

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Importance d'interrompre certains médicaments en cas de troubles digestifs et de déshydratation

J.-M. KRZESINSKI (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Cette vignette clinique attire l'attention sur l'importance d'interrompre certains médicaments en cas de troubles digestifs susceptibles d'entraîner une déshydratation. En effet, cette dernière peut provoquer une insuffisance rénale aiguë qui va contribuer à une accumulation toxique de ces médicaments et/ou augmenter leur néphrotoxicité. Il peut s'ensuivre un véritable cercle vicieux, potentiellement dangereux, voire mortel. Trois classes de médicaments, très fréquemment prescrites, sont prises à titre d'exemple, la metformine, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pour chacune d'entre elles, la physiopathologie de la complication sera brièvement discutée. Il sera également mis l'accent sur certains profils de risque de patients chez lesquels la plus grande prudence s'impose.

MOTS-CLÉS : Acidose lactique - Anti-inflammatoire non stéroïdien - Déshydratation - Insuffisance rénale aiguë - Inhibiteur du système rénine-angiotensine - Metformine

IMPORTANCE OF STOPPING SOME MEDICATIONS IN CASE OF GASTROINTESTINAL DISTURBANCES LEADING TO DEHYDRATION

SUMMARY : This clinical case draws attention to the importance of stopping some medications in case of gastrointestinal disturbances that could induce dehydration. The latter can provoke an acute renal failure, which may lead to a toxic accumulation of these pharmacological agents and/or increase their nephrotoxicity. This may induce a vicious circle that is potentially dangerous and even fatal. Three pharmacological classes that are widely used in clinical practice are considered as examples, metformin, inhibitors of the renin-angiotensin system and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. For each of them, the pathophysiology of the complication will be briefly discussed. Some patient risk profiles where caution is mandatory will be also emphasized.

KEYWORDS : Dehydration - Lactic acidosis - Metformin - Renin-angiotensin blocker - Non steroidal anti-inflammatory drug

INTRODUCTION

La metformine, premier antidiabétique de choix dans le traitement du diabète de type 2, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), piliers du traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et de la néphropathie diabétique, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), avec leurs nombreuses indications réelles ou parfois abusives, sont parmi les classes pharmacologiques les plus prescrites en raison de la haute prévalence des pathologies que ces médicaments sont sensés traiter. S'ils rendent de remarquables services, ils peuvent s'avérer extrêmement dangereux s'ils ne sont pas arrêtés dans des circonstances favorisant une déshydratation, en particulier en présence de troubles digestifs consistant en vomissements et/ou diarrhée.

Cette vignette clinique illustre un cas exemplatif et permet de discuter la physiopathologie qui conduit à des complications graves si ces médicaments ne sont pas stoppés dans les meilleurs délais (1). Les profils de risque les plus importants seront également mis en exergue, en particulier une insuffisance rénale chronique (IRC) légère à modérée préalable, un

âge avancé ou une polymédication, *a fortiori* si elle comporte plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques.

VIGNETTE CLINIQUE

Madame AC, 63 ans, présente un diabète de type 2 traitée par metformine (2 x 850 mg/j) et une hypertension artérielle traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (périndopril 10 mg/j). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est normal, mais il existe une protéinurie modérée d'origine tubulaire témoignant d'une légère atteinte rénale. Elle est suivie, par ailleurs, en cardiologie pour une péricardite chronique traitée par anti-inflammatoires, ibuprofène (2 x 400 mg/j) et colchicine (1 mg/j). Depuis quelques jours, elle présente des troubles digestifs sous forme de vomissements répétés. Elle finit par être hospitalisée en urgence. La biologie à l'admission révèle des stigmates de déshydratation, une insuffisance rénale aiguë, et une acidose métabolique modérée avec hyperlactatémie (Tableau I). Les traitements par metformine, périndopril et ibuprofène sont immédiatement interrompus et la patiente est réhydratée avec une perfusion intraveineuse. La fonction rénale récupère progressivement. L'exploration digestive révélera des microlithiases biliaires, sans doute à l'origine des troubles digestifs récents et la patiente bénéficiera d'une cholécystectomie à distance de l'événement aigu. Deux mois plus tard, la situation s'est stabilisée avec un DFG revenu à un niveau

(1) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Néphrologie, Hypertension et Transplantation, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur ordinaire Honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. BIOLOGIE SANGUINE AVANT, PENDANT ET APRÈS L'ADMISSION DANS LE SERVICE D'URGENCE

Paramètres sanguins	Normes	3 mois avant l'admission en urgence	Au moment de l'admission en urgence	2 mois après l'admission en urgence
Glycémie (mg/dl)	60-100	119	53	246
HbA _{1c} (%)	4-6	7,1	7,3	7,5
Hémoglobine (g/dl)	11,7-15,0	11,9	12,6	12,3
Protéines (g/l)	62-78	66	77	70
Urée (mg/l)	13-39	43	95	50
Créatinine (mg/l)	0,55-1,02	0,89	1,78	1,09
DFG (ml/min/1,73 m ²)	> 60	> 60 (*)	29	51
Na (mEq/l)	136-145	139	142	140
K (mEq/l)	3,50-5,10	4,16	3,07	4,05
Lactate (mg/l)	60-220	140	310	130
Bicarbonate (mmol/l)	23-33	24	12	23
Trou anionique calculé (mEq/l)	8-18	8	23	18
DFG : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (*) Valeur calculée à 68 ml/min/1,73 m ² par la formule CKD-EPI A noter que le pH sanguin n'a pas été mesuré dans le service d'urgences				

meilleur, mais non encore comparable à celui qui était le sien avant l'épisode aigu (Tableau I). Il conviendra donc d'assurer un suivi de la fonction rénale et de maintenir l'arrêt des AINS.

QUESTIONS POSÉES

1. Expliquez pourquoi il est important d'interrompre le traitement par metformine devant une telle situation clinique.

2. Expliquez pourquoi il est important d'interrompre le traitement par inhibiteur du SRAA devant une telle situation clinique.

3. Expliquez pourquoi il est important d'interrompre le traitement par AINS devant une telle situation clinique.

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1. EXPLIQUEZ POURQUOI IL EST IMPORTANT D'INTERROMPRE LE TRAITEMENT PAR METFORMINE DEVANT UNE TELLE SITUATION CLINIQUE

La metformine est devenue le premier choix incontesté parmi les différents médicaments antidiabétiques disponibles et n'a pas été détrônée par l'arrivée des nouvelles classes de médicaments anti-hyperglycémiant dans le traitement du diabète de type 2 (2). Les méca-

nismes conduisant à l'effet anti-hyperglycémiant sont multiples, parmi lesquels une action hépatique prédominante par inhibition de la gluconéogenèse (3), même si un effet intestinal propre est de plus en plus incriminé (4).

La metformine est éliminée par le rein (5). Si les recommandations les plus récentes ont étendu sa prescription chez les patients avec une insuffisance rénale de grade 3, à condition de réduire la posologie de moitié si le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé est en-dessous de 45 ml/min/1,73 m², elle reste contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale de stade 4 (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) (6). Elle peut être utilisée chez des sujets âgés ainsi que chez les patients avec insuffisance coronaire ou cardiaque, pourvu que la fonction rénale soit régulièrement surveillée et reste compatible (7).

En cas de troubles digestifs avec, secondairement, une déshydratation et une insuffisance rénale aiguë (IRA), la metformine va rapidement s'accumuler et atteindre des taux plasmatiques excessifs, susceptibles de bloquer la gluconéogenèse hépatique. Le lactate, un substrat privilégié de cette voie biochimique, ne pourra plus être métabolisé et va donc s'accumuler, entraînant une acidose lactique (8). Cette dernière peut provoquer un état de choc, avec, comme conséquences, une hypoperfusion musculaire (avec une anoxie stimulant la glycolyse anaérobie et la production d'acide lactique), hépatique (ce qui limite d'autant plus la dégradation de l'acide lactique) et rénale (limitant l'élimination à la fois de la metformine et du lactate) (Figure 1). Il en résulte donc un cercle vicieux rapidement évolutif, potentiellement mortel. Il est très rare que la metformine, prescrite et prise correctement, puisse induire une telle situation critique (9). Cependant, certaines circonstances, le plus souvent combinées, peuvent contribuer au développement d'un schéma catastrophe, comme discuté précédemment (10).

La situation est d'autant plus complexe que la metformine peut, elle-même, entraîner des troubles gastro-intestinaux, que ce soit des nausées avec parfois vomissements ou, plus fréquemment, de la diarrhée (11). Il est estimé qu'environ 15 % de la population présentent une intolérance digestive sévère à la metformine qui doit, dès lors, être interrompue immédiatement. Une titration initiale prudente

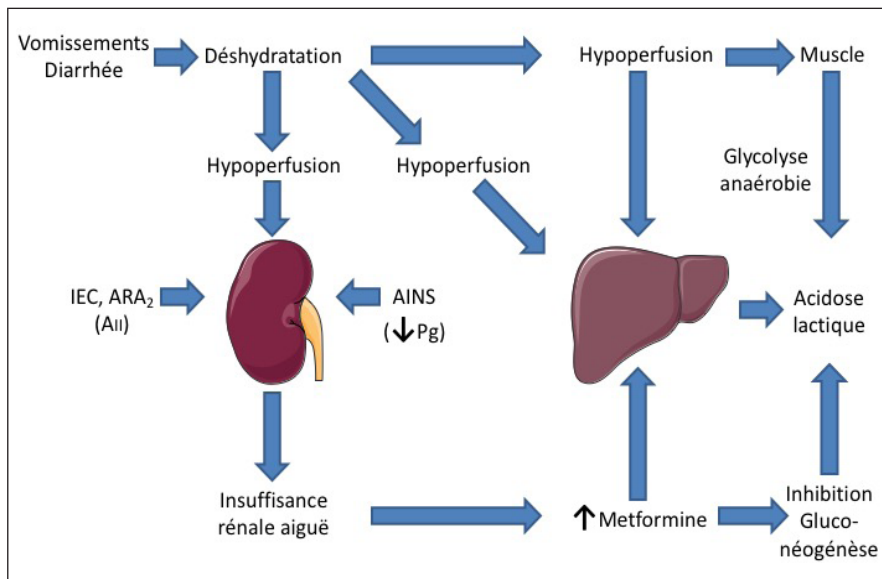


Figure 1. Schéma physiopathologique illustrant la problématique complexe rencontrée dans cette vignette clinique.
IEC : inhibiteur de l'angiotensine convertase.
ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Pg : prostaglandines. AII : angiotensine 2.

permet, le plus souvent, de limiter la survenue de troubles digestifs qui ont alors tendance à s'amender (11).

2. EXPLIQUEZ POURQUOI IL EST IMPORTANT D'INTERROMPRE LE TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DU SRAA DEVANT UNE TELLE SITUATION CLINIQUE

L'insuffisance rénale fonctionnelle est la plus fréquente des IRA. Certains médicaments potentialisent ce risque. L'IRA fonctionnelle résulte d'un trouble hémodynamique, sans lésion organique au moins au début, caractérisé par une diminution du flux sanguin rénal et de la pression glomérulaire avec, en conséquence, une baisse de la filtration glomérulaire. Cette baisse est objectivée, le plus souvent, par une élévation du taux de la créatinine plasmatique.

Les causes de ce problème peuvent être multiples, parmi lesquelles une déshydratation est souvent incriminée (comme dans la vignette). Dans cette situation, l'organisme va tenter de déployer des moyens d'adaptation rénale intrinsèques (autorégulation rénale) et extrinsèques (nerveux et hormonaux). Ces mécanismes permettent, si le problème n'est pas trop important ni prolongé, le maintien d'un débit de filtration glomérulaire stable.

L'autorégulation rénale porte sur une adaptation du tonus des artérioles afférente et efférente au glomérule. En situation de déshydratation, il y aura une activation réflexe des mécanismes intrinsèques au niveau de l'artère afférente au glomérule avec vasodilatation. Ceci s'explique à la fois par un mécanisme myogène au niveau de la paroi vasculaire qui

se relâche, car moins sollicitée par la baisse de pression systémique, et par l'activation du réflexe tubulo-glomérulaire. Ce dernier, vu la moindre filtration de NaCl au niveau glomérulaire, est activé suite à la perception par la *macula densa* de cette baisse en NaCl, avec la libération de prostaglandines vasodilatatrices et l'inhibition de la sécrétion d'adénosine.

En ce qui concerne l'adaptation extrinsèque au rein, elle implique les systèmes vasoconstricteurs, qui participent à la régulation de la pression artérielle systémique en situation de déshydratation (activations sympathique, rénine-angiotensine et anti-diurétique). En effet, ceux-ci ont également des effets sur la circulation rénale. De fait, il existe une libération de rénine par les granules de l'appareil juxta-glomérulaire de la paroi de l'artériole afférente du glomérule après activation du système sympathique et de la *macula densa*. La rénine va conduire à la formation d'angiotensine II, agent vasoconstricteur surtout au niveau de l'artériole efférente du glomérule. Cet effet vasoconstricteur est modulé par la production locale de médiateurs vasodilatateurs, dérivés de l'acide arachidonique sous l'effet de la cyclo-oxygénase rénale (Figure 2).

Cette interaction entre vasoconstricteurs et vasodilatateurs, dont les prostaglandines (PG), est d'une importance considérable pour la préservation de l'hémodynamique rénale (Figure 2) (12). Au niveau rénal, l'angiotensine II, libérée lors de tels phénomènes de déshydratation, crée surtout une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente avec maintien de la pression glomérulaire, force principale de

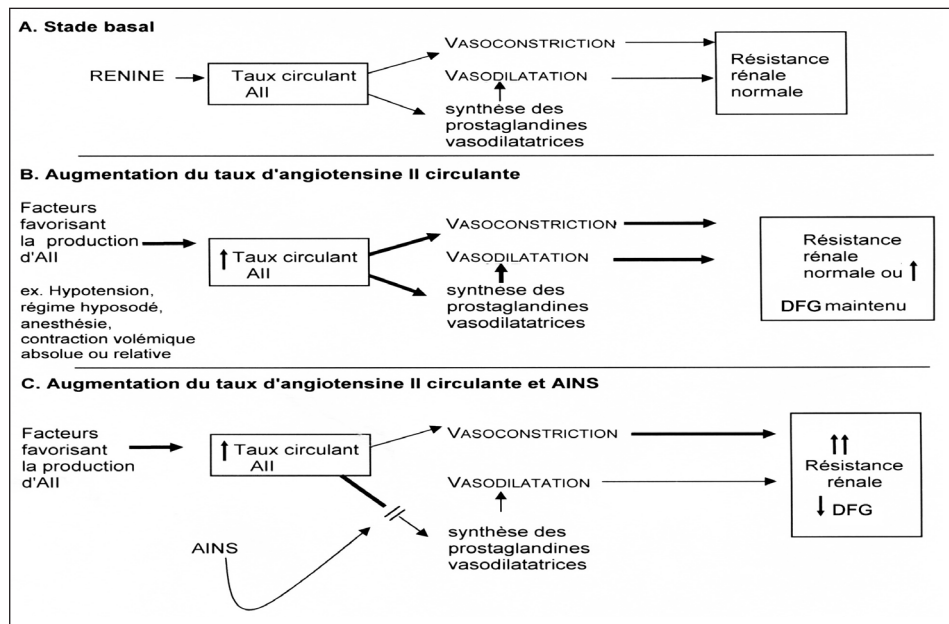


Figure 2. Illustration du mécanisme conduisant à l'insuffisance rénale aiguë dans des circonstances (déshydratation) stimulant le système rénine-angiotensine entraînant une vasoconstriction non compensée par une vasodilatation en présence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (référence 12).
AII : angiotensine 2.
DFG : débit de filtration glomérulaire.

la filtration glomérulaire. Une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente tend à s'opérer aussi, mais est contrebalancée par la production rénale de PG. On conçoit que les thérapeutiques impliquant une inhibition du SRAA et privant donc le rein de ce mécanisme modulateur puissent compromettre le maintien de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire (Figure 1). Si la déshydratation est conséquente et prolongée, une IRA apparaîtra, d'abord fonctionnelle et réversible. Celle-ci peut se diagnostiquer par la comparaison entre les variations de la concentration plasmatique d'urée et de celle de la créatinine. En effet, le taux d'urée s'élèvera proportionnellement plus, à condition que l'apport alimentaire en protéines soit maintenu. En outre, le sodium filtré au niveau glomérulaire sera davantage réabsorbé au niveau tubulaire, si bien que son excrétion sera fortement diminuée (natriurèse < 20 mmol/l, excrétion fractionnelle de sodium < 1 %). Si la situation critique se prolonge, la récupération sera plus lente avec des anomalies urinaires différentes (excrétion fractionnelle de sodium > 2 %)

Les facteurs de risque d'IRA peuvent, en fait, être divisés en trois catégories. Il y a le terrain (âge, comorbidités dont l'IRC et la décompensation cardiaque), les circonstances (comme la déshydratation aiguë, la chirurgie, l'infection) et les situations de prédisposition (dont la prise de médicaments). On comprend donc tout le danger d'un blocage du SRAA en situation hémodynamique rénale instable. Une hospitali-

sation aiguë chez un patient sous bloqueurs du SRAA doit inciter le médecin à réfléchir quant à l'arrêt (transitoire) de ce type de traitement en cas d'IRC connue, d'hypotension aiguë, ou de chirurgie programmée (13).

3. EXPLIQUEZ POURQUOI IL EST IMPORTANT D'INTERROMPRE LE TRAITEMENT PAR AINS DEVANT UNE TELLE SITUATION CLINIQUE

Les AINS, y compris l'aspirine, inhibent les isoformes 1 (COX-1) et 2 (COX-2) de la cyclooxygénase. Les deux isoformes de la COX permettent la synthèse de PG aux propriétés différentes (14) :

- la COX-1 est constitutive et permet de synthétiser préférentiellement les PG participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant);
- la COX-2 est inductible et permet de synthétiser préférentiellement les PG impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet antiagrégant); il existe aussi un peu de COX-2 constitutive, notamment dans les reins.

La COX-1 et la COX 2 sont responsables de la synthèse de PG qui contribue à la régulation de l'hémodynamique intra-rénale (surtout COX-1) et aux transports tubulaires de sodium, potassium et d'eau (surtout COX-2), dans le but de maintenir le débit de perfusion glomérulaire (15).

La prostacycline (PGI₂) est la PG la plus importante produite dans les vaisseaux et le glomérule (cellules endothéliales et épithéliales). Son rôle est majeur dans la régulation du tonus vasculaire rénal, du DFG et de la sécrétion de rénine (avec un rôle dans la régulation de l'excrétion de potassium via la production d'aldostérone). La PGE₂, quant à elle, est la PG produite de façon abondante au niveau du mésangium glomérulaire, dans la médullaire rénale et les tubules. Elle bloque, notamment, la réabsorption de sodium au niveau de la partie ascendante épaisse de l'anse de Henlé et empêche donc la constitution du gradient osmotique cortico-médullaire, favorisant ainsi la diurèse. Elle peut aussi augmenter le DFG, en relâchant le mésangium, avec majoration du flux d'urines jusqu'au tube collecteur. Finalement, les PG jouent un rôle important dans l'excrétion d'eau libre, en modulant la sensibilité tubulaire à l'hormone antidiurétique.

Chez une personne en équilibre hydrosodé correct, les PG ne jouent guère de rôle au niveau de la physiologie rénale, et leur inhibition par les AINS n'aura guère de conséquence à cet égard. Prenons maintenant l'exemple d'un sujet ayant un volume sanguin efficace réduit. Si la réduction est modérée, le patient arrivera à rétablir la pression de perfusion des glomérules par la production de vasoconstricteurs systémiques (notamment suite à l'activation du système rénine-angiotensine) et l'intervention des mécanismes de l'autorégulation rénale détaillés plus haut. Cependant, dans ce type de conditions hypovolémiques, une prescription d'AINS, en bloquant la synthèse de PG vasodilatatrices, risque d'interférer avec ce mécanisme d'adaptation et de provoquer une IRA (Figure 2). On notera alors une rapide élévation du taux de la créatinine sérique (en un à trois jours), avec un test urinaire sur bandelette négatif (pas de protéinurie ni d'hématurie) et un sédiment urinaire qui reste «normal».

Donc, une personne en bonne santé et bien hydratée ne risque pas l'IRA en consommant des AINS. Certains patients, par contre, sont plus à risque, notamment ceux chez qui le SRAA est activé soit chroniquement (décompensé cardiaque, patient avec IRC), soit en aigu (comme dans la vignette lors de pertes d'eau digestives). Dans ces conditions, la production accrue d'angiotensine II aura tendance à favoriser une vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule qui sera contrecarrée par une production accrue de PGI₂ et PGE₂, ce qui

assurera le maintien de la filtration glomérulaire et une certaine élimination de sodium et d'eau. Cette production de PG sera impossible en présence d'une prise de tout type d'AINS (COX-2 sélectif ou non sélectif), avec un risque de baisse rapide de la fonction rénale (Figure 2).

Il faut insister ici sur le danger particulier des AINS prescrits chez des patients déjà sous inhibiteurs du SRAA et/ou diurétiques (surtout les anti-aldostérones et diurétiques de l'anse), particulièrement chez les sujets âgés (> 75 ans) et/ou avec IRC (stades 3 et plus avancés). On estime que les AINS sont responsables de 7 % de toutes les IRA. Il est généralement assez facile pour le médecin d'identifier le patient pour qui l'usage d'AINS représente un risque rénal. Les personnes âgées, principaux consommateurs chroniques d'AINS, sont particulièrement menacées. En effet, leur fonction rénale est souvent déjà plus faible qu'elle ne le paraît, puisque la créatinine sérique s'élève relativement peu en raison d'une faible masse musculaire. Par ailleurs, les sujets âgés se déshydratent aussi plus facilement car la sensation de soif se perd avec l'âge avançant. Aussi, un patient âgé bien hydraté lorsqu'il a reçu son ordonnance pourrait, plus tard, se retrouver en situation de déshydratation (à la suite de vomissements ou d'une diarrhée, par exemple) et souffrir d'une perte de fonction rénale aiguë sous AINS. On devrait donc toujours aviser les patients de cesser leur AINS lorsqu'ils souffrent de perte volémique digestive ou cutanée ou de réelle déshydratation. Les AINS sont donc particulièrement dangereux si le patient est soumis à une situation à risque d'hypovolémie réelle ou relative (décompensation cardiaque) (12) et ce, surtout s'il existe en parallèle un traitement par diurétique, inhibiteur du SRAA ou, pire encore, par les deux pris ensemble (16).

CONCLUSION

Cette vignette clinique illustre les dangers de poursuivre un traitement par metformine, inhibiteurs du SRAA et/ou AINS chez un patient confronté à des troubles digestifs susceptibles d'entraîner une déshydratation aiguë. La situation est d'autant plus critique si le patient est traité simultanément par ces trois types de médicaments, ce qui n'est pas exceptionnel au vu de la grande fréquence d'utilisation de ces médicaments pour des pathologies communes (Figure 1). Les patients âgés sont davantage à risque par le fait qu'ils sont plus exposés à ces

différents médicaments et qu'ils sont également plus fragiles, en termes de fonction rénale et de régulation homéostatique. Une fonction rénale modérément altérée est un facteur de risque qui nécessite une vigilance d'autant plus grande. Il est donc prudent de vérifier la fonction rénale à l'initiation de ces différents médicaments (au départ et quelques jours plus tard). En cas de diminution du DFG, un contrôle régulier de la fonction rénale est recommandé, avec une intensification de la surveillance biologique devant toute situation critique. Au moindre doute, le médicament à risque sera interrompu. Après une phase d'IRA sur déshydratation, il faudra attendre un contrôle biologique normalisé (ou témoignant d'une récupération du niveau de fonction rénale initial) suite à la réhydratation avant de réintroduire, si nécessaire et prudemment d'abord, ces médicaments. Enfin, la liste des trois exemples de médicaments repris dans cette vignette n'est évidemment pas exhaustive et, d'une façon générale, il convient d'être prudent pour tout médicament à élimination rénale, en particulier s'il a un index thérapeutique étroit défini, classiquement, par un rapport «concentrations toxiques/concentrations thérapeutiques» relativement faible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Comme je traite ... Recommandations pour interrompre un traitement médicamenteux. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 644-649.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
3. Foretz M, Viollet B.— Les nouvelles promesses de la metformine - vers une meilleure compréhension de ses mécanismes d'action. *Med Sci (Paris)*, 2014, **30**, 82-92.
4. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER.— Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, 2016, **59**, 426-435.
5. Scheen AJ.— Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 1996, **30**, 359-371.
6. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 190-195.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 179-190.
8. Scheen AJ.— Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg*, 2011, **66**, 329-331.
9. Lalau JD.— Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf*, 2010, **33**, 727-740.
10. Legrand D, Scheen AJ.— Cumul de facteurs de risque et interactions médicamenteuses aboutissant à une acidose lactique sévère. *Thérapie*, 2008, **63**, 69-70.
11. Bonnet F, Scheen A.— Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 473-481.
12. Krzesinski JM, Piront P.— Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 582-586.
13. Alabdan N, Gosmanova EO, Tran NQ, et al.— Acute kidney injury in patients continued on renin-angiotensin system blockers during hospitalization. *Am J Med Sci*, 2017, **353**, 172-177.
14. Horl WH.— Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, **3**, 2291-2321.
15. Kim GH.— Renal effects of prostaglandins and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Electrolyte Blood Press*, 2008, **6**, 35-41.
16. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, et al.— Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2015, **88**, 396-403.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be