

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 22 avril 2022

Par Desbordes Corentin /FR

Né(e) le 28 juillet 1995 à Limoges

Maladie rénale chronique : revue de la littérature des mesures de néphroprotection et rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de cette pathologie

Thèse dirigée par Christelle POUGET et co-dirigée par Karim Dardim

Examineurs :

M. Bertrand Courtioux, Professeur des Universités

Président

M. Karim Dardim, Docteur en Pharmacie

Juge

M. Maxence Ficheux, Docteur en Médecine

Juge

M. Alexandre Hottiaux, Docteur en Pharmacie

Juge

Mme Christelle Pouget, Maître de Conférences des Universités

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 22 avril 2022

Par Desbordes Corentin /FR

Né(e) le 28 juillet 1995 à Limoges

Maladie rénale chronique : revue de la littérature des mesures de néphroprotection et rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de cette pathologie

Thèse dirigée par Christelle POUGET et co-dirigée par Karim Dardim

Examineurs :

M. Bertrand Courtioux, Professeur des Universités

M. Karim Dardim, Docteur en Pharmacie

M. Maxence Ficheux, Docteur en Médecine

M. Alexandre Hottiaux, Docteur en Pharmacie

Mme Christelle Pouget, Maître de Conférences des Universités

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Liste des enseignants

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **COURTIOUX Bertrand**

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur **LÉGER David**, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur **BATTU Serge**

Monsieur le Professeur **PICARD Nicolas**

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques
Mme VIANA Marylène	Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*)	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme. CHAUZEIX Jasmine	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. JOST Jérémy	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*)	Chimie analytique et bromatologie
Mme BEAUBRUN-GIRY Karine	Pharmacie galénique
Mme BÉGAUD Gaëlle	Chimie analytique et bromatologie
M. BILLET Fabrice	Physiologie
M. CALLISTE Claude	Biophysique et mathématiques
M. CHEMIN Guillaume	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CLÉDAT Dominique	Chimie analytique et bromatologie
M. COMBY Francis	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
Mme COOK-MOREAU Jeanne	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DELEBASSÉE Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme DEMIOT Claire-Elise (*)	Pharmacologie
M. FABRE Gabin	Biophysique et mathématiques
M. FROISSARD Didier	Botanique et cryptogamie
Mme JAMBUT Anne-Catherine (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LABROUSSE Pascal (*)	Botanique et cryptogamie
Mme LAVERDET Betty	Pharmacie galénique
M. LAWSON Roland	Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Le chemin a été long et sinueux mais ça en valait vraiment le coup, la vue y est magnifique. L'avenir sera radieux. Merci à toutes les personnes qui m'ont permis d'élever ma conscience et qui ont contribué à la réussite de mon parcours.

A mes parents,

Je vous aime tellement. Vous n'avez jamais cessé de m'encourager et vous avez toujours su trouver les bons mots au bon moment. Je vous suis infiniment reconnaissant pour l'éducation que vous m'avez donnée et pour les enseignements que vous m'apportez encore. Papa, Maman, vous êtes tout ce dont un fils peut rêver. Vous avez mon éternelle gratitude.

A madame le Maître de conférences Christelle POUGET,

Je tenais à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être la directrice de cette thèse et d'avoir permis sa réalisation en si peu de temps. Soyez assurée de toute ma sympathie et de mon profond respect.

A monsieur le Professeur des Universités, Bertrand COURTIoux

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury, je tiens à vous remercier de la bienveillance dont vous m'avez fait part durant mes études. Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A monsieur le Docteur Karim DARDIM,

La personne que tu es représente beaucoup à mes yeux. Je te remercie sincèrement d'avoir participé à la rédaction de cette thèse et d'avoir contribué à mon évolution personnelle. Je souhaite à tous de croiser ton chemin et te souhaite le meilleur.

A monsieur le Docteur Maxence FICHEUX,

Symboliquement, ta présence dans mon jury signifie beaucoup de choses pour moi et la famille. Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre du jury. Tu es un homme, un papa et un docteur formidable.

A monsieur le Docteur Alexandre HOTTIAUX,

Je te suis infiniment reconnaissant de faire partie de mon jury. J'espère que nous allons partager de beaux moments dans un avenir proche. Je te souhaite de mener la vie que tu désires. Toutes mes félicitations à toi et Laura pour cet heureux évènement qui va vite arriver.

A ma grande sœur Gaëlle et mon grand frère Ju,

Galou et Ju, vous êtes pour moi d'une générosité sans égale. Je vous remercie pour tout ce que vous faites et la belle famille que vous êtes. Je suis fier d'être votre petit frère. Prenez soins de vous.

A mon grand frère Yo,

Je te remercie mon frère de ne pas avoir cessé de me pousser à continuer. Tu incarnes pour moi le sens du partage et des convictions. Quelle chance de t'avoir comme frère. Mille mercis pour ce qui va arriver demain. Quelle belle histoire nous allons écrire.

A ma grande sœur Léna et mon grand frère JB,

Lélé, nous nous sommes soutenus durant toutes nos années en ayant toujours été bienveillant l'un envers l'autre. Ton parcours et ton évolution sont une véritable source d'inspiration. Je vous souhaite à toi et JB de concrétiser vos projets. Merci JB pour tous ces bons moments passés, parfois même jusqu'à très tard dans la nuit. Soyez heureux.

A mes 3 loulous, Anna, Maël et Loïs,

Je vous souhaite de mener la plus belle vie qui soit. Soyez heureux, créatifs, curieux et trouvez toujours de l'intérêt dans tout ce que vous apprenez. Même si je vous assure qu'aujourd'hui, je n'utilise jamais le théorème de Pythagore... Votre tonton coco sera toujours là pour vous.

A mes grands-parents,

De près et de loin, je vous transmets tout mon amour et vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour vos petits-enfants.

A toi Ansou

Merci pour hier. Merci pour aujourd'hui. Et merci pour tous ces beaux moments qu'ils nous restent à partager, à commencer par la venue de « chicot junior ». Nous l'aurons notre voyage à Cuba. Merci Clem, de m'avoir aidé à la réalisation de cette thèse. Mon amitié est sans borne. QLF.

A toi Youss,

Je te souhaite le meilleur mon ami. Ta persévérance fait de toi l'homme que tu es et contribuera à ta réussite. Petit à petit, je suis convaincu que tu gagneras en sérénité. Merci pour ta lucidité dans le foot, tu as bien fait d'avoir raccrocher les crampons...

A toi Banb et à toi Tint

Je vous remercie pour tous nos midis passés chez vous et les nombreuses nuits que nous avons partagées. Les « chaussures de soirées » s'en souviennent encore. Je vous souhaite tout le bonheur que vous désirez.

A toi Mathieu,

Tu vas à présent toi aussi pouvoir voler de tes propres ailes. Je te remercie pour toutes ces discussions et partages de lectures que nous avons eu et que nous continuerons d'avoir. Que ton cheval blanc surpasse ton cheval noir. Tu es un ami sur qui on peut compter. Merci Mat.

A toi Lucas,

Depuis notre enfance, nous avons noué une amitié unique et passionnante. Je te remercie sincèrement pour l'ami et l'homme que tu es. On sera toujours présent l'un pour l'autre. Sois fier de qui tu es

A la famille Ficheux,

Quelle histoire avec vous depuis Orly... Merci pour tous ces précieux moments passés ensemble, j'espère qu'ils seront encore nombreux. Quelle belle famille vous êtes.

A Monsieur et Madame Biarneix,

Sans vos cours supplémentaires, sans votre bienveillance et votre grande patience rien n'aurait été possible. Soyez assurés de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A toute l'équipe de la Pharmacie L'Hortholary,

Merci pour votre accueil, votre patience et pour toutes les choses que vous m'avez apprises durant mon stage de 6^e année.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	16
I. La maladie rénale chronique	18
I.1. Présentation générale de la maladie	18
I.1.1. Définition	18
I.1.2. Classification des stades de la Maladie Rénale Chronique	18
I.1.3. Epidémiologie	19
I.1.3.1. Incidence et prévalence de l'IRC avant le stade terminal	19
I.1.3.2. Incidence et prévalence de l'IRC au stade terminal	19
I.1.3.3. Prévalence de l'IRC	20
I.1.4. Evaluation de la fonction rénale chronique	20
I.1.4.1. Méthodes de calcul	22
I.1.4.1.1. Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration)	22
I.1.4.1.2. Formule Cockcroft et Gault (CG)	22
I.1.4.1.3. Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) simplifiée	24
I.1.5. Dépistage de la maladie rénale chronique	25
I.1.6. Diagnostic	25
I.1.7. Progression de la maladie rénale chronique	26
I.1.8. Conséquences de la maladie rénale chronique	27
I.1.8.1. Les désordres du métabolisme phosphocalcique	28
I.1.8.1.1. Les complications des troubles du métabolisme minéral et osseux	29
I.1.8.2. Les complications cardiovasculaires	29
I.1.8.2.1. L'hypertension artérielle	29
I.1.8.2.2. Athérosclérose	30
I.1.8.2.3. Hypertrophie du ventricule gauche	30
I.1.8.2.4. Anémie	31
I.1.8.2.5. Les troubles de l'équilibre acido-basique et hydroélectrolytique	31
I.1.8.3. Les conséquences métaboliques	32
I.1.8.3.1. Hyperuricémie	32
I.1.8.3.2. Dyslipidémie	32
I.1.8.3.3. Dénutrition	33
I.1.8.3.4. Hyperkaliémie	33
I.1.9. Etiologies de l'insuffisance rénale chronique	34
I.2. Physiopathologie	35
I.2.1. Néphropathies diabétiques	35
I.2.2. Polykystose rénale autosomique dominante	37
I.2.3. L'hypertension artérielle	38
II. Le traitement médicamenteux	39
II.1. Adaptation posologique	39
II.1.1. Modification de la pharmacocinétique	39
II.1.2. Méthodes d'adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale	40
II.2. Prescriptions médicamenteuses	43
II.2.1. Optimisation des prescriptions médicamenteuses dans la maladie rénale chronique	43
II.2.2. Face à l'inobservance, il existe des solutions	43

II.2.3. Conciliation médicamenteuse : à la recherche d'évènements indésirables	44
II.3. La toxicité rénale médicamenteuse : un danger permanent	45
II.3.1. Les risques de l'automédication.....	45
II.3.2. Prévenir l'utilisation de certains médicaments néphrotoxiques	47
II.3.2.1. Deux types d'atteinte rénale d'origine médicamenteuse.....	47
II.3.2.2. Les anti-inflammatoire non stéroïdiens.....	47
II.3.2.3. Les Inhibiteurs de pompes à protons.....	48
II.3.2.4. Les anticoagulants oraux	49
II.3.2.5. Les produits de contraste	50
II.3.2.6. Un mot sur l'utilisation de la metformine	51
II.4. L'insuffisance rénale chronique : un enjeu de la santé publique.....	53
II.4.1. Techniques de suppléance de la fonction rénale	53
II.4.2. Un coût de traitement élevé.....	56
II.4.3. Vers de nouveaux objectifs de prises en charge.....	58
III. Au cœur de la néphroprotection	59
III.1. Les 7 points clés des nouvelles recommandations de la HAS.....	60
III.2. La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la MRC.....	61
III.2.1. Education thérapeutique.....	61
III.2.2. Déroulement de l'éducation thérapeutique	62
III.2.3. Quelle est la place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de MRC ?	63
III.3. Les traitements néphroprotecteurs.....	65
III.3.1. Instauration d'un bloqueur du système rénine angiotensine-aldostérone.....	65
III.3.2. Choix d'un traitement antidiabétique chez l'insuffisant rénal	66
III.3.3. Les glifozines.....	68
III.4. Les mesures hygiéno-diététiques : un élément clé de la protection rénale	70
III.4.1. Huit conseils hygiéno-diététiques adaptés à l'IRC	70
III.4.1.1. Adopter une alimentation alcaline	70
III.4.1.2. Limiter la consommation des protéines animales	71
III.4.1.3. Privilégier les protéines végétales	73
III.4.1.4. Limiter la consommation de sel	74
III.4.1.5. Eviter l'excès de phosphore	75
III.4.1.6. Limiter l'excès de potassium	78
III.4.1.7. Le régime DASH	79
III.4.1.8. Une activité physique régulière	80
III.4.2. Les autres mesures de prévention.....	80
III.4.2.1. Le tabac	80
III.4.2.2. La vaccination	81
III.4.3. La journée mondiale du rein	82
Conclusion	83
Références bibliographiques	84
Serment De Galien.....	91

Table des illustrations

Figure 1: Rapport REIN 2018	19
Figure 2: Relation entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de la créatinine plasmatique tenant compte de l'âge des patients (19)	21
Figure 3: Représentation de la différence moyenne entre le DFG estimé et mesuré chez les sujets âgés. Les différences moyennes sont indiquées selon la formule utilisée en tenant compte de l'âge et du sexe pour estimer le DFG (2).....	23
Figure 4: Représentation de la différence moyenne entre le DFG estimé et mesuré chez les sujets obèses. Les différences moyennes sont indiquées selon la formule utilisée en tenant compte de l'indice de masse corporelle pour estimer le DFG (2).....	23
Figure 5: Représentation de la différence moyenne entre le DFG estimé et mesuré chez les sujets cachectiques. Les différences moyennes sont indiquées selon la formule utilisée en tenant compte de l'indice de masse corporelle pour estimer le DFG (2)	24
Figure 6: Physiopathologie de deux principales formes d'ostéodystrophie rénale : l'hyperparathyroïdie et l'ostéopathie adynamique avec les facteurs pouvant faire passer de l'une à l'autre forme : PTH : hormone parathyroïdienne ; FGF : fibroblast growth factor ; IGF : insulin-like growth factor ; PTX : parathyroïdectomie (3).....	28
Figure 7: Dessin représentant le mésangium rénal.....	36
Figure 8: Pourcentage de patients avec une variation de créatininémie	50
Figure 9: Schéma explicatif de l'hémodialyse	53
Figure 10: Schéma explicatif de la dialyse péritonéale	54
Figure 11: nombre de patients traités pour IRCT (2013-2017) selon les rapports annuels REIN (source : la Cour des Comptes à partir des rapports REIN)	56
Figure 12: : Place du pharmacien	63
Figure 13: Associations médicamenteuses lors du traitement de l'HTA (36)	66
Figure 14 : Remplacement d'une portion de viande ayant entraîné une réduction significative en pourcentage du risque relatif (RR).....	71
Figure 15: Nomenclature d'additifs alimentaires contenant du phosphore (80).....	76
Figure 16: Classification des fruits et légumes selon le taux de potassium	79

Table des tableaux

Tableau 1: Classification des stades de MRC en fonction du DFG	18
Tableau 2 : Calcule de la créatinine plasmatique selon les différentes méthodes.....	20
Tableau 3: Déclin annuel du DFG.....	26
Tableau 4: Classification de la MRC et estimation du risque relatif de progression vers une IRCT en fonction du DFG (estimé en mL/min/1,73m ²) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine)	27
Tableau 5: Incidence par néphropathie initiale (par million d'habitants) 2018 (11).....	34
Tableau 6: Distribution des patients incidents selon la maladie rénale initiale selon le rapport REIN 2018 (11)	34
Tableau 7: Caractéristiques des gènes PDK ₁ et PDK ₂ (18)	38
Tableau 8: Méthodes d'adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale.	41
Tableau 9: Risques relatifs de mortalité à 6 ans suite à l'exposition au risque d'usage inapproprié de médicaments (14)	42
Tableau 10 : Recommandations proposées pour l'utilisation de la Metformine en fonction du DFG	52
Tableau 11: Adaptation posologique des antidiabétiques en fonction du DFG	52
Tableau 12: Informations comparatives de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse (42) ..	55
Tableau 13: Dépenses IRCT en 2013 et 2017.....	57
Tableau 14 : Les 7 points clés des nouvelles recommandations de la HAS 2021.....	60
Tableau 15: Etapes de l'éducation thérapeutique (43).....	62
Tableau 16: Stratégie de traitement médicamenteux du contrôle de la pression artérielle et de la réduction de l'albuminurie chez le patient ayant une MRC (34).....	65
Tableau 17 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient.....	66
Tableau 18: Recommandations des ADO en fonction de la clairance de la créatinine.....	67
Tableau 19: recommandations pour l'utilisation de l'Empaglifozine chez les DT2 avec IRC .	69
Tableau 20: (méta-analyses) Régime restreint en protéines dans la prévention de la progression de l'IRC chez les non-diabétiques	72
Tableau 21: Où trouver des protéines ? (73)	73
Tableau 22: : PA cibles selon les recommandations KDIGO 2012 (68)	74
Tableau 23: Teneur alimentaire en Phosphore, en protéines et en potassium d'aliments sélectionnés classé selon le rapport P/protéines	76
Tableau 24: Evolution de la clairance de la créatinine chez les ex-fumeurs, fumeurs et non-fumeurs d'après l'étude de H.Schiffel (86).....	80

Liste des Abréviations

A

AINS: Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
AOD: Anticoagulant Oral Direct
ARAI: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ARN: Anticoagulation Related Nephropathy⁸
AVK: Anti-vitamine K

C

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration

D

DASH: Dietary Approaches to Stopping Hypertension
DFG: Débit de Filtration Glomérulaire
DI: Divergences Intentionnelles
DJA: Dose Journalière Acceptable
DMP: Dossier Médical Partagé
DNI: Divergences Non Intentionnelles³
DT2: Diabète Type 2

E

EPO: Erythropoïétine
ETP: Education Thérapeutique du Patient

F

FGF: Fibroblast Growth Factor

H

HAS: Haute Autorité de Santé
HPST: Hôpital Patient Santé Territoire
HTA: Hypertension artérielle
HVG: Hypertrophie du ventricule gauche

I

IEC: Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IMC: Indice de Masse Corporelle
Inhibiteur DPP4: Inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase 4
Inserm: Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPP: Inhibiteurs de Pompes à Protons
IR: Insuffisance Rénale
IRC: Insuffisance Rénale Chronique
IRCT: Insuffisance Rénale Chronique Terminale
iSRAA: inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone
IV: Intra-veineuse

M

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study

MRC: Maladie Rénale Chronique

N

NKF/KDOQI: National Kidney/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

NTI: Néphrites Tubulo-Interstitielle

P

PCI: Produits de Contrastes Iodés

PKRAD: Polykystose rénale autosomique dominante

PTH: Parathormone

S

SGLT2: Sodium-Glucose de type 2

SRAA: Système rénine angiotensine aldostérone

STSS: stratégie de transformation du système de santé

U

USRDS

United States Renal Data System

Introduction

La maladie rénale chronique concerne entre 7 et 10 % de la population française et fait partie des 10 maladies retenues dans la stratégie de transformation du système de santé (STSS) pour préparer « Ma santé 2022 ». Il s'agit d'une maladie fréquente et grave, aux conséquences irréversibles, à forts enjeux de santé publique.

Cette paire d'organes que sont les reins, fait partie de l'appareil urinaire : uretère, vessie, urètre, méat urinaire et reins. Cet organe complexe est doté d'une infinité de petites unités fonctionnelles, les néphrons, constitués chacun d'un filtre sophistiqué, le glomérule. Ils sont tous les deux constitués de plus d'1 million de néphrons situés dans le cortex et dans la médullaire du tissu rénal. Les reins assurent plusieurs activités fondamentales au fonctionnement normal de l'organisme comme celles d'assurer l'homéostasie, la sécrétion hormonale, la régulation de la pression artérielle ainsi que la filtration et l'élimination des déchets. Les reins sont notamment capables d'éliminer les déchets de l'organisme comme l'acide urique, l'urée et la créatinine. Mais leur fonction va au-delà. S'ils sont capables de filtrer tous les jours jusqu'à 180 litres d'eau, ils en réabsorbent 99% (1). Ils régulent scrupuleusement cette réabsorption d'eau, de sel, d'électrolytes et d'autres molécules, nécessaire au maintien de l'équilibre interne et de ce fait, à la survie de l'organisme. Seulement, il est observé que la capacité fonctionnelle des reins décroît avec l'âge, et ce dès 40 ans. L'évolution des dommages peut être anticipée et/ou accélérée dans certains cas, pouvant induire progressivement une insuffisance rénale chronique.

La maladie rénale chronique est une maladie silencieuse, d'évolution progressive, et sans possibilité de guérison. Cinq stades ont été définis dans la progression de la destruction des reins. Le dernier d'entre eux, est appelé stade terminal, il correspond à une diminution de plus de 85% de la fonction des reins. En l'absence de traitement cela conduit à la perte totale de leur fonction entraînant le décès. De nombreux facteurs de risques (pharmacologiques, pathologiques, environnementaux et génétiques) favorisent la survenue d'une insuffisance rénale mais les deux causes principales sont le diabète et l'hypertension artérielle. Diagnostiquer rapidement et contrôler ces pathologies est fondamental pour limiter les effets délétères et irréversibles au niveau des reins. En l'absence de traitement, la progression de la maladie peut conduire à un arrêt total de la fonction rénale. C'est le stade terminal de l'insuffisance rénale où seuls des traitements de suppléances (dialyse) et de transplantation peuvent être proposés. Seulement ces traitements sont à la fois lourds à supporter pour les patients et coûteux, ce qui constitue un enjeu de santé publique majeur.

Ainsi, attribuer davantage de moyens dans le domaine de la prévention apparaît comme un élément clé pour lutter contre la progression de l'insuffisance rénale chronique. C'est ici tout l'objet de cette thèse. A savoir dans quel cadre et par quels moyens dans sa pratique quotidienne, le pharmacien d'officine peut-il sensibiliser les patients à l'importance de protéger ses reins.

Pour ce faire, ce travail s'appuiera sur les nouvelles recommandations de la HAS (2021) ainsi que de nombreuses études et enquêtes réalisées au cours des dernières années, leurs objectifs étant de progresser dans la prise en charge de la maladie rénale chronique. La première partie de ce travail consistera à expliquer et comprendre ce qu'est la maladie rénale chronique. La seconde sera consacrée plus spécifiquement aux conséquences socio-économiques de l'IRCT et à ses nouveaux objectifs de prises en charge. Et pour terminer, l'ensemble des mesures de néphroprotection sera décrit dans la dernière partie de cette thèse.

I. La maladie rénale chronique

I.1. Présentation générale de la maladie

I.1.1. Définition

La maladie rénale chronique (MRC) est une maladie d'évolution progressive, longtemps silencieuse et sans possibilité de guérison. Elle est définie par une diminution plus ou moins importante des fonctions rénales, quelle qu'en soit la cause.

La MRC est à différencier de l'insuffisance rénale chronique (IRC). En dessous d'un certain seuil de capacité de filtration rénale, il s'agit d'une insuffisance rénale chronique. La physiologie évolutive est plus ou moins rapide mais pouvant conduire à une perte totale de la fonction rénale. C'est l'insuffisance rénale terminale, nécessitant un traitement de suppléance par dialyse et/ou greffe.(2)

I.1.2. Classification des stades de la Maladie Rénale Chronique

Le degré de sévérité et les critères de diagnostics se basent sur les classifications de l'insuffisance rénale chronique (IRC) établies en 2012 par la HAS et en 2002 par le NKF/KDOQI (National Kidney/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Le stade de la MRC est défini en fonction du DFG et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale :

Tableau 1: Classification des stades de MRC en fonction du DFG

Stade	DFG (mL/min/1,73m ²)	Définition
I	≥ 90	Maladie rénale chronique ^{1*} avec DFG normal ou augmenté
II	60-89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
III	Stade III A : entre 45-59	IRC modérée
	Stade III B : entre 30-44	
IV	15-29	IRC sévère
V	< 15	IRC terminale

¹ Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant depuis plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs)

I.1.3. Epidémiologie

I.1.3.1. Incidence et prévalence de l'IRC avant le stade terminal

Le taux d'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée durant une période donnée (3). La prévalence globale de l'IRC non terminale en France est estimée entre 1,74 et 2,50 millions. L'importance de la prévalence s'explique par une population vieillissante dans les pays développés. De plus, l'apparition de pathologies vasculaires qui augmentent avec l'âge peut favoriser la dégradation des reins à l'origine d'une MRC, faisant croître la prévalence.

A partir de 40 ans, on observe un déclin physiologique du DFG de 1mL/min/an chez 60% des patients. Etant donné que l'IRC est le plus souvent silencieuse, il est difficile d'établir son incidence avant le stade terminal.

I.1.3.2. Incidence et prévalence de l'IRC au stade terminal

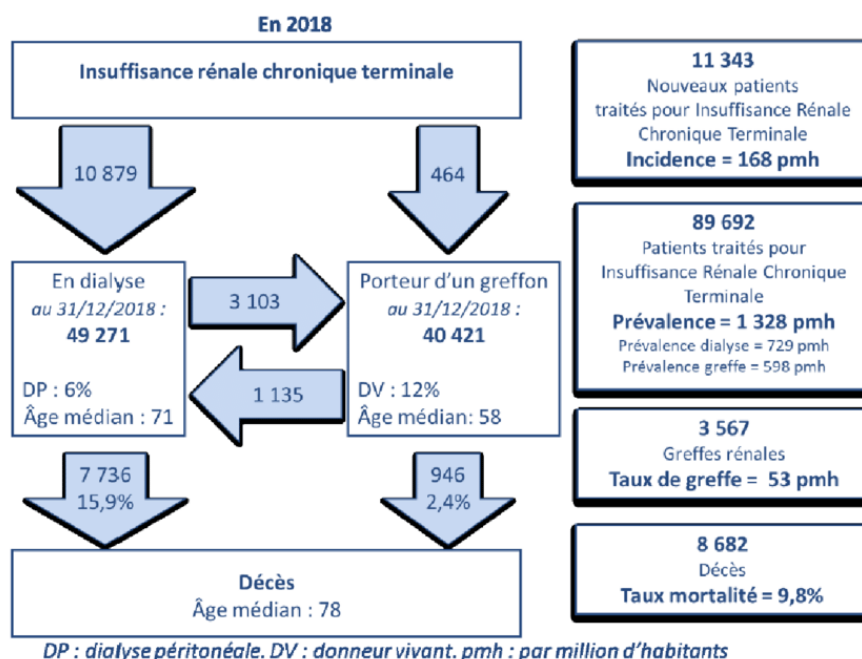


Figure 1: Rapport REIN 2018

Depuis 2002, le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) a été mis en place. Il permet de connaître le nombre de personnes traitées pour une IRC au stade terminal (IRCT). Le registre REIN a pour objectif d'estimer la prévalence et l'incidence de l'IRCT et d'évaluer sa prise en charge par traitement de suppléance afin d'adapter le système de soins aux besoins des patients. Il repose sur l'enregistrement continu et exhaustif d'informations sur l'ensemble des malades en traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale.

Selon le rapport annuel REIN 2018, 11 343 nouveaux patients ont été traités pour une insuffisance rénale chronique terminale, soit une incidence de 168 par million d'habitants (pmh). Parmi ces nouveaux patients, 10 879 ont été admis en dialyse et 464 ont bénéficié d'une greffe. La prévalence de dialyse est de 729 par million d'habitants pour un âge médian de 71 ans. La première modalité de traitement reste donc l'hémodialyse en centre. Avec environ 2900 habitants par officine en France, cela représente 1,9 patient dialysé par officine.

Fin 2018, on observe que 89 692 malades bénéficient d'un traitement de suppléance, 55% en dialyse et 45% porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. La prévalence globale de l'insuffisance rénale chronique terminale était de 1 328 par million d'habitants. Elle était 1,7 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Les personnes âgées (plus de 65 ans) représentent la majorité des malades. Elles présentent des pathologies associées : diabète (47%), comorbidités cardiovasculaires (56%). Il est important de noter, que l'apparition de pathologies cardiovasculaires sont plus fréquentes chez les hommes. L'âge médian des décès pour les patients ayant une IRCT est de 78 ans.

I.1.3.3. Prévalence de l'IRC

En France, une étude prospective « Mona Lisa » menée de 2006 à 2007 a évalué la prévalence de l'IRC. (4) Il s'agit de la première étude de prévalence réalisée en France concernant l'IRC. L'objectif de ce travail est d'évaluer et de caractériser l'IRC dans trois échantillons comprenant une population âgée de 35 à 75 ans. L'IRC dans la population française est définie selon la formule MDRD et correspond à un DFG inférieur à 60 ml/min/m².

Cette étude estime que la prévalence de l'IRC en France est de 8,2% pour des sujets âgés de 35 à 75 ans. Les facteurs prépondérants associés à l'IRC sont l'hypertension, le diabète, l'âge et les dyslipidémies. Néanmoins, il est fort probable que la prévalence de l'IRC en France soit nettement plus importante, étant donné que les patients les plus sévères ne se sont pas rendus à la réalisation de l'étude et que les sujets sont plutôt jeunes. D'autres études avec un choix de sujets française plus étendu permettront de confronter ces données et de rendre les résultats d'avantages représentatifs

I.1.4. Evaluation de la fonction rénale chronique

La fonction rénale d'un patient est évaluée selon le débit de filtration glomérulaire (DFG). Ce débit correspond au volume de liquide filtré par le rein par unité de temps, exprimé en mL/min/1,73m². Son estimation est effectuée à partir du dosage de la créatinine sérique de préférence par la méthode dite enzymatique. On utilise la créatinine pour ce dosage car 85% de la créatinine plasmatique provient du catabolisme musculaire et seulement 15% provient de notre alimentation. L'élimination de la créatinine se fait essentiellement par filtration glomérulaire et accessoirement par sécrétion tubulaire et sécrétion digestive. C'est pour cela qu'elle est utilisée comme marqueur de la fonction rénale.

Cependant il existe des variations interindividuelles, qui dépendent de la masse musculaire du patient, de l'âge, du sexe et du poids.

Par exemple, un homme de 25 ans pesant 131 Kg et une femme d'une centaine d'années pesant 50Kg, peuvent avoir une même valeur de créatinine plasmatique de 100 µmol. De plus, en fonction de la formule utilisée, les résultats seront différents comme l'illustre le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Calcule de la créatinine plasmatique selon les différentes méthodes

	Homme	Femme
MDRD (mL/min/1,73m ²)	59	45
CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)	68	40
Cockcroft-Gault (mL/min)	158	21

Une créatinine dite normale ne signifie pas toujours une fonction rénale normale. Ainsi, la créatinine seule n'est pas un bon marqueur de la fonction rénale. C'est pourquoi il convient d'estimer le DFG pour quantifier l'activité des reins.

La figure (2) ci-dessous, réalisé par un groupe de chercheurs américains démontre parfaitement la relation entre le DFG et la créatinine plasmatique. Cette étude comprenait 2 500 patients, les points bleus concernent les patients de plus de 65 ans et les points noirs de moins de 65 ans. La zone grise correspond à la zone normale de créatininémie par le laboratoire. A mesure que le DFG diminue, le taux de créatinine plasmatique augmente où d'avantage de personnes de plus de 65 ans sont retrouvées. Inversement pour les patients plus jeunes (moins de 65ans), lorsque le DFG est élevé, la concentration de créatinine plasmatique est à des valeurs considérées comme normales par le laboratoire (zone grise). Le DFG est donc inversement proportionnel à la créatinine plasmatique.

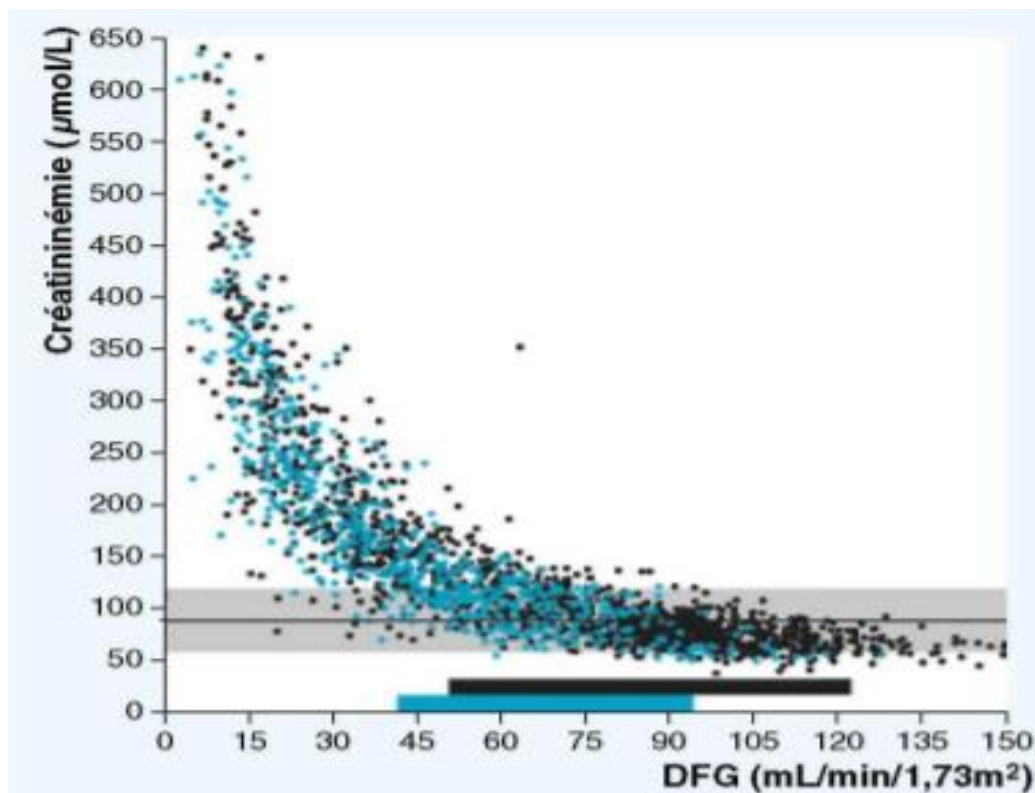


Figure 2: Relation entre le débit de filtration glomérulaire et la concentration de la créatinine plasmatique tenant compte de l'âge des patients (19)

Pour évaluer la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le moyen le plus utilisé. Trois formules permettent d'estimer le DFG, à savoir : la formule CKD-EPI, la formule Cockcroft et Gault puis la formule MDRD. Cependant, certaines de ces trois méthodes présentent des inconvénients ce qui explique pourquoi elles sont peu utilisées aujourd'hui.

I.1.4.1. Méthodes de calcul

I.1.4.1.1. Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease- Epidemiology collaboration)

$$DFG (mL/min/1,73m^2) = 141 \times \min(Scr/k,1)^\alpha \times \max(Scr/k,1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times 1,018$$

(si femme) \times 1,159 (si sujet noir)

Avec :

Scr = créatininémie (mg/dL)

k = 0,9 et $\alpha = -0,411$ pour l'homme

k = 0,7 et $\alpha = -0,329$ pour la femme

min correspond au minimum entre Scr/k et 1

max correspond au maximum entre Scr/k et 1

Cette formule est, selon les recommandations de la HAS, adaptée pour le diagnostic précoce et le suivi de l'IRC de la population adulte mais elle présente des défauts pour une certaine partie de la population, ne favorisant pas son utilisation pour : les non caucasiens, les personnes âgées de plus de 75 ans, celles dont la masse musculaire est élevée ou faible ou ayant leur poids extrême et enfin les patients dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales. A noter que le facteur ethnique n'est pas applicable en France. De plus, la formule est inadaptée pour le calcul des posologies des médicaments, qui doit être réalisée par la formule de Cockcroft et Gault, selon les AMM.

I.1.4.1.2. Formule Cockcroft et Gault (CG)

$$ClCr \left(\frac{mL}{min} \right) = k * \left(\frac{(140 - \text{âge}) * \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie}} \right)$$

Avec :

ClCr = Clairance de la Créatinine

K = 1,23 chez l'Homme

K = 1,04 chez la Femme

Cette formule prenant en considération le poids du patient est aujourd'hui délaissée puisqu'elle présente de nombreux inconvénients (5) :

- Sous-estimation de la fonction rénale chez les sujets âgés (Homme comme Femme)

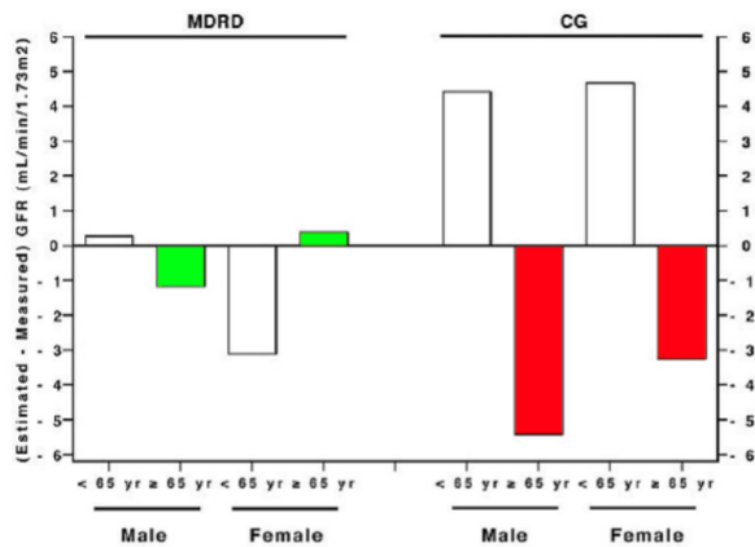


Figure 3: Représentation de la différence moyenne entre le DFG estimé et mesuré chez les sujets âgés. Les différences moyennes sont indiquées selon la formule utilisée en tenant compte de l'âge et du sexe pour estimer le DFG (2)

- Surestimation de la Fonction rénale chez les patients obèses

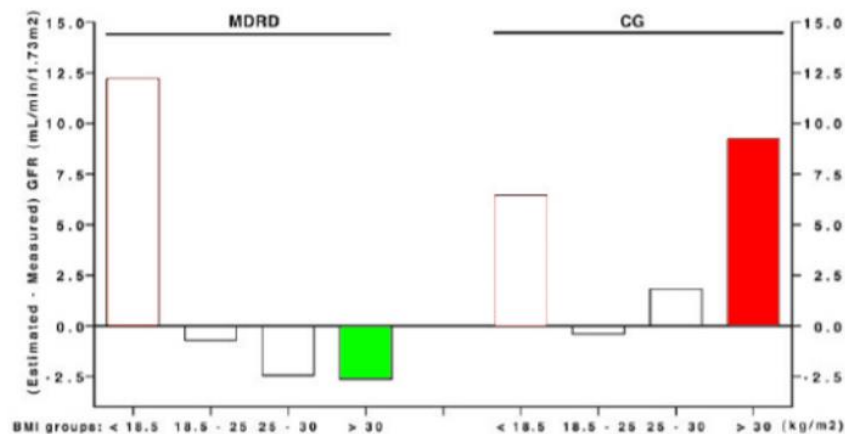


Figure 4: Représentation de la différence moyenne entre le DFG estimé et mesuré chez les sujets obèses. Les différences moyennes sont indiquées selon la formule utilisée en tenant compte de l'indice de masse corporelle pour estimer le DFG (2)

- Surestimation de la fonction rénale chez le sujet cachectique

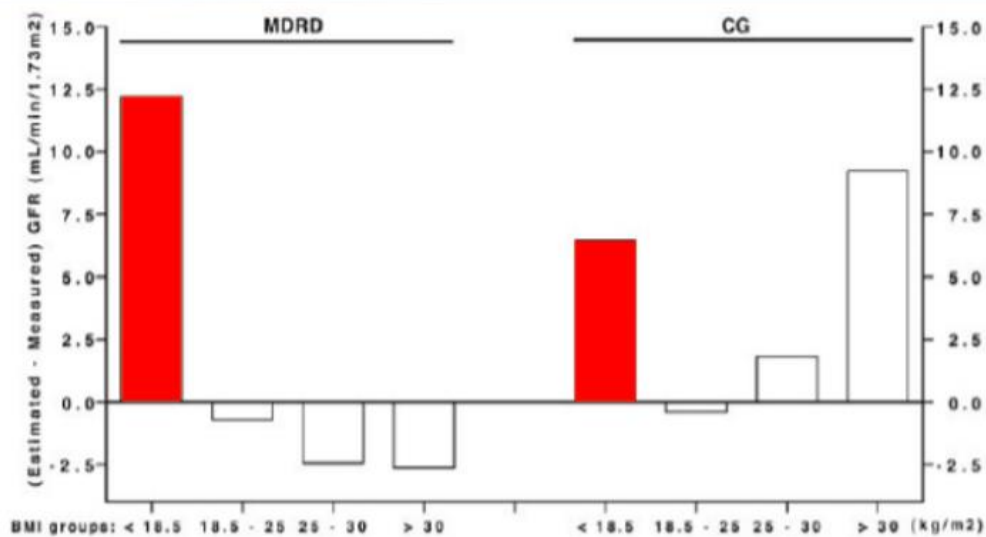


Figure 5: Représentation de la différence moyenne entre le DFG estimé et mesuré chez les sujets cachectiques. Les différences moyennes sont indiquées selon la formule utilisée en tenant compte de l'indice de masse corporelle pour estimer le DFG (2)

La formule de Cockcroft-Gault est la méthode de référence concernant l'adaptation posologique des médicaments.

I.1.4.1.3. Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) simplifiée

$$DFG \left(\frac{mL}{min} / 1,73m^2 \right) = 186 * \left(\text{créatinémie} \left(\frac{mg}{dL} \right) \right)^{-1,154} * (\text{âge})^{-0,203} * k * K_1$$

Avec :

K = 1 chez l'Homme et 0,742 chez la Femme

K₁ = 1,21 si sujet noir

La formule MDRD a été décrite en 1999 à partir de 1 628 patients ayant une maladie rénale chronique. Elle a été simplifiée en 2006 et tient compte de la créatininémie, de l'âge, du sexe et d'un facteur ethnique pour les afro-américains comme indicateur de masse musculaire. Le fait d'avoir utilisé cette formule au sein d'une population ayant une insuffisance rénale justifie son emploi aujourd'hui. Pour une question d'uniformisation des techniques de dosages, la créatininémie mesurée par le laboratoire doit être standardisée.

I.1.5. Dépistage de la maladie rénale chronique

Une certaine partie de la population présente des facteurs de risque au développement d'une atteinte rénale. Il convient d'identifier rapidement afin que ces individus afin qu'ils puissent bénéficier d'un dépistage régulier. Selon les recommandations de la HAS, le dépistage doit être réalisé une fois par an chez les personnes à risque selon le principe suivant : un dosage de la créatininémie permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaire couplé à un dosage de l'albuminurie, le résultat est rédigé sous la forme d'un ratio albuminurie/créatininémie (A/C)

Pour une question de pratique clinique, il est recommandé de retenir en première intention un dosage de l'albumine urinaire pour tous les patients, bien qu'il soit préférable de l'utiliser pour les individus diabétiques. Le dosage de protéines ne doit pas être exclu pour autant concernant les patients non diabétiques.

Afin d'identifier les personnes à risque, c'est-à-dire les groupes d'individus susceptibles de développer une insuffisance rénale (IR), il existe une liste des facteurs de risques :

- Diabètes
- Hypertension artérielle traitée ou non
- Age > 60 ans
- Obésité (IMC > 30 kg/m²)
- Maladie cardiovasculaire athéromateuse
- Insuffisance cardiaque
- Maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...)
- Affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes...)
- Antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT)
- Antécédents de néphropathie aigüe
- Expositions à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure)
- Traitement néphrotoxique antérieur (médicaments néphrotoxiques en particulier AINS, exposition aux produits de contraste iodé, chimiothérapie, radiothérapie, ...)

Toute personne présentant au moins un de ces facteurs de risque doit faire l'objet d'un suivi rénale régulier afin de diagnostiquer au plutôt une éventuelle IR.

I.1.6. Diagnostic

Le caractère chronique d'une maladie rénale est diagnostiqué lorsque l'un des signes suivants persistent durent plus de 3 mois :

- DFG < 60 mL/min/1,73m² réalisé par la même technique de dosage de la créatininémie ;
- Protéinurie et/ou albuminurie dépassant les valeurs seuils ;
- Hématurie : GR > 10/mm³ (10 000/mL) après avoir effacé une cause urologique ;
- Leucocyturie : GB > 10/mm³ (en l'absence d'infection).
- Anomalie morphologique à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polykystiques.

I.1.7. Progression de la maladie rénale chronique

Le déclin de la fonction rénale est un processus physiologique qui s'opère dès l'âge de 40 ans. Cette perte fonctionnelle peut être accélérée dans certaines circonstances dont une partie des causes est expliquée dans la suite de ce document. Pour différencier le déclin physiologique du déclin pathologique de la fonction rénale, il a été admis 3 critères représentés dans le tableau ci-dessous (6) :

Tableau 3: Déclin annuel du DFG

Déclin annuel rapide du DFG (DFG année _n - DFG année _{n+1})		
Déclin annuel "physiologique" (Après 40 ans) :	Déclin annuel "modéré » :	Déclin annuel "rapide":
<ul style="list-style-type: none">• < 2mL/min/1,73m²/an	<ul style="list-style-type: none">• > 2 et < 5 mL/min/1,73m²/an	<ul style="list-style-type: none">• ≥ 5mL/min/1,73m²/an

- **Déclin annuel rapide du DFG** : dès l'âge de 40 ans, il s'opère une perte de la fonction rénale de façon plus ou moins rapide.
- **Albuminurie** : la présence d'une albuminurie ainsi que sa sévérité sont deux paramètres majeurs.
- **Absence de contrôle de la pression artérielle** : c'est-à-dire lorsque la pression artérielle n'atteint pas l'objectif thérapeutique.

Ces trois facteurs sont impliqués dans la progression de l'insuffisance rénale chronique terminale. C'est pourquoi il est primordial que les patients soient orientés vers un néphrologue, quel que soit le stade de MRC, afin que le spécialiste puisse décider du traitement et des modalités de suivi. Cette pathologie nécessite une prise en charge rapide et individualisée dans le but de ralentir sa progression.

Pour cela, l'albuminurie est le reflet d'une lésion de la barrière glomérulaire et peut précéder la survenue d'une baisse du débit de filtration. Elle n'est pas spécifique d'une maladie mais sa présence témoigne de l'atteinte d'un compartiment. En effet, lorsque la protéinurie est composée à plus de 60% d'albumine, ceci est considérée comme une fuite d'origine glomérulaire. (7) En revanche, si parmi la protéinurie, l'albumine représente moins de 50% des protéines, elle est alors considérée comme une fuite d'origine tubulaire ou de surcharge. Le degré d'une albuminurie se révèle être un facteur de classification aussi important que celui du DFG, puisqu'il permet de mieux identifier le pronostic des patients. Le tableau (4) permet de classer et d'établir un pronostic de progression de la MRC en tenant compte du DFG et de l'albuminurie.

Tableau 4: Classification de la MRC et estimation du risque relatif de progression vers une IRCT en fonction du DFG (estimé en mL/min/1,73m²) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine)

Pronostic de progression de la MRC en fonction du stade (GxAx)				Description et classification en fonction de l'albuminurie (rapport albumine/créatinine)		
				A1	A2	A3
				Optimale à normale haute	Albuminurie modérée	Albuminurie sévère
				< 30 mg/g	30 – 300 mg/g	> 300 mg/g
Catégorie DFG estimé (mL/min/1,73m ²)	G1	Normal ou hyperfiltration	≥ 90			
	G2	Légèrement abaissé	60 – 89			
	G3a	Légèrement à modérément abaissé	45 – 59			
	G3b	Modérément à sévèrement abaissé	30 – 44			
	G4	Sévèrement abaissé	15 – 29			
	G5	IRT	< 15			

Selon les recommandations du tableau réalisé par un conseil d'expert tenant compte des recommandations de la HAS 2012, les patients se situant dans la case verte doivent réaliser leur suivi clinique et biologique 1 fois par an, en jaune 2 fois par an, en orange 3 fois par an puis en rouge au minimum 4 fois par an voire même une fois par mois notamment ceux juste avant le stade de dialyse.

Une surveillance étroite de la fonction rénale est donc primordiale afin d'éviter le stade terminal étant donné que les conséquences peuvent être irréversibles. Certaines d'entre elles seront expliquées à la suite de cette partie

I.1.8. Conséquences de la maladie rénale chronique

Dans des conditions physiologiques normales, les reins assurent trois types de fonctions :

- fonction d'épuration des déchets du métabolisme, des xénobiotiques, des hormones. Ils éliminent notamment les déchets azotés et les toxines.
- fonction endocrine par la synthèse d'érythropoïétine, de calcitriol et de rénine.
- maintien de l'homéostasie par la régulation de l'équilibre acido-basique et du bilan hydroélectrolytique.

Tant que le DFG est supérieur ou égal à 60 mL/min/1,73m², ces trois fonctions sont assurées. C'est la progression de l'IR qui est à l'origine de nombreux désordres physiologiques, métaboliques, qui, s'ils ne sont pas ralentis ou stoppés, peuvent avoir de graves conséquences.

I.1.8.1. Les désordres du métabolisme phosphocalcique

L'insuffisance rénale chronique est une maladie évolutive à laquelle s'ajoutent de nombreux désordres métaboliques dont les troubles du métabolisme minéral et osseux (8). Au cours de la progression de la maladie, et plus particulièrement à partir du stade III de l'IR, il est fréquemment observé des anomalies phosphocalciques biologiques. Ces dernières sont associées à une pathologie des glandes parathyroïdiennes, une ostéodystrophie rénale et des calcifications cardiovasculaires. L'évolution de l'insuffisance rénale est accompagnée par des anomalies constantes des concentrations sériques du phosphore, du calcium, de l'hormone parathyroïdienne (PTH), du calcitriol et du facteur de croissance FGF-23 (*Fibroblast Growth Factor*).

La figure (5) ci-dessous, résume parfaitement l'origine et les conséquences de ce désordre métabolique. Le point de départ de cette anomalie serait la rétention des phosphates liée à la diminution de la filtration glomérulaire. L'hyperphosphatémie participe directement à l'hyperparathyroïdie. En réponse à cette hyperphosphatémie, un mécanisme de compensation s'installe, potentiellement délétère. Tout d'abord, il s'opère une augmentation du facteur de croissance FGF-23 qui participe, au même titre que la carence en vitamine D, à une diminution du calcitriol. Ce système de compensation participe à l'hypocalcémie et est responsable d'une augmentation de la PTH, à l'origine de l'hyperparathyroïdie secondaire.

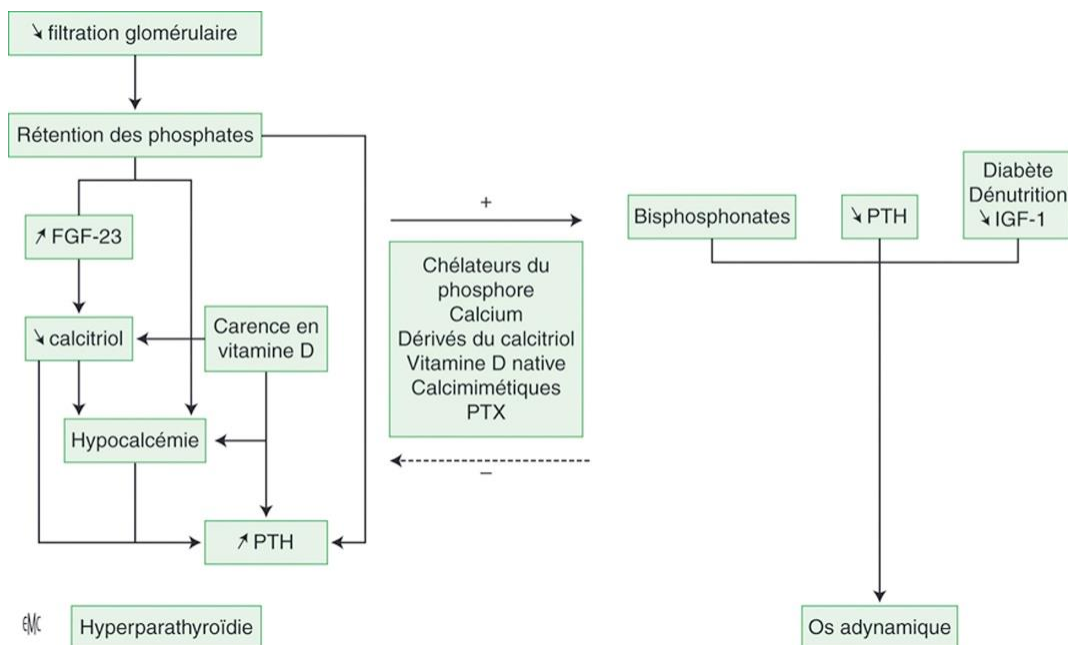


Figure 6: Physiopathologie de deux principales formes d'ostéodystrophie rénale : l'hyperparathyroïdie et l'ostéopathie adynamique avec les facteurs pouvant faire passer de l'une à l'autre forme : PTH : hormone parathyroïdienne ; FGF : *fibroblast growth factor* ; IGF : *insulin-like growth factor* ; PTX : *parathyroidectomy* (3)

Les anomalies biologiques chez l'insuffisant rénal sont donc nombreuses : hypocalcémie, hyperphosphorémie, carence en vitamine D, hyperparathyroïdie, ayant principalement des conséquences osseuses et cardiovasculaires

I.1.8.1.1. Les complications des troubles du métabolisme minéral et osseux

Il existe un risque accru de fracture liées aux pathologies osseuses spécifiques comme l'ostéopathie adynamique et non spécifique (ostéomalacie et ostéoporose) (9). Par ailleurs, l'hyperparathyroïdie secondaire contribue à augmenter les complications minérales et osseuses. A partir des données d'histomorphométrie, il est montré que dans 80% des cas, des lésions osseuses fragilisantes sont observées.

Chez les dialysés, le taux de fractures du fémur est 3 à 4 fois supérieur à celui de la population en général.

Les calcifications cardiovasculaires sont d'autres complications engendrées par le désordre minéral et osseux. Ces complications peuvent expliquer une augmentation de la morbi-mortalité chez l'insuffisant rénal chronique. C'est pourquoi, il est important que la prise en charge soit effectuée rapidement, à des stades précoces de la maladie sans attendre le stade terminal de la dialyse.

Une complication plus rare mais très sévère qui touche plus particulièrement les patients atteints de maladie rénale chronique est la calciphylaxie. Elle correspond à une obstruction des petits vaisseaux cutanéograsseux par des dépôts phosphocalciques, qui entraîne des lésions nécrotiques extensives et très douloureuses.

La rapidité de diagnostic au stade précoce de la maladie est l'une des clés permettant de ralentir la progression de l'IR et des complications associées.

I.1.8.2. Les complications cardiovasculaires

Les facteurs de risques impliqués dans les maladies cardiovasculaires apparaissent dès les stades précoces de l'IRC. Elles peuvent entraîner : une hypertrophie du ventricule gauche, une altération du remodelage cardiaque, une fibrose myocardique, une insuffisance cardiaque et des maladies vasculaires périphériques (athérosclérose et artériosclérose).

I.1.8.2.1. L'hypertension artérielle

L'HTA est le principal facteur de risque associé à l'IR et à la progression de la maladie. Elle est directement associée au déclin de la fonction rénale et apparaît dès le stade 3 de l'insuffisance. (10)

L'hypertension artérielle rencontrée au cours de la maladie rénale chronique est dite volo-dépendante, ce pourquoi un régime pauvre en sel (6 g/j) et l'utilisation de diurétiques sont recommandés dans l'HTA de l'IRC. Elle apparaît précocement, notamment au cours des néphropathies glomérulaires et vasculaires et de la polykystose. L'hypertension artérielle est un facteur auto aggravant puisqu'elle est à la fois la cause et la conséquence de l'insuffisance rénale. Une hypertension artérielle non contrôlée favorise la dégradation de la fonction rénale. Elle s'explique par une augmentation du volume extra cellulaire et une vasoconstriction induite par le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).

De nombreuses études ont évalué l'impact que pouvait avoir le sodium alimentaire avec l'évolution des néphropathies. (11) L'étude CRIC réalisée chez 3757 patients atteints d'IRC semble être la plus convaincante puisqu'elle illustre parfaitement la corrélation entre l'apport en sel et les complications cardiovasculaires dans cette population. Elle réussit à démontrer que le risque de complications cardiovasculaires cumulées et individuelles (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque) était proportionnel à l'apport sodé.

I.1.8.2.2. Artériosclérose

L'insuffisance rénale chronique caractérisée par un défaut d'élimination est responsable d'une accumulation de toxines, de désordres métaboliques, d'une anémie, de troubles de l'hémostase qui sont des facteurs favorisant le développement de ces lésions artérielles chez ces patients. Ces facteurs de risques expliquent pourquoi les accidents vasculaires sont plus importants chez les patients insuffisants rénaux que chez la population en général. Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès des patients atteints d'une maladie rénale chronique : cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde par exemple), accident vasculaire cérébrale, artériopathie des membres inférieurs

L'artériosclérose est définie par la présence dans l'*intima* artérielle de plaques d'athéromes responsables d'une ischémie distale.(12) Les altérations du métabolisme phosphocalcique, l'hyperparathyroïdie secondaire et l'état urémique seraient responsables de cette athérosclérose accélérée.

Elle peut être responsable d'un remodelage généralisé de la *média* artérielle conduisant à une rigidité de l'arbre vasculaire. Ces modifications physiologiques entraînent l'augmentation de la précharge ventriculaire gauche à l'origine d'une altération de la perfusion coronarienne.

I.1.8.2.3. Hypertrophie du ventricule gauche

Il s'agit d'un phénomène d'adaptation myocardique à la suite d'une charge sanguine accrue. Cette HVG peut être de deux types : excentrique ou concentrique. (13)

L'HVG concentrique est le résultat de la surcharge de pression, comme c'est le cas dans l'HTA, tandis que l'HVG excentrique est le résultat d'une surcharge de volume due à la rétention hydrosodée, à l'anémie et à d'autres facteurs observés dans l'IRC, comme l'hyperparathyroïdie secondaire. L'augmentation de la masse et du ventricule s'accompagnent d'une modification du remodelage cardiaque et d'une fibrose myocardique. Ces types de lésions sont caractéristiques de l'HVG de l'IRC. La prévalence de l'HVG augmente avec le déclin de la fonction rénale et cela n'est pas sans conséquence. En effet, il est observé au stade terminal de l'IRC un déséquilibre entre l'augmentation de la taille des myocytes, la diminution du nombre de capillaires par unité de volume et la progression de l'interstitium non vascularisé. Ces phénomènes d'adaptation sont donc à l'origine d'une discordance entre la demande en oxygène élevée en raison de l'hypertrophie et la diminution de son apport secondaire aux altérations de la microcirculation. C'est pourquoi il est fréquemment retrouvé un angor, une dysfonction ventriculaire, des arythmies au cours de la progression de l'IRC.

I.1.8.2.4. Anémie

L'altération de la fonction rénale chez les patients IRC est responsable d'une diminution de synthèse d'érythropoïétine (EPO) à l'origine de l'anémie. La réduction de la demi-vie érythrocytaire et la sécrétion cytokinique sont aussi des facteurs impliqués dans le déficit martial. Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. (14)

Elle engendre une vasodilatation et une augmentation du débit cardiaque entraînant un état circulatoire hyper dynamique qui participe à l'HVG, à l'insuffisance cardiaque et à l'artériosclérose.

Chez les patients hémodialysés, l'index de masse ventriculaire augmente avec la sévérité de l'anémie d'où l'importance de la correction de l'anémie avec les injections d'EPO. En dehors de l'IRC, l'anémie est un facteur de risque de mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Le risque est d'autant plus important lorsqu'il est associé à un DFG inférieur ou égal à 30 mL/min/1,73m². Cette carence explique aussi l'asthénie fréquemment retrouvée chez ces patients. La correction de l'anémie permet d'améliorer la fonction ventriculaire et la fonction rénale. Pour ces raisons, l'anémie doit être traitée dès le diagnostic établi.

I.1.8.2.5. Les troubles de l'équilibre acido-basique et hydroélectrolytique

L'acidose est définie par un pH sanguin inférieur à 7,38 ou une concentration plasmatique des protons [H⁺] supérieure à 42 nmol/L. Elle est dite « métabolique » lorsque la concentration plasmatique de bicarbonate est inférieure à 22 mmol/L.(14)

Une acidose métabolique survient au cours de l'IRC et peut progresser au même titre que l'insuffisance rénale, si elle n'est pas contrôlée. L'origine de cette acidose est liée au défaut d'élimination de la charge acide. Hormis dans certains contextes de tubulopathies, elle reste modérée et est caractérisée par une diminution des bicarbonates, une augmentation faible du trou anionique, et un pH conservé jusqu'à un stade évolué de la maladie rénale chronique. En cas d'IRC légère, il est recommandé de doser annuellement les bicarbonates plasmatiques pour détecter l'acidose au stade précoce de la maladie. Il est conseillé de débiter la correction médicamenteuse dès que la concentration de bicarbonates est inférieure à 22 mmol/L (14).

Les conséquences sont nombreuses et délétères, c'est pourquoi il convient de corriger rapidement cette défaillance afin d'éviter un catabolisme protéique musculaire excessif, une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale et une majoration du risque d'hyperkaliémie. L'acidose métabolique aiguë sévère constitue un motif d'hospitalisation en urgence nécessitant une perfusion IV de bicarbonate de sodium ou une épuration extra-rénale. Les désordres hydroélectrolytiques (bilans sodium, eau, et potassium) sont en général tardifs à se mettre en place car les néphrons restants sont capables d'accroître leur fonction exocrine pour pallier ce déséquilibre. De même, à un stade avancé de MRC, des œdèmes peuvent apparaître par rétention d'eau. En cas de déplétion ou de surcharge hydrosodée aiguë, la capacité des reins à adapter le bilan hydrosodé pour maintenir la stabilité de la composition corporelle est diminuée.

L'acidose métabolique est un facteur favorisant la survenue d'hyperkaliémie. Les populations les plus à risque de cette complication sont les diabétiques et les patients traités par IEC ou ARA II ou diurétiques épargneurs de potassium.

I.1.8.3. Les conséquences métaboliques

I.1.8.3.1. Hyperuricémie

Il s'agit d'un trouble du métabolisme défini par une concentration excessive d'urates (supérieur à 404 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme et 360 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme). (15) L'hyperuricémie est fréquemment observée chez les patients présentant une IRC ainsi que chez les transplantés rénaux, et est le plus souvent asymptomatique. Des manifestations cliniques telles que la lithiase urinaire, l'arthrite goutteuse peuvent survenir et avoir d'importantes conséquences, tant sur l'évolution de la néphropathie que sur la qualité de vie des patients. Récemment, des travaux ont démontré une relation entre le taux d'urates sanguins et une progression de l'IRC ainsi que le développement d'une hypertension artérielle. (15) L'hyperuricémie peut engendrer des complications directes sur le rein et la fonction glomérulaire, selon deux mécanismes :

- la précipitation de cristaux d'urates au sein du parenchyme et des tubules rénaux entraîne une réaction inflammatoire fibrosante, expliquant l'altération du débit de fonction glomérulaire.
- le développement d'épisodes répétés de lithiases urinaires.

L'ensemble des modes physiopathologiques à l'origine de l'hyperuricémie est appelée néphropathie uratique.(15) Cet excès d'acide urique (produit final de dégradation du métabolisme des purines) reste le plus souvent asymptomatique chez les patients ayant une IRC et nécessite parfois l'introduction d'une thérapie médicamenteuse.

I.1.8.3.2. Dyslipidémie

Dès les stades précoces de l'IRC, de nombreuses anomalies lipidiques favorisent le développement précoce d'une artériosclérose. (15)

Le désordre métabolique le plus fréquemment retrouvé est une hypertriglycéridémie modérée (30 à 70 % des patients). Elle est le résultat du défaut d'épuration des triglycérides liée à une baisse de l'activité des différentes lipases. L'hypertriglycéridémie, définie par une concentration sérique supérieure à 1,70 mmol/L, n'est pas athérogène. C'est la baisse du HDL-cholestérol (High Density Lipoprotéin) et l'augmentation des β -VLDL (Very Low Density Lipoprotein) qui lui sont fréquemment associées, qui potentialisent le risque cardiovasculaire chez l'IRC.

I.1.8.3.3. Dénutrition

Cette carence en protéines est fréquemment observée dans cette population et elle apparaît généralement à partir d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 mL/min/1,73m².

Différents mécanismes peuvent expliquer ces complications :

- hypercatabolisme musculaire
- réduction spontanée des apports protéino-caloriques alimentaires
- altération du métabolisme des principaux nutriments
- résistance à l'insuline
- hyperparathyroïdie secondaire
- résistance à l'effet anabolique de l'hormone de croissance
- pathologies infectieuses ou inflammatoires récurrentes

Cette dénutrition s'aggrave avec la progression du déclin de la fonction rénale et peut être une cause de mortalité notamment chez les patients en stade terminal.

I.1.8.3.4. Hyperkaliémie

Dans les conditions physiologiques normales, l'excédent de potassium est éliminé à 90% par la voie rénale. L'hyperkaliémie est définie par une concentration plasmatique en potassium supérieure à 5 mmol/L.(16) Chez le patient insuffisant rénal, l'hyperkaliémie chronique est fréquente, du fait de la diminution de l'excrétion rénale de potassium, mais également de la prescription de médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (iSRAA). L'hyperkaliémie chronique est associée à une augmentation de la mortalité. Elle peut être la conséquence d'un mauvais maniement des iSRAA (diminution des doses ou abstinence thérapeutique), lui-même responsable d'une augmentation du risque de mortalité chez l'IRC.

L'hyperkaliémie est responsable de complications cardiaques (arythmies ventriculaires), neurologiques (paralysie flasque, paresthésie), digestives (nausées, vomissements, iléus) et musculaires (faiblesse musculaire). Ce risque est majoré chez les diabétiques en raison de leur hyporéninisme-hypoaldostéronisme et chez les patients soignés par les iSRAA :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II)
- Diurétiques épargneurs de potassium

I.1.9. Etiologies de l'insuffisance rénale chronique

L'hypertension et le diabète sont les principales causes de l'insuffisance rénale. Le tableau (4) extrait du rapport Rien 2018 (3), révèle que l'hypertension artérielle est la première cause d'IRC (25,1%) devant les néphropathie diabétiques. D'un côté, l'hypertension provoque un rétrécissement des petites artères du rein entraînant une diminution de la vascularisation rénale. De l'autre, l'hyperglycémie entraîne une détérioration des petits vaisseaux au niveau des glomérules qui à terme détériore les reins.

Tableau 5: Incidence par néphropathie initiale (par million d'habitants) 2018 (11)

	n	%	Taux brut	Intervalle de confiance à 95% du taux brut
Hypertension artérielle	2 850	25,1	42	[41- 44]
Néphropathie diabétique	2 442	21,5	36	[35- 38]
Inconnu	1 924	17,0	29	[27- 30]
Autre	1 696	15,0	25	[24- 26]
Glomérulonéphrite primitive	1 169	10,3	17	[16- 18]
Polykystose	621	5,5	9	[8- 10]
Pyélonéphrite	552	4,9	8	[8- 9]
Vasculaire	89	0,8	1	[1- 2]

NB : 0 néphropathies manquantes

Selon le même rapport, la distribution des patients incidents selon la maladie rénale initiale varie avec le sexe (Femme/Homme). Les hommes développent plus de néphropathies hypertensives (hommes : 26,9% ; femmes : 21,7%). La répartition des autres causes de néphropathies entre les deux sexes est sensiblement la même.

Tableau 6: Distribution des patients incidents selon la maladie rénale initiale selon le rapport REIN 2018 (11)

Maladie rénale initiale	n	Hommes		Femmes		
		%	Taux standardisé	n	%	Taux standardisé
Hypertension artérielle	1 997	26,9	61,1	853	21,7	24,6
Néphropathie diabétique	1 576	21,3	48,2	866	22,0	24,9
Inconnu	1 235	16,7	37,8	689	17,5	19,8
Autre	997	13,4	30,5	699	17,8	20,1
Glomérulonéphrite primitive	833	11,2	25,5	336	8,6	9,7
Pyélonéphrite	373	5,0	11,4	179	4,6	5,2
Polykystose	333	4,5	10,2	288	7,3	8,3
Vasculaire	70	0,9	2,1	19	0,5	0,5
Total	7 414	100,0	226,8	3 929	100,0	113,2

I.2. Physiopathologie

Selon l'Inserm, « la physiopathologie est une discipline qui étudie les dérèglements des éléments et des fonctions de l'organisme humain, en ce qui concerne ses mécanismes cellulaires, biochimiques ou physiologiques, et pouvant donner lieu à une pathologie ». C'est pourquoi, trois pathologies pouvant être responsable d'une IRC sont abordées par la suite, à savoir, les néphropathies diabétiques, la polykystose rénale autosomique dominante et l'hypertension artérielle.

I.2.1. Néphropathies diabétiques

L'origine de cette pathologie est due à une atteinte des petits vaisseaux rénaux par excès de sucre dans le sang. Il s'agit d'une complication rénale du diabète. Parmi les diabétiques type 1 ou 2, 30 à 40% développent une néphropathie après 20 ans, suivant le début de la maladie. 5 ans après le début de la protéinurie, une insuffisance rénale est constatée chez 63% des diabétiques de type 1 et 50% des type 2.

La néphropathie diabétique est une complication évolutive. La classification de Mögensen permet de décrire l'évolution successive de la maladie, d'un point de vue histologique et biologique. Elle est classée selon 5 stades (17):

- **Stade 1** : dès le début de la maladie diabétique on observe une hyperfonction, une hypertrophie des reins et une hyper-perfusion rénale. Cliniquement silencieuses, ces anomalies sont partiellement réversibles par un contrôle glycémique optimal.
- **Stade 2** : apparition de lésions histologiques silencieuses, 5 à 7 ans après le début du diabète ; DFG augmenté, micro-albuminurie d'effort favorisée par l'hyperglycémie.
- **Stade 3** : néphropathie diabétique. Micro-albuminurie permanente (>30 et <300 mg/24h), augmentation du débit avec le temps surtout lorsqu'elle est associée à une HTA.
- **Stade 4** : néphropathie diabétique cliniquement patente avec macro-protéinurie dont l'abondance augmente jusqu'au syndrome néphrotique ; HTA permanente et diminution du DFG, variable d'un malade à l'autre et fortement influencée par le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle.
- **Stade 5** : Insuffisance Rénale Chronique constituée, progression de l'IRC jusqu'au stade où se posent les problèmes de suppléance. Association des autres complications du diabète (métaboliques, neurologiques, vasculaires, oculaires).

L'impact histologique de la néphropathie diabétique est différent selon le type de diabète. Les conséquences sont essentiellement glomérulaires chez les diabétiques de type 1, elles sont caractérisées par un épaissement des membranes basales et une expansion du mésangium.

Le mésangium est un tissu situé entre les capillaires. Il est composé d'une matrice proche de la structure de la membrane basale glomérulaire et des cellules contractiles permettant une régulation du flux sanguin et de la filtration glomérulaire.

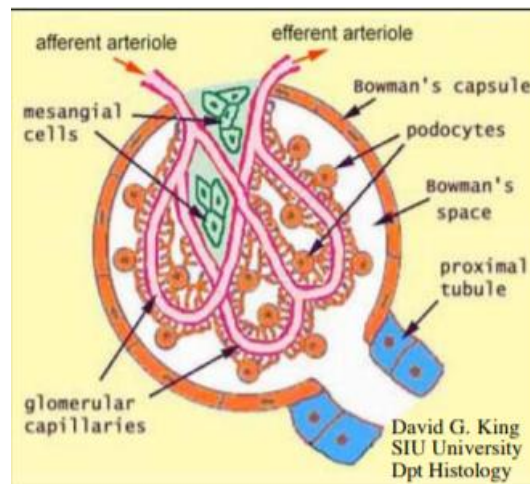


Figure 7: Dessin représentant le mésangium rénal

Chez les diabétiques de type 2, de nombreuses lésions glomérulaires du au diabète sont présentes et associées à des lésions vasculaires d'artériosclérose en rapport avec l'HTA plus précoce chez ces sujets.

L'hyperglycémie a un rôle direct dans la constitution des lésions glomérulaires. Elle est responsable d'un processus de glycation non enzymatique des protéines tissulaires qui se déposent dans les glomérules et les micro-vaisseaux du rein. Puis s'effectue la production d'espèces oxygénées réactives générant un état de stress oxydant avec un dépôt de produits de glyco-oxydation et lipo-oxydation dans le mésangium. L'activation de la protéine kinase C qui en résulte entraîne une stimulation des prostaglandines favorisant l'hyperfiltration glomérulaire et la croissance mésangiale *via* TGF β -1. Plusieurs facteurs favorisent la survenue de la néphropathie diabétique :

- facteurs hémodynamiques ;
- facteurs génétiques (chromosome 3q pour le DT1, chromosomes 12 et 20 chez des jumeaux diabétiques type 2) ;
- hypertension artérielle ;
- augmentation du LDL cholestérol ;
- syndrome métabolique (obésité abdominale + HTA + hypertriglycéridémie + hyperglycémie à jeun > 6,10 mmol/L)

I.2.2. Polykystose rénale autosomique dominante

La PKRAD est une maladie héréditaire qui se manifeste par la formation et le développement au fil des années, de kystes (poches remplies de liquide) dans les reins. Au fil du temps, ces kystes peuvent altérer la capacité des reins à éliminer l'excès de liquide, de minéraux et les déchets présents dans le sang. Il s'agit d'une maladie génétique, à une mutation qui se transmet sur un mode « dominant ». Cela signifie qu'il suffit qu'un seul des deux parents soit atteint pour potentiellement transmettre à son tour la maladie. Si l'un des deux parents souffre de PKRAD, il y a 50% de risque que le ou les enfants en héritent. Du fait de son profil de transmission, il est possible que tous les membres d'une même fratrie ne présentent pas la maladie. Bien que ce soit une maladie génétique, des tests génétiques sont rarement pratiqués, sauf pour confirmer le diagnostic en cas d'incertitude.

Il est difficile de savoir exactement combien de personnes sont atteintes de PKRAD puisque aucune étude précise n'a été menée. Cependant, l'Agence européenne des médicaments (EMA) estimait en 2013 qu'environ 205 000 personnes étaient concernées en Europe, soit environ 28 000 personnes en France par extrapolation.

Les symptômes de PKRAD se retrouvent parfois dans d'autres maladies et ne sont donc pas toujours suffisants pour poser un diagnostic. Chaque cas de PKRAD est différent, et les symptômes n'apparaissent pas toujours au même âge ou au même stade de la maladie. Aux stades précoces, il n'est pas rare que les personnes ne présentent absolument aucun symptôme. Bien que les kystes commencent à se former dès l'enfance, certaines personnes ne commencent à ressentir des symptômes qu'après 30 ans. Les jeunes adultes atteints de cette maladie sont plus susceptibles de présenter une hypertension artérielle que les personnes saines. Toutefois, certaines personnes atteintes de PKRAD connaissent leurs antécédents familiaux, ce qui peut aider à diagnostiquer la maladie. Le diagnostic de PKRAD est confirmé par une échographie qui permet de détecter les kystes au niveau des reins. D'autres types de scanners, tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM), peuvent également être pratiqués.

Le diagnostic d'une polykystose peut reposer sur différents événements :

- des douleurs souvent temporaires et de courte durée, peuvent être liées à l'éclatement d'un kyste
- une hypertension artérielle peut être un symptôme de la PKRAD.
- des infections urinaires car les kystes rénaux peuvent empêcher l'évacuation normale de l'urine et ainsi augmenter le risque d'infection.
- la présence de sang dans les urines
- des calculs rénaux

Par ailleurs, deux autres cas peuvent faire évoquer une PKRAD : la polykystose hépatique et les anévrismes cérébraux. La polykystose hépatique est souvent secondaire à une PKRAD. Elle se manifeste par des douleurs et une sensation de pesanteur en raison de la pression exercée par le foie sur les autres organes.

Les anévrismes cérébraux sont quant plus fréquents chez les sujets présentant une mutation au niveau des gènes responsables de la PKRAD (PDK1 et PDK2)

Le tableau (6), résume les principales caractéristiques associées aux mutations des gènes PDK₁ et PDK₂. La maladie est semblable quel que soit le gène muté, hormis pour l'âge moyen de l'insuffisance rénale terminale qui est 15 ans plus tardif dans les familles liées à PDK₂

Tableau 7: Caractéristiques des gènes PDK₁ et PDK₂ (18)

	PDK₁	PDK₂
Localisation	Chromosome 16	Chromosome 4
Fréquence	85%	15%
Protéine mutée	Polycystine 1	Polycystine 2
Fonction(s) possible(s) de la protéine	Mécanorécepteur Interaction avec la matrice extracellulaire	Homologie avec un canal calcique
Âge moyen de l'insuffisance rénale terminale	54 ans	69 ans

I.2.3. L'hypertension artérielle

D'après le rapport REIN 2018 (3), l'insuffisance rénale chronique est secondaire dans un quart des cas à une hypertension artérielle. L'effet délétère d'une hypertension artérielle sur la fonction rénale et le bénéfice du traitement antihypertenseur sont documentés depuis des décennies. Cette pression artérielle anormalement élevée entraîne des lésions vasculaires qui altèrent le fonctionnement des reins. L'évolution de la dégradation des reins est progressive s'exprimant au début par une micro-albuminurie. Des lésions peuvent apparaître, soit au niveau de l'artère rénale principale, responsable d'une diminution de perfusion des reins (néphropathie vasculaire), soit sur les artéioles irriguant le tissu rénal avec pour conséquence une néphro-angiosclérose. Suite à ces différents types de lésions, le débit de filtration glomérulaire est diminué. Pour la majorité des patients, l'insuffisance rénale s'aggrave lentement au même titre que les lésions artérielles progressent.

L'hypertension artérielle est par ailleurs, une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique ; près de 80% des patients souffrant d'une IRC développe une hypertension artérielle au cours de l'évolution de leur maladie rénale.

Après avoir présenté la maladie rénale chronique et la physiopathologie, la seconde partie de ce travail porte sur le traitement médicamenteux. Cette partie s'intéresse particulièrement à l'adaptation posologique des traitements, aux prescriptions médicamenteuses et aux médicaments néphrotoxiques.

II. Le traitement médicamenteux

L'insuffisance rénale chronique diminue l'élimination rénale des médicaments. Par conséquent, il est primordial d'effectuer une adaptation posologique des médicaments afin d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque chez ces patients. Les prochaines parties sont consacrées à l'adaptation posologique des médicaments en tenant compte de la modification pharmacocinétique et des différentes méthodes d'adaptation.

II.1. Adaptation posologique

II.1.1. Modification de la pharmacocinétique

L'IRC a pour conséquence une modification de la pharmacocinétique des médicaments chez ces malades, obligeant une adaptation posologique. Etant donné que les capacités de filtration rénale sont diminuées, le temps de présence du médicament est augmenté. Cette problématique est d'autant plus importante lorsque les médicaments sont éliminés par voies urinaire. Pharmacologiquement, ceci se traduit par une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique du principe actif. A la différence d'une personne « normorénale », le médicament est présent plus longtemps dans l'organisme et/ou en plus grande quantité. C'est pourquoi, si les médicaments à élimination urinaire sont administrés chez les patients IRC, selon les doses usuelles déterminées chez les patients ayant une fonction rénale normale, il existe un risque d'accumulation des médicaments et de surdosage. Les médicaments concernés par une métabolisation hépatique présentent quant à eux peu de risque de surdosage. Ce sont les médicaments excrétés par glucuro-conjugaison qui nécessitent des précautions d'utilisation chez l'IRC. A la suite du recyclage entéro-hépatique, les métabolites sont facilement dé-conjugués par la flore digestive, restituant le principe actif qui peut s'accumuler et devenir nocif pour l'organisme.

L'IRC est responsable de modifications physiologiques ayant un impact néfaste sur la pharmacocinétique des médicaments :

- **Absorption** : les médicaments administrés par voie orale ont une absorption modifiée. L'hypersécrétion d'urée dans la salive et l'hyperchlorhydrie gastrique qui accompagnent souvent l'insuffisance rénale chronique modifient l'état d'ionisation des médicaments. Au niveau de l'intestin, il s'opère une modification de l'intégrité de la paroi intestinale en lien avec une inflammation asymptomatique entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale et de l'absorption des médicaments. Il s'opère une restriction de l'activité et de l'expression des enzymes intestinales et hépatiques responsables d'une diminution du métabolisme des médicaments et donc une diminution des effets de premier passage intestinal et hépatique. Chez les patients IRC, la fraction libre de médicaments inchangés qui atteint la circulation est donc supérieure à ceux ayant une fonction rénale normale.
- **Distribution** : l'impact des modifications physiologiques au niveau de l'étape de distribution est différent selon si le médicament est acide ou basique. Beaucoup de patients IRC souffrent d'albuminurie et de malnutrition, à l'origine d'une augmentation de la fraction libre des médicaments acides, normalement liée à

l'albumine dans les conditions normales. En parallèle, l'urémie présente chez ce type de patient, entraîne une carbamylation (fixation irréversible et cumulative d'acide isocyanique sur les groupements aminés des protéines) de l'albumine responsable d'une diminution d'affinité de la protéine de haut poids moléculaire aux médicaments acides. Ce mécanisme favorise l'élévation de la concentration plasmatique des molécules acides, mais n'est pas modifié pour les molécules basiques. Il s'opère chez ces patients une augmentation du volume de distribution et une diminution des liaisons des médicaments acides aux protéines plasmatiques comme l'albumine, rendant la fraction libre disponible plus importante.

- **Métabolisme** : de nombreuses raisons peuvent expliquer une modification de pharmacocinétique notamment une altération des enzymes du métabolisme (cytochrome P450) et des transporteurs dans divers organes (foie, intestins, cerveau, reins), la présence de cytokines inflammatoires, de toxines urémiques ainsi que l'hormone parathyroïdienne contribuent à ces modifications.
- **Élimination** : trois paramètres favorisent la rétention des médicaments au niveau de la phase d'excrétion : diminution de la filtration glomérulaire, diminution de la sécrétion tubulaire et diminution de la réabsorption tubulaire. L'accumulation des médicaments chez l'IRC peut être responsable de lésions rénales surajoutées et des risques extrarénaux (foie, système nerveux, organes hématopoïétique, tissus osseux)

II.1.2. Méthodes d'adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale

Le patient insuffisant rénal, en stade terminal ou non, présente une altération de la fonction rénale et donc de la capacité d'élimination. Cette modification physiologique explique pourquoi les patients n'excrètent pas les médicaments de la même façon que ceux ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance rénale est responsable de la modification de l'ensemble du profil pharmacocinétique des médicaments. Il est donc primordial de prendre ces paramètres en considération et d'adapter la posologie des médicaments en fonction du profil rénal du patient. Une problématique supplémentaire se pose chez les patients ayant recours à la dialyse à savoir la chronoposologie des médicaments par rapport aux séances de dialyse. Volontairement, je choisis d'évoquer l'adaptation posologique des patients IRC n'étant pas en stade terminal. Deux circonstances justifient l'adaptation de la posologie des médicaments chez ces patients :

- le médicament est majoritairement éliminé sous forme inchangée par le rein (> 50%)
- des métabolites actifs ou toxiques sont éliminés par les reins

L'adaptation posologique des traitements est réalisée à partir de la clairance de la créatinine en utilisant la formule de Cockcroft & Gault et selon trois méthodes :

Tableau 8: Méthodes d'adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale

Nom de la méthode	Principe	Conditions d'applications
Méthode de l'intervalle	Conservation des doses recommandées tout en augmentant l'intervalle de temps entre les prises chez le patient insuffisant rénal.	Si l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (soit Cmax) en médicament et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre une Cmax élevée.
Méthode de la dose	Diminution de la dose tout en conservant le même intervalle entre les prises chez le patient insuffisant rénal.	Si l'efficacité du traitement oblige de maintenir la concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil au cours du traitement.
Méthode mixte	Diminution de la dose tout en augmentant l'intervalle de prise.	Uniquement si la méthode de la dose n'est pas suffisante pour atteindre des concentrations efficaces ou si la méthode de l'intervalle ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre les deux prises. Méthode présentant l'avantage de simplifier les horaires de prises.

Le but de l'adaptation posologique n'est pas de retrouver un profil pharmacocinétique normal, ceci est impossible en raison de la multiplicité des modifications pharmacocinétiques. L'objectif est de maintenir les concentrations plasmatiques de médicaments dans la fourchette thérapeutique usuelle. Pour cela, les calculs concernant la modification posologique varient selon que les médicaments soient totalement éliminés ou partiellement éliminés sous forme active par les reins.

Dans le cas où le médicament est entièrement éliminé par les reins, la quantité à utiliser est ajustée de façon proportionnelle à l'IR. Si par exemple, l'IR entraîne une réduction des capacités d'élimination de 50%, il faut soit réduire de moitié les doses ou soit doubler les intervalles de prises.

La question d'adaptation posologique ne concerne pas seulement quelques médicaments. Toutes les classes médicamenteuses sont concernées. En témoigne le pourcentage de médicaments à excrétion urinaire majoritaire :

- anticancéreux 55%
- antibactériens 87%
- antifongiques et Antiparasites 48 %
- antiviraux 65 %
- neurologie 57 %

Le tableau (8) ci-dessous réalisé par l'étude des trois cités, révèle que l'association d'une insuffisance rénale à un médicament sans adaptation posologique entraîne une augmentation de la mortalité. (19) Une hausse de 40% en 6 ans de la mortalité a été observée en raison d'un non-ajustement des posologies chez les patients IRC. Cette étude témoigne de l'importance à accorder aux modifications pharmacocinétiques des médicaments chez l'IRC, et d'adapter les doses et/ou les intervalles de prises.

Tableau 9: Risques relatifs de mortalité à 6 ans suite à l'exposition au risque d'usage inapproprié de médicaments (14)

Risques relatifs de mortalité à 6 ans liés à l'exposition au risque d'usage inapproprié de médicaments, par niveau de DFGe

		N	Décès	Brut	Ajusté *	Ajusté †
		8693	859	RR (95 % IC)	RR (95 % IC)	RR (95 % IC)
DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²						
Au moins un médicament nécessitant	Non	6985	597	1	1	1
ajustement posologique	Oui	519	57	1,3 (1,0–1,7)	1,2 (0,9–1,6)	1,1 [0,8–1,4]
Au moins un	Non	7498	653	-	-	-
médicament contre-indiqué	Oui	6	1	-	-	-
Au moins l'un ou l'autre	Non	6980	596	1	1	1
	Oui	524	58	1,3 (1,0–1,8)	1,2 (0,9–1,6)	1,1 [0,8–1,5]
DFGe < 60 mL/min/1,73 m²						
Au moins un médicament nécessitant	Non	575	85	1	1	1
ajustement posologique	Oui	614	120	1,4 (1,1–1,9)	1,4 (1,1–1,9)	1,4 [1,1–1,9]
Au moins un	Non	1125	186	1	1	1
médicament contre-indiqué	Oui	64	19	2,0 [1,3–3,3]	1,9 [1,2–3,1]	1,5 [0,9–2,6]
Au moins l'un ou l'autre	Non	554	80	1	1	1
	Oui	635	125	1,5 (1,1–1,9)	1,5 (1,1–2,0)	1,4 [1,0–1,9]

La question d'adaptation posologique chez une patient IRC doit être systématique, afin d'éviter un surdosage médicamenteux :

- neurotoxicité pénicillines, quinolones
- hématotoxicité du méthotrexate
- toxicité généralisée des antirétroviraux
- toxicité rénale et auditive des aminosides
- toxicité musculaire de la colchicine

Des outils d'aide à la prescription et à la délivrance existent afin de prévenir ces complications comme le site internet GPR®. Ce site a été créé par le Service Icar (Information Conseil Adaptation rénale) et présente plusieurs avantages comme ceux de pouvoir estimer la fonction rénale de l'adulte, d'adapter la posologie des médicaments et d'alerter sur la toxicité rénale selon la fonction rénale du patient ou du mode de dialyse. Bien que le Vidal soit l'outil le plus utilisé en officine, il ne parait pas suffisamment adapté à ce type de patients puisque très peu de données sont disponibles, voire même inexistantes.

II.2. Prescriptions médicamenteuses

II.2.1. Optimisation des prescriptions médicamenteuses dans la maladie rénale chronique

L'étude CKD-REIN est une cohorte prospective française multicentrique de 3033 patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) de stade 3 et 4 à l'inclusion. (20) De nombreuses données sont recueillies, dont notamment les médicaments prescrits. La période d'inclusion est terminée, et le suivi sur 5 ans est en cours. Les premiers résultats présentés portent sur les médicaments prescrits dans les 3 premiers mois suivant l'inclusion. L'objectif est de savoir si les prescriptions sont conformes aux recommandations des mentions légales (RCP) et s'il existe des risques associés d'iatrogénie. La cohorte comprend une majorité d'hommes, d'âge médian égal à 69 ans. Ce sont des patients polypathologiques, 91 % sont hypertendus, 43% diabétiques, 53% ont des antécédents cardiovasculaires, et 24 % déclarent avoir déjà eu un épisode d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Le DFG est de 33 mL/min/1,73m² selon CKD-EPI, et de 36 mL/min lorsque désindexé à la surface corporelle (formule utilisée pour l'adaptation posologique des médicaments). La majorité des prescriptions est probablement réalisée par des généralistes, puisque 60% des patients disent voir leur généraliste plus de 4 fois par an et leur néphrologue une à 2 fois par an. Ce sont des patients polymédiqués, avec 72% d'entre eux qui ont plus de 5 médicaments. Plus le stade d'IRC augmente, plus le nombre de médicaments prescrits augmente. Les principales prescriptions concernent les antihypertenseurs (93% des patients). Seulement 4% prennent un chélateur de phosphate. Entre 20 et 30% des patients ont au moins un médicament contre-indiqué à leur niveau de fonction rénale. Le résultat diffère selon la formule d'évaluation de la fonction rénale utilisée (CKD-EPI ou Cockcroft-Gault). Le suivi sur 5 ans va permettre d'évaluer l'impact de ces prescriptions sur le risque d'effets indésirables et de morbi-mortalité. La principale limite de cette étude est le référentiel retenu. En effet, les données présentées dans les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) ne permettent pas une prescription efficace et sûre chez le patient insuffisant rénal. De nombreux médicaments, efficaces et bien tolérés chez l'IRC, et dont la prescription est recommandée, sont par ailleurs contre-indiqués dans les RCP, en l'absence de données issues des essais cliniques. Il sera donc difficile de conclure à une utilisation inadaptée si l'on prend les RCP pour référentiel.

II.2.2. Face à l'inobservance, il existe des solutions

La non-observance est l'un des principaux problèmes dans le suivi de la prise en charge des patients. L'optimisation de la dialyse et les ateliers médicaments sont les clés dans le processus de réduction de cette non-adhésion. Plus le niveau d'adhésion à un traitement est important, meilleure est la survie du patient. Par exemple, chez les dialysés, l'adhésion avant la dialyse détermine le risque de mortalité. Chez les patients greffés, la non-adhésion au traitement provoque une perte de greffon chez plus de 36 % des cas avec un échec de greffe rénale 7 fois plus important. On retrouve 3 points clés dans la non-adhésion : la prescription ou l'initiation d'un traitement, la mise en place de ce traitement (récupération des médicaments) et la durée de prise des médicaments. 20 à 30 % des patients ne récupèrent pas leur traitement et seulement 50% des patients continuent à prendre le traitement après 1 an. Les principales causes évoquées sont les effets secondaires.

Concernant le patient hémodialysé, les étapes de la non-adhésion peuvent être de plusieurs sortes : l'absence aux sessions de dialyse, le non-respect des régimes ou encore une mauvaise observance du traitement. Plusieurs critères affectent cette non-adhésion : le traitement en lui-même (nombre de doses, effets indésirables), la maladie et ses signes cliniques, le style de vie du patient et ses croyances, le pharmacien et le médecin qui jouent un rôle clé dans l'acceptation et la compréhension du but thérapeutique. L'optimisation des ateliers médicaments est importante, elle permet d'obtenir une meilleure reproductibilité et exhaustivité des messages transmis aux patients. L'importance d'un modèle pluridirectionnel (participants/animateur/participants) et la présence de nouveaux outils digitaux sont également à prendre en compte. Le rôle des professionnels de santé est primordial. Il est considéré qu'un patient est très adhérent s'il prend 81% de son traitement. Selon l'étude IMS Health qui porte sur 170 000 patients, la non-observance coûte plus de 9 milliards d'euros. Deux types de non-observance sont retrouvées, les divergences intentionnelles (DI) et les divergences non intentionnelles (DNI). Les DI correspondent à une non prise médicamenteuse tandis que les DNI sont des erreurs médicamenteuses. Les DI comprennent les oublis (9%), les non prises intentionnelles (45%) et l'adaptation du traitement (52%) Les DNI comprennent quant à elles, les divergences liées aux doses (32%), à la forme (18%) et à la posologie des médicaments (50%). Il est important de noter que depuis 2015, on observe une nette augmentation des DI par adaptation de traitement.

II.2.3. Conciliation médicamenteuse : à la recherche d'évènements indésirables

La conciliation des traitements médicamenteux est une démarche de prévention et d'interception des erreurs médicamenteuses où le pharmacien joue un rôle primordial. Elle repose sur la transmission et le partage des informations complètes et exactes des traitements du patient entre les professionnels de santé à tous les points de transition. La conciliation médicamenteuse permet d'intercepter 75% des évènements indésirables médicamenteux aux points de transition. Dans le cas d'insuffisance rénale chronique, le pharmacien hospitalier joue un rôle dans la sécurisation thérapeutique. L'usage des médicaments est associé à une prise de risque, on parle d'iatrogénie médicamenteuse lorsque cette thérapeutique entraîne toutes sortes d'effets indésirables, tant au niveau des effets propres des médicaments qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation. Pour le contrôle du risque iatrogène, tous les acteurs de la chaîne de soins sont concernés. En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien est le véritable responsable « assurance qualité » du circuit du médicament. Le rôle du pharmacien hospitalier et officinal chez les patients IRC se situe à 3 niveaux : l'analyse pharmaceutique, les interventions pharmaceutiques par prescription et les mesures correctives. En moyenne, lors de l'analyse pharmaceutique 3,5 problèmes de prescription ont été détectés. 5 classes de médicaments sont concernées dans plus de 80% des problèmes signalés : les médicaments du système cardiovasculaire (>38%), ceux du système digestif et métabolique (>16%), ceux du sang et des organes hématopoïétiques (>13%), des hormones systémiques (>11%), et enfin ce du système nerveux. La nature de ces problèmes pharmaceutiques correspond pour 46% à des problèmes de suivi de monitoring (recommandations officielles), à 38% à des interactions médicamenteuses, à 6% à des voies d'administrations inappropriées et à 3% à un traitement non reçu. Les interventions pharmaceutiques sont en moyenne de 2,18. La nature de ces interventions est, dans la majorité des cas, des propositions de suivi thérapeutique et d'optimisation des modalités d'administration. Elles sont transmises principalement par écrit et oral, élément important dans l'acceptation du prescripteur. Le taux d'acceptation de ces interventions pharmaceutiques est

de 75%. Celles qui ne sont pas acceptées sont principalement dues à des prescriptions antérieures et des avis de prescripteurs autres que le néphrologue.

Face aux différents problèmes rencontrés lors de cette étude, et au vu de la nécessité de mesures correctives, un guide de bonnes pratiques de prescriptions des médicaments destiné aux néphrologues ainsi qu'un livret éducatif pour les patients ont été réalisés en collaboration avec les cliniciens. En néphrologie, la moyenne du nombre de médicaments par jour est de 19, ce qui est considérable. Des études montrent qu'au-delà de 9 médicaments, les patients les priorisent. Il ne faut pas oublier la perception du patient sur son traitement et l'efficacité de celui-ci. Seuls 10% des patients prennent des médicaments qu'ils considèrent comme peu efficaces ou pas nécessaires. Les chélateurs du phosphore sont les médicaments qui posent le plus de difficultés à l'adhésion aux traitements. 30% de ces non-adhérents expliquent que ce traitement est un mystère pour eux. L'amélioration de l'observance chez le dialysé passe par l'optimisation de la dialyse pour diminuer le nombre de médicaments, éviter les prescriptions inutiles, administrer en IV le plus de médicaments possibles. Le pilulier électronique permet aussi un contrôle de cette non-adhésion. Si l'administration orale est indispensable il convient de réduire le nombre de prises, diminuer le calibre des médicaments, améliorer la saveur des médicaments. La dépression qui survient chez 20 à 44% des sujets dialysés est également un facteur de non-adhésion. Le rôle des professionnels de santé et l'écoute du patient ne sont pas à minimiser dans la compréhension du traitement. Il est important d'alerter les praticiens et notamment les néphrologues afin de conduire à une prise en charge spécifique médicale. Le pharmacien d'officine est au cœur même du sujet puisqu'il est le seul à avoir accès à la totalité des ordonnances des patients notamment grâce au Dossier Médical Partagé (DMP).

II.3. La toxicité rénale médicamenteuse : un danger permanent

La HAS a révélé en 2021, que selon les résultats de l'analyse des prescriptions d'une cohorte prospective française de personnes de plus de 75 ans ayant une MRC avancée, une prescription à risque rénal était repérée dans 77% des cas et un médicament contre-indiqué était prescrit dans 10,8% des cas. De plus, une dose inappropriée était retrouvée dans près de 40% des cas (6).

II.3.1. Les risques de l'automédication

L'association d'un médicament à un symptôme sans l'avis d'un professionnel est devenue une pratique très courante. L'automédication est définie par « la prise d'un ou plusieurs médicaments, consommés ensemble ou séparément par une personne, sur sa propre initiative ». Elle peut être soit le fait de consommer un ancien médicament présent dans sa pharmacie domestique soit de se procurer un médicament sans ordonnance dans une pharmacie et se l'autoadministrer.

Une récente étude a révélé que 8 Français sur 10 avaient déjà pratiqué l'automédication pour un problème de santé bénin, principalement pour soigner des maux de tête (77%), des maux de gorge (69%), des rhinites, des rhumes (63%) ou pour une toux (62%). La disponibilité en vente libre, sans consultation préalable du médecin, de produits chimiques de phytothérapie ou d'aromathérapie peut être problématique chez les patients ayant une maladie rénale chronique. Chez ces patients, la pharmacocinétique du médicament (absorption, distribution, métabolisme et élimination) est modifiée, ce qui nécessite une

surveillance et une adaptation posologique toute particulière puisqu'elle peut exercer une influence sur les comorbidités associées à l'IRC. Deux études menées sur le continent Nord-américain se sont intéressées à l'utilisation des produits en vente libre chez le patient atteint d'une MRC. Toutes les deux soulignent l'importance d'être encadré par un professionnel de santé lorsque l'on souhaite avoir recours à ce type de médicaments.

La première a été réalisée en 2004, dans une clinique de néphrologie aux Etats-Unis (21). Elle comprenait 250 patients dont 29% utilisaient un produit naturel. Les produits les plus utilisés par les volontaires étaient : le thé vert (18%), la camomille (14%) puis l'échinacée et l'ail (12%). La survenue de quelques effets indésirables a conduit à l'arrêt du traitement chez 6% de ces derniers.

Le plus alarmant dans cette enquête est que seulement la moitié des patients avait pris la peine d'informer leur médecin lors de l'initiation du traitement et moins de la moitié avait acheté le produit dans une pharmacie. Bien que cette étude ne soit pas représentative de la population, puisqu'elle a comptabilisé seulement 24,6% de réponses, il peut être supposé que bon nombre des patients considère les produits dit « naturels » comme ne présentant aucun danger pour la santé.

La seconde étude réalisée en 2007 au Canada avait un double objectif. Le premier était de décrire l'utilisation des produits en vente libre (sans ordonnance) comme les produits naturels. (22) Le second était de déterminer la prévalence et le type de problème associés à l'usage de ces produits chez les patients atteints d'une IRC.

En moyenne, les patients prenaient 1 à 2 médicaments en vente libre dont 0,4 produits naturels. Parmi les malades, plus de 80% des patients ayant une IRC modérée et plus de 60% des patients au stade terminal utilisaient au moins 1 médicament ne nécessitant pas d'ordonnance. Le rapport a révélé que les 3 médicaments les plus consommés en vente libre étaient : l'acétaminophène, le dextrométorphane et le carbonate de calcium. Concernant les produits naturels, le produit le plus fréquemment employé était la glucosamine. Cette enquête souligne que sur les 90 patients inclus, 8 d'entre eux avaient utilisé un médicament contre-indiqué en vente libre et près de 31% ont déclaré prendre un médicament nécessitant des précautions d'usage. Cette enquête présente aussi des limites puisqu'elle ne concerne qu'un petit échantillon du service de néphrologie (90 patients sur les 2500) et suivant la législation des pays, certains de ces médicaments ne sont pas disponibles en vente libre. Néanmoins, elle renforce la position du pharmacien en tant que professionnel du médicament.

Un point commun à ces enquêtes et non des moindres, est la facilité avec laquelle les patients peuvent se fournir en produits destinés à soulager leurs maux, sans bénéficier d'un avis médical. Ces nouveaux modes de consommation rendent la prise en charge d'autant plus complexe, nécessitant une actualisation des connaissances et une « sur-surveillance » des professionnels de santé.

II.3.2. Prévenir l'utilisation de certains médicaments néphrotoxiques

II.3.2.1. Deux types d'atteinte rénale d'origine médicamenteuse

Les médicaments dits néphrotoxiques sont des molécules capables d'altérer le fonctionnement des reins. Ils sont divisés en deux catégories, selon l'atteinte rénale qu'ils provoquent :

- l'insuffisance rénale **organique** : les médicaments tels que les produits de contraste, les aminosides, les anticoagulants, le lithium sont susceptibles de provoquer des lésions irréversibles du tissu rénal.
- l'insuffisance rénale **fonctionnelle** : ce type de lésions régresse en général à l'arrêt du traitement. Les molécules concernées peuvent être les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antihypertenseurs comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans, et certains diurétiques.

Nombre de ces molécules ont fait l'objet d'études scientifiques afin de prévenir leur utilisation notamment en cas d'insuffisance rénale. Certaines seront traitées par la suite dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de pompes à protons, les antivitaminés K et les produits de contraste.

II.3.2.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une part importante des médicaments délivrés en officine. Ces molécules sont indiquées dans le traitement des affections douloureuses et/ou fébriles, des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes, des dysménorrhées essentielles, dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes articulaires, lombalgies et des douleurs post-opératoires. Ces médicaments agissent en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) ayant pour conséquence de diminuer la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices intra-rénales (PGI₂ et PGE₂), qui agissent sur l'artériole rénale afférente. Certains AINS, comme le celecoxib et rofecoxib sont sélectifs de COX-2, isoenzyme impliquée dans le processus inflammatoire, permettant de diminuer les effets secondaires. Il n'empêche que les inhibiteurs sélectifs de COX-2, exposent aux mêmes risques et conséquences fonctionnelles rénales que les AINS classiques. L'administration des AINS est particulièrement nocive en cas d'hypo perfusion rénale fréquemment retrouvée chez les patients ayant une insuffisance rénale. En effet, cette classe médicamenteuse augmente la vasoconstriction intra-rénale entraînant une réduction du débit de filtration glomérulaire.

Chez la personne avec une fonction rénale normale, les AINS n'exposent pas aux mêmes conséquences puisque l'activité de l'angiotensine II, la noradrénaline et la production rénale de prostaglandines sont réduites. Cependant, lorsqu'ils sont administrés chez les patients en hypovolémie, les AINS prédisposent à une insuffisance rénale aiguë et plus particulièrement en cas d'association avec un diurétique. Leur association est fortement déconseillée.

Les pharmaciens se doivent d'être vigilants, d'autant plus qu'en France, les AINS sont disponibles sans prescription médicamenteuse, potentialisant les risques de survenue d'une toxicité rénale.

II.3.2.3. Les Inhibiteurs de pompes à protons

L'utilisation des inhibiteurs des pompes à protons (IPP) est aujourd'hui largement controversée. Les IPP sont une des classes médicamenteuses les plus prescrites dans le monde notamment grâce à leur haut niveau d'efficacité. En 2006, les dépenses s'élevaient à plus de 8 milliards d'euros dans le monde. Plusieurs molécules sont disponibles sur le marché français : oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, esoméprazole, rabéprazole.

Depuis quelques années, des études ont révélé les effets néfastes que pouvaient avoir les IPP pris au long cours et notamment ceux d'entraîner de nombreux désordres métaboliques par défaut d'absorption :

- de la vitamine B12 et du fer, entraînant sur le long terme l'apparition d'anémie (23), (24) ;
- du magnésium d'où parfois une hypomagnésémie sévère (25) (26) ;
- du calcium, favorisant le risque d'ostéoporose surtout chez la personne âgée (26).

Ces désordres métaboliques causés par une surexposition aux IPP ne sont pas irréversibles, les symptômes disparaissent en quelques semaines après l'arrêt du traitement. Par ailleurs, de nombreux articles démontrent le lien entre les IPP et les infections respiratoires de type comme les pneumopathies. En inhibant la sécrétion acide dans l'estomac, les IPP favorisent et augmentent le nombre de bactéries anaérobies (27) (28). Cette basification du pH gastrique est la cause des pneumopathies.

En 2009, une cohorte pharmaco-épidémiologique menée sur 63 878 patients a révélé que l'utilisation de médicaments anti-acides augmentait le risque de contracter une pneumonie nosocomiale. Parmi ces patients, 52% prenaient un traitement anti-acide dont 6% ont développé une pneumonie. (29).

De plus, l'utilisation des IPP au long cours entraîne une modification de la flore gastrique qui serait susceptible de provoquer également des infections digestives. En témoignent ces études (30), (31), (32) qui démontrent une augmentation significative de certaines infections gastro-intestinales à *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Salmonella* et *Shigella*. Ces infections touchent tout le monde. Une étude prospective randomisée sur 188 enfants (4 à 36 mois) montre une augmentation de gastroentérites et d'infections respiratoires. La sur prescription des IPP chez les adultes est aussi vraie chez les enfants.

Chez les enfants, de 1997 à 2009, des experts ont évalué les modes de prescription des anti-acides. Ils ont démontré que leur utilisation a considérablement augmenté au cours des années sans être corrélée à la prévalence du reflux gastro-œsophagien chez l'enfant. Toujours en Belgique, des chercheurs se sont intéressés à évaluer l'effet du lansoprazole chez 182 nourrissons présentant un reflux-gastro-œsophagien (RGO) en post-prandial *versus* un placebo. Ils ont conclu que le lansoprazole n'apportait aucun bénéfice thérapeutique, confirmant ainsi une précédente étude avec de l'oméprazole *versus* placebo. (33)

Des interrogations subsistent sur l'impact que pourraient avoir les IPP et le risque de développer un cancer gastrique. Bien que ceci ne soit pas encore démontré, il est certain que les IPP entraînent une modification de la flore gastrique. Enfin, les IPP sont impliqués dans des atteintes inflammatoires des tubules rénaux et de l'interstitium rénal, appelées Néphrites Tubulo-Interstitielle (NTI) (32). Ces NTI se manifestent par une insuffisance rénale et dans 60% des cas, elles sont d'origine médicamenteuse. Tous les anti-acides sont susceptibles de provoquer une NTI mais certains plus que d'autres comme l'oméprazole.

Ces nombreux effets indésirables pouvant intervenir au long cours sous IPP, doivent interpeler et laisser place à une réévaluation des traitements. Le Canada est un pays largement impliqué dans la déprescription de certaines classes médicamenteuses et notamment celles des IPP. Ils ont mis en place des lignes directrices concernant la déprescription fondée sur des données probantes en association avec l'institut de recherche de Bruyère. Des algorithmes ont été mis en place pour faciliter les démarches et favoriser le bon usage des IPP.

II.3.2.4. Les anticoagulants oraux

Il existe deux grands types d'anticoagulants oraux : les anti-vitamines K et les anticoagulants oraux d'action directe. Dans cette partie, c'est la toxicité rénale des anti-vitamines K qui est traitée.

Les AVK peuvent être responsables de deux types de toxicité rénale : une atteinte immunoallergique et une néphrotoxicité liée à l'anticoagulation. (34) Quelques cas de néphrites interstitielles ont été rapportés sous anticoagulants oraux direct (AOD), mais le mécanisme n'est pas clairement élucidé. L'atteinte immuno-allergique concerne principalement les dérivés indane-dione, c'est-à-dire la fluindione. L'insuffisance rénale aiguë survient dans les premiers mois suivant l'introduction du traitement, avec la triade : fièvre ; éruption cutanée ; hyperéosinophilie associée. En cas de réintroduction du médicament, on observe une récurrence. La biopsie associée montre une néphropathie interstitielle aiguë le plus souvent non granulomateuse, et des lésions tubulaires sont fréquemment associées. Lorsque le diagnostic est fait dans les 3 premiers mois, 60% des patients ont une récupération complète après traitement par corticoïdes. Après 3 mois, le diagnostic est plus difficile, les signes cliniques d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée et hyperéosinophilie) ne sont plus systématiquement présents, le risque de fibrose est plus important. Ainsi, comme le recommande l'ANSM depuis juin 2017, il est nécessaire de privilégier désormais les AVK coumariniques. Afin de prévenir ces effets indésirables, depuis fin 2018, il n'y a plus de primo-prescription pour le Préviscan. Le traitement par fluindione peut être maintenu chez les patients prenant le traitement depuis plus de 4 ans, sans signe d'hypersensibilité ni d'élévation de la créatinémie.

La néphropathie liée à l'anticoagulation (*Anticoagulation Related Nephropathy*, ARN) concerne elle tous les AVK. Une hématurie macroscopique suivie d'une IRA dans un contexte de surdosage en AVK (*International Normalized Ratio* supérieur à 3) chez des patients avec une néphropathie préexistante doit faire évoquer une ARN. La lésion rénale préexistante altère le filtre glomérulaire et permet le passage des globules rouges, à l'origine d'une atteinte-tubulo interstitiel double. Le surdosage étant un facteur d'ARN, il est important de surveiller étroitement l'INR, en particulier chez le patient insuffisant rénal pour lequel le risque de surdosage est plus élevé. Une surveillance tous les 15 jours chez ces patients semble nécessaire. En effet, des augmentations d'INR et de créatininémie peuvent passer régulièrement inaperçues, et ces petits épisodes d'IRA à répétition peuvent entraîner sur ces traitements au long cours une aggravation de l'IRC et une arrivée plus rapidement en dialyse. Il est probable que ce problème soit largement sous-estimé.

Enfin, trois cas de néphrites interstitielles ou tubulo-interstitielles ont été rapportés pour les anticoagulants oraux directs, et 20 cas de néphropathies tubulo-interstitielles sous rivaroxaban ont été recensés par l’OMS. Cependant, le mécanisme reste encore aujourd’hui mal connu. En somme, une surveillance étroite de la créatininémie doit être réalisée chez tous les patients traités par anticoagulants, avant le traitement puis à un mois, en cas de signe clinique d’allergie, ou de survenue d’une hématurie macroscopique.

II.3.2.5. Les produits de contraste

La néphrotoxicité aux produits de contraste iodés (PCI) est définie comme une élévation de la créatininémie de plus de 25% de sa valeur initiale ou supérieure à 5 mg/l dans les 72h suivant l’injection. Cette élévation de créatininémie de plus de 25 % n’est pas négligeable, puisqu’elle est associée à une élévation de la mortalité, à un risque d’insuffisance rénale chronique (IRC) et de mise en dialyse. Près de 80 millions de doses sont administrées chaque année, la question de la néphrotoxicité des PCI n’est donc pas négligeable. Les données anciennes montrent que la fréquence des IRA lors d’une administration de PCI est inférieure à 1% chez les patients sans facteur de risque, de 12 à 40% chez le patient IRC et de 50% chez le patient diabétique IRC stade 4 ou 5.

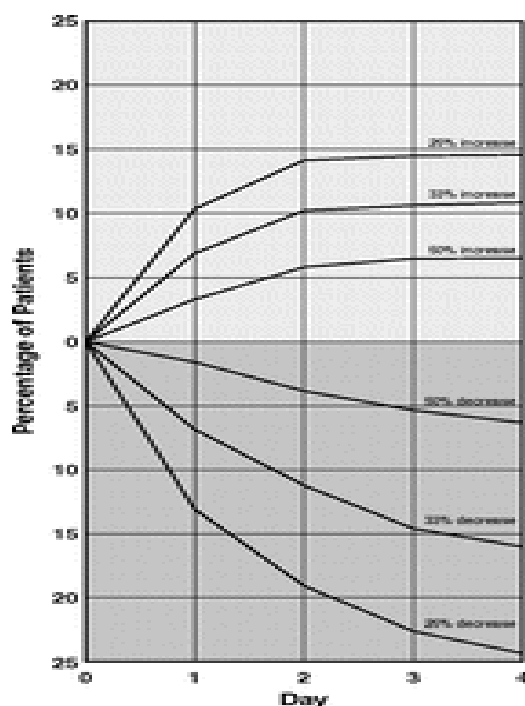


Figure 8: Pourcentage de patients avec une variation de créatininémie

Pourtant, une étude sur une large cohorte américaine de patients hospitalisés a montré que plus de la moitié des patients ont une variation de la créatininémie d’au moins 25% sans qu’il y ait eu d’administration de PCI. Ces variations de la créatininémie, qui peuvent être fréquentes selon le contexte, sont bien connues du néphrologue. Néanmoins, elles n’ont pas été prises en compte dans les données anciennes qui n’ont pas comparé leurs résultats avec des groupes contrôles. Les études plus récentes, réalisées sur des cohortes de plusieurs milliers de patients, avec des groupes de contrôles, ne montrent pas de sur-risque d’IRA chez les patients traités par PCI, y compris lorsqu’ils présentent des comorbidités associées (hémorragie digestive, sepsis...). Il est toutefois montré un sur-risque chez les patients avec une pancréatite, qui n’est pas expliqué.

II.3.2.6. Un mot sur l'utilisation de la metformine

La metformine est un insulino-sensibilisateur, qui appartient à la famille des biguanides ; elle exerce une action anti-hyperglycémique par potentialisation de l'action de l'insuline endogène ou exogène et diminue la glycolyse.(35) Elle est le traitement de choix en première intention chez les patients DT2 ayant une IRC légère à modérée. Cet Antidiabétique oral présente de nombreux avantages, comme celui de ne pas entraîner d'hypoglycémie, de ne pas provoquer une prise de poids ce qui en fait un traitement attrayant pour les patients obèses, et de réduire la morbidité cardiovasculaire et la mortalité totale chez les DT2 (36),(37).

Cependant, en cas d'IRC, l'usage de la metformine nécessite des précautions d'utilisation et une surveillance étroite de la fonction rénale.

De nombreuses études pharmacologiques, comme celle menée par un groupe américain s'est intéressée à l'utilisation de la metformine chez les patients ayant une IRC légère à modérée. Les chercheurs américains ont établi un plan d'utilisation de la metformine et de surveillance de la fonction rénale chez ces derniers. Ils recommandent d'ajuster la posologie de la metformine et de réduire le délai de surveillance de la fonction rénale en fonction du niveau du DFG. Pour un DFG supérieur à 60 mL/min/1,73m², ils préconisent de surveiller la fonction rénale annuellement sans ajustement de dose de la metformine. De 60 à 45 mL/min/1,73 m², la surveillance doit être plus régulière, entre 3 à 6 mois. Une réduction de dose doit être opérée à partir d'un DFG se situant entre 45 et 30 mL/min/1,73 m², avec une surveillance tous les 3 mois. Aucune initiation de traitement à la metformine ne doit être instaurée à ce niveau de DFG. L'utilisation de metformine pour un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73m² est formellement contre indiquée. L'une des principales raisons d'établir des seuils rénaux est que la metformine est éliminée sous forme inchangée principalement par les reins. Alors, lorsque les capacités d'épuration rénale sont diminuées, la concentration de metformine est augmentée d'autant que sa liaison aux protéines plasmatiques est faible, favorisant la survenue d'une hypoglycémie et d'acidose lactique. Bien que la survenue de cet effet indésirable soit peu fréquente, comme en témoigne la grande méta analyse Cochrane (38), le patient IRC doit être informé des signes de surdosage et d'acidose lactique (39)

Les symptômes les plus retrouvés sont les suivants :

- Vomissements
- Crampes musculaires
- Difficultés à respirer
- Hypothermie
- Douleurs abdominales
- Sensation générale de malaise associée à une asthénie
- Diminution de la fréquence cardiaque

Tableau 10 : Recommandations proposées pour l'utilisation de la Metformine en fonction du DFG

eGFR level (mL/min per 1.73 m ²)	Action
≥60	No renal contraindication to metformin Monitor renal function annually
<60 and ≥45	Continue use Increase monitoring of renal function (every 3–6 months)
<45 and ≥30	Prescribe metformin with caution Use lower dose (e.g., 50%, or half-maximal dose) Closely monitor renal function (every 3 months)
<30	Do not start new patients on metformin Stop metformin

Additional caution is required in patients at risk for acute kidney injury or with anticipated significant fluctuations in renal status, based on previous history, other comorbidities, or potentially interacting medications.

La HAS, a elle aussi établi une liste complète concernant l'adaptation posologique de chaque antidiabétique en fonction du stade de la MRC.(40) En conséquence d'un déclin de la fonction rénale, les antidiabétiques à élimination rénale doivent être utilisés avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne l'hypoglycémie. La posologie est donc adaptée individuellement en fonction du stade de la MRC.

Tableau 11: Adaptation posologique des antidiabétiques en fonction du DFG

Classe	Molécule	MRC-1	MRC-2	MRC-3	MRC-4	MRC-5ND	MRC-5D
Biguanide	Metformine	Pas d'ajustement de dose		1,5g-850 mg/jour	500 mg/jour	Prudence en l'attente de données	
	Chlorpropamide	Pas d'ajustement de dose		100-125 mg/jour	CONTRE-INDIQUE		
Sulfamides hypoglycémiants	Acetohexamide	CONTRE-INDIQUE					
	Tolazamide	CONTRE-INDIQUE					
	Tolbutamide	250 mg, 1-3 x/jour					CONTRE-INDIQUE
	Glipizide	Pas d'ajustement de dose					
	Glycazide	Débuter à faible dose et titrer toutes les 1-4 semaines					
	Glyburide	CONTRE-INDIQUE					
	Glimepiride	Réduire la dose à 1 mg/jour					CONTRE-INDIQUE
	Gliquidone	Pas d'ajustement de dose					
Glinides	Repaglinide	Pas d'ajustement de dose				Peu de données disponibles	
	Nateglinide	Pas d'ajustement de dose				Débuter à 60 mg/j	CONTRE-INDIQUE
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose	Pas d'ajustement de dose			Utiliser la plus faible dose et < 50 mg/j		
	Miglitol	Peu de données disponibles					
(Glitazones)	(Pioglitazone)	(Pas d'ajustement de dose)					
Inhibiteurs de DPP4	Sitagliptine	Pas d'ajustement de dose		Réduire à 50 mg/j	Réduire à 25 mg/jour		
	Vildagliptine	Pas d'ajustement de dose		Réduire à 50 mg/jour en 1 prise			
	Saxagliptine	Pas d'ajustement de dose		Réduire à 2,5 mg/jour en 1 prise			
	Linagliptine	Pas d'ajustement de dose					
	Alogliptine	Pas d'ajustement de dose		Réduire à 12,5 mg/jour			
Incrétino mimétiques	Exenatide	Pas d'ajustement	Réduire à 5 mg/jour		CONTRE-INDIQUE		
	Liraglutide	Peu de données disponibles					
	Lixisenatide	Pas d'ajustement	Utilisation prudente si 50-DFGe<80			Pas de données	
	Pramlintide	Peu de données disponibles					
Inhibiteurs de SGLT-2	Dapagliflozine	Peu de données disponibles					
	Canagliflozine	Efficacité diminuée		Surveillance rapprochée		CONTRE-INDIQUE	
	Empagliflozine	Peu de données disponibles					

La prescription de ces molécules dans des situations inadaptées telle que l'insuffisance rénale a pour conséquence d'accélérer la progression de la maladie vers le stade terminal. Ceci a des répercussions désastreuses puisqu'à ce niveau aucun retour en arrière n'est possible, provoquant un changement considérable dans la qualité de vie des patients.

II.4. L'insuffisance rénale chronique : un enjeu de la santé publique

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est le dernier stade de la maladie. La perte totale de la fonction, en cas d'absence de traitement de suppléance, provoque le décès du patient. Ces techniques de suppléance de la fonction rénale consistent en une greffe de rein ou des séances de dialyse. Les patients qui peuvent bénéficier de la transplantation comportent des avantages plus élevés que la dialyse puisqu'elle améliore la qualité de vie des patients et permet à l'Assurance Maladie de réaliser des économies de santé. En effet, la dialyse est à la fois plus lourde à supporter pour les malades et est nettement plus coûteuse. Pour cela, l'Assurance Maladie incite les professionnels de santé à développer des actions de prévention, la dialyse à domicile, à favoriser la greffe rénale.

II.4.1. Techniques de suppléance de la fonction rénale

L'IRCT nécessite la mise en œuvre de techniques de suppléance de la fonction rénale : la transplantation et la dialyse. Le traitement de choix en première intention est la transplantation rénale. Elle peut être effectuée à partir d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé. Elle améliore considérablement l'espérance de vie et la qualité de vie des patients en comparaison à la dialyse. Lorsqu'une greffe rénale est possible, un bilan de pré-transplantation est réalisé puis le patient est inscrit sur une liste d'attente de greffe. La transplantation peut avoir lieu après une période de dialyse variable ou avant même toute séance de dialyse (dialyse préemptive). Une seconde méthode de suppléance peut être utilisée : l'épuration extra-rénale par dialyse. Il s'agit de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale. Elles se différencient par la technique employée.

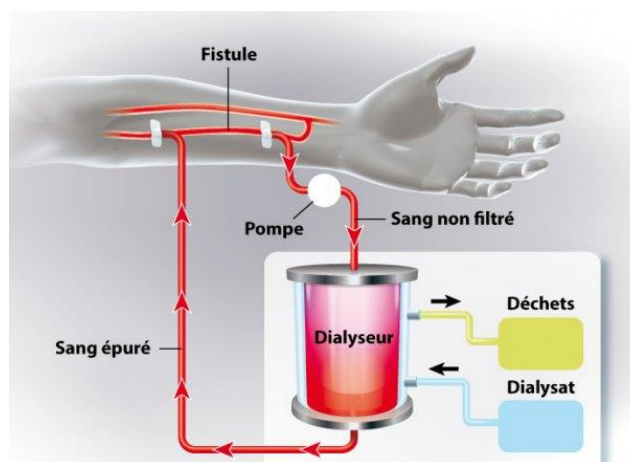


Figure 9: Schéma explicatif de l'hémodialyse

L'hémodialyse consiste à utiliser un autre support que le rein pour épurer l'organisme de l'eau et des substances toxiques accumulées en raison de l'incapacité des reins à assurer cette fonction.(41) Le principe de l'hémodialyse est de mettre en contact le sang du malade et un liquide de composition déterminée : le dialysat. Ces deux compartiments liquidiens étant séparés par une membrane semi-perméable. C'est à travers cette membrane que s'effectueront le transfert de l'eau, du solvant et des substances en solution, à savoir les solutés présents en excès dans le sang. La membrane semi-perméable est un filtre très mince, que l'on peut comparer à un tamis percé de trous microscopiques qui ne laisse passer que certaines molécules de faible dimension du plasma sanguin comme l'urée, la créatinine, le glucose, les électrolytes (sodium, potassium, l'acide urique).

Les plus grosses molécules comme les lipides et les protides sont, quant à elles, retenues. Plusieurs mécanismes de transfert peuvent être utilisés :

- transfert par diffusion (conduction) : il s'agit d'un transfert passif de soluté du sang vers le dialysat, sans passage de solvant.
- transfert par diffusion (conduction) : l'importance de la diffusion dépend d'une part du soluté (taille poids moléculaire, charge), d'autre part de la membrane (surface, diamètre des pores épaisseur) et enfin du gradient de concentration de chaque côté de la membrane qui conditionne le sens et l'amplitude des échanges. Le débit sanguin et le débit du dialysat déterminent la clairance du dialyseur.
- transfert par ultrafiltration (convection) : il s'agit du transfert simultané du solvant et d'une partie de soluté. Ce phénomène joue un rôle majeur dans la soustraction de l'eau. Son débit dépend du gradient de la perméabilité hydraulique, de la surface de membrane et de la pression transmembranaire.

Une fois que le sang est passé à travers le dialyseur pour être détoxifié, il revient nettoyé dans le corps et peut à nouveau se charger de déchets et aller les éliminer dans l'appareil. Dans un même temps la machine permet d'éliminer l'eau accumulée. L'incapacité des reins à éliminer les déchets explique pourquoi les patients doivent réaliser des séances d'hémodialyse plusieurs fois par semaine.

Lorsqu'un patient hémodialysé se présente à l'officine, le pharmacien et son équipe se doivent de comprendre les raisons de restriction hydrique et contrairement aux autres stades de l'IRC, l'importance de suivre un régime alimentaire protéiné (animale et/ou végétal) afin d'éviter une dénutrition. Cependant, la fatigue occasionnée par les séances de dialyse, et l'accumulation de leptine (hormone de satiété) difficilement dialysable peuvent être responsable d'un manque d'appétit chez ces patients. La difficulté d'élimination de la leptine explique en partie le manque d'appétit chez les patients dialysés.

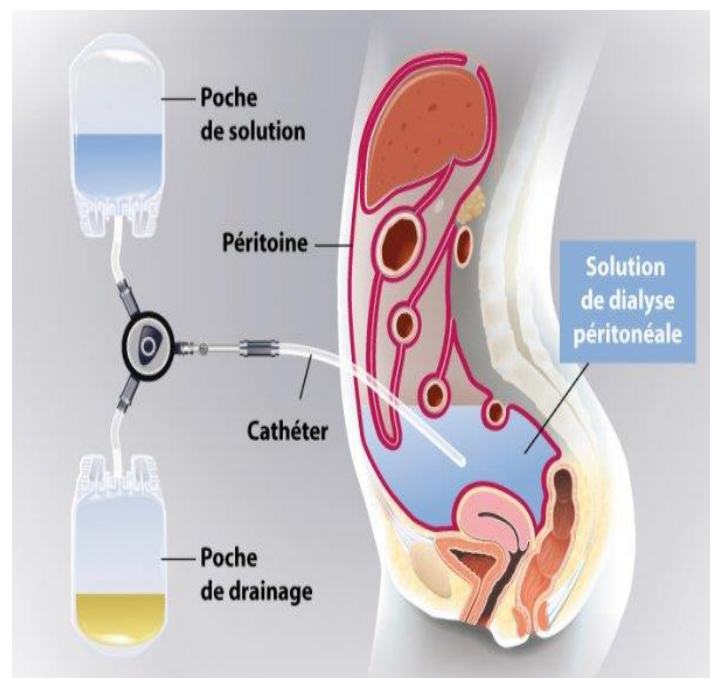


Figure 10: Schéma explicatif de la dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une technique d'épuration utilisée en cas d'IRCT, utilisant le péritoine du patient (membrane naturelle) comme filtre. Chacun d'entre nous possède une fine membrane qui enveloppe les organes de la cavité abdominale et le tube digestif : le péritoine. Cette membrane, riche en vaisseaux sanguins, forme un « sac » qui délimite une cavité appelée la cavité péritonéale. C'est ce tissu qui est utilisé pour épurer le sang. Il est avant tout nécessaire de placer un cathéter dans la partie inférieure de la cavité péritonéale. Une brève intervention chirurgicale ainsi qu'une hospitalisation de 48h sont nécessaires pour la pose du cathéter. Cet instrument sort par un orifice situé à quelques centimètres du nombril. Sa présence n'est pas douloureuse et l'orifice est protégé en permanence par un pansement. La dialyse péritonéale comporte 3 cycles qui se répètent plusieurs fois la journée (1 à 4 fois par jour) : infusion, stase et drainage. Le dialysat, liquide composé d'eau, de sucre et d'ions est introduit dans la cavité péritonéale (infusion) au moyen du cathéter de dialyse. Les capillaires péritonéaux sont très proches du dialysat et présentent de nombreux trous microscopiques. Ces derniers permettent la diffusion d'une partie des toxines présentes dans le plasma vers le dialysat. La présence de sucre dans le dialysat permet un transfert de l'excédent d'eau par différence de pression osmotique entre les compartiments. Lorsque le dialysat est laissé durant quelques heures dans la cavité péritonéale (stase), une épuration lente du sang se produit. Après drainage, le dialysat souillé est alors éliminé par gravité (manuellement) ou par une machine (cycleur) et remplacé par une solution fraîche. Pour être épuré correctement, le sang et le dialysat doivent être mis en contact 24h sur 24. Cette technique tente de reconstituer les conditions « physiologiques normales » d'épuration rénale et se déroule au domicile du patient.

Tableau 12: Informations comparatives de la dialyse péritonéale et de l'hémodialyse (42)

	Dialyse Péritonéale	Hémodialyse
Principe	Filtration du péritoine	Épuration extra-corporelle
Où la réaliser	Possible à domicile	-Centre d'établissement de santé, -Unité d'auto-dialyse, -Unité de dialyse médicalisée -Possible à domicile
Fréquence	Tous les jours en continu avec plusieurs cycles d'échanges (jour ou nuit) : infusion/stase/drainage	En général, 3 fois par semaine durant 3 à 4 heures
Conséquence sur la diurèse	Diurèse conservée (plusieurs mois voire plusieurs années)	Arrêt progressif en quelques semaines
Conséquences alimentaires	-Alimentation variée et équilibrée -Apports protéiques adaptés en limitant le risque de dénutrition -Apport hydrique adapté à la diurèse -Apports en sel, potassium, phosphore limités	-Alimentation variée et équilibrée -Apports protéiques adaptés en limitant le risque de dénutrition -Si diurèse absente : apport hydrique d'environ 750mL -Apports en sel, potassium, phosphore limités

Activité physique	30 minutes par jour (marche, jardinage, exercices d'assouplissement...)	30 minutes par jour (marche, jardinage, exercices d'assouplissement...)
--------------------------	---	---

Avant toute chose, le choix de la technique de suppléance est conditionné par l'avis éclairé du patient après une consultation informative, par l'absence de contre-indication médicale et par les échanges entre professionnels de santé lors d'une réunion pluridisciplinaire.

II.4.2. Un coût de traitement élevé

Selon le rapport de la Cour des Comptes 2020, le nombre de patients traités pour une IRCT est passé de 73 500 (2012) à 87 275 (2017), soit une augmentation de près de 20% en l'espace de 5 ans. Comme énoncé précédemment, le rapport REIN 2018 établit que 89 692 patients souffrent d'une IRCT. Si cette progression continue, on pourrait atteindre près de 105 000 patients en 2022. (3)

Parmi les 87 275 patients traités pour une IRCT, 47 987 avaient recours à la dialyse (soit une augmentation de 13 % par rapport à 2013) et 39 288 étaient porteurs d'un greffon (soit une augmentation de 17% par rapport à 2013).

En France, entre 3 et 5,7 millions de personnes seraient concernées par une maladie rénale chronique mais beaucoup l'ignorent.

Selon les rapports annuels REIN, la répartition de la prise en charge de l'IRCT de 2013 à 2017 est illustrée par l'histogramme suivant :

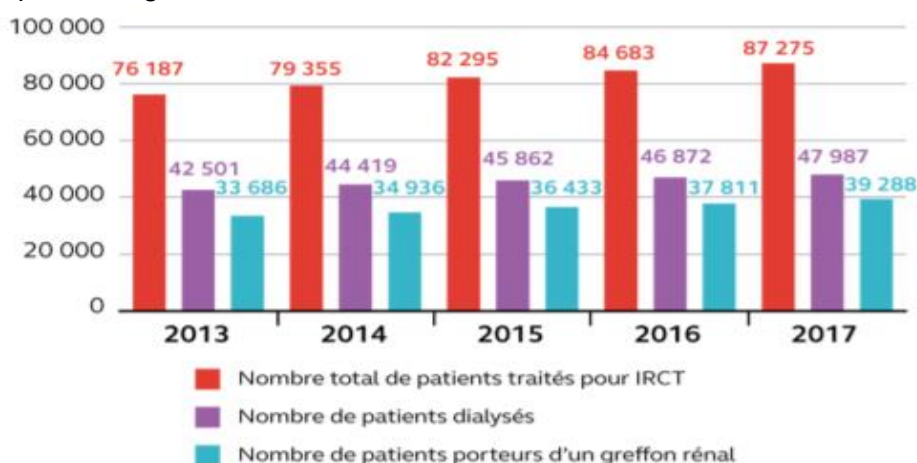


Figure 11: nombre de patients traités pour IRCT (2013-2017) selon les rapports annuels REIN (source : la Cour des Comptes à partir des rapports REIN)

L'IRCT est classée parmi les Affections de Longue Durée (ALD) et sa prise en charge est financée à 100% par l'Assurance Maladie. Toujours selon le rapport de la Cour des Comptes, les dépenses en santé de l'Assurance Maladie pour l'IRCT ont dépassé 4,18 milliards d'euros, soit une croissance annuelle de 2,4% depuis 2013. En 2017, la répartition des dépenses concernant l'IRCT était la suivante :

- 3,36 milliards d'euros (soit 80%) des dépenses pour les séances de dialyse, soit 55% des patients ;
- 0,8 milliard d'euros (moins de 20%) pour les greffes dont 0,27 milliard d'euros pour les greffes proprement dites et 0,55 milliard pour le suivi des patients greffés ;
- 2,4 milliards d'euros attribués à des hospitalisations d'urgence ;
- 0,71 milliard d'euros pour les transports des patients de leur domicile à l'établissement de dialyse ;

- 0,12 milliard d'euros pour les médicaments délivrés à l'officine ;
- 0,1 milliard d'euros des dépenses en soins médicaux et paramédicaux.

La greffe représente à peine 20% des dépenses de santé dans l'IRCT. Ce faible pourcentage s'explique par une relative faible proportion de traitement par greffe, liée à un diagnostic tardif de la maladie, et aux comorbidités associées. Lorsqu'elle peut être pratiquée, la greffe présente un meilleur bénéfice médico-économique que la dialyse. Ainsi, lors de l'année de la greffe, les dépenses en santé sont plus élevées que pour une personne dialysée mais ensuite, lors du suivi de greffe, les coûts s'inversent puisqu'ils sont 4,5 fois moins importants que pour les séances de dialyse, tous modes confondus (Hémodialyse, dialyse péritonéale).

Par ailleurs, le secteur de la dialyse apparaît comme une activité avec un taux de rentabilité très élevé... En 2017, les dépenses de santé financées par l'Assurance Maladie étaient de 164,2 milliards d'euros. L'IRCT représentait 2,5% de ces dépenses. Le nombre de patients en stade terminal de l'IRC est en constante augmentation et pourrait atteindre 105 000 patients cette année. Quand on compare le coût par patient, l'IRCT au stade de la dialyse constitue la pathologie la plus onéreuse devant la mucoviscidose, le cancer du poumon et l'accident vasculaire cérébral.

Tableau 13: Dépenses IRCT en 2013 et 2017

Dépenses IRCT en 2013	Dialyse (tous modes confondus)	Première année de la transplantation	Suivi de greffe
Coûts moyen annuels par patient (euros)	64 017	72 983	Non renseigné

Dépenses IRCT en 2017	Dialyse (tous modes confondus)	Première année de la transplantation	Suivi de greffe
Coûts moyen annuels par patient (euros)	62 140	69 140	13 952

Le Ministère de la Santé ayant imposé une baisse des tarifs des séances de dialyse, une diminution des dépenses de 2,9% a été observé de 2013 à 2017, soit une économie de 20 à 30 millions d'euros chaque année. Cependant, en prenant en compte l'augmentation du nombre de patients dialysés, les économies réalisées restent relativement modestes. Les traitements de suppléance demandent la mobilisation de personnels soignants, de structures de soins adaptées, des techniques de dialyse et de consommables spécifiques ayant un impact économique non négligeable. Les dépenses hospitalières représentent environ (69 %) des dépenses, devant les coûts de transports (17 %) et de médicaments (9 %). Le nouveau rapport de la Cour des Comptes n'a pas été encore publié.

II.4.3. Vers de nouveaux objectifs de prises en charge

Entre 2025 et 2050, l'Assurance Maladie estime, en tenant compte du vieillissement de la population, que les dépenses de santé pour la maladie rénale chronique en France seront de 5 à 6 milliards d'euros, sans prendre en considération l'augmentation des coûts de actes médicaux et de la prévalence de l'insuffisance rénale. En France, comme dans les pays du monde entier, la maladie rénale chronique est considérée à juste titre comme un problème de santé publique. Par sa prévalence, son incidence, ses comorbidités diabétiques et cardiovasculaires, son impact socio-professionnel et ses répercussions économiques, elle constitue un enjeu majeur de santé publique. Depuis leur création en 2009 (loi HPST), les Agences Régionales de Santé (ARS) ont mis en place plusieurs plans d'actions dont celui d'améliorer la promotion des actions de prévention et de dépistage de la maladie rénale chronique. La mise en place de ces plans d'actions fait suite à un avis rendu par des experts considérant que 10% des IRCT pourraient être évitées et que plus de 30% pourraient être repoussées si une détection précoce et adaptée était réalisée. Il est donc nécessaire d'identifier les personnes à risque et d'intensifier les actions de dépistage de la MRC. Encore aujourd'hui, près de 30% des patients débutent un traitement en dialyse en urgence dont près de la moitié sans avoir bénéficié d'une consultation avec un néphrologue. L'un des rôles essentiels de l'Assurance Maladie et des ARS est d'améliorer la phase de pré-suppléance ou de greffe, afin de retarder ou d'éviter l'entrée dans le stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. Cela permettrait de mieux orienter les patients vers le traitement le plus adapté. En 2019, un forfait de « pré-suppléance » a été créé pour renforcer le suivi et l'accompagnement des patients par une équipe pluriprofessionnelle en amont de la dialyse et de la greffe. Seulement le forfait ne concerne que les deux derniers stades de la maladie rénale chronique. Les autres plans de santé cherchent à améliorer l'information et la formation des patients aux programmes d'éducation thérapeutique. Ces nouvelles missions sont un levier important pour garantir une qualité de prise en charge et limiter la survenue de complications. L'accès à l'autonomie et le libre choix des malades notamment, celui de pouvoir bénéficier de la dialyse à domicile, sont deux éléments importants pour une meilleure qualité de vie. Lorsque cela est possible, le recours à la dialyse péritonéale (à domicile) doit être favorisé. De plus, l'United States Renal Data System (USRDS) a révélé en 2018 que selon les données de l'année 2016 qui ont très peu évolué, le nombre de patients ayant eu recours à une greffe était de 45% en France, derrière la Norvège (70%), les Pays-Bas (63%), le Royaume-Uni (54%) et l'Espagne (52%). Pour cela, un plan greffe avait été lancé de 2017 à 2021, avec pour objectif de réaliser 4 950 greffes de rein en quatre ans. Cet objectif n'a pas été atteint puisque moins de 4 000 ont été effectuées. Néanmoins, d'encourager le recours à la greffe permet une meilleure qualité de vie des patients et, en parallèle, de réaliser des économies de santé.

Il est important de rappeler qu'étant donné la découverte tardive de la maladie rénale chronique, les comorbidités associées, le manque de greffons et l'âge avancé des patients, la possibilité de recevoir une greffe rénale ou d'avoir accès à la dialyse à domicile peut s'avérer parfois problématique. En moyenne, les patients prennent 7 médicaments par jour sans compter l'automédication. Le pharmacien, par sa proximité, ses connaissances vis-à-vis du médicament et exerçant dans le seul établissement de santé pouvant accueillir les patients sans rendez-vous, a un rôle déterminant dans la prise en charge et l'accompagnement des patients. Il est de son devoir d'actualiser ses connaissances afin de pouvoir répondre aux besoins des malades. Aussi, la prochaine partie de ce travail s'intéresse aux différentes mesures de néphroprotection (médicamenteuses, diététiques) qui peuvent être expliquées aux patients à l'officine.

III. Au cœur de la néphroprotection

La néphroprotection ou la prévention pour la fonction rénale est un domaine à part entière. Elle demande une adhésion du patient aux traitements, aux recommandations alimentaires et hygiéniques, une connaissance des médicaments néphrotoxiques, un suivi régulier de sa fonction rénale et la gestion quotidienne de sa maladie. Le but de la néphroprotection est d'utiliser différents leviers d'action afin de limiter la progression de l'insuffisance rénale. Il existe 10 règles de néphroprotection :

- contrôler la pression artérielle
- suivre l'évolution de la maladie diabétique rigoureusement
- identifier et repérer la protéinurie
- prendre en compte l'obésité
- introduire un traitement néphroprotecteur
- arrêter le tabac
- ajuster la diététique
- traiter les complications de l'insuffisance rénale chronique
- éviter tous médicaments avec un potentiel néphrotoxique
- pratiquer une activité physique régulière

L'application d'une seule des règles énoncées ci-dessus ne suffit pas à contrer la progression de la maladie. C'est en les appliquant ensemble que les résultats peuvent être favorables à la préservation rénale. Certaines de ces mesures nécessitent peut-être d'adopter de nouvelles habitudes et peuvent prendre du temps avant que les effets bénéfiques soient perceptibles, mais il faut garder à l'idée qu'aucune d'entre elles n'est à négliger afin d'éviter le recours à la dialyse.

Par sa proximité avec les patients, son expertise dans le médicament, la possibilité de pouvoir réaliser des séances d'éducation thérapeutique, et ses bases en diététique, le pharmacien d'officine a un rôle fondamental dans la gestion et le suivi de la maladie

III.1. Les 7 points clés des nouvelles recommandations de la HAS

La Haute Autorité de Santé a délivré en 2021, les nouvelles recommandations concernant la maladie rénale chronique. L'objectif de son message est d'améliorer la prise en charge des patients en se focalisant sur 7 points clés, essentiels à la progression de la pratique.

Tableau 14 : Les 7 points clés des nouvelles recommandations de la HAS 2021

7 Points clés à améliorer	Principes
Dépistage : associer l'albuminurie à la créatininémie	Associer l'albuminurie (en prescrivant le dosage albuminurie/créatininurie) au dosage de la créatininémie, pour dépister la MRC chez les patients à risque
Prise en charge : évaluer le risque de progression	Evaluer le risque de progression vers le besoin de suppléance pour orienter les patients dans un parcours adapté
Sécurité médicamenteuse : attention aux prescriptions de médicaments à risque rénal	Limiter l'utilisation des médicaments à risque rénal
Adaptation des posologies : estimer le DFG par CKD-EPI	L'adaptation des posologies doit s'effectuer à partir de l'estimation du DFG obtenue par la formule CKD-EPI
Personnes âgées : pas plus de 3 anti-hypertenseurs	Après 80 ans, éviter l'utilisation de plus de 3 molécules antihypertensives
Préparation de la suppléance : une décision médicale partagée	Après l'annonce, les patients sont informés systématiquement de toutes les modalités de traitement de suppléance. Cette information prend place dans une démarche d'aide à la décision médicale partagée pour garantir le libre choix des patients
Traitement conservateur : l'intégrer dans les propositions au patient	Intégrer dans les propositions discutées avec le patient le choix d'une prise en charge sans traitement de suppléance, en l'informant de la possibilité de changer d'avis à tout moment

Ces messages courts et précis sont des outils pratiques pour inciter les professionnels de santé à engager un dialogue avec le patient concernant les traitements, les examens et les interventions les mieux adaptés.

III.2. La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la MRC

Dans le guide de la HAS 2021, le rôle du pharmacien d'officine n'est pas clairement défini. (6) Il est intégré dans le parcours de soin primaire de la prise en charge de la maladie rénale chronique puis son rôle disparaît par la suite. Il doit intervenir spécifiquement auprès des patients ayant soit une MRC au stade précoce, une MRC stable ou une MRC sans complications. Ses objectifs, au même titre que l'équipe de soin pluridisciplinaire (médecins, infirmiers, biologistes, diététiciens, assistant social), sont de contrôler la progression de la maladie et les risques cardiovasculaires. Pour cela, le pharmacien d'officine dispose d'outils comme les séances d'éducation thérapeutique permettant de faciliter l'accompagnement des patients atteints de MRC.

III.2.1. Education thérapeutique

La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST), énoncée le 21 juillet 2009, a inscrit l'éducation thérapeutique comme une des priorités nationales. L'article L.1161-1 de la Santé Publique donne une définition précise de cette mesure : « L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie » L'article L.1161-2 donne quant à lui plusieurs modalités « Les programmes d'éducation thérapeutique du patient sont conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé. Ces programmes sont mis en œuvre au niveau local, après autorisation des agences régionales de santé. Ils sont proposés au malade par le médecin prescripteur et donnent lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé. Ces programmes sont évalués par la Haute Autorité de Santé. » Pour terminer, l'article L.1161-3 note que « Les actions d'accompagnement font partie de l'éducation thérapeutique, elles ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie ». Ces programmes d'éducation thérapeutique sont complètement adaptés aux patients souffrant d'une maladie rénale chronique. Ils peuvent être proposés dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment en fonction des besoins éducatifs du patient et de son acceptation.

L'éducation thérapeutique destinée aux patients mais aussi à leur entourage a pour objectif de permettre d'acquérir des compétences et un comportement adapté à leur pathologie. L'idée est ainsi de leur permettre :

- de comprendre de leur maladie et de leurs traitements
- de s'approprier leur maladie
- d'améliorer ou de maintenir leur qualité de vie
- de conserver leur autonomie
- de prévenir les complications
- d'assurer la gestion de leur maladie

III.2.2. Déroulement de l'éducation thérapeutique

Les quatre étapes fondamentales au bon déroulement de l'éducation thérapeutique sont les suivantes (43) :

Tableau 15: Etapes de l'éducation thérapeutique (43)

Etapes	Déroulement de l'étape
1) Le diagnostic éducatif	<ul style="list-style-type: none">• Connaissance, identification des besoins, des attentes et de la volonté du patient à la proposition de l'ETP• Appréhender la personnalité du patient, les aspects de sa vie, prendre en compte ses projets et ses attentes• Appréhender ses croyances, ses réactions, ses ressources sociales, personnelles et environnementales
2) Programme personnalisé d'ETP	<ul style="list-style-type: none">• Adapter les projets du patient aux compétences à acquérir• Formuler une stratégie thérapeutique• Négociation des objectifs thérapeutiques, comportementaux et psycho-sociaux• Communiquer les objectifs aux professionnels de santé impliqués dans le suivi de ce patient
3) La planification des séances individuelles ou collectives	<ul style="list-style-type: none">• Adapter le contenu des séances au profil du patient : communication, écoute, technique d'apprentissage• Participation active du patient• Réaliser les séances
4) Evaluation des compétences acquises et du déroulement du programme	<ul style="list-style-type: none">• Demander le ressenti du patient (points positifs et points à améliorer)• Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, sur ce qu'il connaît, ce qu'il peut mettre en place, sa capacité d'adaptation en temps réel, sur ce qu'il lui reste à acquérir• Proposer au patient une nouvelle séance d'ETP en tenant compte de son retour d'expérience personnelle et de l'évolution de la maladie chronique

L'écoute est l'une des compétences principales demandé lors de cet exercice aux professionnels de santé, afin de pouvoir cibler rapidement les besoins et demandes du patient. La communication et la capacité de transmettre des informations de façon claire, simple et adaptée au profil du patient sont essentielles à la bonne compréhension de ce dernier.

III.2.3. Quelle est la place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients atteints de MRC ?

Depuis 2012, le guide de la HAS reconnaît les pharmaciens comme professionnels de santé pouvant réaliser des séances d'ETP pour les patients atteints d'une MRC : «Elle peut être réalisée dans le cadre de programmes validés par les Agences Régionales de Santé (dont les programmes cardio-vasculaires), et en dehors de ces programmes, par le médecin généraliste ou par les autres professionnels formés individuellement (notamment diététicien(ne) ; pharmacien ; infirmier(e) ; kinésithérapeute ; psychologue ; médecin du travail ; tabacologue) ou encore dans le cadre d'une prise en charge par les réseaux » à condition qu'ils soient formés à cette ETP.

Le pharmacien est d'autant plus légitime à la réalisation de ces ETP qu'il est le professionnel de santé de proximité ; il maintient un contact fréquent et régulier avec les patients suite au renouvellement 1 fois par mois des traitements chroniques. Le fait de pouvoir se rendre sans rendez-vous dans un établissement de santé tel qu'une pharmacie d'officine rend l'accessibilité aux conseils du pharmacien très facile et précieuse.

Le pharmacien est la pierre angulaire des relations entre le médecin généraliste, l'hôpital et l'environnement du patient.

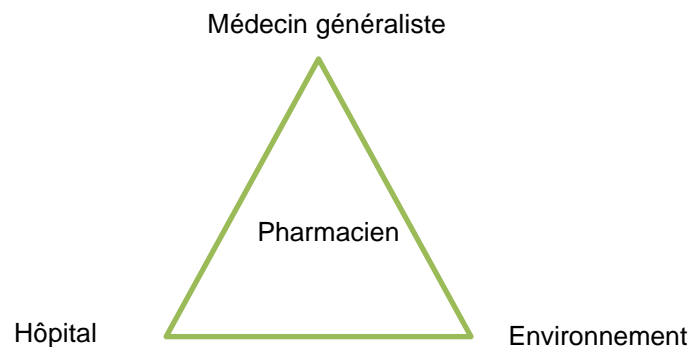


Figure 12: : Place du pharmacien

La mise à jour des connaissances du pharmacien d'officine sur la pathologie et les médicaments reste primordiale au bon déroulement des séances d'ETP. Les thèmes que le pharmacien pourrait aborder sont les suivants :

✓ Connaissances de la maladie et des traitements

Avant d'évaluer les connaissances du patient sur sa maladie et ses traitements, l'étape la plus importante est la mise en confiance du patient. Il est fondamental que la relation soit horizontale, que le patient se sente à l'aise. Cette étape est primordiale afin que la séance puisse se dérouler sur de bonnes bases. Une fois la relation établie, il convient d'évaluer les connaissances, les croyances que le patient sait ou pense savoir sur sa maladie et ses traitements pour pouvoir lui donner les informations complémentaires, manquantes ou corrigées. De plus, il est important que le patient dispose des bases nécessaires pour comprendre le rôle des reins et les conséquences de leur dysfonctionnement. A force d'écoute et d'attention, le pharmacien pourra compléter et/ou réexpliquer certaines notions apportées par le médecin, que le patient n'aurait pas comprises.

La participation active du patient au cours des séances est fondamentale, en témoigne le cône d'apprentissage d'Edgar Dale expliquant que l'on retient 75% plus d'informations en ayant une participation active. Au fur et à mesure de l'échange, le pharmacien pourra (ré)-expliquer les raisons pour lesquelles ces traitements ont été prescrits au patient. Un des éléments clé pour l'observance des patients est qu'ils en saisissent le bénéfice. Le pharmacien étant un professionnel du médicament, il est important que le sujet des effets indésirables soit abordé pour que le patient sache reconnaître ces effets, les prévenir et adapter la conduite à tenir. Dans le cas où le patient ne semble pas observant, le pharmacien doit essayer d'en comprendre les raisons. Il existe des solutions en cas de non-observance : chronopharmacologie, piluliers...Le pharmacien est le garant du bon usage des médicaments.

✓ Les mesures hygiéno-diététiques

Au comptoir comme lors de séances d'éducation thérapeutique, le pharmacien doit être capable d'expliquer clairement et simplement, les recommandations en matière de consommation d'eau, de sel, de protéines, d'aliments riches en potassium et phosphore et de protéines.

Privilégier une alimentation saine et équilibrée participe grandement à limiter la progression de l'IRC. Quel que soit le degré de la maladie, une alimentation saine permet :

- de répondre aux besoins nutritionnels sans souffrir de malnutrition
- de moins faire travailler les reins pour préserver la fonction rénale
- de contrôler l'accumulation des déchets alimentaires comme l'urée
- de contrôler la glycémie si le patient présente un diabète
- d'apporter l'énergie suffisante aux tâches quotidiennes

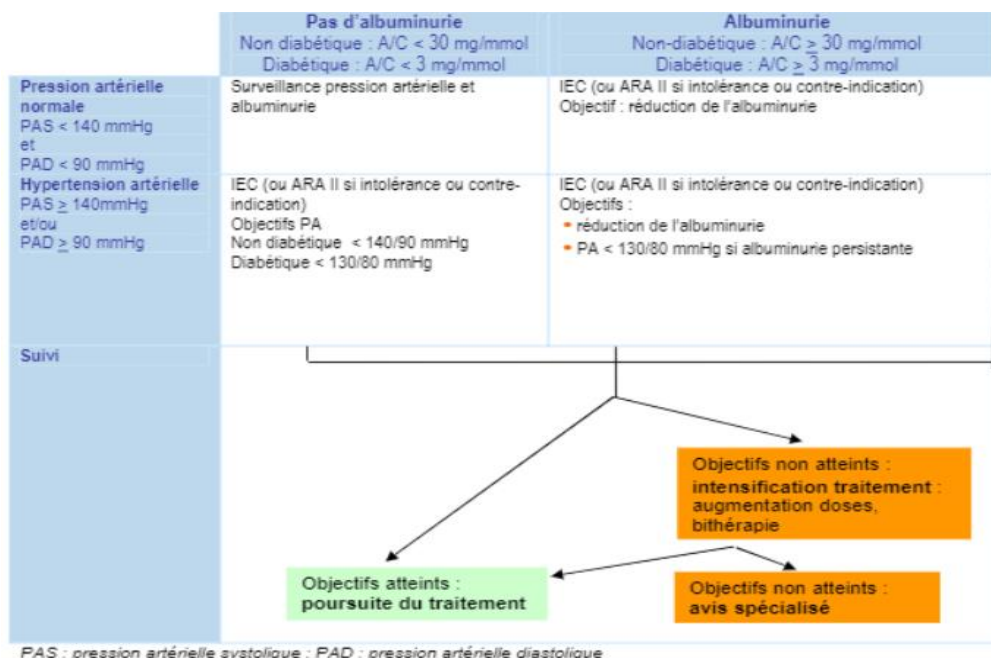
De son côté, le pharmacien doit être capable d'expliquer les prescriptions de médicaments néphroprotecteurs tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), et les glifozines afin de délivrer un message de qualité aux patients. Pour cela, les prochaines parties traiteront des médicaments exerçant une protection rénale et des mesures hygiéno-diététiques permettant de limiter la progression de la maladie.

III.3. Les traitements néphroprotecteurs

III.3.1. Instauration d'un bloqueur du système rénine angiotensine-aldostérone

Afin de réduire le risque cardio-vasculaire et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale, le traitement repose sur le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie. En France, le choix des traitements et des objectifs à atteindre est fonction de la présence d'une HTA associée ou non à une albuminurie comme le démontre le tableau 15 ci-dessous établi par la HAS (6). Les bénéfices attendus dépendent de plusieurs éléments comme l'âge et les comorbidités associées. L'introduction d'un médicament antihypertenseur chez les patients ayant une HTA et/ou une albuminurie peut s'avérer insuffisante conduisant alors à une augmentation des doses et/ou l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique.

Tableau 16: Stratégie de traitement médicamenteux du contrôle de la pression artérielle et de la réduction de l'albuminurie chez le patient ayant une MRC (34)

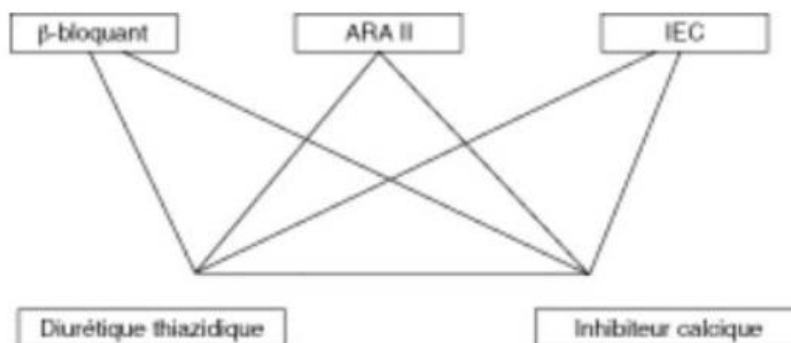


Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) font partie de la classe des bloqueurs du système rénine angiotensine et sont à privilégier en première intention en cas de pathologie rénale. Ils présentent un ratio coût-efficacité supérieur aux Antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine II (ARA II). Une méta-analyse réalisée par le Dr Jafar, conforte le choix d'utiliser les IEC en première intention.(44) L'étude démontre que les traitements comportant un IEC sont plus efficaces pour ralentir le déclin de la fonction rénale et d'autant plus que la protéinurie est sévère (> 1 g/L).

L'introduction des IEC et des ARAII se fait à faible dose, et l'augmentation par des posologies est réalisée paliers successifs d'au moins 4 semaines sous contrôle de la pression artérielle, de la kaliémie et de la fonction rénale jusqu'à la dose efficace. La restriction sodée permet d'augmenter leur efficacité mais en cas de déplétion hydrosodée le risque d'insuffisance rénale est élevé, d'où une surveillance accrue.

L'association de plusieurs classes thérapeutiques anti-hypertensives peut s'avérer nécessaire lorsque les objectifs ne sont pas atteints (normalisation de la pression artérielle, réduction de l'albuminurie). L'association de différentes classes médicamenteuses anti-hypertensives tient compte du schéma ci-dessous, faisant intervenir les β -bloquants, les inhibiteurs calciques, les diurétiques thiazidiques.

Figure 13: Associations médicamenteuses lors du traitement de l'HTA (36)



Bien que présentant des effets indésirables comme celui d'entraîner une rétention de potassium (effet hyperkaliémiant), les IEC et les ARA II permettent de diminuer la tension artérielle tout en préservant la fonction rénale.

III.3.2. Choix d'un traitement antidiabétique chez l'insuffisant rénal

La présence d'un diabète est un facteur de risque associé au développement de l'IRC. 22,3 % des malades selon le rapport Rein 2015 présentent une néphropathie diabétique. Dans la population générale, la plupart des patients avec un diabète de type 2 (DT2) ont une cible d'hémoglobine glyquée (HbA1C cible) inférieure à 7% (45) Pour rappel, l'HbA1C est le pourcentage d'hémoglobine ayant fixé du sucre dans le sang et elle reflète la glycémie moyenne des 3 derniers mois. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, les objectifs glycémiques sont individualisés en fonction du stade de la maladie et de l'âge (voir le tableau 16)

Tableau 17 : Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Stade MRC	Cible HbA1C
IRC modérée (stade IIIA ² et IIIB*)	≤ 7% ≤ 8% (plus de 75 ans)
IRC sévère et terminale (Stade IV et V)	≤ 8%

² Stade IIIA : DFG compris entre 45 et 59 mL/min/1,73m² ; stade IIIB : DFG compris entre 30 et 44 mL/min/1,73m² ; stade 4 entre 15 et 29 mL/min/1,73m² et stade V <15mL/min/1,73m²

Les reins et le cœur font partie des cibles privilégiées des complications liées au diabète. D'une part, l'excès de sucre dans l'organisme favorise l'altération des petits vaisseaux sanguins et l'accélération de l'insuffisance rénale. D'autre part, le déséquilibre du diabète peut être responsable de complications cardiovasculaires (troubles cardiaques, artériels ou vasculaires) comme l'hypertension artérielle.

Afin de pouvoir limiter ces complications, une méta-analyse s'est intéressée à l'intérêt que pouvait avoir un traitement hypoglycémiant intensif sur la mortalité toutes causes confondues sur le DT2.(45) Elle regroupe 13 études comprenant au total plus de 34 000 patients, dont 18 315 ayant reçu un traitement hypoglycémiant intensif et 16 218 un traitement standard. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie sur le risque cardiovasculaire et rénal. En revanche, le risque d'entraîner une hypoglycémie était nettement plus important chez l'IRC. Afin de pouvoir préserver la fonction rénale des patients ayant développé une néphropathie diabétique, quelques adaptations doivent être prises en compte sur le choix des antidiabétiques oraux (ADO) en fonction du stade la MRC. La clairance de la créatinine est le marqueur de choix des ADO en association à des règles hygiéno-diététique adaptées. Les recommandations de bonnes pratiques de la HAS, quant aux choix des ADO en fonction de la clairance de la créatinine sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18: Recommandations des ADO en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance créatinine	60 mL/min	30-60 mL/min	<30 mL/min
1^{er} intention	Metformine	Metformine demi-dose	Inhibiteur DPP4 à demi-dose
2^E intention	Association : Sulfamides ou glinides OU Inhibiteurs DPP4 OU Analogues GLP-1	Association : Sulfamides à demi-dose ou glinides OU Inhibiteurs DPP4 à dose adaptée OU Analogues GLP-1	Glinides (répaglinide)
3^e intention	Insuline	Insuline	Insuline

Comme le démontre le tableau 17, le choix et la posologie des ADO reposent directement sur le stade de la MRC, dépendant de la clairance de créatinine. Des adaptations posologiques peuvent être obligatoires en fonction du seuil de la maladie, à l'image de la metformine qui nécessite une réduction de posologie de moitié lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min. Dans le cas où des déséquilibres glycémiques persistent après la prescription de traitements de première intention et d'un régime alimentaire adapté, des associations sont possibles afin de pouvoir atteindre les objectifs glycémiques individuels recommandés.

III.3.3. Les glifozines

Les glifozines sont des antidiabétiques particulièrement intéressants chez les DT2 à risque cardiovasculaire élevé, en prévention primaire ou secondaire. Ils exercent une inhibition sélective des co-transporteurs de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (46). Ils entraînent une diminution de la réabsorption du sucre et une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose. (47)

Trois de ces molécules sont présentes sur le marché français : dabaglifozine, canaglifozine et empaglifozine (la plus récente). De nombreuses études ont révélé le bénéfice que peuvent apporter les inhibiteurs SGLT2 concernant leur efficacité, la protection vasculaire et leur innocuité par rapport à d'autres molécules comme l'irbésartan et le losartan. Les résultats des différentes études résumées dans le tableau ci-dessous, démontrent que le rapport bénéfice/risque est en faveur des iSGLT2 que ce soit chez une population diabétique ou non.

Etudes	Nombre s, Durée	Molécule	Réducti on du risque rénal	Protecti on vasculai re	Risques	Mortali té totale	Patients non- diabétiq ue
IDNT(48)	1 715 2,6 ans	Irbesartan	-20%	Non	2% hyperkalié mie	Non	0%
Renaal (49)	1 513	Losartan	-16%	Non	1,5% IRA	Non	0%
Crede nce (50)	4 401 2,6 ans	Canaglifozine	-34%	Oui	Moins que placebo	-17%	0%
DAPA- CKD (51)	4 304 2,4 ans	Dapaglifozine	-44%	Oui	Moins que placebo	-31%	32%

Deux autres études, Canvas pour le canaglifozine et EMPA-REG OUTCOME démontrent que les SGLT-2 sont des traitements de choix dans la protection cardio-rénale.(52) Dans l'étude DECLAR TIMI, le dapaglifozine permet quant à lui de diminuer le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.(53)

En 2016 est paru un article dans lequel un groupe de chercheurs s'est intéressé aux effets de l'empaglifozine par rapport au placebo sur la progression de l'insuffisance rénale dans le diabète de type 2.(54) Le diagramme ci-dessous démontre parfaitement l'effet néphroprotecteur dans la durée de l'empaglifozine.

Les patients DT2 à haut risque d'évènements cardiovasculaires recevant l'association inhibiteur SGLT2/médicaments standards, présentent un risque significativement plus faible d'évènements micro-vasculaires que ceux qui reçoivent un placebo. Cette différence est due à un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale grâce à l'empaglifozine. Par ailleurs, l'empaglifozine est particulièrement intéressante chez les patients atteints de DT2 et d'IRC (stade II à IIIA), en monothérapie ou ajoutée à un traitement antidiabétique standard, puisqu'elle permet de réduire le taux d'hémoglobine glyquée et de limiter la progression de l'insuffisance rénale (55), (56).

De façon générale, les iSGLT2 et notamment l'empaglifozine, présentent selon leur mécanisme d'action, des effets protecteurs du cœur et des reins :

- baisse de la tension artérielle
- baisse de la glycémie
- perte de poids (55)
- diminution de l'adiposité viscérale (57)
- une amélioration des marqueurs de la rigidité artérielle et de la résistance vasculaire (57)

La commission de transparence de la HAS (58) a rendu un rapport récent sur les conditions de prescription de l'empaglifozine. L'utilisation de l'empaglifozine chez les DT2 pour lesquels un régime alimentaire équilibré et un exercice physique ne suffisent pas, est possible dans deux conditions :

- en monothérapie, quand l'emploi de la metformine n'est pas possible (intolérance)
- en association, avec d'autres médicaments destinés au diabète : bi ou trithérapie (metformine et/ou sulfamides)

Toutefois, l'instauration d'un traitement par empaglifozine est conditionnée par l'âge du patient et par l'état de la fonction rénale. Son état doit être évalué avant la mise en place du traitement et doit être surveillé tout au long du traitement.(35)

Tableau 19: recommandations pour l'utilisation de l'empaglifozine chez les DT2 avec IRC

DFG (mL/min/1,73m2)	≥60	<60	≤45
Posologie	10 à 25mg / j	10mg / J	Arrêt du traitement
Mise en place du traitement	Recommandée (en association le plus souvent)	Non recommandée	N/A
Surveillance	Annuelle	3 à 6 mois	N/A

Ajuster la posologie de l'empaglifozine en fonction de l'âge du patient est important, puisqu'elle est susceptible de provoquer une hypovolémie par son action sur la diurèse, nécessitant une surveillance particulière chez les patients de plus de 75 ans. La mise en place d'un traitement chez les adultes de 85 ans n'est pas recommandée. En France, deux spécialités contenant de l'empaglifozine sont disponibles :

- JARDIANCE® contenant 10 mg ou 25 mg d'empaglifozine
- SYNJARDY® contenant selon le dosage 5 ou 12,5 mg d'empaglifozine en association avec 1000 mg de metformine.

Pour les deux spécialités, il est recommandé de ne pas dépasser 25 mg d'empaglifozine par jour impliquant 1 prise par jour de 25 mg de JARDIANCE®, et 2 prises de 12,5 mg par jour de SYNJARDY®.

Ces nouveaux antidiabétiques que sont les « glifozines » présentent de nombreux intérêts thérapeutiques dont ceux de ralentir la progression de l'insuffisance rénale et les risques cardiovasculaires tout en améliorant la glycémie des patients ayant un DT2.

III.4. Les mesures hygiéno-diététiques : un élément clé de la protection rénale

Les mesures hygiéno-diététiques font parties de la prise en charge avant même la mise en place d'un traitement médicamenteux, d'où l'importance d'adopter de bonnes habitudes alimentaires le plus tôt possible. Pratiquer une activité physique régulière et avoir une alimentation équilibrée sont deux piliers fondamentaux afin de prévenir la progression de la maladie et les complications associées. Afin d'améliorer l'observance et de ne pas « écœurer » le patient, il est fondamental qu'il conserve le plaisir de manger et de pratiquer une activité régulière adaptée.

III.4.1. Huit conseils hygiéno-diététiques adaptés à l'IRC

La mise en place des mesures hygiéno-diététiques fait partie de la prise en charge de la maladie rénale chronique. Il est donc primordial que les patients adoptent de bonnes habitudes alimentaires afin de ralentir la progression de la maladie et de diminuer le risque de complications.

Il existe en diététique, 8 conseils fondamentaux pour préserver la fonction rénale et prévenir les complications :

- 1) Alimentations alcalines
- 2) Limiter les protéines
- 3) Privilégier les protéines végétales
- 4) Limiter le sel
- 5) Eviter les phosphates et l'excès de phosphore
- 6) Limiter le potassium
- 7) Régime DASH
- 8) Activité physique régulière

Il est capital que le patient sache pourquoi adopter ces nouvelles habitudes alimentaires et surtout quels bénéfices il va pouvoir en retirer afin de pouvoir maximiser son observance et sa prise en charge.

III.4.1.1. Adopter une alimentation alcaline

Les reins ont pour rôle de maintenir l'équilibre acido-basique dans l'organisme. Or, à mesure que la fonction rénale diminue, les acides provenant de l'alimentation s'accumulent et entraînent une acidose métabolique. Cette acidose, délétère pour l'organisme, est notamment responsable d'un hyper-catabolisme des protéines (fonte musculaire), d'une hyperparathyroïdie secondaire (déméralisation osseuse), d'une diminution de la synthèse d'albumine... (60)

Une étude parue dans le National Kidney Foundation explique que l'alimentation moderne de type occidental privilégie la consommation d'aliments acides aux dépens d'une alimentation alcaline.(61) D'une manière générale la population consomme des aliments qui favorisent la production d'acides tels que les œufs, la viande (rouge en particulier), le fromage aux dépens d'une alimentation riche en fruits et en légumes ayant des vertus basifiantes. En pratique, il faudrait que les patients consomment deux fois plus d'aliments alcalins que d'aliments acidifiants ce qui est possible en se focalisant sur un régime alimentaire riche en végétaux.

III.4.1.2. Limiter la consommation des protéines animales

Une des mesures diététiques fondamentales lors d'une insuffisance rénale chronique est la diminution de l'apport alimentaire en protéines animales. Comme la capacité rénale d'élimination est diminuée, les déchets s'accumulent, entraînant une hyperuricémie favorisant la crise de goutte et une acidification de l'organisme favorisant la perte osseuse. Les recommandations actuelles, quant à l'apport journalier de protéines animales chez une personne souffrant d'une IRC ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73m², sont de 0,8 g/kg/j. (62)

Une étude intitulée « Red meat intake and risk of ESRD » montre que la consommation de viande rouge augmenterait le risque d'insuffisance rénale dans la population générale (59). Pour ce faire, les chercheurs de l'école de médecine de Singapour ont suivi plus de 63000 adultes choisis parmi la population chinoise de Singapour afin d'examiner la relation entre l'apport en protéines animales et la santé des reins. Dans cette population, 97% consomment de la viande de porc. Les autres sources de protéines sont les poissons, les crustacés, les volailles, les œufs, les produits laitiers et les légumineuses. Il est important de préciser que les chercheurs, comme toutes les autorités sanitaires internationales, considèrent sous le terme « viande rouge » toutes les viandes à l'exception des volailles : « *La viande rouge fait référence à tous les types de viandes issues des tissus musculaires de mammifères comme le bœuf, le veau, le porc, l'agneau, le mouton, le cheval et la chèvre* » indique le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC).

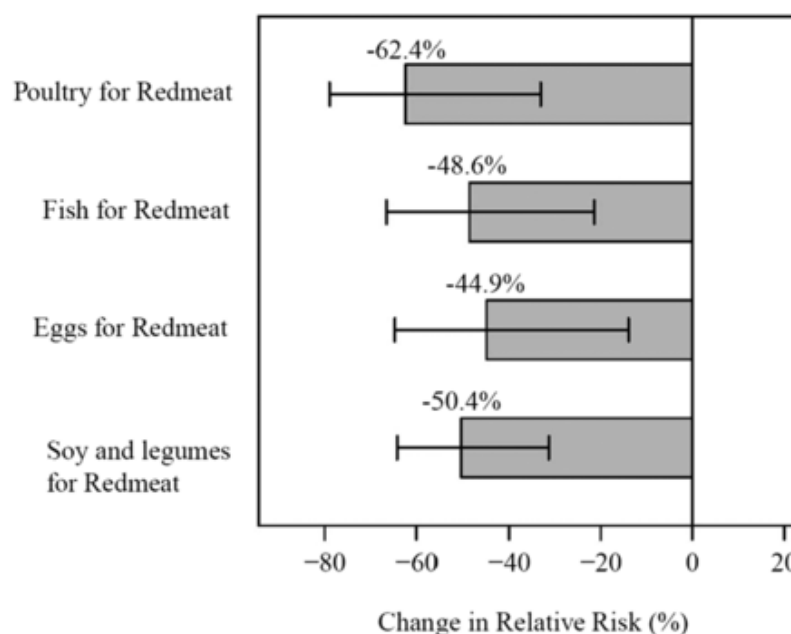


Figure 14 : Remplacement d'une portion de viande ayant entraîné une réduction significative en pourcentage du risque relatif (RR)

Les résultats de l'étude montrent que la substitution d'une portion de viande rouge par une portion de volaille, de poisson, d'œufs ou de soja a permis une réduction significative en pourcentage du risque relatif (RR) d'IRT. En prenant l'exemple où la portion quotidienne de viande rouge a été remplacée par de la volaille, les chercheurs ont pu démontrer que ce remplacement permet la réduction la plus élevée du risque d'IRCT soit 62,4%. Lorsque la portion quotidienne de viande rouge est remplacée par du poisson, la réduction du risque est de l'ordre de 50%, de même que pour le remplacement par les œufs ou les légumineuses ou

le soja. Sur un suivi moyen de 15,5 ans, les chercheurs ont observé qu'une consommation régulière de viande rouge était associée à un risque accru de développer une insuffisance rénale : le groupe qui mangeait le plus de viande rouge (soit 25% des participants) avait un risque de développer une maladie rénale plus élevé de 40% par rapport au groupe qui en consommait le moins (soit 25% des participants également).

Par ailleurs, trois méta-analyses comprenant chacune 1400 patients, réalisées à la fin des années 90 et début des années 2000, ont étudié l'impact de la restriction en protéines dans la prévention de la progression de l'IRC chez les non-diabétiques.(63) L'apport alimentaire en protéines ne dépassait pas 0,6 g/kg par jour pour chacune de ces études. Ces trois méta-analyses ont permis de conclure un effet néphroprotecteur de la restriction protéique. Bien que le régime hypo-protidique à 0,6 g/kg/j ait montré un réel bénéfice, cette restriction reste néanmoins très controversée puisqu'elle peut entraîner de nombreux inconvénients : malnutrition par réduction de l'apport calorique, déficit immunitaire, fonte musculaire ... Elle est donc déconseillée étant donné le risque de sous-alimentation protéino-calorique.

Tableau 20: (méta-analyses) Régime restreint en protéines dans la prévention de la progression de l'IRC chez les non-diabétiques

Tableau 21. Régime restreint en protéines dans la prévention de la progression de l'IRC chez les non-diabétiques : méta-analyses

Auteurs	Population	Nombre d'articles	Nombre de patients	Intervention	Témoin	Fonction rénale initiale : clairance moyenne	Critères de jugement	Nombre d'IRT ou décès	Résultats
Fouque <i>et al.</i> , 2000 (87)	Non diab > 15 ans	7	1 494	0,3-0,6 g/kg/j	0,6-libre	35 ml/min	IRT	242	RR IRT ou décès : 0,61 [0,46-0,83]
Pedrinì <i>et al.</i> , 1996 (83)	Non diab	5	1 413	0,4-0,6 g/kg/j	?	36 ml/min	IRT DFG	202	RR IRT ou décès : 0,67 [0,50-0,89]
Kasiske <i>et al.</i> , 1998 (46)	Suivi > 6 mois <14 % diab	23 dont 13 R	1 919	0,68 +/- 0,11 g/kg/j	1,01 +/-0,32 g/kg/j	?	DFG	-	Gain sur la pente DFG 0,53 [0,8-0,98] ml/min/an

RR IRT: risque relatif d'insuffisance rénale terminale dans le groupe avec restriction protidique versus le groupe sans restriction protidique, R : randomisé ; DFG : débit de filtration glomérulaire, [IC 95 %] : intervalle de confiance à 95 %.

En pratique, les apports nutritionnels conseillés en protéines pour les adultes sont de 44 g pour les femmes de 55 kg et de 60 g pour les hommes de 75 kg. Or, en Occident, les apports nutritionnels protidiques sont largement supérieurs aux besoins, environ 1,35 g/kg/j. Une étude menée par le service de la statistique et de la prospective du ministère de l'Agriculture (Agreste) révèle que la consommation de viande en France entre 2019 et 2020 était en moyenne de 85 kg/personne/an, ce qui est bien au-dessus des recommandations.

La restriction protéique animale chez les patients insuffisants rénaux a montré de réels bénéfices en réduisant l'accumulation des déchets azotés comme l'urée et les apports en phosphore, ions acides et graisses. Privilégier une alimentation à base de végétaux est donc essentiel pour préserver la fonction rénale et assurer un apport protéique suffisant.

III.4.1.3. Privilégier les protéines végétales

Le régime alimentaire devrait permettre de limiter la progression de l'insuffisance rénale, réduire la toxicité urémique, diminuer la protéinurie, maintenir un bon état nutritionnel et réduire les complications secondaires liées à la maladie rénale (maladie cardiovasculaire, hypertension, maladie osseuse). Les protéines végétales présentent de nombreux avantages permettant d'avoir un effet bénéfique sur la pression artérielle, la protéinurie et le taux de filtration glomérulaire. La « *National Kidney Fondation* » recommande un régime alimentaire à base de plantes et de céréales afin de prévenir et ralentir la progression des MRC, du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle et des maladies cardiaques.(64)

Le régime alimentaire végétarien chez les patients atteints d'insuffisance rénale a longtemps été décrié par crainte que les malades souffrent d'une carence en protéines et en acides aminés. Or ces croyances ont été démystifiées il y a quelques années, bien que certains professionnels persistent toujours à l'utilisation de protéines à « haute valeur biologique ». Le soja fait partie des aliments qui a suscité le plus d'engouement pour ces qualités nutritives (65). Cette légumineuse est considérée comme un aliment unique puisqu'elle est riche en nutriments, fibres solubles et insolubles, glucides complexes, isoflavones, protéines végétales et oligosaccharides...Il semblerait que les isoflavones soient les composés essentiels à l'effet néphroprotecteur, dont les mécanismes ne sont pas encore bien compris aujourd'hui.

Pour faciliter l'usage de ces nombreuses sources protidiqes végétales représentées dans le tableau ci-dessous, il convient de proposer aux patients atteints de se rapprocher d'un nutritionniste et/ou d'un diététicien spécialisé dans les maladies rénales. Les alternatives sont nombreuses notamment grâce aux légumineuses (66) (lentilles, haricots, fèves...) qui représentent l'une des plus grandes sources de protéines végétales, avec l'avantage à la fois d'être alcalines et de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Tableau 21: Où trouver des protéines ? (73)

ORIGINE ANIMALE	Viandes Charcuteries Poissons Fruits de mer Œufs Lait Laitages Fromages
ORIGINE VÉGÉTALE	Céréales (riz, blé, maïs, quinoa...) Dérivés des céréales (pain, biscottes, pâtes, semoule, farine...) Légumineuses (lentilles, flageolets, pois cassés, haricots secs, fèves...) Pomme de terre Soja Dérivés du soja (tofu, yaourts et desserts au soja...)

III.4.1.4. Limiter la consommation de sel

Bien que le sodium soit un élément essentiel à l'homéostasie cellulaire et à la fonction physiologique, il est constaté une surconsommation du sodium alimentaire pouvant être à l'origine de nombreux problèmes de santé. Le sel contient du chlorure de sodium dont l'excès est néfaste pour les reins et pour le système cardiovasculaire. Une étude parue dans le journal de l'« American College of Cardiology » confirme que le sodium peut affecter négativement l'organisme indépendamment de la pression artérielle et lorsque sa consommation est diminuée, la pression artérielle se voit elle aussi abaissée. (67)

L'accumulation de sodium chez les patients atteints d'IRC à pour conséquences d'entraîner une rétention d'eau plus importante et une augmentation de la pression artérielle. De plus, les difficultés de réabsorption des reins expliquent une fuite de protéines urinaires dont l'albumine. En réduisant la consommation de sel, la pression artérielle et la protéinurie peuvent alors diminuer. De simples mesures diététiques peuvent contribuer à favoriser la néphroprotection, donc à limiter la progression de l'insuffisance rénale. De plus, pour potentialiser l'effet des bloqueurs du système rénine-angiotensine, la restriction de consommation du sel est une excellente mesure.

Tableau 22: : PA cibles selon les recommandations KDIGO 2012 (68)

KDIGO – Guidelines 2012	PA systolique cible (mmHg)	PA diastolique cible (mmHg)
Insuffisance rénale chronique (IRC) et albuminurie < 30 mg/24 h ou rapport albuminurie/créatininurie < 3 mg/mmol	< 140	< 90
IRC et albuminurie > 30 mg/24 h ou rapport albuminurie/créatininurie > 3 mg/mmol	< 130	< 80
ESH – Recommandations 2013		
Hypertendu non diabétique	< 140	< 90
Hypertendu diabétique	< 140	< 85

La réduction de la consommation de sodium implique un effort coordonné des organisations politiques nationales, des producteurs, des transformateurs alimentaires, des établissements alimentaires, et des patients.

III.4.1.5. Eviter l'excès de phosphore

Les effets néfastes que peut avoir le phosphore sur la santé, notamment chez les patients ayant une IRC, sont encore peu connus au comptoir à l'officine, c'est pourquoi cette partie est développée plus en détail.

Le phosphore, en tant qu'élément biologique, est nécessaire au fonctionnement normal de toutes les cellules et est un composant présent chez tous les organismes vivants. Ce minéral est, avec le calcium, l'un des principaux composants des dents et des os. Un taux de phosphore normal se situe entre 2,7 et 4,5 mg/dL dans le sang et les besoins journaliers en phosphore sont estimés à 700 mg. Lorsqu'il est présent en trop grande quantité dans l'organisme, il se dépose dans les tissus comme les articulations, les muscles, les yeux, les vaisseaux sanguins et les valves cardiaques. Dans de nombreuses études épidémiologiques il a été démontré qu'un taux sérique élevé de phosphore augmentait le risque de décès chez les patients dépendant de la dialyse et ceux présentant des stades moins avancés d'IRC. (69), (70) L'hyperphosphatémie favorise la progression de l'IRC et le développement de maladies cardiovasculaires.

En situation normale, environ 60 à 70% du phosphore est absorbé au début du tractus gastro-intestinal pour être stocké dans les os et les 30 à 40% restant sont éliminés par les selles. Mais, dans le cas où la consommation est supérieure aux doses recommandées, l'excédent est éliminé par les reins. En conséquence, lorsque les capacités d'élimination des reins sont endommagées, la concentration sérique de phosphate augmente, à l'origine de l'hyperphosphorémie. A cela s'ajoute un double déséquilibre, l'un au niveau des os où les échanges entre le phosphore et le calcium sont perturbés et l'autre suite à un mauvais fonctionnement de la glande thyroïdienne.

Des médicaments tels que des chélateurs de phosphore peuvent être prescrits afin de réduire le taux de phosphore dans le sang et de limiter les effets délétères qui surviendraient dans la durée. Les dégâts occasionnés par cet excès de phosphore avant la prescription de ces chélateurs sont quant à eux irréversibles.

L'hyperphosphatémie est généralement asymptomatique mais une progression de l'insuffisance rénale chronique peut être observée cliniquement par un hyperparathyroïdisme secondaire et ses manifestations (fractures pathologiques, douleurs), un prurit, des calcifications (vasculaires, rénales, pulmonaires...). Deux types de phosphore existent dans notre alimentation, l'un dit organique d'origine animale ou végétale et l'autre dit inorganique que l'on retrouve dans les additifs phosphatés. L'impact de la phosphatémie varie grandement entre les différentes formes de phosphore.

Une différence fondamentale existe entre le phosphore d'origine animale et le phosphore d'origine végétale : le taux d'absorption est significativement différent. Seulement 15% du phosphore végétal est absorbé contre 40 à 60% du phosphore animal.(71) Contrairement au phosphore organique d'origine animale, le phosphore dans les plantes (comme les pois, les haricots) est sous forme d'acide phytique. (72),(73) Seulement, les êtres humains ne possèdent pas la phytase, l'enzyme digestive responsable de la séparation du phosphore et du phytate. Ceci explique cet écart d'absorption et pourquoi le phosphore végétal a moins d'impact sur la phosphatémie que le phosphore d'origine animale. Le tableau (21) démontre la corrélation forte qu'il existe entre l'apport protéique animal et le taux de phosphore : plus la quantité de protéines animales est importante, plus la quantité de phosphore apporté est élevée. Bien que donnant une quantification de l'apport en phosphore, ce tableau ne prend pas en compte que 40 à 60% du phosphore est absorbé. Toujours est-il que la phosphatémie du patient IRC est augmentée.

Tableau 23: Teneur alimentaire en Phosphore, en protéines et en potassium d'aliments sélectionnés classé selon le rapport P/protéines

Paramètre	Montant de la portion	P (mg)	Protéine (g)	Kg)	Ratio P-protéine (mg/g)	Commentaires ^{un}
Rapport P/protéine <5 mg						
blanc d'oeuf ^b	1 grand	5	3.6	54	1.4	–
couennes de porc	1 once	24	17.4	36	1.4	521 mg Na
poisson hop orange	3 onces	87	19.2	154	4.5	–
Rapport P/protéines 5 à <10 mg/g						
agneau	3 onces	170	27,0	203	6.3	°
thon, en conserve dans l'eau	3 onces	139	21,7	201	6.4	–
Pilon de poulet	1 tambour	81	12,5	108	6.5	–
boeuf (hors abats)	3 onces	160	23.0	~220	7.0	°

D'une manière générale, le phosphore d'origine animale représente 50% du phosphore que consomme une personne dans la journée. On le retrouve dans la viande, la volaille, le poisson les œufs et les produits laitiers. En comparaison, la teneur en phosphore dans la viande rouge est supérieure à celle retrouvée dans la viande blanche. De même que les poissons gras tels saumons, truite présentent un taux de phosphore plus élevé que dans les poissons blancs.

L'autre grand type de phosphore retrouvé aujourd'hui dans l'alimentation est le phosphore inorganique. Celui-ci est présent dans les additifs phosphatés utilisés notamment pour améliorer la conservation, la couleur et/ou rehausser la saveur des aliments. Les noms que prennent ces additifs phosphatés sont en partis indiqués dans le tableau ci-dessous : (74) :

E 101(ii)	PHOSPHATE DE RIBOFLAVINE
E 338	ACIDE ORTHOPHOSPHORIQUE
E 339	ORTHOPHOSPHATES DE SODIUM
E 340	ORTHOPHOSPHATE DE POTASIUM
E 341	ORTHOPHOSPHATE DE CALCIUM
E 343	PHOSPHATE DE MAGNESIUM
E 442	PHOSPHATIDES D'AMONIUM
E 450	DIPHOSPHATES
E 451	TRIPHOSPHATE
E 452	POLYPHOSPHATES
E 541	PHOSPHATES D'ALUMINIUM SODIQUE ACIDE
E 1410	PHOSPHATIDES D'AMONIUM
E 1412	PHOSPHATE DE DIAMIDON
E 1413	PHOSPHATE DE DIAMIDON PHOSPATE
E 1414	PHOSPHATE DE DIAMIDON ACETILE
E 1442	PHOSPHATE DE DIAMIDON HYDROXYPROPILE

Figure 15: Nomenclature d'additifs alimentaires contenant du phosphore (80)

Dans la réglementation, les additifs phosphatés sont autorisés dans l'Union Européenne conformément aux annexes II et III du règlement (CE) n°1333/2008. Une récente étude menée en 2019 par l'European Food Safety Authority a calculé la Dose Journalière Acceptable (DJA) en phosphates.(75) Elle comprend « l'ensemble des apports provenant des sources naturelles ou d'additifs alimentaires, qui peut être consommé quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans risque pour la santé ». La DJA a été établie à 40 mg/kg/j, ce qui correspond à 2,8 g de phosphore par jour pour un adulte de 70 kg. Les apports moyens seraient largement supérieurs à cette dose admissible chez les enfants et les adolescents en raison d'une consommation excessive et régulière de compléments alimentaires. La DJA serait largement dépassée et pourrait atteindre des niveaux associés à des risques pour la fonction rénale.

Une limite importante à cette étude, révélée par l'UFC-Que Choisir, est qu'elle ne tient pas compte des personnes ayant un déficit de fonction rénale. Ces derniers sont pourtant jugés à risque et ce même en dessous des DJA. (76). Il est estimé que plus de 90% des additifs phosphatés sont absorbés par l'organisme.(77) Les phosphates inorganiques sont des sels non liés aux protéines rendant facile leur passage dans le tractus intestinal ce qui explique un taux d'absorption aussi élevé. Aux Etats-Unis, une expérience a été menée sur 8 individus volontaires sains pour évaluer les effets physiologiques que pouvait provoquer une alimentation riche en additifs phosphatés. (78) Au cours des 4 premières semaines, le régime alimentaire contenait peu ou pas de phosphate inorganique. Les 4 semaines qui ont suivi, des aliments contenant des additifs phosphatés ont été introduits. À la suite de cette introduction, leur phosphatémie a drastiquement augmenté tout comme leur phosphaturie et des symptômes intestinaux (diarrhées, selles molles, douleurs intestinales) se sont révélés chez ces volontaires, 6 d'entre eux ont vu leurs symptômes diminuer mais chez deux d'entre eux ils ont persisté.

Bien que cette étude ne soit pas représentative de la population, elle permet de s'interroger sur les conséquences physiologiques que peuvent avoir les additifs phosphatés sur l'organisme (reins, intestins, cœur).

Varié son alimentation en intégrant le plus souvent des protéines végétales est une arme redoutable pour limiter les variations de phosphatémie tout en limitant les protéines d'origine animale et les additifs phosphatés. En ayant connaissance de ces effets, les professionnels de santé et les patients pourront ainsi retarder la progression de l'IRC. L'objectif commun est de conserver la fonction rénale qu'il reste et d'éviter le recours à la dialyse.

III.4.1.6. Limiter l'excès de potassium

Le potassium est un minéral apporté par l'alimentation et indispensable au fonctionnement de l'organisme. Il est responsable de la contraction des muscles dont le muscle cardiaque et participe activement à la conduction du système nerveux. Une concentration plasmatique normale du potassium (kaliémie) doit être inférieure à 5,5 mmol/L. Comme pour le phosphore, le patient insuffisant rénal chronique présente des difficultés d'élimination du potassium pouvant être à l'origine d'hyperkaliémie. (79)

L'une des premières mesures médicamenteuses chez les patients ayant une IRC, est la prescription de médicaments tels les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). Ils présentent deux avantages considérables pour ces patients : diminuer la tension artérielle et préserver la fonction rénale. Mais comme tout médicament, il n'y a pas de bénéfice sans risque puisqu'ils sont responsables de retenir le potassium dans l'organisme, favorisant l'hyperkaliémie.

Bien qu'ayant un rôle fondamental pour le bon fonctionnement de l'organisme, le potassium n'en reste pas moins toxique. Depuis de nombreuses années, l'excès de potassium est connu pour être cardiotoxique, impliquant de connaître ses manifestations symptomatiques (80) :

- une sensation de fatigue intense
- une faiblesse musculaire (sensation de ne plus pouvoir tenir sur ses jambes)
- des diarrhées
- une paralysie
- des nausées et vomissements

Afin de prévenir ces risques, la concentration plasmatique du potassium doit être contrôlée par des prises de sang régulières. Par ailleurs, les tableaux ci-dessous (adaptés aux patients IRC) peuvent servir d'outils pour le choix des aliments en fonction de l'apport en potassium.(81)

III.4.1.7. Le régime DASH

 QUELS FRUITS CHOISIR ?				 QUELS LÉGUMES CHOISIR ?			
Fruits très riches en potassium	Fruits moyennement riches en potassium	Fruits moins riches en potassium		Légumes très riches en potassium	Légumes moyennement riches en pot.	Légumes moins riches en potassium	
Fruits oléagineux : Amande Cacahuète Noisette Noix de coco Pignon de pin Pistache Et produits dérivés de ces fruits Châtaigne Fruits séchés : Abricot Dattes Figue Pruneau Raisin Fruits crus : Banane Datte	Fruits crus : Abricot Cerise Fraise Fruit de la passion Kiwi Prune Groseille rouge Raisin Grenade Papaye Fruits cuits : Compote d'abricot, de rhubarbe et de pruneaux	Fruits crus : Poire Ananas Cassis Citron Pomme Clémentines Pamplemousse Nectarine Pêche Figue fraîche Framboise Goyave Groseille à maquereau Kaki Lychee Mandarine Mangue Mûre Myrtille Orange Tangerine	Fruits cuits : Compote de pomme et de poire Conserves (sans le jus) : Abricot Ananas Cerise Cocktail de fruits Framboise Lychee Mandarine Mirabelle Pêche Poire Raisin	Légumes crus : Avocat Céleri rave, en branche Champignon Chou-fleur Pousses d'épinard Fenouil Mâche Radis noir Légumes cuits : Potage Bouillon Jus de légumes	Légumes cuits : Artichaut Céleri rave Chou de Bruxelles Légumes secs : Flageolet Haricot blanc, rouge Lentille Pois cassé Pois chiche	Légumes crus : Carotte Chicon Chou blanc Chou chinois Chou rouge Concombre Courgette Laitue Oignon Poireau Radis Scarole Tomate Germe de soja	Légumes cuits : Asperge Aubergine Betterave Brocolis Carotte Céleri vert Chicon Chou-fleur Chou blanc et rouge Courgette Épinards Fenouil Haricots verts / «mange tout» Navet Oignon Petits pois Poireau Poivron Scarole Tomate

Figure 16: Classification des fruits et légumes selon le taux de potassium

Le régime DASH consiste à réduire et neutraliser l'hypertension artérielle par une alimentation enrichie en fruits et légumes. Deux études, l'une réalisée en 1997 « DASH », l'autre en 2001 « DASH-sodium », ont évalué les effets de nouvelles habitudes alimentaires sur la tension artérielle. (82), (83) La première d'entre elle portait sur 456 patients légèrement hypertendus. Ces individus ont été classés en trois groupes : le premier avait une diète typiquement américaine, le deuxième groupe suivait une diète américaine avec d'avantage de fruits et de légumes et enfin le troisième suivait le plan alimentaire DASH. Au bout de deux semaines seulement, les résultats furent surprenants. Une diminution de la pression artérielle a été constatée chez les patients consommant un peu plus de végétaux et encore davantage chez les patients bénéficiant du régime DASH. Ces nouvelles habitudes alimentaires se sont révélées particulièrement efficaces chez les personnes ayant une tension artérielle plus élevée. En plus d'une baisse de la pression artérielle, le régime DASH a permis de réduire le taux de LDL-cholestérol.

La seconde étude « DASH-sodium », explique l'importance d'associer un régime DASH tout en réduisant la consommation de sel. DASH. Ceci permet de réduire drastiquement la tension artérielle.(83) Le choix d'un régime DASH peut s'avérer intéressant chez la population souffrant d'IRC puisqu'il permet de préserver la fonction rénale, de retarder l'utilisation de certaines molécules hypotensives ou d'agir en synergie avec ces dernières selon le stade la maladie.

III.4.1.8. Une activité physique régulière

Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être encouragés à pratiquer une activité physique régulière et adaptée. En témoigne cette méta-analyse réalisée au Canada qui montre que l'exercice physique régulier améliore les perspectives de santé chez les patients ayant une maladie rénale chronique.(84) Cette population de malades étant sujette à des complications cardiovasculaires, il est important qu'elle s'exerce à pratiquer une activité le plus régulièrement possible.

III.4.2. Les autres mesures de prévention

III.4.2.1. Le tabac

A l'heure actuelle, très peu d'études sont consacrées à l'impact du tabac sur la progression des néphropathies. Les origines semblent multifactorielles. Il est difficile d'établir si le tabagisme est un facteur de risque aggravant ou déclenchant d'une IRC. Il est scientifiquement démontré que la cigarette a un effet hypertenseur qui persiste environ 30 minutes, favorise la libération de noradrénaline et semble liée à une activation du système sympathique. Dans l'étude « Multiple Risk Factor Intervention Trial » (MRIFT), le tabac est identifié comme un facteur de risque de survenue d'une HTA, indépendamment de la pression artérielle, du diabète et de l'âge.(85) Toujours selon l'étude MRIFT, le risque de développer une insuffisance rénale chronique est multiplié par 1,7 chez les fumeurs. Les effets néfastes du tabac les mieux établis concernent les néphropathies diabétiques. Chez les DT1, Il est responsable d'une augmentation de l'incidence de la microalbuminurie et de la protéinurie (odds ratio 2,8), accélère la vitesse de progression de l'IRT (odds ratio 2,74 à partir de 10 paquets / années) et limite le délai de survenue d'une micro-albuminurie. Concernant le DT2, le tabac double la vitesse de progression de l'IR. Toujours lors de la même étude, les conséquences du tabac dans les autres néphropathies ont été étudiées chez 332 544 hommes âgés de 35 à 57 ans sur une durée de 16 ans. Elle révèle que la morbidité et la mortalité rénales augmentent considérablement avec la quantité de tabac. Il existe un risque relatif 43 fois plus élevé de développer une IRC (RR = 1,69 [1,31-2,16]) pour les patients fumants entre 30 et 39 cigarettes par jour.

Une étude réalisée en 2002, résume parfaitement l'évolution de la clairance de la créatinine chez les ex-fumeurs, les fumeurs et les non-fumeurs.(86) Le tableau ci-dessous renseigne de l'évolution de la clairance :

Tableau 24: Evolution de la clairance de la créatinine chez les ex-fumeurs, fumeurs et non-fumeurs d'après l'étude de H.Schiff (86)

	Ex-fumeurs dans l'année précédant l'arrêt	Ex-fumeurs dans l'année suivant l'arrêt	Fumeurs	Non-fumeurs
Evolution de la clairance de la créatinine (mL/min/mois)	-1,2+/- 0,2	-0,7+/- 0,1	-0,7+/- 0,2	-0,6+/-0,2

Dernièrement, la HAS a établi un protocole permettant d'évaluer la dépendance au tabac :

- Expliquer l'importance de l'arrêt du tabac ;
- Le sevrage tabagique est totalement pris en charge ;
- Utiliser le test de Fagerström pour évaluer la dépendance au tabac ;
- Rechercher des troubles psychiques associés à la dépendance au tabac : anxiété, dépression, autres addictions (alcool, cannabis...), le tabagisme dans l'entourage
- L'histoire du tabagisme : âge de la 1ère cigarette, tentative(s) d'arrêt(s) antérieure(s), les bénéfices obtenus lors de l'arrêt ;
- Apprécier les raisons pour lesquelles le patient fume grâce à l'échelle visuelle analogique ;
- Evaluer le degré de motivation concernant l'arrêt de fumer et les freins associés à cet arrêt (échelle visuelle analogique) ;
- Réaliser un entretien motivationnel afin de négocier avec le patient les conditions d'une tentative d'arrêt.

L'arrêt définitif de la consommation du tabac est un processus long et progressif. En moyenne, une personne dépendante au tabac a besoin de 8 à 10 tentatives avant l'arrêt complet. Le pharmacien est un acteur majeur de la prévention pour la santé. Il est un professionnel de santé de premier recours. Ses qualités lui confèrent toute légitimité dans la prise en charge de patients souffrants d'une dépendance au tabac. Les qualités du pharmacien lui confèrent toute légitimité dans la prise en charge de la dépendance au tabac. Il peut assurer son rôle dans le cadre de sa mission de promotion de la santé et de prévention secondaire dans l'IRC

III.4.2.2. La vaccination

Les patients ayant une maladie présente un risque infectieux plus élevé. Ce dysfonctionnement immunitaire est la conséquence d'une baisse de l'immunité humorale et cellulaire, entraînant une diminution de l'activité des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T, macrophages et monocytes...). Cette altération de l'immunité se traduit par une baisse du taux d'anticorps et intervient dès le début de la maladie puis s'accroît avec la progression de l'insuffisance rénale. Tout risque infectieux est donc susceptible d'aggraver l'insuffisance, quel qu'en soit le stade. Il est recommandé de vacciner précocement et de suivre le calendrier vaccinal notamment contre :⁽⁸⁷⁾

- La grippe saisonnière : vaccination annuelle de tous les patients quel que soit le stade de la maladie
- Les infections à pneumocoques :
- Les infections au virus SARS-CoV-2

L'hépatite B : après vérification du statut sérologique. Il convient de vacciner les sujets séronégatifs et les sujets vaccinés mais non protégés.

III.4.3. La journée mondiale du rein

Près de 850 millions de personnes dans le monde souffrent d'une affection rénale, soit environ 14% de la population ou encore 1 adulte sur 10. L'OMS prévoit, quant à elle, dans les 10 ans à venir, une augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique de 17%. Un paradoxe puisque chaque année, en raison d'un diagnostic tardif, des millions de personnes décèdent prématurément d'insuffisance rénale chronique et des complications cardiovasculaires qui lui sont associées. Bien que les maladies rénales soient le plus souvent silencieuses, elles peuvent être diagnostiquées rapidement et leur évolution ralentie, voire stoppée par des mesures hygiéno-diététiques simples et des médicaments adaptés. C'est ainsi que de nombreuses fondations dédiées à la lutte contre les maladies rénales se sont créés dans le monde pour lutter contre ce fléau et développent des programmes de dépistage, de prévention, de thérapeutique, d'aide et d'accompagnement aux malades et de recherche.

C'est en 1999 que la Fédération Internationale des Fondations du Rein a eu pour souhait de coordonner les actions des 63 fondations réparties dans 40 pays. Depuis 2006 en France, la Fondation Rein en partenariat avec France Rein et la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, coordonne les événements organisés sur le territoire français à destination de la population et des professionnels de santé.

C'est ainsi qu'a lieu annuellement tous les 11 mars en France, la Journée Mondiale du Rein en association avec le Semaine Nationale du Rein. Le thème de la dernière « Journée mondiale du rein » était « Bien vivre avec une maladie rénale ».(88) Pour la 16e année consécutive, des lieux de dépistage et d'informations ont été ouverts grâce à la Semaine Nationale du Rein organisée par France Rein : « *Pour bien vivre, ménagez vos reins : Parlez-en à votre Médecin* ».(89)

Conclusion

La maladie rénale chronique (MRC) constitue un enjeu de santé publique d'autant que le taux de mortalité lié aux maladies rénales continue d'augmenter chaque année. Elle pourrait devenir la cinquième cause de décès d'ici 2040. Le déficit de connaissances freine la lutte contre les maladies rénales et participe à l'augmentation de la mortalité qui lui est associée.

Bien que le guide de la HAS 2021 ne formalise pas clairement le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi des patients atteints d'une MRC, celui-ci dispose de nombreux outils permettant de s'intégrer dans la prise en charge de ces malades. Son domaine d'expert en médicaments, la possibilité de réaliser des séances d'éducation thérapeutique, ses connaissances en diététique sont des leviers d'action disponibles afin de limiter la progression de la maladie rénale des patients. De plus, le pharmacien d'officine est le professionnel de santé le plus consulté par les patients, sa proximité en fait un acteur légitime dans le suivi régulier de la MRC.

Le but de ce travail était de réaliser une revue de la littérature des mesures de néphroprotection pour faciliter l'accompagnement des patients par les pharmaciens d'officine dans la gestion de la maladie rénale chronique et ainsi limiter son évolution.

En matière de diagnostic de l'IRC et de mesures de protection rénale, la science a fait des progrès considérables. Le dépistage précoce de l'IRC est un objectif primordial chez toutes les personnes à risque afin d'appliquer rapidement des mesures de protection rénale et de limiter la progression de l'insuffisance rénale vers le stade terminal, l'IRCT entraînant des conséquences considérables en termes de qualité de vie et de coût de santé publique.

Le rôle du pharmacien n'est pas limité au dépistage de la maladie. Il doit porter une attention particulière à l'analyse des prescriptions notamment pour les médicaments à élimination rénale, en veillant à leur adaptation posologique, en contrôlant l'observance thérapeutique, ainsi qu'aux contrôles des facteurs de risques associés.

Références bibliographiques

1. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 24 février 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
2. Maladie rénale chronique et insuffisance rénale : définition et causes [Internet]. [cité 28 février 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>
3. rapport_rein_2018_v2.pdf [Internet]. [cité 30 janvier 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf
4. Masson E. Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/753029/estimation-et-caracterisation-de-linsuffisance-ren>
5. Froissart M, Delanaye P, Séronie-Vivien S. Evaluation de la fonction rénale : une actualisation Evaluation of the renal function: an update. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008;8.
6. guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf.
7. strategie_maladie_renale_chronique.pdf [Internet]. [cité 24 février 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_maladie_renale_chronique.pdf
8. Way FM, Lessard M, Lafage-Proust M-H. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. *Rev Rhum*. 1 nov 2012;79:A18-21.
9. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere M-C, Mawad H, Pienkowski D. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2012;23(3):525-32.
10. Nouveaux aspects de la prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 30 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-441/nouveaux-aspects-de-la-prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-chez-le-patient-insuffisant-renal-chronique>
11. L'insuffisance rénale chronique et terminale (IRC/IRCT) : épidémiologie, coût et parcours de soins. 2018;255.
12. Masson E. Athérosclérose et reins [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/18678/atherosclerose-et-reins>
13. Madore F. Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. *médecine/sciences*. 1 décembre 2004;20(12):1100-3.
14. Mouter Olivier. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, Néphrologie. 5e Edition, 2012. 5e Edition. 2012. (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie).
15. Traitement de la goutte chez l'insuffisant rénal [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 30 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-284/traitement-de-la-goutte-chez-l-insuffisant-renal>

16. Masson E. Diagnostic de l'hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal chronique au service d'accueil des urgences [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/208704/diagnostic-de-lhyperkaliemie-chez-linsuffisant-ren>
17. Taoufik D. Complications chroniques du diabète sucré [Internet]. Medicinus. 2018 [cité 30 janvier 2022]. Disponible sur: <https://www.medicinus.net/complications-chroniques-diabete-sucre/>
18. 17-nephrologie_8e-edition_chap17.pdf [Internet]. [cité 25 février 2022]. Disponible sur: https://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/17-nephrologie_8e-edition_chap17.pdf
19. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. sept 2011;26(9):2852-9.
20. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Fouque D, Laville M, et al. [The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study: To better understand chronic kidney disease]. *Nephrol Ther*. avril 2016;12 Suppl 1:S49-56.
21. Grabe DW, Garrison GD. Comparison of natural product use between primary care and nephrology patients. *Ann Pharmacother*. août 2004;38(7-8):1169-72.
22. Zhu L, Fox A, Chan YC. Enhancing Collaborative Pharmaceutical Care for Patients with Chronic Kidney Disease: Survey of Community Pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(4):268-73.
23. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. oct 2009;122(10):896-903.
24. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol*. nov 2012;28(6):615-20.
25. In brief: PPI's and hypomagnesemia. *Med Lett Drugs Ther*. 4 avr 2011;53(1361):25.
26. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. décembre 2010;12(6):448-57.
27. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. février 2000;4(1):50-4.
28. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med*. janv 2010;123(1):47-53.
29. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 27 mai 2009;301(20):2120-8.
30. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 10 mai 2010;170(9):784-90.

31. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA. 21 décembre 2005;294(23):2989-95.
32. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol. septembre 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
33. IPP pour les nourrissons avec plaintes postprandiales ? [Internet]. Minerva Website. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/305#L1>
34. Anticoagulants de type antivitamines K : effets délétères potentiels chez les patients avec une IRC [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-330/anticoagulants-de-type-antivitamines-k-effets-deleteres-potentiels-chez-les-patients-avec-une-irc>
35. Diabète de type 2 : JARDIANCE et SYNJARDY, deux spécialités à base d'empagliflozine [Internet]. VIDAL. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26855-diabete-de-type-2-jardiance-et-synjardy-deux-specialites-a-base-d-empagliflozine.html>
36. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 31 août 1995;333(9):541-9.
37. Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. Cardiovasc Drugs Ther. juin 2008;22(3):215-24.
38. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 20 janvier 2010;(1):CD002967.
39. Metformine et insuffisance rénale modérée : adapter les posologies pour éviter le risque d'acidose lactique [Internet]. VIDAL. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22557-metformine-et-insuffisance-renale-moderee-adapter-les-posologies-pour-eviter-le-risque-d-acidose-lactique.html>
40. 711_732_MmM8_Recommandations_Referentiels_SFD.indd. Médecine Mal Métaboliques. 2019;13:22.
41. Comment fonctionne une hémodialyse ? | Ramsay Santé [Internet]. [cité 23 février 2022]. Disponible sur: <https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/comment-fonctionne-une-hemodialyse>
42. tableau_comparatif_modes_suppléance_renale.pdf [Internet]. [cité 25 février 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_suppléance_renale.pdf
43. Centre d'Éducation du Patient - Les 4 étapes de l'éducation du patient [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.educationdupatient.be/index.php/education-du-patient/methode/les-4-etapes-de-l-education-du-patient>

44. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 17 juillet 2001;135(2):73-87.
45. 10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf
46. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. janv 2012;14(1):83-90.
47. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. mars 2015;12(2):78-89.
48. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes | NEJM [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011303>
49. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy | NEJM [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa011161>
50. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
51. DAPA-CKD : la dapagliflozin un nouvel allié dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique ? [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/DAPA-CKD-la-dapagliflozin-un-nouvel-allie-dans-le-traitement-de-l-insuffisance-renale-chronique>
52. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines): d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-571/protection-cardio-renale-par-les-inhibiteurs-des-sglt2-gliflozines-d-empa-reg-outcome-a-canvas>
53. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes | NEJM [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1812389>
54. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 oct 2021;385(16):1451-61.
55. Häring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. nov 2013;36(11):3396-404.
56. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2

- diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mai 2014;2(5):369-84.
57. Chilton M, Dunkley A, Carter P, Davies MJ, Khunti K, Gray LJ. The effect of antiobesity drugs on waist circumference: a mixed treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* mars 2014;16(3):237-47.
 58. CT-18623_JARDIANCE_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18623_EPI706.pdf [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18623_JARDIANCE_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18623_EPI706.pdf
 59. Lew Q-LJ, Jafar TH, Koh HWL, Jin A, Chow KY, Yuan J-M, et al. Red Meat Intake and Risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 1 janvier 2017;28(1):304-12.
 60. L'acidose métabolique rénale : physiopathologie, diagnostic et traitement [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-101/l-acidose-metabolique-renale-physiopathologie-diagnostic-et-traitement>
 61. Régime alcalin et acidose métabolique : approches pratiques de la prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique - PubMed [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221627/>
 62. Fiche conseil pour les protéines - Pour patients dialysés | CHL [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/fiche-conseil-pour-les-proteines-pour-patients-dialyses>
 63. Metzger M, Yuan WL, Haymann J-P, Flamant M, Houillier P, Thervet E, et al. Association of a Low-Protein Diet With Slower Progression of CKD. *Kidney Int Rep.* 30 août 2017;3(1):105-14.
 64. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, Jenkins AL, Augustin LSA, Ludwig DS, et al. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. *Am J Clin Nutr.* sept 2003;78(3 Suppl):610S-616S.
 65. Klahr S, Morrissey J. L-arginine as a therapeutic tool in kidney disease. *Semin Nephrol.* juillet 2004;24(4):389-94.
 66. ou trouve t on des proteines – Recherche Google [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=ou+trouve+t+on+des+proteines&rlz=1C1AWFC_enBE934BE934&sxsrf=APq-WBugM0gnQJYjKUm_vAqCO1HAgnE0-w:1643728227785&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjn6_7o5N71AhUuzlUKHe2vBf0Q_AUoAnoECAEQBA&biw=1536&bih=754&dpr=1.25#imgrc=RRHjLjANJ96w7M
 67. Dietary Sodium and Health: More Than Just Blood Pressure | Journal of the American College of Cardiology [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2014.12.039>
 68. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

69. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* août 2006;70(4):771-80.
70. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis | American Society of Nephrology [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: https://jasn.asnjournals.org/content/15/8/2208?ijkey=7ec913dfc7022817aaae33b9cb060df1fc6e3e93&keytype2=tf_ipsecsha
71. Lei XG, Porres JM. Phytase enzymology, applications, and biotechnology. *Biotechnol Lett.* nov 2003;25(21):1787-94.
72. Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *J Zhejiang Univ Sci B.* mars 2008;9(3):165-91.
73. Sandberg AS, Andersson H, Kivistö B, Sandström B. Extrusion cooking of a high-fibre cereal product. 1. Effects on digestibility and absorption of protein, fat, starch, dietary fibre and phytate in the small intestine. *Br J Nutr.* mars 1986;55(2):245-54.
74. Fiche conseil pour le phosphore - Pour patients dialysés | CHL [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/fiche-conseil-pour-le-phosphore-pour-patients-dialyses>
75. Nouvel avis scientifique de l'EFSA sur les phosphates | EFSA [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/190612>
76. Murphy-Gutekunst L. Hidden phosphorus in popular beverages. *Nephrol Nurs J J Am Nephrol Nurses Assoc.* août 2005;32(4):443-5.
77. Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* sept 2007;17(5):350-4.
78. Bell RR, Draper HH, Tzeng DYM, Shin HK, Schmidt GR. Physiological Responses of Human Adults to Foods Containing Phosphate Additives. *J Nutr.* 1 janvier 1977;107(1):42-50.
79. Insuffisance rénale chronique : quel régime ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-55/insuffisance-renale-chronique-quel-regime>
80. L'hyperkaliémie, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hyperkaliemie_pm
81. Fiche conseils pour le potassium - Pour patients dialysés | CHL [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/fiche-conseils-pour-le-potassium-pour-patients-dialyses>
82. L'hypertension et la diète DASH - Maladies cardiovasculaires - Santé et nutrition - Extenso [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://extenso.org/article/l-hypertension-et-la-diete-dash/>
83. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension

- (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 4 janv 2001;344(1):3-10.
84. Sawant A, House AA, Overend TJ. Anabolic Effect of Exercise Training in People with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis: A Systematic Review with Meta-analysis. Physiother Can. 1 janv 2014;66(1):44-53.
 85. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. février 1993;16(2):434-44.
 86. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. J Nephrol. juin 2002;15(3):270-4.
 87. Le calendrier des vaccinations - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 28 février 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
 88. Journée Mondiale du Rein – Fondation du rein [Internet]. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-du-rein.org/journee-mondiale-du-rein/>
 89. La Semaine Nationale du Rein 2021 [Internet]. France REIN. [cité 1 février 2022]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/la-semaine-du-rein/2021>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Maladie rénale chronique : revue de la littérature des mesures de néphroprotection et rôle du pharmacien d'officine dans le suivi de cette pathologie

La maladie rénale chronique concerne entre 7 et 10 % de la population française et fait partie des 10 maladies retenues dans la stratégie de transformation du système de santé pour préparer « Ma santé 2022 ». Il s'agit d'une maladie fréquente et grave, aux conséquences irréversibles, à forts enjeux de santé publique. Le déclin de la fonction rénale est un processus physiologique qui s'opère dès l'âge de 40 ans. Mais l'évolution des dommages peut être accélérée dans certains cas, pouvant induire progressivement une insuffisance rénale chronique. En l'absence de traitement, ce processus conduit à la perte totale de la fonction rénale entraînant le décès. De nombreux facteurs de risques (pharmacologiques, pathologiques, environnementaux et génétiques) favorisent la survenue d'une insuffisance rénale mais les deux causes principales sont le diabète et l'hypertension artérielle. Diagnostiquer rapidement et contrôler ces pathologies est fondamental pour limiter les effets délétères et irréversibles au niveau des reins. Au stade terminal de l'insuffisance rénale, seuls des traitements de suppléance (dialyse) et de transplantation peuvent être proposés. Seulement, ces traitements sont à la fois lourds à supporter pour les patients et coûteux, ce qui constitue un enjeu de santé publique majeur. Ainsi, attribuer davantage de moyens dans le domaine de la prévention apparaît comme un élément clé pour lutter contre la progression de l'insuffisance rénale chronique. Le but de ce travail est de réaliser une revue de la littérature des mesures de néphroprotection pour faciliter l'accompagnement des patients par les pharmaciens d'officine dans la gestion de la maladie rénale chronique et ainsi limiter son évolution.

Mots-clés : maladie rénale chronique, diabète, hypertension artérielle, prévention

Chronic kidney disease: review of the literature on nephroprotective measures and the role of the retail pharmacist in monitoring this condition.

Chronic kidney disease affects between 7 and 10% of the French population and is one of the 10 diseases selected in the strategy for transforming the health system in preparation for "My Health 2022". It is a frequent and serious disease, with irreversible consequences and high public health stakes. The decline in kidney function is a physiological process that begins at the age of 40. However, in some cases, the damage can be accelerated, leading to progressive chronic renal failure. If left untreated, this process leads to total loss of kidney function and death. Many risk factors (pharmacological, pathological, environmental and genetic) contribute to the development of kidney disease, but the two main causes are diabetes and high blood pressure. Early diagnosis and control of these conditions is essential to limit the deleterious and irreversible effects on the kidneys. At the end stage of renal failure, only replacement treatments (dialysis) and transplants can be proposed. However, these treatments are both burdensome and expensive for patients, which is a major public health issue. Thus, allocating more resources to prevention appears to be a key element in the fight against the progression of chronic renal failure. The aim of this study is to review the literature on nephroprotection measures to facilitate the support of patients by pharmacists in the management of chronic kidney disease and thus limit its progression.

Keywords : chronic kidney disease, diabetes, high blood pressure, prevention

