (antécédents de néphrectomie droite) et l'on sait que c'est spécialement dans ces cas que les IEC facilitent l'augmentation du taux de l'urée et de la créatinine sanguines. On décide de réduire la posologie de l'IEC de 50% et le 06/07/2005 le laboratoire répond : urée 0,66 g et créatinine 16,3 mg (142  $\mu\text{mol}$ ). L'amélioration du taux de la créatinine sanguine est évidente et confirme l'effet néfaste de l'IEC. Sans ce changement de posologie, le bilan biologique de fin de cure aurait probablement montré une nouvelle augmentation du taux de l'urée et de la créatinine sanguines et peut-être la suppression totale de l'IEC aurait-elle conduit au retour à la normale.

#### Observation N° 6

Monsieur R. est né le 9/02/1913. Il ne fait pas de cure thermale officielle. Il vient accompagner sa femme qui, elle, vient pour des problèmes d'arthrose. Il suit néanmoins "une petite cure d'eau".

Il est coronarien, arthritique, et il a chaque année un contrôle sanguin qui, en ce qui concerne la fonction rénale, est normal : le bilan du 14/04/2004 le confirme et relate notamment un taux de créatinine sanguine à 13,8 mg (122  $\mu\text{mol}$ ).

Cette année 2005, le bilan du 21 juin, et dont nous prenons connaissance le 6/09/2005, le jour de l'arrivée à Vittel, donne un taux d'urée à 0,75 g et un taux de créatinine à 17,9 mg

(158  $\mu\text{mol}$ ). On évoque d'emblée une origine iatrogène à cette perturbation. Monsieur R. prenait régulièrement depuis plusieurs années un traitement par un vasodilatateur et un inhibiteur calcique, et depuis 4 mois, a été associé à ce traitement, une statine, la fluvastatine, à raison d'un comprimé à 20 mg par jour. Nous supprimons ce dernier médicament, d'autant que Monsieur R. se plaint de douleurs musculaires diffuses, surtout localisées au niveau des cuisses et des mollets.

Nous recevons, par courrier, les résultats d'un contrôle biologique du 18/10/2005 : urée 0,52, créatinine 16,8 mg (148  $\mu\text{mol}$ ). Il y a du mieux. Ce n'est pas encore parfait. Nous avons peut-être échappé à une rhabdomyolyse. (Nous n'avions pas fait doser la créatinine-kinase musculaire).

Une telle observation laisse à penser que des sujets ayant un taux anormal d'urée et de créatinine sanguines et soumis à un traitement par les statines, doivent être écartés d'un protocole de recherches sur les effets de la cure de diurèse, en ce qui concerne la fonction rénale.

## Discussion

Certains médicaments sont susceptibles de modifier les taux de l'urée et de la créatinine sanguines. Nous retenons ici, dans le domaine de notre activité thermale, essentiellement les médications prescrites pour hypertension. On sait qu'il en est ainsi des IEC, que ceux-ci sont à éviter en cas de sténose connue de l'une ou des 2 artères rénales. Si, chez un sujet soumis à un traitement par les IEC classiques, les bilans montrent que le taux de l'urée et de la créatinine s'élèvent, c'est une indication à rechercher systématiquement une sténose de l'une ou des deux artères rénales, par les examens tels que scanner, IRM, artériographie.

Mais une nouvelle famille d'hypotenseurs, les sartans, agissant sur les récepteurs de l'angiotensine II, semble avoir plus d'inconvénients d'ordre néphrologique que les IEC de première génération, et nous en voulons pour preuve que, pour la seule saison thermale de 2005, nous avons recueilli 4 observations où les sartans étaient responsables de l'aggravation de l'urée et de la créatinine sanguines dont un cas où les perturbations ont pris une telle gravité qu'elles ont failli être fatales, alors que n'avons eu qu'une fois des problèmes avec les IEC usuels.

Nous avons pris l'habitude de nous méfier aussi des hypocholestérolémiants, quels qu'ils soient, qui peuvent entraîner des troubles néphrologiques et conduire même à des rhabdomyolyses aiguës et qu'il faut craindre systématiquement dès que se manifestent des douleurs musculaires diffuses souvent associées à une fatigabilité anormale.

## Conclusion

Ce travail a été pour nous l'occasion de prendre davantage conscience des dangers néphrologiques de l'utilisation de certains produits hypotenseurs et de faire profiter nos collègues thermaux du fruit de notre expérience. Mais aussi, attachés dans une station à visée néphrologique, à mettre en relief les bienfaits de la cure de diurèse, déjà rapportés

par d'autres [1], nous voulions arriver à cette conclusion : toute enquête biologique, mono ou polycentrique, sur les effets de la cure de diurèse, spécialement en ce qui concerne le comportement de l'urée et de la créatinine sanguines, doit exclure systématiquement des cohortes prévues, les sujets hypertendus traités par des produits de la série des IEC et plus de la série des sartans, et même, avec des réserves moins catégoriques, les sujets consommant des hypocholestérolémiants.

Sans ces précautions, le risque est de voir les statistiques faussées par des cas d'aggravation au cours de la cure alors que cela aurait dû être l'inverse. De plus, si le médecin thermal, conscient des effets néfastes de tels produits sur la fonction rénale, supprime ceux-ci en cours de cure et constate en fin de séjour des effets biologiques favorables, il pourrait être tenté d'attribuer la totalité des résultats à la seule cure de diurèse. Il s'exposerait à des critiques justifiées.

Il convient donc d'être conscient de ces impératifs pour des enquêtes ultérieures.

## Bibliographie

- 1- Gross A, Maheut H, Prenat E. Étude physiologique et physiopathologique de la cure de diurèse à Vittel. Ses indications néphrologiques. *Press Therm Climat* 1979;116:27-31.
- 2- Thomas J, Thomas E. Urée et créatinine sanguines en début et fin de cure à Vittel. *Press Therm Climat* 2005;142:235-240.