



HAL
open science

Prévention de l'insuffisance rénale aiguë par l'optimisation de la prise des médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine et aldostérone et des diurétiques

Édouard Le Moing

► **To cite this version:**

Édouard Le Moing. Prévention de l'insuffisance rénale aiguë par l'optimisation de la prise des médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine et aldostérone et des diurétiques. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01264557

HAL Id: dumas-01264557

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01264557>

Submitted on 20 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**TITRE : PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË PAR
L'OPTIMISATION DE LA PRISE DES MEDICAMENTS INHIBITEURS DU
SYSTEME RÉNINE ANGIOTENSINE ET ALDOSTÉRONE ET DES
DIURÉTIQUES.**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Edouard Le Moing

Né(e) le : 14/02/1990 à : Chambéry

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 18/01/16

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame le Docteur Marie JOYEUX-FAURE,

Membres :

Madame le Docteur Prudence GIBERT (Directrice de thèse)

Monsieur le Docteur MARCOU

Monsieur le Docteur ROMANET

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent	-	
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogenèse »

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot,

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtenion et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Mise à jour le 13 octobre 2015

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

*D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 13 octobre 2015

Remerciements :

À ma Présidente de thèse, le Docteur Marie Joyeux-Faure :

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À ma Directrice de thèse, le Docteur Prudence Gibert :

Je vous remercie de m'avoir épaulé tout au long de mon travail. Merci de m'avoir consacré de votre temps et de m'avoir prodigué vos très précieux conseils.

Au Docteur Jean-Christophe Marcou :

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury et toute la confiance que vous m'avez accordé veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Thierry Romanet :

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, pour l'aide que vous m'avez apporté et vos conseils avisés, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je dédie cette thèse :

À mes parents :

Pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions et pour tout votre soutien dans les moments difficiles.

À ma sœur dit le Bivouac :

Pour toutes tes remarques pertinentes et ta bonne humeur légendaire.

À ma Julie :

Merci de ton soutien indéfectible.

À mes amis :

Andréa Berzati, Anne-Sophie Gallet, Bastien Morel mon coloc, Camille Coudret, Céline Reynaud, David Josseron (alias Arsène), Jérémy Chu, Laure Geneletti, Laura Baumier, Nicola Fayolle, Stéphane Zurcher mon poto, Sylvain Perriot (plus connu sous le nom de Horacio), Thomas Gailland, Sébastien Le Cornu (la cornouille) Thomas Scalon (dit Pipo), Vincent Bonnivard, Xavier Pradeau et à tous ceux que je n'ai pas pu mentionner.

À mes collègues de travail

Table des matières

Introduction	10
I) Etat des lieux de l'insuffisance rénale.....	13
1. Rappels de physiologie rénale.....	13
1.1 Anatomie du rein.....	13
1.2 Les rôles des reins.....	14
1.3 Le néphron.....	15
1.4 La filtration glomérulaire.....	16
1.5 La réabsorption et la sécrétion tubulaire :.....	19
1.6 Evaluation de la fonction rénale :.....	20
1.7 Définition de l'insuffisance rénale chronique :	24
2. Rappels sur l'insuffisance rénale aigüe	24
2.1 Définition :.....	25
2.2 Classification des IRA.....	26
2.3 Conséquences de l'IRA :	28
2.4 Les différents types d'insuffisances rénales aigües.....	29
2.5 Epidémiologie :.....	33
2.6 Facteurs de risque de l'IRA:.....	38
II) La prévention de l'insuffisance rénale aigue provoquée par les IEC, ARAII et diurétiques.....	41
1. Rappel sur les mécanismes d'actions des IEC, ARA II et diurétiques	41
1.1 Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone :.....	41
1.2 Les diurétiques :	44
2. La place des IEC, ARA II et diurétiques dans la thérapeutique actuelle.....	46
2.1 Les indications des IEC ARA II et diurétiques :.....	46
2.2 Chiffre des prescriptions :	47
3. Les facteurs favorisant une IRA sous IEC, ARA II et diurétiques :.....	48
3.1 Diarrhée, vomissements, déshydratation et autres causes de baisse du DFG	48
3.2 Les AINS	49
4. Les recommandations officielles :.....	50
4.1 En France :	50
4.2 A l'étranger :.....	52
5. Carte d'information pour les patients et les professionnels de santé.	53

5.1	Objectif	53
5.2	Matériels et méthodes	53
5.3	Résultats : Fiche d'information patients	54
5.4	Discussion :	61
CONCLUSION :		64
RESUMÉ :		74
LES MOTS CLES : IEC / ARA II / Diurétiques / IRA / Prévention		74

Index des tableaux :

Tableau 1: Stades d'insuffisance rénale chronique (10)	24
Tableau 2 : Classification RIFLE (13)	26
Tableau 3 : Classification AKIN (13) :.....	27
Tableau 4 : Classification des AKI selon KDIGO(5)	28
Tableau 5 : Différences biologiques entre IRA fonctionnelle et organique (12)	33
Tableau 6 Récapitulatifs des médicaments à risque ou facteurs externes d'IRA classés par lieux d'action(31) :.....	39
Tableau 7 : HAS 2005 : Choix des différents antihypertenseurs (35):	47
Tableau 8 : HAS 2007 proportion de patients traités par un antihypertenseur entre 2000 et 2006 (35)	47

Index des figures :

Figure 1 : Schéma de la circulation Rénale cours physiologie rénale	14
Figure 2 : Schéma d'un néphron	16
Figure 3 : Schéma d'un glomérule.....	17
Figure 4 : Schéma des trois filtres en série de la membrane de filtration	18
Figure 5 : Schéma d'un néphron est des différentes parties du tubule(6)	19
Figure 6 : Classification des problèmes aigus rénaux(5)	25
Figure 7 : Les différents types de l'insuffisance rénale aigüe (11)	30
Figure 8 : Le système rénine angiotensine aldostérone (16)	32
Figure 9 : Schéma de la régulation du DFG	32
Figure 10 : Représentant la répartition des différents effets indésirables(29).	37
Figure 11 : Le système rénine angiotensine aldostérone (32)	42
Figure 12 : Mécanismes des IRA sous IEC ET ARA II (33).....	43
Figure 13 : Evolution des IRA et de la prescription d'IEC et ARA II	44
Figure 14 : Site d'action des diurétiques (34)	45
Figure 15 : Evolution de la fonction rénale après une insuffisance rénale aigüe post-déshydratation (vomissements et diarrhées) : Exemple de 3 patients sous IEC ou ARA II (36)	48

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

AFSSAPS : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
AKD : Acute Kidney Diseases and Disorders
AKI : Acute Kidney Injury
AKIN : Acute Kidney Injury
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
CHU Centre Hospitalier Universitaire
CKD : Chronic Kidney Diseases
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EPO : Erythropoïétine
FENA : Fraction d'Excrétion du Sodium
HAD : Hormone Antidiurétique
HAS : Haute Autorité de Santé
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de Conversion
IR : Insuffisance Rénale
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
NHS : National Health Service
NICE : National Clinical Guideline Centre
NKD : No Known Kidney Disease
RCP : Résumés des Caractéristiques des Produits
RIFLE : Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease

Introduction

Le rein est un organe essentiel qui possède de nombreuses fonctions. Parmi elles, ses capacités de filtration et de réabsorption permettent d'éliminer les substances indésirables du sang telles que l'urée, la créatinine, l'acide urique, les électrolytes et les déchets produits par le métabolisme. Les cellules sanguines et les grosses protéines telle que l'albumine ne franchissent pas ce filtre, et sont conservées dans le sang. Par ailleurs, les éléments essentiels à l'organisme dont l'eau, le sodium, les bicarbonates et le potassium sont réabsorbés en fonction des besoins.

Ainsi, les reins permettent de maintenir une concentration sanguine optimale des éléments indispensables à la vie en éliminant les éléments potentiellement toxiques.

Avec le vieillissement, le déclin de la fonction rénale est attendu et peut aboutir au stade d'insuffisance : nous parlons dans ce cas d'insuffisance rénale ou IR.

Il existe deux types d'insuffisance rénale :

- L'insuffisance rénale chronique (IRC) qui est définie par la Haute autorité de santé (HAS) comme « *une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). Des critères de définition de la maladie rénale chronique ont été proposés. Ils consistent en une atteinte rénale d'une durée supérieure à trois mois se manifestant par des anomalies histologiques ou des marqueurs tels que des anomalies sanguines, urinaires ou de l'imagerie, ou une baisse du DFG en dessous de 60mL/mn/1,73m².* » (1)
- L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se caractérise par une diminution brutale de la fonction rénale et par une impossibilité des reins à éliminer les déchets azotés tels que l'urée et la créatinine. Contrairement à l'insuffisance rénale chronique (IRC), l'IRA est la plupart du temps réversible et sans séquelle. L'IRA favorise toutefois la progression d'une insuffisance rénale chronique (IRC). Elle peut concerner des

patients atteints d'insuffisance rénale chronique ou également apparaitre sur des reins sains, non altérés.

Il existe de multiples définitions de l'IRA en perpétuelle évolution.

Dans ce travail de thèse, nous nous intéresserons plus spécifiquement à l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle qui résulte d'un trouble circulatoire conduisant à une hypo-perfusion rénale.

Les causes de cette hypo-perfusion sont variées et souvent associées à d'autres pathologies (2). De par leurs mécanismes d'action, certains médicaments tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), l'Aliskiren et diurétiques, sont impliqués dans ces situations et aggravent la fréquence et la gravité de l'IRA fonctionnelle.

Certaines de ces situations sont courantes et sont directement traitées en médecine de ville par un généraliste.

Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la médication, l'incidence de l'IRA semble augmenter ces dernières années(3). Elle peut conduire à des troubles graves pouvant engager le pronostic vital. Elles peuvent conduire à l'acidose métabolique et à une hyperkaliémie. Les IRA ont un retentissement clinique et économique des plus importants. Selon le National Clinical Guideline Centre (NICE) en Angleterre, elles seraient la cause de 13 à 18% des hospitalisations (4). Elles provoquent des hospitalisations de plusieurs jours à plusieurs semaines (4).

Dans les cas les moins graves, ces hospitalisations pourraient être évitées en anticipant certaines situations à risque telle la déshydratation et en modulant la prise des médicaments à risque, tels les IEC et les ARA II, diurétiques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (5).

L'efficacité et le bénéfice de ces traitements n'est pas remise en question dans ce travail.

- L'objectif de ce travail de thèse est double : la première partie de ce mémoire sera consacrée à un état des lieux des connaissances sur l'insuffisance rénale ; puis dans une seconde partie nous exposerons les moyens de prévention de l'iatrogénie médicamenteuse en lien avec l'IRA fonctionnelle. Ceux-ci seront synthétisés dans deux documents type « fiche d'informations » à destination des professionnels de santé et des patients.

I) Etat des lieux de l'insuffisance rénale

1. Rappels de physiologie rénale

1.1 Anatomie du rein

Chaque individu possède normalement deux reins en forme de « haricots » (aplatis et ovoïdes). Ils se localisent dans la partie postérieure de l'abdomen sous le diaphragme, de part et d'autre de la colonne vertébrale.

Comme nous pouvons l'observer sur la figure 1, chaque rein possède une circulation sanguine complexe composée d'une artère rénale se divisant en artères interlobaires, puis en artères interlobulaires, puis en artérioles.

Au bout de cette chaîne, on retrouve le néphron qui est l'unité fonctionnelle du rein.

Chaque rein est composé de plus d'un million de néphrons.

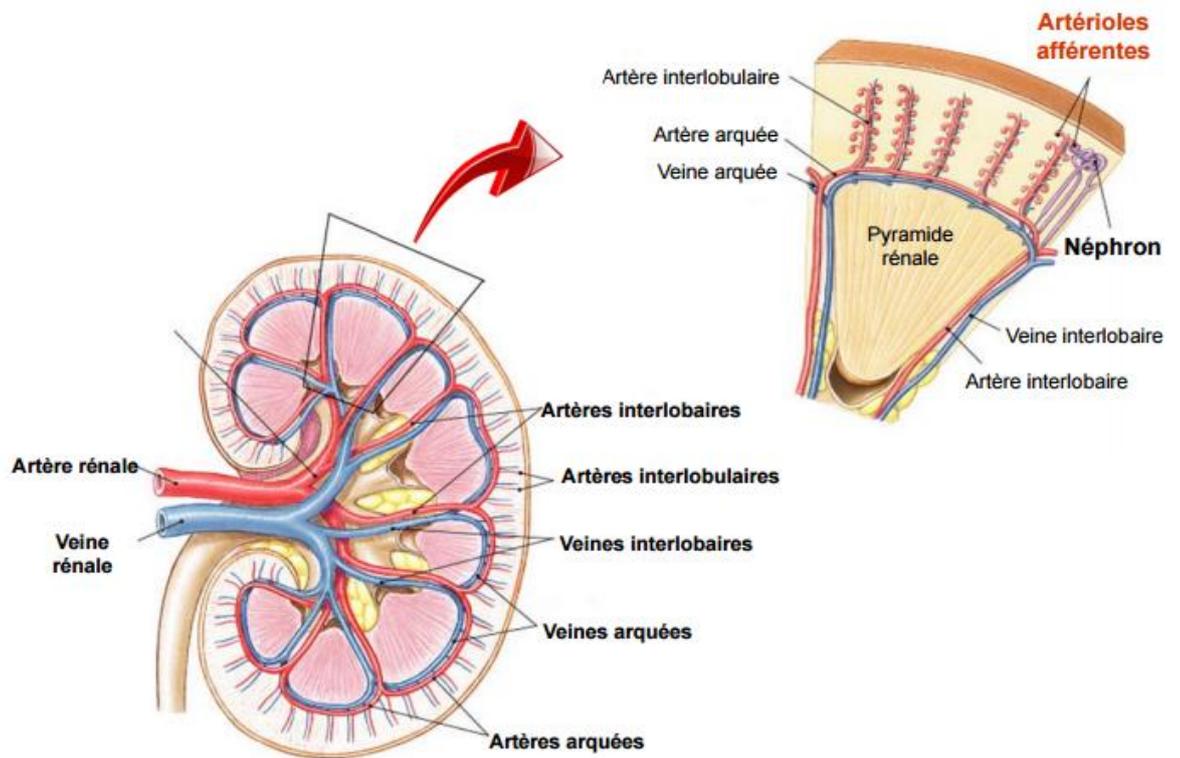


Figure 1 : Schéma de la circulation Rénale (cours physiologie rénale du Professeur Diane GODIN-RIBUOT)

1.2 Les rôles des reins

Les reins possèdent de nombreuses fonctions : la principale est l'élimination des déchets métaboliques de l'organisme tels que l'urée, l'acide urique, la créatinine. Cette élimination est obtenue par filtration du sang pour former l'urine. Les reins ont également pour fonction d'éliminer les substances étrangères telles que les médicaments, les drogues, les pesticides.

Les reins assurent d'autres fonctions telles que :

- La régulation de l'équilibre de l'eau et des électrolytes qui maintiennent constant le volume, l'osmolarité et la composition des liquides corporels ;
- La régulation de la tension corporelle ;
- La régulation acido-basique, en ajustant la quantité plasmatique des bicarbonates et en éliminant les protons ;

- La sécrétion de l'érythropoïétine (EPO) permettant la synthèse de globules rouges ;
- La conversion de la vitamine D3 en sa forme active, la 1,25 dihydroxyvitamine D3 ;
- La néoglucogenèse ou la formation de glucose à partir de lactate, pyruvate, glycérol et acides aminés.

1.3 Le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, il effectue le travail de filtration du sang et permet également de réabsorber de manière sélective les différents éléments essentiels à l'organisme. Sur la figure II, nous pouvons observer les différents éléments d'un néphron :

Il est composé d'un corpuscule rénal. Lui-même est composé de la capsule de Bowman, qui enveloppe un réseau de capillaires, appelé le glomérule. Le glomérule permet la filtration glomérulaire. Une fois passé le glomérule, le filtrat poursuit son chemin dans le tubule rénal qui est divisé en 3 parties :

- Le tubule contourné proximal qui émerge de la capsule de Bowman
- L'anse de Henlé
- Le tubule contourné distal

Finalement les tubules distaux de plusieurs néphrons se connectent dans un tubule collecteur. Ce tubule collecteur va lui-même se rejoindre des conduits de plus en plus grands pour rejoindre l'uretère puis la vessie.

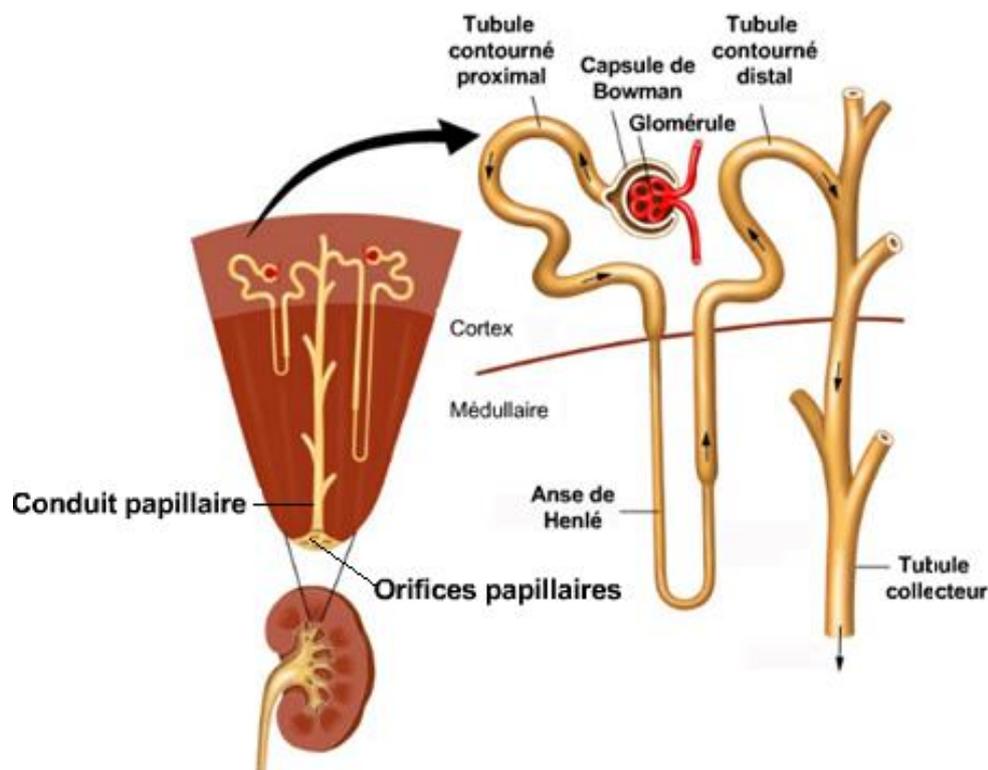


Figure 2 : Schéma d'un néphron (cours physiologie rénale du *Professeur Diane GODIN-RIBUOT*)

1.4 La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire s'effectue au niveau du corpuscule rénal.

Il s'agit d'un processus unidirectionnel passif et non-sélectif, au cours duquel les liquides et les solutés du plasma sont poussés à travers la membrane de filtration sous l'effet de la pression glomérulaire (figure III). C'est un processus d'ultrafiltration qui a lieu à travers une membrane semi-perméable. Elle retient les globules rouges, les plaquettes et grosses protéines et laisse passer les substances les plus petites telles que l'eau, les ions et les petites molécules.

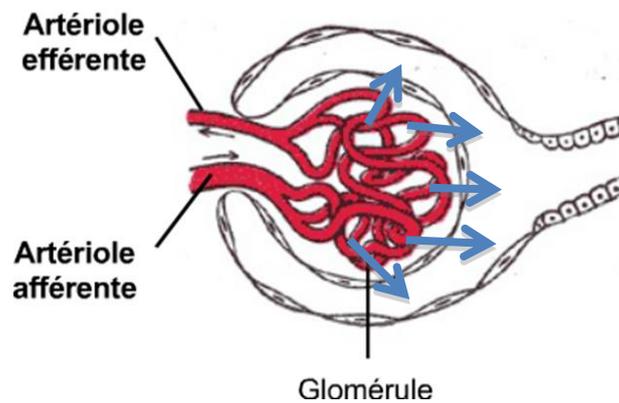


Figure 3 : Schéma d'un glomérule (cours physiologie rénale du Professeur Diane GODIN-RIBUOT)

La membrane de filtration est composée de trois filtres en série qui ont chacun leurs rôles (figure IV) :

- L'endothélium fenestré forme des pores et retient les cellules sanguines.
- La membrane basale se compose d'un réseau de fibrilles de collagène et de glycoprotéines anioniques. Elle bloque le passage des protéines (à l'exception des plus petites). Ces glycoprotéines anioniques refoulent les protéines plasmatiques également chargées négativement.
- Les diaphragmes des fentes de filtration bloquent les macros molécules

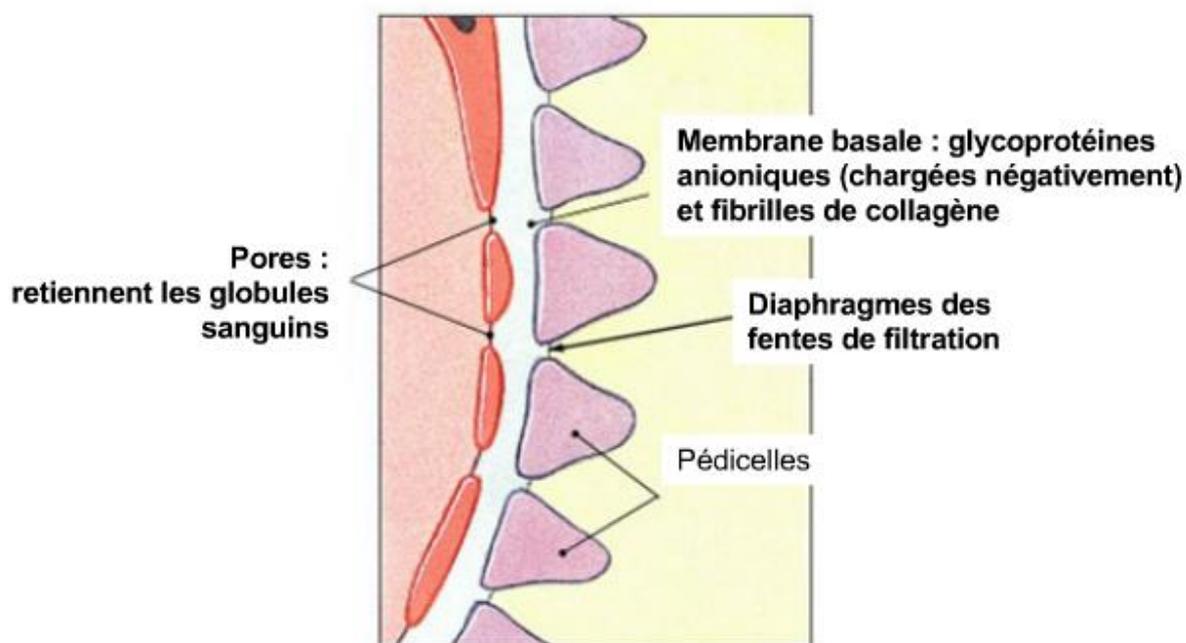


Figure 4 : Schéma des trois filtres en série de la membrane de filtration (cours physiologie rénale du Professeur Diane GODIN-RIBUOT)

La taille et la charge électrique des molécules déterminent le passage sélectif à travers la membrane du glomérule. La perméabilité est maximale pour les molécules dont la taille est inférieure à 10 KDA (Exemple : l'urée et l'inuline). Au-dessus de 70 KDA, la perméabilité est nulle. C'est l'exemple de l'albumine. Par ailleurs, les protéines cationiques passent plus facilement la membrane que les protéines anioniques.

La composition de l'ultrafiltrat obtenue est très proche du plasma, sans les protéines et leurs substances associées, tels que le calcium, les acides gras et les hormones stéroïdiennes.

On estime que la fraction de filtration des reins est égale à 20% du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires. Chaque jour, 900 litres de sang circulent dans les reins, dont 180 litres sont filtrés à travers le glomérule, soit 50 fois le volume plasmatique total (en moyenne 3 litres).

1.5 La réabsorption et la sécrétion tubulaire :

Contrairement à la filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion sont des phénomènes sélectifs actifs et passifs. Chaque jour, 180 litres sont filtrés, pour seulement 1,5 litre d'urine produite : plus de 99% du filtrat est réabsorbé et 1% du filtrat forme l'urine.

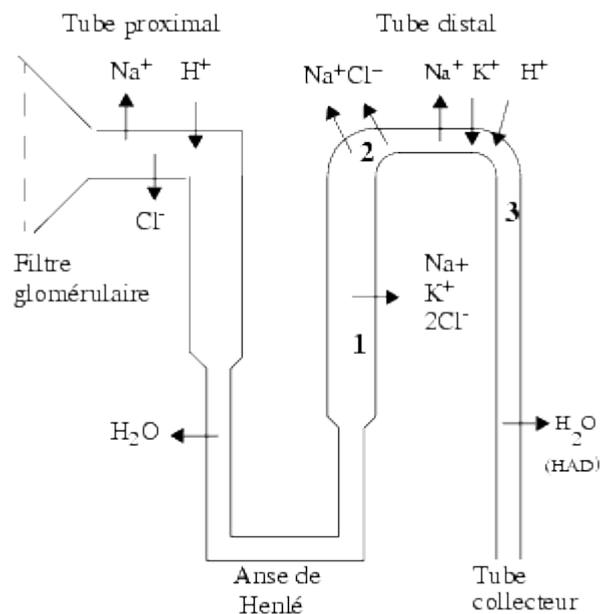


Figure 5 : Schéma d'un néphron est des différentes parties du tubule (6)

Légende : 1 = lieu d'action des diurétiques de l'anse, 2= lieu d'action des diurétiques thiazidiques, 3 = lieu d'action des diurétiques épargneurs de potassium ; HAD = hormone antidiurétique

Le sodium et l'eau sont réabsorbés tout au long du tubule. La réabsorption et la sécrétion des différents éléments du filtrat diffèrent selon les différentes parties du tubule.

a) Le tubule contourné proximal produit la plus grosse partie du travail du néphron :

- 65% du sodium, du potassium et de l'eau sont réabsorbés
- 50% du chlore est réabsorbé
- 100% des glucoses, des acides aminés et des vitamines sont réabsorbés
- 90% des bicarbonates sont réabsorbés

b) La hanse de Henlé :

- 15% de l'eau est réabsorbée
- 25% du sodium, du chlore et du potassium sont réabsorbés

c) Le tubule contourné distal et le tubule collecteur :

La réabsorption y est variable. Ainsi, le sodium, le potassium, les protons, les bicarbonates et l'eau sont réabsorbés selon les besoins de l'organisme.

1.6 Evaluation de la fonction rénale :

La fonction rénale fluctue au cours de la vie et décline régulièrement; ce déclin est physiologique mais peut être accéléré par certaines pathologies.

La mesure de la fonction rénale permet de diagnostiquer une IRC ou une IRA. Une diminution de la capacité de filtration rénale peut provoquer un surdosage médicamenteux par augmentation de la concentration plasmatique des médicaments éliminés par les reins. L'évaluation de la fonction rénale permet l'adaptation des posologies de ces médicaments permettant d'éviter les surdosages.

Pour ces raisons, des méthodes d'évaluation de la fonction rénale ont été mises au point.

La fonction rénale peut être évaluée par la mesure de la clairance rénale, c'est la capacité des reins à éliminer une substance. Traditionnellement on utilise la créatinine car c'est un déchet métabolique éliminé essentiellement par les reins. Il s'agit d'un déchet métabolique provenant du catabolisme musculaire. Faiblement sécrétée, la créatinine permet d'évaluer la capacité de filtration des reins.

Néanmoins, sa production est variable, elle diminue avec l'âge et augmente avec le poids des patients.

On peut donc mesurer la clairance à la créatinine en recueillant les urines sur 24 heures :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = (\text{créatinine urinaire} / \text{créatinine plasmatique}) \times \text{débit urinaire (ml/min)}$$

Cette méthode étant peu rapide et peu commode, des équations permettant d'évaluer la clairance à la créatinine ont été établies.

a. L'Équation de Cockcroft et Gault 1976 (6)(7)(8) :

Cette formule permet de mesurer la clairance et non le DFG. La clairance est la capacité des reins à éliminer une substance. Le DFG ne tient pas compte de l'excrétion et de la réabsorption des reins. La créatinine n'étant pas réabsorbée et faiblement sécrétée, on considère que la clairance à la créatinine est très proche du DFG.

$$\text{Clairance (mL/mn)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)}}{P_{Cr} (\mu\text{mol/L})} \times K$$

Avec :
K = 1,23 pour les hommes
K = 1,04 pour les femmes
Âge exprimé en années
P_{Cr} : Créatinine sérique

Cette formule comporte 3 variables, le poids, l'âge et la créatinine sérique. Elle mesure la clairance de la créatinine.

Les inconvénients de cette formule sont :

- La nécessité de peser le patient
- Une sous-estimation croissante du DFG chez les personnes âgées à partir de 75 ans
- Une surestimation de la fonction rénale du sujet jeune ayant une diminution du DFG
- Une surestimation du DFG chez les personnes obèses
- Une sous-estimation du DFG chez les sujets maigres

b. L'équation Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) simplifié 1999 (6),(7),(8):

Cette équation estime le DFG qui ne tient pas compte de la sécrétion de créatinine. Elle ne nécessite pas le poids du patient car elle est indexée sur la surface corporelle.

Pour un dosage de créatinine raccordé à un échantillon de référence quantifié par spectrométrie de masse avec dilution isotopique (IDMS) :

$$\text{DFG} = 175 \times P_{Cr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si } \text{♀}) \times 1,212 \text{ (si race noire)}$$

En l'absence d'étalonnage IDMS :

$$\text{DFG} = 186 \times P_{Cr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si } \text{♀}) \times 1,212 \text{ (si race noire)}$$

Âge en années

P_{Cr} : Créatinine sérique (mg/dL)

Pour les sujets dont la fonction rénale est normale, il n'y a pas de différence significative entre les formules MDRD et Cockcroft et Gault.

Elle a une performance prédictive supérieure, en particulier chez le sujet âgé et chez le sujet obèse.

c. L'équation Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 (8) :

Cette équation estime également le DFG. Comme MDRD, elle ne nécessite pas de connaître le poids du patient.

$$\text{DFG} = 141 \times \min(S_{Cr}/K, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ (si } \text{♀}) \times 1,159 \text{ (race noire)}$$

Avec S_{Cr} : Créatinine sérique

K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

α : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de S_{Cr}/K ou 1

max indique le maximum de S_{Cr}/K ou 1

- Pour des DFG > à 60mL/mn/1,73m², l'équation CKD-EPI donne des résultats globalement moins biaisés et d'une précision au moins équivalente à l'équation MDRD ;
- Pour des DFG < 60mL/mn/1,73m², les équations MDRD et CKD-EPI donnent des résultats comparables ;
- Du point de vue de l'exactitude, les performances de l'équation CKD-EPI apparaissent supérieures à celles de l'équation MDRD.

L'équation du CKD-EPI est plus précise que celle du MDRD, elle devrait remplacer cette dernière(1).

En pratique :

L'adaptation des posologies des médicaments éliminés par les reins se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Une révision des RCP serait souhaitable pour utiliser la formule CDK-EPI dans l'adaptation des posologies.

Alors que pour le dépistage et le suivi de l'IRC, la HAS préconise d'utiliser la formule CDK-EPI(7), la formule de Cockcroft et Gault ne doit plus être utilisée. En effet, cette formule estime une clairance et non le DFG (en mL/min/1,73 m²).

La HAS rappelle (7) :

« Aucune équation n'est actuellement validée dans certaines populations :

- patients âgés > 75 ans ;
- poids extrêmes et variations de la masse musculaire ;
- alimentation pauvre en protéines animales et patients dénutris

Dans ces situations et/ou lorsque le besoin d'une mesure exacte du DFG est requis, le recours à la mesure du DFG par marqueur exogène peut être utile. »

1.7 Définition de l'insuffisance rénale chronique :

« La maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimée en-dessous de 60 ml/min/1,73 m² »(9)

Comme la clairance diminue au cours de la vie, les personnes âgées sont plus touchées par l'IRC.

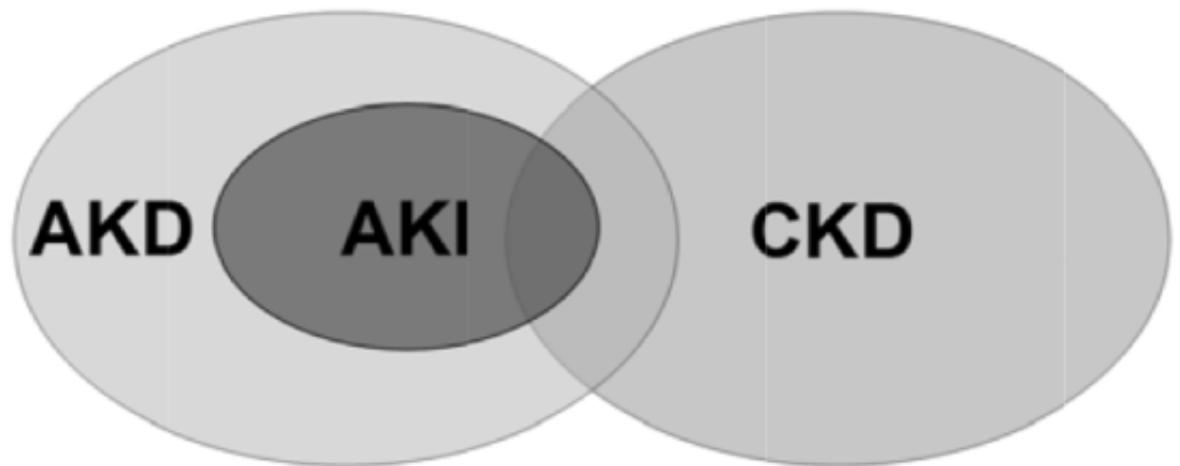
Le DFG est estimé à partir de la créatinine sérique et des formules CKD-EPI, MDRD simplifié et formule de Cockcroft et Gault. Ainsi, selon le DFG on peut classer les insuffisances rénales en différents stades (voir tableau 1)

Tableau 1: Stades d'insuffisance rénale chronique (10)

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

2. Rappels sur l'insuffisance rénale aigüe

D'après le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), l'insuffisance rénale aigüe « *acute kidney injury (AKI)* » fait partie d'un concept appelé maladie rénale aigüe « *acute kidney diseases and disorders (AKD)* », avec ou sans atteinte chronique « *chronic kidney diseases (CKD)* ». Un patient qui n'a pas d'AKI, d'AKD ou de CKD n'a pas de problème rénal « *no known kidney disease (NKD)* »(5).



[Figure 6 : Classification des problèmes aigus rénaux\(5\)](#)

2.1 Définition :

L'insuffisance rénale aigüe (IRA) est décrite comme une dégradation brutale de la fonction rénale. Elle se traduit par une incapacité des reins à effectuer leurs différents rôles et donc une augmentation des déchets azotés tels que l'urée et la créatinine. Selon la durée et la sévérité une acidose métabolique, une hyperkaliémie, une oligoanurie et une hyperuricémie peuvent apparaître (10). L'oligoanurie est définie par une diurèse inférieure à 500 ml/24 heures ou 20 ml/heure(11).

L'IRA touche souvent les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, elle peut également apparaître sur des reins dits « normaux ». Contrairement à l'insuffisance rénale chronique, l'IRA est le plus souvent réversible et guérit dans la plupart des cas. Une IRA n'est toutefois pas anodine, en effet, elle contribue à l'aggravation de l'IRC.

A la différence de l'IRC, l'IRA est une élévation significative et récente (< 1 mois) de la créatininémie. Il faut donc pouvoir comparer la créatinine actuelle avec un dosage antérieur. Les reins auront une taille normale avec absence d'anémie et absence d'hypocalcémie.

2.2 Classification des IRA

L'insuffisance rénale aigüe tient compte de l'évolution dans le temps de la fonction rénale. L'IRA étant habituellement réversible, la créatinine et la diurèse reviennent dans la plupart des cas à leurs niveaux initiaux.

De nombreuses classifications de l'IRA ont été établies :

a) Classification RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function et End stage renal disease)

La classification RIFLE a été créée en 2004.

L'IRA est classée en fonction du taux d'augmentation de la **créatinine sérique par rapport à la créatinine de base** et du **débit urinaire** (12).

La classification RIFLE comporte trois niveaux d'IRA de gravité croissante.

Elle comporte également deux niveaux d'évolution clinique (Loss of kidney function et End stage renal disease).

Tableau 2 : Classification RIFLE (13)

Niveaux	Critères de débit de filtration glomérulaire (DFG)	Critères de débit urinaire (DU)
R - <i>Risk of renal dysfunction</i>	Créatininémie $\times 1,5$ ou diminution DFG $> 25\%$	DU $< 0,5$ mL/kg/h pendant 6 heures
I - <i>Injury to the kidney</i>	Créatininémie $\times 2$ ou diminution DFG $> 50\%$	DU $< 0,5$ mL/kg/h pendant 12 heures
F - <i>Failure of kidney function</i>	Créatininémie $\times 3$ ou créatininémie $> 350 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) si élévation $> 44 \mu\text{mol/L}$ (0,5 mg/dL) ou diminution DFG $> 75\%$	DU $< 0,3$ mL/kg/h pendant 24 heures ou anurie de 12 heures
L - <i>Loss of kidney function</i>	Persistance de l'IRA et perte complète de la fonction rénale > 4 semaines	
E - <i>End stage renal disease</i>	Insuffisance rénale terminale (> 3 mois)	

b) Classification AKIN (Acute Kidney Injury)

Créée en 2007, la classification AKIN tient compte des modifications mineures de la créatinine.

Ainsi une augmentation de $26.4 \mu\text{mol/L}$ est incluse dans le niveau 1 de la classification AKIN.

Les critères de diurèse restent identiques à la classification RIFLE.

Cette classification introduit également une notion de délais (48 heures). Ce laps de temps permet d'éliminer les augmentations progressives et modérées de la créatinine.

Les patients bénéficiant d'épuration extra-rénale sont directement classés au niveau 3 quel que soit leur taux de créatinine ou leur diurèse (12).

Tableau 3 : Classification AKIN (13) :

Niveaux	Critères de filtration glomérulaire	Critères de débit urinaire (DU)
1	Créatininémie $\times 1,5$ à 2 ou élévation $> 26,4 \mu\text{mol/L}$ ($0,3 \text{ mg/dL}$) dans un délai < 48 heures	DU $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 6 heures
2	Créatininémie $\times 2$ à 3	DU $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ pendant 12 heures
3	Créatininémie $\times 3$ ou créatininémie $> 350 \mu\text{mol/L}$ (4 mg/dL) si élévation $> 44 \mu\text{mol/L}$ ($0,5 \text{ mg/dL}$) ou épuration extrarénale	DU $< 0,3 \text{ mL/kg/h}$ pendant 24 heures ou anurie de 12 heures

En annexe 1, un tableau compare l'incidence et la mortalité des IRA en utilisant soit la classification RIFLE, soit la classification AKIN (13). On constate que les chiffres obtenus sont très similaires. On note tout de même une plus grande incidence d'IRA dans le niveau 1 pour la classification AKIN. Comme vu précédemment la classification AKIN tient compte de modifications « mineures » de créatinine ($26.4 \mu\text{mol/l}$). Logiquement, on constate une augmentation de la mortalité en fonction du niveau d'IRA.

En 2012, LES KDIGO fusionnent ces classifications pour obtenir une définition unique (5).

c) Classification KDIGO

Ainsi, une IRA se caractérise par :

- Une augmentation de la créatinine de $26.5 \mu\text{mol/l}$ sur une période de 48h
- Ou, une augmentation de la créatinine de 1.5 fois la valeur de base sur une période de 7 jours
- Ou, une diminution de la diurèse de $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ sur 6h

Cette définition s'accompagne de la classification KDIGO où sont définis trois stades croissants de sévérité de l'insuffisance rénale aigue

Tableau 4 : Classification des AKI selon KDIGO(5)

Stade	Créatininémie	Diurèse
1	× 1,5 - 1,9 fois la créatinine de base en 7 jours OU ≥ 26,5 µmol/l en 48 h	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	× 2,0 – 2,9 fois la créatinine de base	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12 h
3	× 3,0 fois la créatinine de base OU Augmentation de la créatinine ≥ 353,6 µmol/l OU Mise en place de l'EER OU En pédiatrie, baisse du débit de filtration glomérulaire jusqu'à < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h pendant plus de 24 h OU Anurie pendant plus de 12 h

KDIGO conserve l'augmentation de la créatinine de 26.5 µmol/L sur une période de 48 heures pour le niveau 1. De même, les critères de diurèses sont conservés.

En revanche, KDIGO introduit un critère temporel d'augmentation de la créatinine comprise entre 1.5 et 1.9 fois la créatine de base (IRA niveau 1) dans un délai de 7 jours maximum.

Si la diurèse et l'évolution de la créatinine donnent des niveaux différents d'IRA, on doit retenir le niveau le plus élevé.

Dans toutes ces définitions, deux critères sont retenus, l'élévation de la créatinine sérique et la diurèse horaire.

2.3 Conséquences de l'IRA :

Les premiers signes évidents de l'IRA sont une élévation de la créatinine et de l'urée sanguine en général associée à une diminution de la diurèse. L'arrêt de la fonction rénale peut provoquer une surcharge hydrosodée avec l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et d'œdème pulmonaire.

Une acidose métabolique peut également apparaître suite à l'incapacité du rein à éliminer les protons et à réabsorber les bicarbonates. On constate également une augmentation de la kaliémie pouvant entraîner des troubles cardiaques.

Le tableau clinique des insuffisances rénales aiguës est extrêmement variable, allant des formes asymptomatiques aux formes graves engageant le pronostic vital dans l'immédiat.

2.4 Les différents types d'insuffisances rénales aiguës

On peut classer les insuffisances rénales aiguës en trois catégories en fonction de la localisation du ou des « disfonctionnements »(14):

- Prérénale ou fonctionnelle de 40 à 80% des IRA
- Rénale ou organique de 20 à 50% des IRA
- Post Rénale ou obstructive : moins fréquente de 5 à 10% des IRA

Il est possible que ces types d'IRA soient associés, on la qualifie alors de mixte.

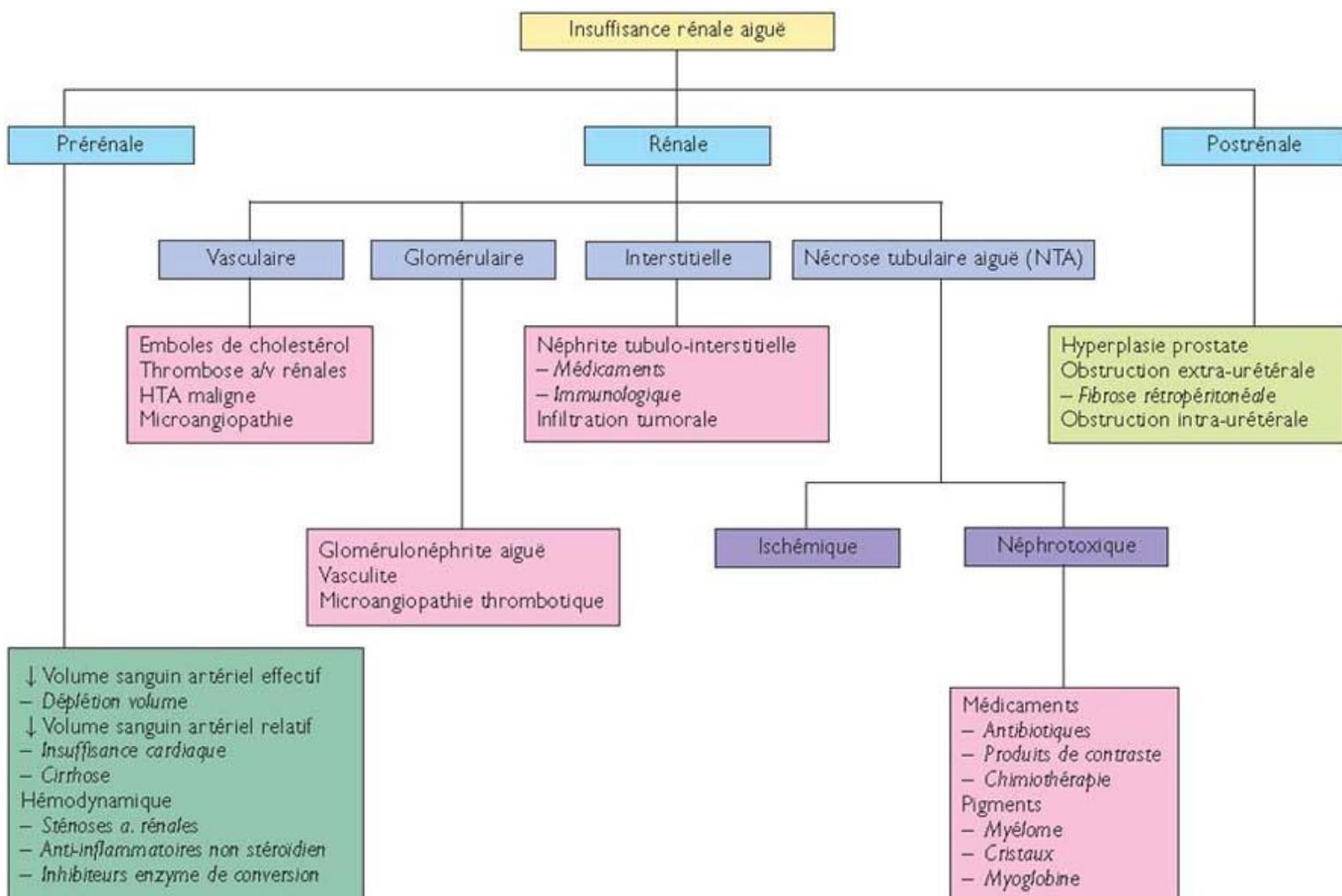


Figure 7 : Les différents types de l'insuffisance rénale aigüe (11)

a. L'insuffisance rénale organique :

Les insuffisances rénales organiques sont dues à des lésions cellulaires. Le rein est atteint aux niveaux :

- Tubulaire (nécrose tubulaire aigüe),
- Interstitiel (néphrite interstitielle aigüe),
- Glomérulaire (glomérulonéphrite),
- Vasculaire (néphropathie vasculaire).

Ces lésions peuvent être causées par une réaction allergique, une infection, une maladie auto-immune ou par des médicaments.

b. L'insuffisance post-rénale ou obstructive :

La cause la plus rare d'insuffisance rénale aigüe est l'obstacle « post rénal ». Les causes sont multiples (11) :

- Lithiases urinaires (calculs unilatéral sur rein fonctionnel unique)
- Pathologie tumorale (adénome de prostate, cancer de la prostate, cancer du col utérin, tumeur de vessie, cancer du rectum, de l'ovaire, de l'utérus...)
- Pathologie inflammatoire (fibrose ou liposclérose rétropéritonéale)

Ce type d'IRA est une urgence. L'obstacle peut concerner les deux reins ou seulement un. La persistance d'un obstacle peut entraîner la destruction progressive des reins.

c. L'insuffisance rénale fonctionnelle ou pré-rénale :

L'insuffisance rénale fonctionnelle est la plus fréquente des IRA. Elle résulte d'un trouble hémodynamique. Elle est due à une diminution du flux sanguin rénal. Cette diminution de pression provoque une baisse de la filtration glomérulaire.

Dans ce type d'IRA il n'existe pas de lésion. La diminution de filtration glomérulaire est uniquement provoquée par une baisse de pression au niveau du glomérule (11).

Les causes d'une telle chute de pression sanguine sont multiples telles qu'une déshydratation, une hémorragie, une insuffisance cardiaque, une sténose rénale, une cirrhose, une prise de médicaments, un choc anaphylactique...

Dans ces situations, l'organisme est capable de déployer des moyens d'adaptation : il existe 2 niveaux de régulation :

- Intrinsèque ou autorégulation rénale qui permet un DFG constant et stable par le biais d'osmorécepteurs situés au niveau de la macula densa.
- Extrinsèque ou nerveuse ou hormonale qui permet de s'adapter à des facteurs extérieurs : telles qu'une hémorragie ou une déshydratation.

Lors d'une chute de tension, l'organisme essaie de s'adapter. Le système rénine-angiotensine est activé. Ce système a pour but de produire l'angiotensine II, ce peptide a pour but d'augmenter la pression sanguine pour répondre à une diminution de celle-ci. L'angiotensine II va agir principalement sur les récepteurs AT1 présents dans tout le système cardio vasculaire.

L'angiotensine II a pour rôle :

- une vasoconstriction artérielle provoquant une augmentation des résistances périphériques et le maintien de la filtration glomérulaire.
- la stimulation de la production l'aldostérone qui est une hormone permettant la réabsorption du sodium et de l'eau.
- une augmentation de la fréquence cardiaque

→ Tous ces mécanismes ont pour but de rétablir la pression sanguine et de permettre de limiter le risque d'IRA.

Une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire efférente entraîne une augmentation du DFG, cette vasodilatation est provoquée notamment par l'angiotensine II. La sécrétion de cette dernière permet donc de lutter contre les situations d'IRA.

Une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente entraîne une diminution du DFG.

A l'inverse, une vasodilatation de l'artère afférente provoque une augmentation du DFG alors qu'une vasodilatation de l'artériole efférente provoque une diminution du DFG.

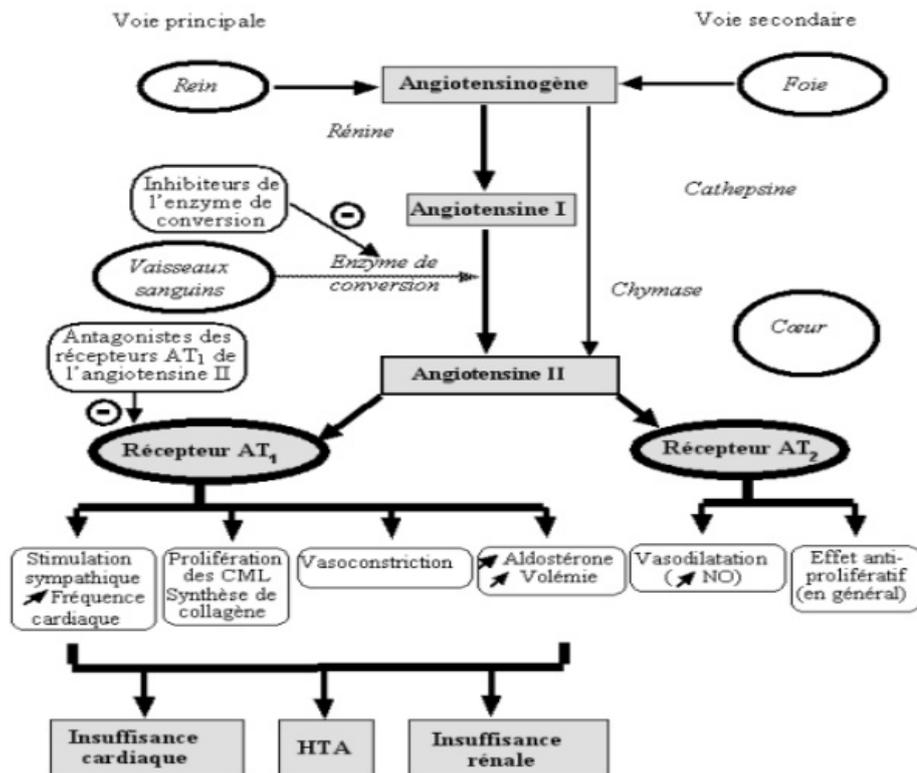


Figure 8 : Le système rénine angiotensine aldostérone (16)

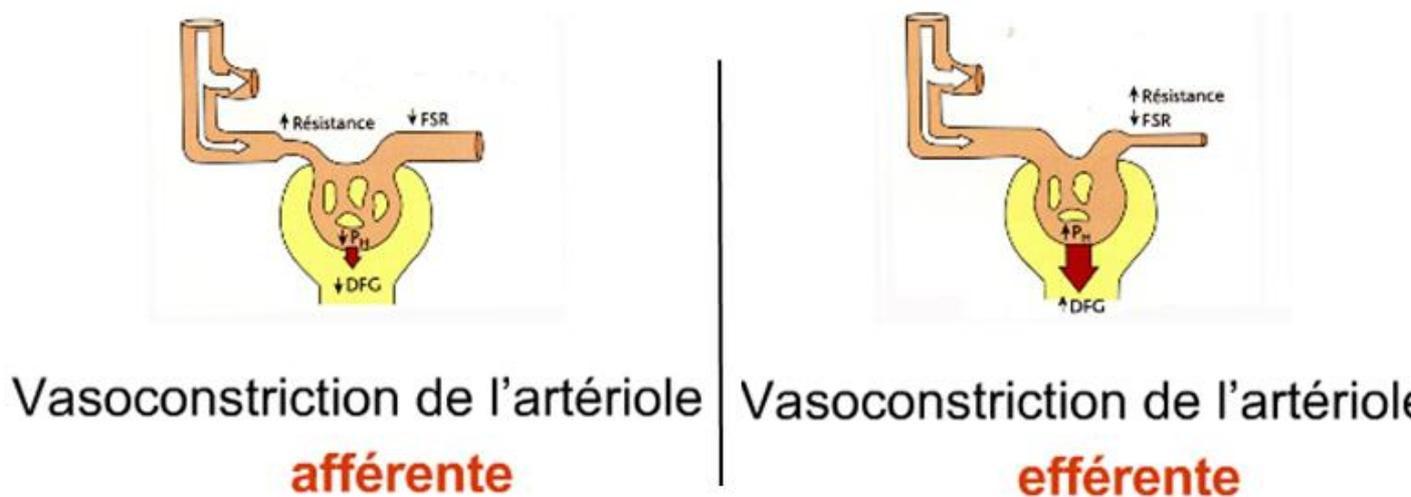


Figure 9 : Schéma de la régulation du DFG

d. Différence entre l'insuffisance rénale fonctionnelle et organique :

La biologie est essentielle pour faire une distinction. Dans le cas d'une insuffisance rénale fonctionnelle, la concentration plasmatique d'urée augmente plus vite que la créatine plasmatique. De plus, le sodium est réabsorbé, donc son excrétion est diminuée.

Tableau 5 : Différences biologiques entre IRA fonctionnelle et organique (12)

	Fonctionnelle	Organique pure
Urée P	Augm	Augm
Créatinémie	N ou peu Augm (<300 µmol/L)	Augm
Urée/Créat P (mmol/L)	>100	<50
Na+ U	<20mmol/L	>20 mmol/L
FE Na+	<1%	>1-2%
Na+/K+ U	<1	>1
U/P urée	>15	<10
U/p créat	>40	<30
U/P osmole	>1,5	<1,1

$$FENa = \frac{U/PNa}{U/PCr}$$

Fonction natriurétique

Fonction de concentration

FENA = fraction d'excrétion du sodium, U = urinaire, P = plasmatique

2.5 Epidémiologie :

Peu de données sont disponibles. L'incidence réelle de l'insuffisance rénale aigüe est très divergente selon les études. La définition de l'IRA étant en permanente évolution, de plus en plus de patients sont inclus dans les nouvelles définitions.

a. Incidence de l'IRA :

En 2007, l'analyse des données de Kaiser Permanente of Northern California (15), important organisme privé américain d'organisation des soins, a permis d'estimer l'incidence annuelle de l'insuffisance rénale aigüe. Elle serait évaluée entre 200 à 400 cas pour 100 000 (15) (16). Pour 60 millions d'habitants, on peut estimer le nombre de nouveaux cas entre 120 000 et 240 000 cas par an.

Cette étude a aussi démontré que cette incidence avait largement augmenté en 1996 et 2003 en milieu hospitalier. Cette augmentation s'explique par l'âge croissant des patients, leurs multiples comorbidités et l'augmentation des mesures invasives ou procédures de diagnostiques.

b. Quelle est la proportion d'IRA dans les patients hospitalisés ?

En 1998 et 2002, des études menées à Madrid en Espagne et à Evanston aux Etats Unis, évoquent des chiffres d'IRA compris entre 7% et 10% des hospitalisations. Cette proportion monte entre 20 et 65% dans les services de soins intensifs (17). Ces chiffres ont été obtenus alors que la classification RIFLE n'existait pas encore. Ainsi, les critères de l'insuffisance rénale étaient très restrictifs. Le chiffre de 7% semble donc sous-estimé.

En 2006, une étude rétrospective réalisée dans un hôpital australien situé à Melbourne incluant 20 126 patients hospitalisés entre janvier 2000 et décembre 2002 (18), montre que 18% des patients étaient en insuffisance rénale aiguë selon les critères RIFLE. On constate logiquement une augmentation de la mortalité en fonction de la gravité des stades d'insuffisance rénale.

En 2012, une autre étude réalisée en Angleterre à Birmingham estime l'occurrence de l'insuffisance rénale aiguë à 22,7% des hospitalisations(19) et constate une augmentation de plus de 4 fois du risque de mortalité(19). Parmi les causes d'insuffisance rénale les plus courantes se trouvent : les maladies circulatoires (25.4%) et les infections (16.4%). Dans cette analyse 19,249 patients ont été inclus. Ces patients étaient hospitalisés entre octobre 2009 et septembre 2010. Les critères de l'insuffisance rénale aiguë retenus sont la classification AKIN. Cette étude arrive à la conclusion que 1 patient sur 5 hospitalisés est touché par une insuffisance rénale aiguë.

Il est à noter que les hommes et les personnes âgées sont les plus touchés par ce phénomène (20) et que la plupart des patients ne sont pas traités dans un service de néphrologie.

En annexe 2, les résultats des différentes études menées dans différents services montrent que le taux d'insuffisance rénale aiguë est beaucoup plus élevé dans des services de réanimation, chirurgies ou de soins intensifs. On constate que l'on passe de 7% d'IRA en

2002 à 22.7% d'IRA en 2012. On peut expliquer cette augmentation par une modification des définitions de l'IRA. Ces définitions étant de moins en moins restrictives. Le vieillissement de la population pourrait également expliquer en partie cette augmentation. Nous verrons par la suite que cette augmentation peut également être corrélée avec une augmentation des prescriptions des IEC et des ARAII et diurétiques (3).

Selon le NICE (National Clinical Guideline Centre (Angleterre) (4), elle représenterait entre 13 et 18% des hospitalisations (4).

Le coût de l'insuffisance rénale aiguë pour le système de soins anglais est estimé entre 434 et 620 millions de Livres par an (4) selon une source du National Health Service (NHS) (Angleterre).

c. IRA et iatrogénie :

Les médicaments sont responsables ou partiellement responsables d'une grande partie des IRA, environ 25% (22).

L'IRA fonctionnelle représente, entre 40 et 80% des cas d'IRA (14). Les médicaments pouvant induire ou favoriser une IRA fonctionnelle sont les IEC,(23).

En 2012, une étude menée par Belaich et Al au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble portant sur l'identification des prescriptions inappropriées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Sur 67 patients suivis durant 6 mois, 14 cas d'iatrogénie ont été recensés, dont 10 pour des médicaments du système cardio-vasculaire, tels que les IEC, ARA II et diurétiques. Cette étude montre également que 85% des patients ne connaissaient pas les situations à risque, comme la déshydratation causée par des troubles digestifs importants (diarrhées et vomissements), pour lesquels il est préconisé d'appeler un médecin et d'interrompre transitoirement les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine et les diurétiques(24)

En 2014, dans le cadre d'une thèse menée sur « l'incidence et causes de l'insuffisance rénale aiguë chez les personnes âgées hospitalisées en médecine aiguë gériatrique » on trouve que 78.2% des IRA ont une cause iatrogène en association avec une cause clinique. Les causes cliniques les plus décrites sont : les états de déshydratation, de sepsis et de

décompensation cardiaque(25). Durant cette étude, 470 patients ont été suivis, 159(33.8%) d'entre eux ont présenté une IRA d'après les critères de KDIGO. Les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées étaient les diurétiques (107 patients), les IEC et les ARA II (77 patients), les bêtabloquants (69 patients) et les inhibiteurs calciques (46 patients). Lors des situations d'hypo-perfusion rénale cette étude suggère « un arrêt systématique des IEC, des ARAII, une diminution ou un arrêt des diurétiques et des inhibiteurs calciques en l'absence d'hypertension lors de ces contextes cliniques, notamment lors d'une infection.»

En 2014, une autre étude rétrospective réalisée sur une cohorte de 487 372 patients traités par un ou plusieurs médicaments antihypertenseurs entre 1997 et 2008 a identifié 2215 cas d'insuffisance rénale, soit une incidence de 7 cas par an pour 10 000 patients(26). L'étude conclut que la triple association IEC/ARA II + diurétiques + AINS est responsable d'une augmentation significative du risque d'IRA et que ce risque est le plus grand dans les 30 premiers jours d'instauration.

En 2015, le docteur Chittaro a rédigé une thèse portant sur les « effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisations » dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble (27). Ainsi sur 511 hospitalisations non programmées entre novembre 2013 et novembre 2014, 147 recensent au moins un effet indésirable potentiellement causé par un médicament.

Les effets indésirables ont été classés en 12 catégories. Les insuffisances rénales aiguës représentent à elles seules 51.2% des effets indésirables.

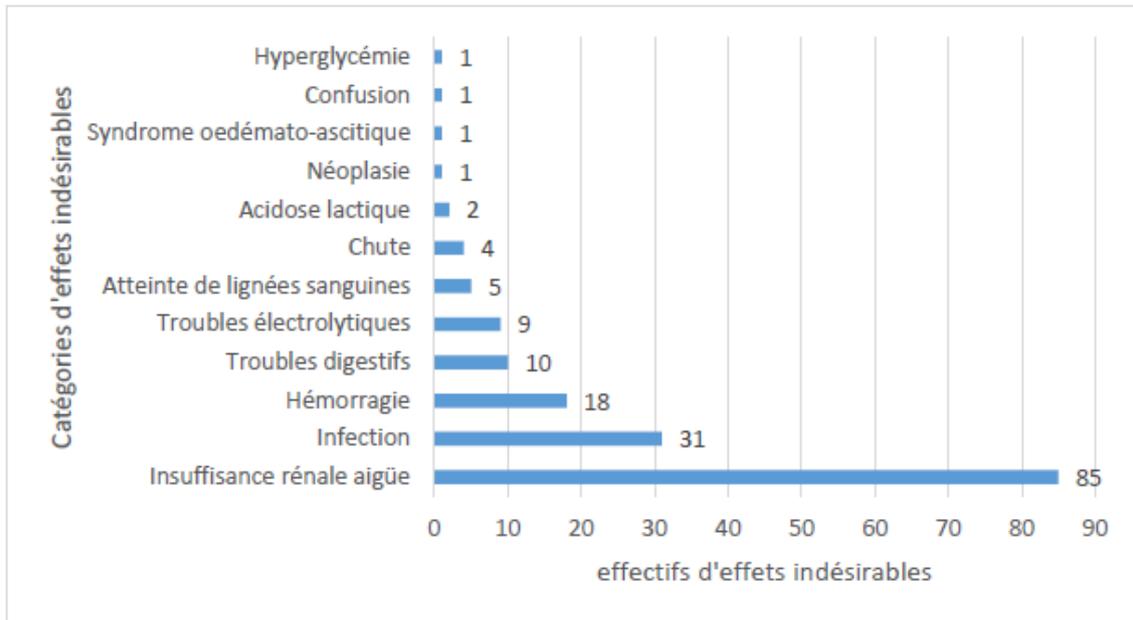


Figure 10 : Représentant la répartition des différents effets indésirables(29).

La thèse du docteur Chittaro sur l'iatrogénie dans le service de néphrologie de Grenoble a également identifié ces mêmes facteurs externes.

Sur 511 hospitalisations étudiées, 85 cas d'IRA potentiellement causés par les médicaments ont été recensés. Dans 51 cas sur 85, les médicaments agissant sur le système rénine angiotensine (ARA II ou IEC) sont incriminés, dont pour 29 cas, il s'agit des seuls IEC ou ARA II, et pour 22 cas, ils sont utilisés en association avec d'autres médicaments provoquant des IRA.

Dans 20 cas, les diurétiques sont incriminés parmi lesquels il n'est décrit que 4 cas où ils sont les seuls médicaments incriminés, et dans les 16 autres cas en association avec d'autres médicaments dont pour 14 avec les IEC ou ARA II.

Ces chiffres montrent que ces trois familles de médicaments sont à la cause de la majorité des IRA d'origine iatrogène.

Le Docteur Chittaro a évalué l'évitabilité de ces effets indésirables (échelle d'évitabilité Française en annexe 3). Les effets indésirables des IEC, ou ARA II seraient évitables dans 23% des cas. Alors que ceux causés par les diurétiques ont seraient évitables dans 11% des cas. Enfin les effets indésirables des AINS seraient évitables dans 47% des cas. Une part non

négligeable de ces effets indésirables serait donc évitable, il existe des mesures préventives à mettre en place.

2.6 Facteurs de risque de l'IRA:

Les facteurs de risque d'IRA peuvent être divisés en trois catégories.

- D'une part, les facteurs non modifiables, qui sont des éléments intrinsèques aux patients et qui ne peuvent pas être utilisés à des fins de prévention. On retrouve en premier lieu, l'âge, l'IRC et l'insuffisance cardiaque. On peut également ajouter l'insuffisance hépatique, les maladies vasculaires périphériques, le sexe masculin, le diabète et les cancers en général (5)(28).
- D'autres facteurs augmentent le risque d'IRA, ce sont les facteurs cliniques aigus. Il s'agit d'évènements aigus intervenant ponctuellement au cours de la vie. Ces facteurs sont les situations de sepsis, d'hypotension prolongée causée par un choc, les situations de déshydratation, de défaillances multi-organes, les chirurgies. Peuvent également être citées les rhabdomyolyses, les transplantations d'organes et les obstructions urologiques (5)(28).
- Finalement, on retrouve des facteurs externes qui augmentent le risque d'IRA, mais qui peuvent être modifiés afin de prévenir l'apparition d'IRA (5)(28).
Il s'agit de médicaments, principalement les AINS, les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ; ARR II), les diurétiques, les antibiotiques tels que les aminosides, les produits de contraste iodé, le tacrolimus, la ciclosporine et les chimiothérapies en général.

Tableau 6 Récapitulatifs des médicaments à risque ou facteurs externes d'IRA classés par lieux d'action(29) :

Insuffisance rénale fonctionnelle

- IEC
- ARA II
- AINS
- L'Aliskiren

Insuffisance rénale organique

A) Par nécrose tubulaire :

- Aminosides
- Amphotericine B
- Nombreuses chimiothérapies anti-cancéreuses
- Produits de contraste iodés

B) Néphrite interstitielle aigüe :

- Pénicillines
- Céphalosporines
- Rifampicine
- Sulfamide
- AINS

Insuffisance rénale obstructive (médicaments pro-lithogènes)

- Aciclovir
- Sulfadiazine
- Méthotrexate
- Indinavir

Nous nous intéresserons particulièrement aux IEC, ARA II et diurétiques car ces médicaments sont à l'origine de la plupart des IRA d'origine iatrogène et sont prescrits souvent aux personnes âgées. Les IEC, ARA II et diurétiques sont les médicaments les plus souvent impliqués dans les IRA d'origine iatrogène. Les mesures préventives de ces effets indésirables seront détaillées dans la seconde partie.

II) La prévention de l'insuffisance rénale aiguë provoquée par les IEC, ARA II et diurétiques

1. Rappel sur les mécanismes d'actions des IEC, ARA II et diurétiques

1.1 Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone désigne un système hormonal qui a pour but de réguler la pression sanguine et maintenir l'homéostasie hydrosodée. Les bloqueurs de ce système s'opposent à la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine II.

Il existe trois classes de bloqueurs :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou IEC,
- l'antagonisme du récepteur à l'angiotensine II ou ARA II
- et l'aliskiren.

Les IEC sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion. Cette dernière a pour but de transformer l'angiotensine I en angiotensine II. L'enzyme de conversion joue un rôle dans la dégradation de bradykinine. Une fois l'enzyme de conversion inhibée, celle-ci peut s'accumuler et provoquer une toux sèche cédant à l'arrêt du traitement. Cette toux justifie le passage d'une IEC vers un ARA II.

Les ARA II sont des antagonistes des récepteurs AT1 et empêchent l'angiotensine II de se fixer et donc d'exercer son rôle physiologique.

L'aliskiren est une nouvelle classe de médicaments (2009) , c'est un inhibiteur direct de la rénine. On obtient donc une action semblable aux IEC sans affecter la dégradation de la bradykinine.

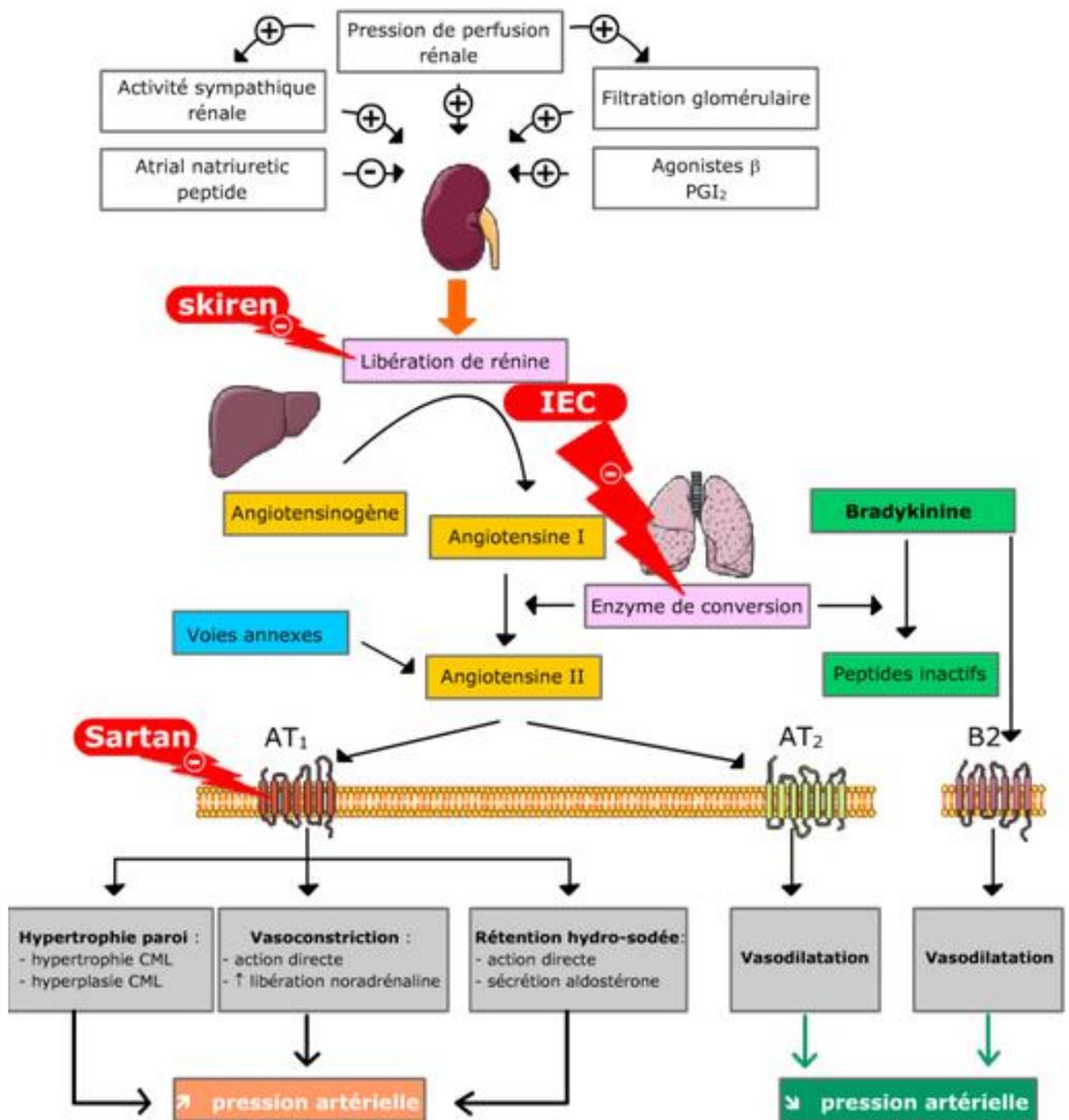


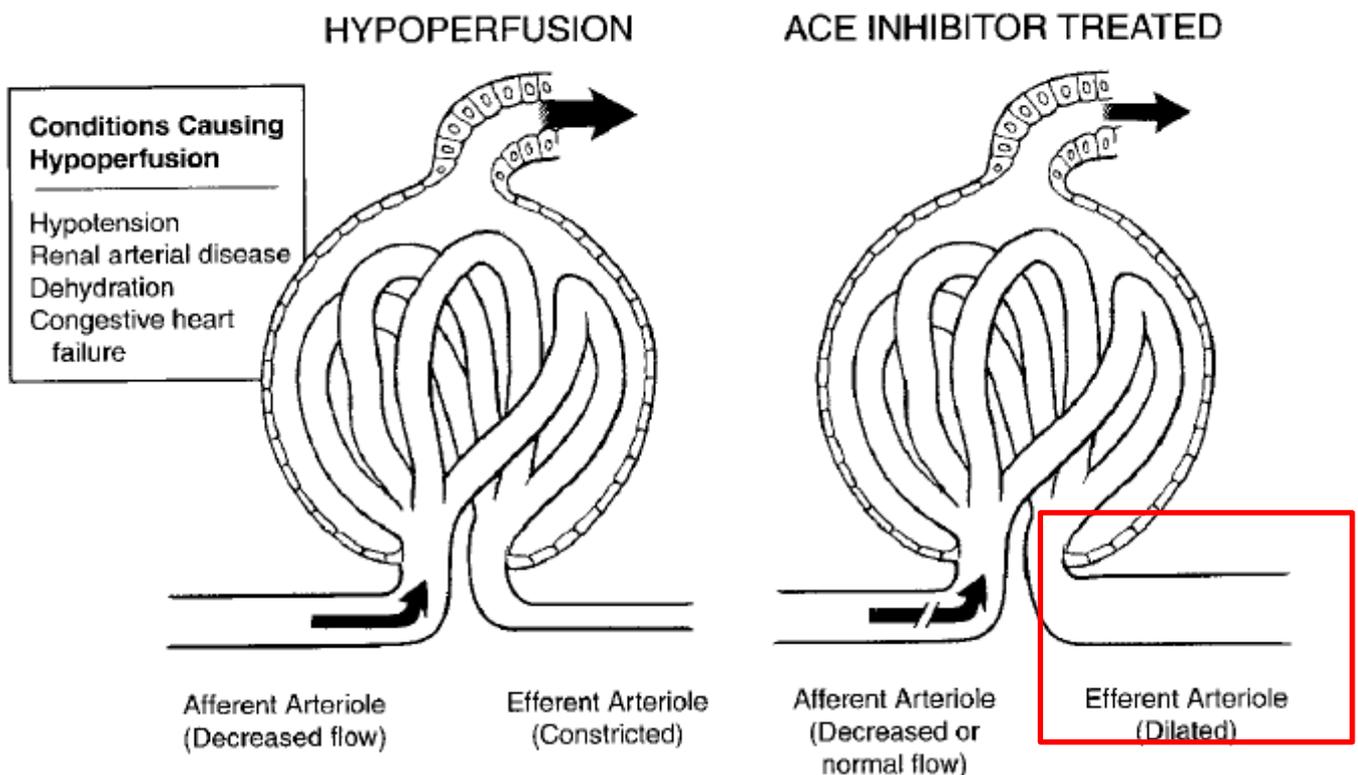
Figure 11 : Le système rénine angiotensine aldostérone (32)

Pourquoi peuvent-ils provoquer des insuffisances rénales aigües ?

Lors d'une situation de « choc » ou de déshydratation, la tension du patient diminue. La réponse normale de l'organisme est la libération de prostaglandine et la stimulation du système rénine angiotensine. Ces prostaglandines ont pour but de dilater l'artère afférente glomérulaire, alors que le système rénine angiotensine va permettre une vasoconstriction de

l'artère efférente glomérulaire. Ce phénomène permet d'augmenter mécaniquement la pression glomérulaire et donc une meilleure perfusion rénale.

Les IEC et ARAII en inhibant le système rénine angiotensine s'opposent à ce mécanisme et provoquent une vasodilatation des vaisseaux efférents. Ainsi la pression glomérulaire n'est pas suffisante et une insuffisance rénale aiguë apparaît (30).



[Figure 12 : Mécanismes des IRA sous IEC ET ARA II \(33\)](#)

Vasodilatation de l'artère efférente causée par la présence des IEC ou ARA II

Une étude anglaise a montré qu'entre 2007 et 2011, les hôpitaux anglais ont vu une augmentation de 52% des insuffisances rénales aiguës (3). Pendant cette même période, la prescription d'IEC et ARA II a augmenté de 16%.

On constate :

- L'augmentation de 52% du taux d'admission pour insuffisances rénales aiguës entre 2007 et 2011 (augmentation de 0.38 à 0.57/1000)
- L'augmentation de 16% du taux la prescription des IEC et ARA II entre 2007 et 2011(augmentation de 0.32 à 0.57)

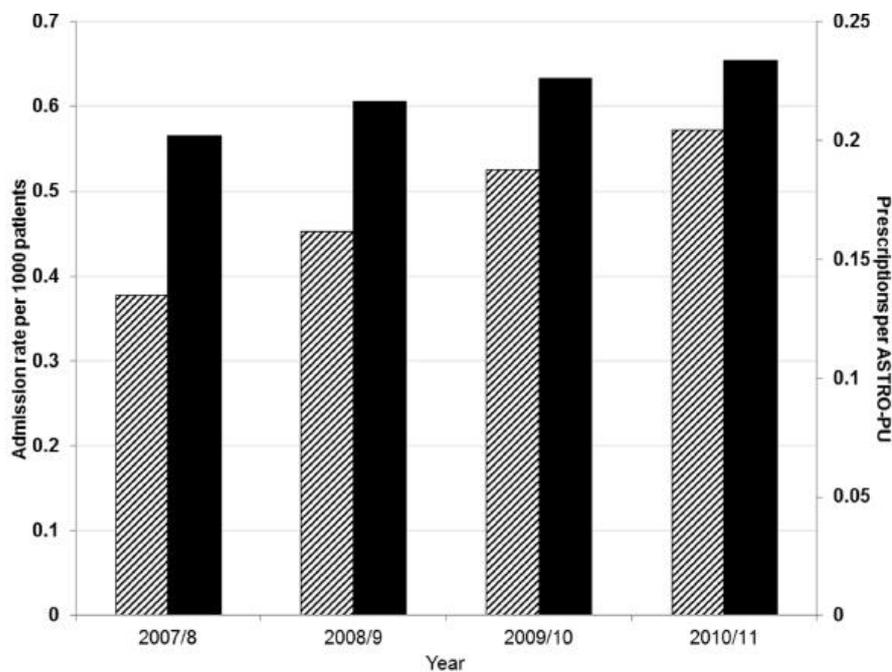


Figure 1. National admission rates of acute kidney injury and prescriptions of ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists in England between 2007 and 2011. Striped (left) bars represent hospital admission rates; Black (right) bars represent ACE inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker prescription rates. doi:10.1371/journal.pone.0078465.g001

Figure 13 : Evolution des IRA et de la prescription d'IEC et ARA II

D'après l'étude, 15% des 52% d'augmentation des insuffisances rénales aiguës sont directement imputées à l'augmentation de prescriptions des IEC et ARA II. L'étude précise également que les diurétiques doivent également être considérés comme un facteur aggravant.

1.2 Les diurétiques :

Leur but est comme leur nom l'indique d'augmenter la diurèse. Ils permettent d'inhiber la réabsorption du sodium et donc de l'eau. Ils vont donc favoriser l'excrétion de ces derniers dans les urines. Il existe trois types de diurétiques, ils sont classés selon leurs lieux d'action au niveau rénal :

- I) Les diurétiques de l'anse, comme leur nom l'indique, inhibent la réabsorption du sodium et de l'eau au niveau de l'anse de Henlé. De par leur mécanisme, ils sont hypokaliémiants.
- II) Les diurétiques thiazidiques, agissent au niveau du tubule distal. Ils sont également hypokaliémiants.
- III) Les diurétiques épargneurs de potassium agissent au niveau du tubule collecteur. Comme leur nom l'indique, il augmente la kaliémie. La plupart du temps utilisés en association.

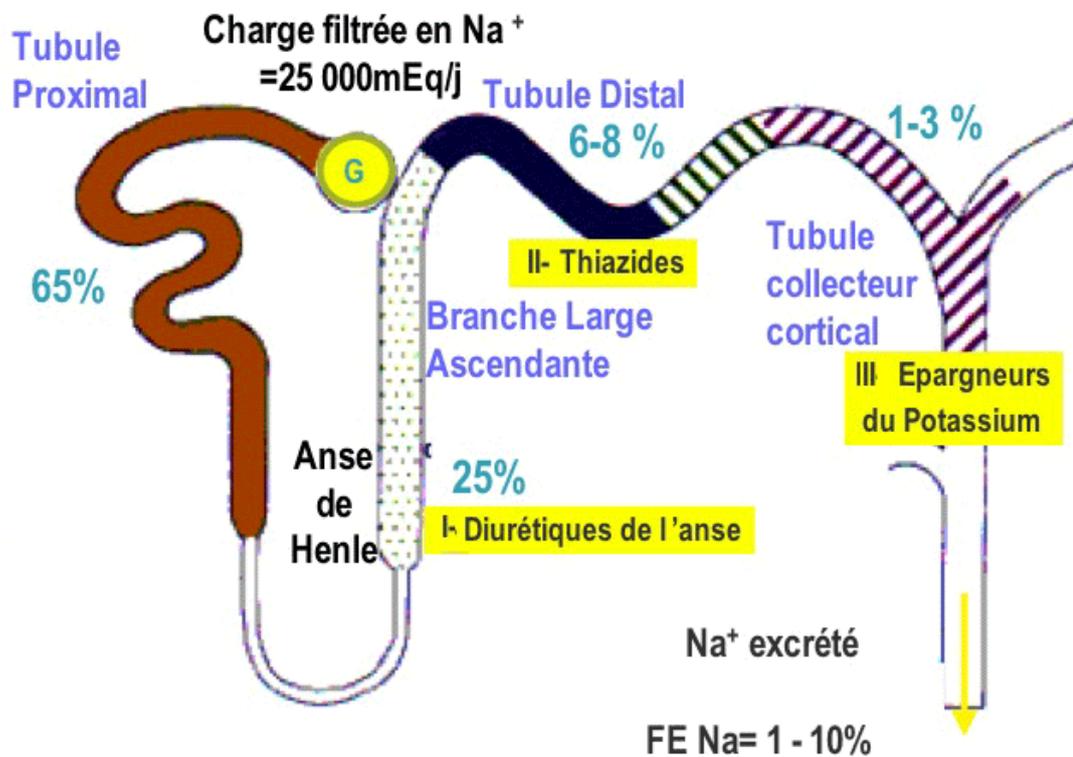


Figure 14 : Site d'action des diurétiques (34)

De par leurs mécanismes ils peuvent favoriser ou aggraver une situation d'hypovolémie. Une chute de tension entraîne une chute de pression au niveau glomérulaire et donc une diminution du DFG. Cette diminution du DFG peut provoquer une IRA fonctionnelle.

2. La place des IEC, ARA II et diurétiques dans la thérapeutique actuelle

2.1 Les indications des IEC ARA II et diurétiques :

Ces médicaments sont énormément prescrits, en effet, ce sont les traitements de première intention de nombreuses pathologies telles que l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque chronique.

Les IEC et ARA II sont cardio-protecteurs et néphroprotecteurs. Ils jouent un rôle essentiel dans la néphropathie protéinurique du diabétique et dans le traitement post infarctus du myocarde.

Les diurétiques sont des médicaments indispensables pour le traitement des œdèmes liés à une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.

Dans le cadre du traitement de l'hypertension, le NICE recommande en première intention un IEC ou inhibiteur calcique. L'association des deux en deuxième intention et le diurétique sa place en troisième intention. En revanche, la société française de cardiologie ne fait pas de distinctions entre les 5 grandes familles d'anti-hypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, antagonistes du calcium, et bêtabloquants) et laisse le choix aux prescripteurs. Néanmoins, les IEC et ARA II sont à privilégier chez les diabétiques (31).

Pour l'insuffisance cardiaque la HAS recommande(32) :

- Diurétiques de l'anse si rétention hydrosodée
- Si FE < 40 %, traitement de base = IEC + β -bloquant - à dose maximale si toléré, obtenue par paliers
- Antialdostérone (ou ARA II), en cas de symptômes persistants

Tableau 7 : HAS 2005 : Choix des différents antihypertenseurs (35):

Tableau 2 : Choix du traitement antihypertenseur de première intention en cas de situations particulières

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles en monothérapie
Sujet âgé, HTA systolique	Diurétique thiazidique ICa dihydropyridine de longue durée d'action
Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de microalbuminurie	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie	ARA II ou IEC Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie non diabétique	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Cardiopathie post IDM	IEC Bêtabloquant
Maladie coronarienne	Bêtabloquant ICa dihydropyridine de longue durée d'action
Insuffisance cardiaque systolique	Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse IEC (1 ^{ère} intention) ou ARA II (en cas d'intolérance IEC) Bêtabloquant Antialdostérone (aux stades III et IV de la NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	ARA II Diurétique thiazidique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Diurétique thiazidique Diurétique thiazidique et IEC

Source : HAS 2005

2.2 Chiffre des prescriptions :

Ces médicaments sont recommandés en première intention dans des pathologies telles que l'hypertension, l'insuffisance cardiaque... Ainsi, leur prescription est courante et constitue un nombre très important de patients. Par exemple, en Belgique 7.3% de la population est traitée par des IEC ou ARAII, et 36% pour les personnes âgées de plus 80 ans (3).

En France, la proportion de patients traités par un antihypertenseur entre 2000 et 2006:

Tableau 8 : HAS 2007 proportion de patients traités par un antihypertenseur entre 2000 et 2006 (35)

Tableau 3 : proportion de patients traités par un antihypertenseur entre 2000 et 2006

% de patients traités au moins une fois dans l'année par cette classe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
ARA II (seul ou association)	19,8	23	25,5	28,3	31,9	34,9	36,7
IEC (seul ou association)	33,3	31,3	31,2	30	29,9	29	28,7
Diurétiques	53,4	53,4	53,6	54,2	54,4	54,3	54,7
Bêtabloquants	39,1	39,2	39,5	39,5	39,7	39,1	38,9
ICa	29	29,8	29	28,8	28,7	28,7	29

Source : Samson 2007

3. Les facteurs favorisant une IRA sous IEC, ARA II et diurétiques :

3.1 Diarrhée, vomissements, déshydratation et autres causes de baisse du DFG

Une déshydratation aiguë est un facteur de risque d'IRA. Parmi les facteurs déclenchants, on retrouve, des épisodes de déshydratation (diarrhée et vomissement) causés la plupart du temps par une gastroentérite (33). Ces insuffisances rénales aiguës sont donc secondaires à des pathologies le plus souvent bénignes et courantes. Dans la plupart des cas, les patients étudiés suivent des traitements comportant un IEC ou ARA II et au moins un diurétique. L'arrêt de ces médicaments et l'hydratation parentérale permettent d'éviter la dialyse. La mise en place de ces mesures entraîne une normalisation rapide de la fonction rénale (33).

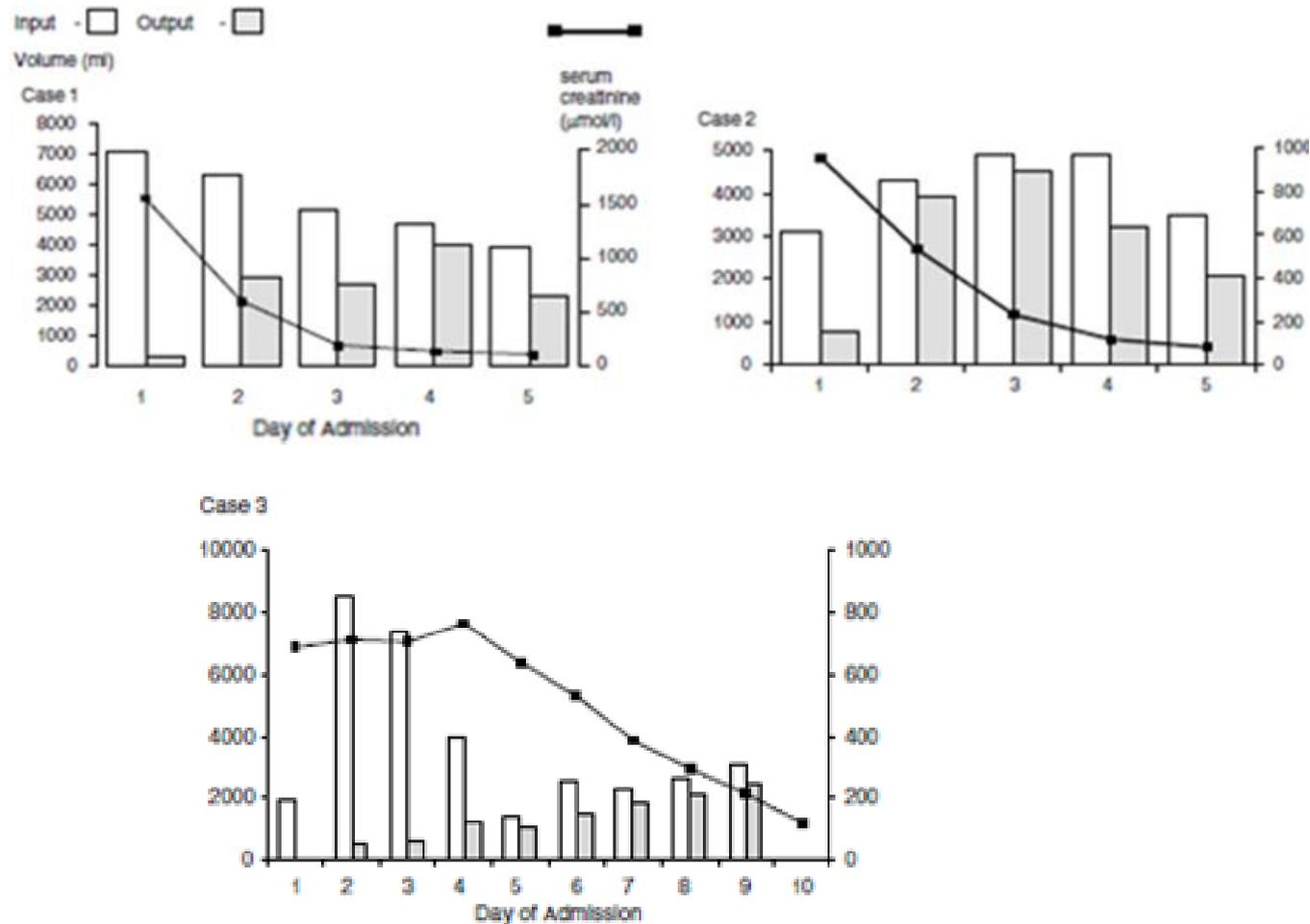


Figure 15 : Evolution de la fonction rénale après une insuffisance rénale aiguë post-déshydratation (vomissements et diarrhées) : Exemple de 3 patients sous IEC ou ARA II (36)

La figure 15 montre l'évolution de la fonction rénale de trois cas d'épisode d'insuffisance rénale aiguë post-déshydratation. Dans ces trois cas nous pouvons constater une évolution favorable suite à l'arrêt des IEC et ARA II et la mise en place d'une hydratation parentérale (input). La normalisation de la créatinine intervient dans un intervalle de 5 à 10 jours. On observe aussi une reprise de la diurèse (output) dans les premiers jours d'initiation de l'hydratation parentérale (output).

En 2000, une étude menée sur 2398 patients admis aux urgences a été effectuée (33). L'incidence d'une insuffisance rénale aiguë a été comparée entre les patients sous IEC ou ARA II et les autres. La définition de l'insuffisance rénale aiguë correspond à une créatininémie supérieure à 200 $\mu\text{mol/l}$. On constate que les patients arrivés en IRA et étant traités par IEC ou ARA II subissent une plus grande variation de la créatininémie comparée au groupe n'étant pas traité par IEC ou ARA II. On constate également une plus grande augmentation de la créatininémie et une plus grande diminution dès l'arrêt des IEC ou ARA II et la mise en place d'une réhydratation parentérale. Les épisodes de déshydratation suite à des diarrhées ou vomissements entraînent une augmentation très importante de la créatinine. Les IEC et ARA II ont donc un impact clinique sur l'élévation de la créatinine sérique et peuvent donc favoriser l'apparition des IRA ou augmenter leur intensité.

Les situations de déshydratation telles que les diarrhées et/ou vomissements doivent donc alerter le professionnel de santé. En effet, plus la prise en charge est précoce, plus le retour à la normale de la créatinine est rapide. De même, les situations où le débit de perfusion rénale est diminué (insuffisances cardiaques ou hépatiques, prise de médicaments néphrotoxiques et sepsis) doivent être considérées comme étant à risque.

3.2 Les AINS

L'association AINS et IEC ou ARA II augmente le risque d'IRA. En effet, les AINS perturbent le DFG en inhibant la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices provoquant une vasoconstriction de l'artère afférente du glomérule (34). Inversement, les IEC et ARA II provoquent une vasodilatation de l'artère efférente. L'association de ces deux médicaments potentialise le risque d'IRA.

En 2013, une étude canadienne s'est intéressée au risque d'insuffisance rénale aiguë dans l'association AINS/ IEC/ARAII/diurétiques. Cette étude réunie une cohorte de 482.372 patients traités par des antihypertenseurs entre 1997 et 2008 en Angleterre. En tout, 2.215 cas d'IRA ont été identifiés. Cette étude a décrit une augmentation du risque d'IRA de 31% pour les patients traités avec la trithérapie suivante : IEC ou ARA II + diurétiques + AINS.

En 2014, une étude réalisée en Espagne a comparé la survenue des IRA chez les patients sous IEC ou ARA II / diurétiques / AINS (35). Cette étude a été menée au sein de l'hôpital de Palamos en Espagne entre 2011 et 2012. Une cohorte de 15.307 patients traités par AINS / IEC / ARA II / diurétiques en ambulatoire a été étudiée. Ainsi 65 cas d'IRA ont été recensés. On constate que les associations provoquant le plus d'IRA sont : l'association IEC ou ARA II + AINS + diurétiques et l'association diurétiques + AINS avec une incidence respective de 8.82 et 8.99 des cas d'IRA pour 1.000 patients. L'association IEC ou ARA II + diurétiques a une incidence légèrement moindre avec 6.87 cas pour 1000 patients. Ceci représente en volume 56.90% des IRA, soit l'association étudiée qui provoque le plus grand nombre d'IRA. Enfin, le diurétique seul comporte une incidence de 3.31 cas pour 1000. 78% de ces IRA surviennent chez le sujet de plus de 70 ans.

4. Les recommandations officielles :

Les RCP des IEC/ARA II/ Diurétique sont très généraux et ne donnent pas de conduite à tenir sur l'arrêt de ces médicaments dans les situations d'instabilité hémodynamique (36).

4.1 En France :

En 2004 la HAS publie des recommandations sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle (37).

Dans ce document la HAS recommande un suivi régulier de la créatinine et du DGF des patients sous IEC, ARA II et diurétiques. Notamment chez le sujet âgé et/ou dans les cas de prescription conjointe de néphrotoxiques tel que les AINS. Il est à noter qu'au-delà de 80 ans la HAS recommande de ne pas dépasser la prescription de 3 antihypertenseurs.

En 2005, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publie un guide dans le but de prévenir l'iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé (38). Pour les diurétiques, IEC et ARA II, elle conseille de surveiller l'état d'hydratation du patient ainsi que la kaliémie et la fonction rénale. Lors d'épisodes de fièvre ou de troubles digestifs (vomissements, diarrhée), le rapport bénéfice-risque doit être réévalué.

En 2011 la revue PRESCRIRE publie un "petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique" (39). " Les diurétiques, les AINS, les IEC et les sartans risquent d'altérer la fonction rénale." Ainsi la revue PRESCRIRE recommande de surveiller la fonction rénale et la kaliémie des patients notamment lorsque ces médicaments sont associés.

On constate que ces recommandations restent vagues, elles recommandent toutes de surveiller la fonction rénale du patient ainsi que l'état d'hydratation et la kaliémie. Il n'y a pas de seuil où l'on recommande clairement d'interrompre ponctuellement ces différents médicaments.

En 2013 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) publie un rappel des règles de bon usage des AINS(40).

*« Les AINS sont susceptibles d'induire une **insuffisance rénale aiguë** par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets ayant **un risque d'hypovolémie**, une altération de la fonction rénale, une **insuffisance cardiaque non-compensée** ou des **troubles hépatiques**. **Les AINS sont déconseillés** chez les sujets à risque **d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémique)**, sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une **surveillance biologique**. »*

L'ANSM prévoit également que l'association IEC ou ARA II + AINS majore le risque d'IRA et d'hyperkaliémie, notamment chez les personnes âgées et/ou déshydratées.

En 2015, l'ANSM a effectué une mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur. Les IEC, ARAII, diurétiques et AINS font partie des « médicaments susceptibles d'aggraver le syndrome d'épuisement-déshydratation et le coup de chaleur »(41).

Ces médicaments sont classés par l'ANSM comme des « médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale ».

Les diurétiques sont également cités dans une autre catégorie : «les médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et/ou électrolytiques »

L'ANSM conseille d'être vigilant, pour les principales populations vulnérables en situation de forte chaleur notamment les personnes âgées, les nourrissons, les enfants et les personnes atteintes d'une pathologie chronique.

L'ANSM préconise de « réévaluer l'intérêt de chacun des médicaments et supprimer tout médicament qui apparaît soit inadapté, soit non indispensable ; en particulier ceux susceptibles d'altérer la fonction rénale ». Il est conseillé d'éviter les AINS en cas de vagues de chaleur.

Il est également préconisé de « procéder à une évaluation complète de l'état d'hydratation (clinique, apports hydriques, poids, fréquence cardiaque, tension artérielle, bilan ionogramme complet avec créatininémie et clairance de la créatinine) avant de prendre toute décision thérapeutique ».

4.2 A l'étranger :

Le NICE en Angleterre identifie quatre situations à risque d'IRA justifiant l'arrêt des IEC ou ARA II est justifié(4) :

- Les diarrhées et vomissements
- Les sepsis
- Les chirurgies
- L'utilisation des produits de contraste iodé

Le NICE compare le risque de développer une IRA sous IEC ou ARA II au risque de décompenser la fonction cardiaque suite à l'arrêt des IEC et ARA II. Le NICE juge le rapport bénéfique/risque favorable à l'arrêt temporaire des IEC ou ARA II dans les cas de diarrhées, vomissements ou sepsis. Le NICE préconise donc d'envisager l'arrêt de ces médicaments

jusqu'à l'amélioration de l'état clinique du patient. Dans le cas des produits de contrastes iodés, le NICE préconise de stopper les IEC ou ARA II si le DFG est inférieur à 40 ml/min/1.73m².

Les KDIGO aux Etats Unis préconisent aussi la prudence avec les patients insuffisants rénaux chroniques (42). Ils préconisent également l'arrêt temporaire des IEC, ARA II et des diurétiques chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min/1.73 m² atteints d'une pathologie aigue pouvant provoquer ou aggraver une IRA.

Les KDIGO pointent également l'association concomitante d'AINS et/ou de diurétiques qui participent à la détérioration de la fonction rénale.

5. Carte d'information pour les patients et les professionnels de santé.

5.1 Objectif

L'objectif de ce travail est de recenser et d'identifier les situations à risque et les mesures de prévention de l'insuffisance rénale aigue iatrogène provoquée par la prise d'IEC, ARA II et de diurétiques. Ces mesures seront synthétisées dans deux fiches d'information, l'une destinée aux patients et l'autre aux professionnels de santé.

Les fiches-patients ont pour vocation d'être distribuées aux patients dans le service de néphrologie de Grenoble et dans les officines de la région. Les fiches professionnelles de santé seront distribuées aux médecins généralistes.

5.2 Matériels et méthodes

La liste des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et des diurétiques utilisés dans la fiche patient provient d'un document de la HAS énumérant les différentes spécialités sur le marché. Elle contient ainsi tous les médicaments utilisés en France.

Les situations à risque et les patients à risque ont été définis grâce aux guides publiés par le KADIGO, le NICE et par des recherches bibliographiques effectuées sur PubMed ainsi que Google Scholar. Les termes Mesh (Medical Subject Headings) qui ont été utilisés sont :

Acute kidney diseases and disorders, Acute kidney injuries, chronic kidney diseases, renin angiotensin aldosterone system, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, angiotensin-receptor blockers, diuretics, dehydration, diarrhea, Vomiting.

Les mesures préventives sont la synthèse des différentes recommandations en vigueur. Elles proviennent de sources Françaises telles que la HAS, l'ANSM, la revue Prescrire, mais également de sources étrangères telles que le KADIGO et le NICE.

Ces fiches ont ensuite été validées par un néphrologue, et deux pharmaciens hospitaliers de Grenoble.

5.3 Résultats :

Ces mesures sont synthétisées dans deux fiches d'information imprimées sous la forme de livrets au format A5.

A) Fiche d'information patients



Information sur votre traitement

Prévenir ensemble les effets indésirables médicamenteux

Vous êtes traités par l'un ou plusieurs des médicaments suivants :

- ✓ **Un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ou IEC** : Benazepril, Captopril, Enalapril, Cilazapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril, Zofénopril.
- ✓ **Un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou ARA II** : Candesartan, eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan.
- ✓ **Un inhibiteur de la rénine** : aliskiren
- ✓ **Un diurétique** : Furosemide, indapamide, Pirétanide, hydrochlorotiazide, Ciclitanine, spironolactone, Amiloride.

Ces traitements ont montré leur efficacité dans certaines pathologies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Pourquoi vous informer ?

Dans certaines situations, ces médicaments peuvent altérer la fonction du rein et entraîner ce que l'on appelle une insuffisance rénale aigue.



Information sur votre traitement

Prévenir ensemble les effets indésirables médicamenteux

Quels sont les patients les plus touchés ?

- **Les patients âgés et/ou prenant plusieurs médicaments.**
 - **Les patients souffrant de pathologies chroniques** telles que : l'insuffisance cardiaque ou rénale, le diabète, les maladies vasculaires périphériques ou les cancers en général, sont plus souvent sensibles aux insuffisances rénale aiguë.
- ➔ Chez les patients à risque, un suivi biologique de la fonction rénale doit être effectué.

Quelles sont les situations à risque ?

Ces situations sont en général complexes. Elles sont favorisées par:

- Les épisodes de **déshydratation** causée par des **diarrhées et/ou vomissements** et en période de **canicule**.
- La prise de médicaments potentiellement toxiques pour les reins comme les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (ibuprofène, aspirine, diclofenac, kétoprofène...)
- D'autres événements tels que : la **chirurgie** ou certains **examens de radiologie** avec administration de produit de contraste.



Information sur votre traitement

Prévenir ensemble les effets indésirables médicamenteux

Quelles sont les mesures préventives ?

- **Contactez votre médecin et/ou pharmacien pour décider de l'arrêt temporaire des médicaments à risque :**
 - en période de canicule
 - en cas de déshydratation (vomissements/diarrhées)
 - avant un examen de chirurgie avec administration de produits de contraste iodés
 - avant une chirurgie.
- **Ne pas prendre de médicament sans l'avis de votre médecin et/ou pharmacien**, en particulier les médicaments anti-inflammatoires. Privilégier les autres antalgiques tels que le paracétamol sauf contre-indication particulière.

B) Fiche d'information professionnelle de santé :



Information aux professionnels de santé
Prévenir l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle iatrogène

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle peut être aggravée par :

- **Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone :**
 - Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
 - Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou Sartans)
 - L'aliskiren
- **Les diurétiques**
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).**

Ces médicaments s'opposent à la réponse physiologique de l'organisme lors d'une diminution de la perfusion rénale. Ils provoquent une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc une diminution de la fonction rénale.

- ✓ **Dans certaines situations, l'arrêt temporaire de ces traitements permet de réduire les conséquences de l'IRA et d'en diminuer leur sévérité.**



Information aux professionnels de santé

Prévenir l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle iatrogène

Quels sont les patients les plus touchés ?

- Les personnes âgées,
- Les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC),
- Les patients insuffisants cardiaques.
- Les patients insuffisants hépatiques,
- Les patients diabétiques,
- Les patients atteints de maladies vasculaires périphériques,
- Les patients atteints de cancers.

→ Chez les patients à risque, un suivi biologique de la fonction rénale doit être effectué.

Quelles sont les situations à risque ?

Ces situations sont en général complexes. Elles sont favorisées par:

- **les situations de déshydratation**, causées par des diarrhées et/ou vomissements, ou lors des épisodes de canicule,
- **la prise concomitante de médicaments potentiellement néphrotiques** tels que : les AINS, aminoside, tacrolimus, ciclosporine.
- **certains examens de radiologie** avec injection de produits de contraste iodé
- **la chirurgie,**
- **le sepsis et l'hémorragie.**

Information aux professionnels de santé

Prévenir l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle iatrogène

Quelles sont les mesures préventives ?

- **Effectuer un suivi régulier de la fonction rénale** chez les patients traités par IEC, ARA II et diurétiques, **notamment les patients à risque.**

Les signes d'insuffisance rénale aiguë sont la diminution de la clairance à la créatinine, l'augmentation de la créatinine du potassium et de l'urée.

- **Envisager l'arrêt temporaire des traitements par IEC, ARA II et diurétiques de vos patients en situation à risque d'IRA.**

*Notamment chez les patients avec DFG < à 60 ml/min/1.73 m².
(Source : Kidney Disease Improving Global Outcomes)*

- Avant les chirurgies lourdes
- Avant les examens de radiologie nécessitant l'injection de produits de contraste iodés
- En cas de déshydratation (vomissements, diarrhées, période de canicule)
- En cas de sepsis ou d'hémorragie

- **L'association IEC + ARA II ne doit plus être utilisée.**

Elle demeure réservée aux spécialistes dans de rares cas.

- **L'association IEC, ARA II et/ou diurétiques avec les AINS doit être utilisée avec parcimonie.**

Les AINS sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë. Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé et/ou en hypovolémie), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique. Les infiltrations et les autres antalgiques de palier I sont à privilégier.

C) Discussion :

Malgré leur caractère évitable, les insuffisances rénales aiguës fonctionnelles iatrogènes font le quotidien des professionnels de santé en ville et à l'hôpital. Les IEC, ARA II, diurétiques et AINS ont un vrai impact sur le plan de l'hémodynamie rénale et sont les plus grands pourvoyeurs d'IRA fonctionnelle d'origine iatrogène. Prévenir l'apparition des IRA fonctionnelles d'origine iatrogène serait donc un enjeu en santé publique d'autant que les IEC, ARA II et diurétiques sont très prescrits chez les patients âgés et à risque.

Les fiches qui ont été élaborées dans ce travail de thèse visent à sensibiliser à la fois les professionnels de santé et les patients traités par ces médicaments. En aucun cas elles ne remettent en cause l'intérêt thérapeutique de ces médicaments. Elles ont pour but d'informer sur le risque d'IRA fonctionnelle présent avec ces médicaments et décrivent les différentes mesures préventives permettant de réduire le risque et la durée de l'IRA fonctionnelle.

Ces mesures sont simples à appliquer et possèderaient un rapport bénéfice risque très favorable. Elles sont bien connues et appliquées par les spécialistes tels que les néphrologues et cardiologues. Néanmoins, elles ne sont pas présentes de manière explicite dans les RCP ni dans les rapports de la HAS et de l'ANSM.

Ces mesures pourraient s'inscrire dans une procédure d'éducation thérapeutique permettant aux patients de mieux comprendre leurs traitements et d'en devenir acteurs. L'éducation thérapeutique est définie par l'OMS « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. »(43)

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone sont des traitements utilisés dans le cadre de maladies chroniques. Informer le patient et l'impliquer dans la prévention du risque iatrogène de ses traitements sont des éléments qui s'intègrent totalement dans cette démarche. Il serait intéressant d'accompagner la mise à disposition de l'information au patient par le livret : Dans un premier temps, il s'agirait de proposer des entretiens pharmaceutiques menés par les externes en pharmacie au sein des services de cardiologie et de néphrologie. Ces entretiens seraient effectués auprès des patients à risque d'IRA. Ils

auraient pour but d'expliquer aux patients les risques médicamenteux et les mesures préventives à appliquer. Il est également important d'encourager le patient à poser des questions.

Après ce premier entretien, nous pouvons imaginer remettre aux patients le livret d'information patient afin de compléter l'information orale, et lui permettre de s'y reporter.

Le second entretien pourrait avoir pour but de laisser reformuler le patient avec ses mots afin de vérifier si les messages véhiculés ont été bien transmis.

Le patient ne doit en aucun cas penser que ces médicaments sont néfastes pour lui. Une mauvaise compréhension pourrait avoir des effets négatifs sur l'observance des patients.

Cette première phase pourrait faire office de test afin d'évaluer la pertinence de cette fiche.

Ainsi, il serait intéressant d'évaluer la compréhension de cette fiche patient. On pourrait ainsi proposer un questionnaire et/ou un second entretien avec les patients. Cela permettrait de vérifier que les bons messages ont été transmis.

En finalité, cette fiche pourrait être distribuée par les professionnels de santé (pharmaciens et médecins) après un entretien avec les patients concernés.

La population visée par ce travail est souvent une population âgée. L'information proposée doit donc être adaptée en fonction des patients et pourrait être délivrée aux aidants naturels.

« Les personnes de 75 ans et plus, pouvant être encore autonomes mais dont l'état de santé est susceptible de s'altérer pour des raisons d'ordre médical et/ou social, ont souvent à gérer de manière concomitante plusieurs maladies et problèmes de santé ou symptômes chroniques comme la douleur, et à s'adapter à leurs conséquences sur la vie quotidienne.»(44)

Il faut donc veiller à une hiérarchisation des objectifs thérapeutiques et des compétences à acquérir en recherchant un juste équilibre entre les priorités de la personne, celles des soignants et le maintien de la qualité de vie.

Ces mesures devraient également être préconisées dans les EHPAD et maisons de retraite auprès des personnels soignants et des patients.

Concernant l'implication des prescripteurs dans la prévention de l'iatrogénie, la fiche qui leur est destinée vise à rappeler les situations à risque et à proposer une conduite à tenir simple afin d'éviter les IRA fonctionnelles. La fiche professionnels de santé proposée est destinée aux médecins généralistes et aux pharmaciens d'officine. Elle pourrait être diffusée via les syndicats après validation par les sociétés savantes.

Le pharmacien d'officine pourrait être un vecteur de ces mesures. Il peut consulter le dossier pharmaceutique des patients et constater la présence de médicaments à risque d'IRA. Ainsi, dans les situations à risque le pharmacien peut facilement prendre contact avec le prescripteur pour proposer les mesures préventives décrites précédemment.

Il pourrait être intéressant de confronter les recommandations décrites dans cette fiche avec la réalité de la médecine de ville. La thèse du docteur Chittaro propose également l'inscription d'une mention sur l'ordonnance explicitant la conduite à tenir lors des situations à risque. Ces éléments pourraient venir compléter l'information transmise au patient.

Afin d'évaluer la fiche destinée aux professionnels de santé, nous pourrions comparer les pratiques des généralistes avec les mesures décrites. Les médecins généralistes et les pharmaciens d'officines sont-ils suffisamment informés par ce type d'iatrogénie ? Les mesures décrites sont-elles déjà appliquées en médecine de ville ? Si oui, dans quels cas ? Et pour quels types de patients ?

Ce travail confirme que des mesures de prévention peuvent être prises. D'autant plus, qu'à ce jour, peu d'informations sont disponibles dans la littérature, malgré la fréquence élevée de ces événements qui avec le vieillissement de la population devrait encore augmenter. D'autres études ultérieures seront nécessaires et permettront d'étudier l'impact de la mise à disposition de ces informations dans la prévention des IRA fonctionnelles iatrogènes.

THESE SOUTENUE PAR : Edouard Le Moing

TITRE : PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË PAR L'OPTIMISATION DE LA PRISE DES MEDICAMENTS INHIBITEURS DU SYSTEME RÉNINE ANGIOTENSINE ET ALDOSTÉRONNE ET DES DIURÉTIQUES.

CONCLUSION

L'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) est une pathologie souvent rencontrée et serait présente lors d'une hospitalisation sur cinq. La forme la plus souvent rencontrée est l'IRA fonctionnelle qui résulte d'un trouble hémodynamique. Dans la plupart des cas, elle est causée par des situations cliniques telles les déshydratations (diarrhées, vomissements et canicules), le sepsis, l'hémorragie, la chirurgie et suite à certains examens de radiologie avec injection de produits de contraste iodé. De plus, ces situations cliniques sont souvent associées à une iatrogénie médicamenteuse. Les médicaments incriminés dans ce type d'IRA sont : les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II (ARA II), les diurétiques et les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), notamment chez la personne âgée, insuffisante rénale, cardiaque ou hépatique. Ces médicaments, dont l'efficacité n'est pas remise en cause ici sont très souvent prescrits et aggravent la fréquence et la gravité de l'IRA.

Ce travail fait état des connaissances autour de l'IRA fonctionnelle et ses méthodes de prévention. Cette iatrogénie serait évitable dans la plupart des cas. Des mesures préventives simples existent, mais restent peu décrites et diffusées dans la littérature scientifique. Ces mesures permettent dans les cas les moins graves, d'éviter des hospitalisations et dans les cas les plus graves de diminuer le temps d'hospitalisation des patients. Elles consistent notamment en le maintien d'un bon état d'hydratation et dans certaines situations, à suspendre temporairement la prise d'IEC, d'ARA II et diurétiques

notamment chez les personnes dont la fonction rénale est altérée. De plus, les associations entre IEC, ARA II, diurétiques et AINS doivent être utilisées avec parcimonie. L'association IEC + ARA II ne doit plus être utilisée et demeure réservée aux spécialistes dans de rares cas. Enfin, un suivi régulier de la fonction rénale doit être effectué chez les patients traités par IEC, ARA II et diurétiques, et notamment chez les patients à risque.

Ces mesures préventives ciblées sont réunies ici dans deux livrets, l'un destiné aux patients et l'autre destiné aux professionnels de santé tels que les médecins généralistes et les pharmaciens. Ces médicaments étant prescrits dans le cadre de maladies chroniques, le livret destiné au patient pourrait lui être remis au cours d'une procédure d'éducation thérapeutique ; cette démarche lui permettant de mieux comprendre son traitement et d'en devenir acteur. Le livret à destination des professionnels leur servirait de support dans cette démarche, en intégrant une information synthétique sur les points clés de la prévention de l'IRA fonctionnelle iatrogène.

Reste à tester l'approbation, la satisfaction et l'utilisation de ces fiches par les patients et les professionnels de santé ainsi que leur impact potentiel.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 06/01/2016

LE DOYEN



Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Docteur Marie JOYEUX-FAURE

Bibliographie :

1. HAS. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. 2011 décembre.
2. MAHBOOB RAHMAN M, SHAD F, SMITH MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. [cité 29 sept 2015]; Disponible sur: <http://apricapharma.com/GUIDELINES/ACUTE%20KIDNEY%20INJURY%20-DIAGNOSIS%20-MANAGEMENT.pdf>
3. Tomlinson LA, Abel GA, Chaudhry AN, Tomson CR, Wilkinson IB, Roland MO, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor-II Antagonist Prescribing and Hospital Admissions with Acute Kidney Injury: A Longitudinal Ecological Study. Berthold HK, éditeur. PLoS ONE. 6 nov 2013;8(11):e78465.
4. UK Centre for Clinical Practice at NICE. Acute kidney injury Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Natl Clin Guidel Cent. 2013;
5. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012;2:1.
6. La Lettre d' ICAR. Données récentes sur l'estimation de la fonction rénale : Formule de Cockcroft ou MDRD ?
7. HAS. Estimation du DFG et dosage de la créatininémie. 2011.
8. OMEDIT Haute-Normandie. Adaptation posologique des médicaments à la fonction rénale. 2013 sept.
9. HAS. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS Maladie Rénale Chronique de l'adulte [Internet]. 2012 [cité 29 déc 2014]. Disponible sur: http://www.spina-bifida.org/IMG/pdf/HAS_guide_parcours_de_soins_MRC.pdf
10. Ponte B, Saudan P. L'insuffisance rénale aiguë en 2008. Néphrologie. 2008;147(9):568-75.
11. Collège Français des Urologues. INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË ITEM 252 - Néphrologie [Internet]. [cité 19 janv 2015]. Disponible sur: <http://cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique99>
12. Valette X, Terzi N, du Cheyron D. Quelle définition pour l'insuffisance rénale aiguë en réanimation ? Réanimation. sept 2010;19(5):431-40.
13. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. Clin Kidney J. 1 févr 2013;6(1):8-14.
14. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee, Michael W. Rabow, MD. CURRENT Medical Diagnosis & Treatment. McGraw Hill Professional; 2015.
15. Hsu C, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. Kidney Int. juill 2007;72(2):208-12.

16. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* sept 1996;50(3):811-8.
17. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1 mai 2002;39(5):930-6.
18. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients*: *Crit Care Med.* juill 2006;34(7):1913-7.
19. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients. *Am J Nephrol.* 2012;35(4):349-55.
20. Christoph Etter. Néphropathie aiguë. *Forum Med Suisse.* 2012;
21. drufg indu 25.pdf.
22. Blatt AE, Liebman SE. Drug Induced Acute Kidney Injury. *Hosp Med Clin.* oct 2013;2(4):e525-41.
23. Bentley M, McDaniel B. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract.* mai 2015;21.
24. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol.* 2012;25(5):782-8.
25. Maxence Dubois. Incidence et causes de l'insuffisance rénale aiguë chez les personnes âgées hospitalisées en médecine aiguë gériatrique. [Lille: FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOUR]; 2014.
26. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 8 janv 2013;346(jan08 12):e8525-e8525.
27. Caroline CHITTARO. EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX ASSOCIES AUX MOTIFS D'HOSPITALISATIONS : ETUDE DESCRIPTIVE DANS UNE UNITE DE SOINS DE NEPHROLOGIE AU CHU DE GRENOBLE. [grenoble];
28. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet* [Internet]. mars 2015 [cité 7 mai 2015]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361560126X>
29. Collège Français des Urologues. Enseignement d'urologie.
30. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy: A Statement for Healthcare Professionals From the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation.* 16 oct 2001;104(16):1985-91.
31. Dr Boustani. Les nouvelles recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique (version 2012) pour le site de la cardiologie francophone par François Boustani. 2012.

32. HAS. PARCOURS DE SOINS Insuffisance cardiaque.
33. Stirling C, Houston J, Robertson S, Boyle J, Allan A, Norrie J, et al. Diarrhoea, vomiting and ACE inhibitors: – an important cause of acute renal failure. *J Hum Hypertens*. juin 2003;17(6):419-23.
34. Twombly K, Baum M, Gattineni J. Accidental and iatrogenic causes of acute kidney injury: *Curr Opin Pediatr*. avr 2011;23(2):208-14.
35. Rosa Maria Garcia Camina, Montse Cols, Julio Leonel Chevarria, Rosa García Osuna, Marc Carreras, Josep Maria Lisbona, Jordi Coderch. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: « The Triple Whammy ».
36. VIDAL, la base de données de référence du médicament sur Univadis [Internet]. [cité 21 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>
37. HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. [cité 4 juin 2015]; Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/prise_en_charge_des_patients_adultes_atteints_dhypertension_arterielle_essentielle_actualisation_2005_recommandations_service_267534/article.phtml
38. afssaps. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005.
39. Prescrire. petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. 2011.
40. ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2013.
41. LES RISQUES INDUITS PLM, DE L'ORGANISME SL. Canicule et médicaments.
42. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;2:1.
43. HAS. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation.
44. HAS. Adaptations de l'éducation thérapeutique chez les personnes âgées en risque de perte d'autonomie. 2014.

Table 4. Comparison between RIFLE and AKIN classifications in terms of incidence and categorization of AKI and its association with mortality^a

Setting	N	Design	Incidence and categorization of AKI (%)		Mortality (%/relative risk)		AUROC	
			RIFLE	AKIN	RIFLE	AKIN	RIFLE	AKIN
<i>ICU</i> Bagshaw et al. [50]	120.123	Retrospective, multi-centre	AKI (any class) (36.1) R (16.2) I (13.6) F (6.3)	AKI (any stage) (37.1) Stage 1 (18.1) Stage 2 (10.1) Stage 3 (8.9)	Hospital mortality No AKI (8.9) AKI (any class) (24.2/3.3) R (17.9/2.2) I (27.7/3.9) F (33.2/5.1)	Hospital mortality No AKI (8.5) AKI (any stage) (24.5/3.1) Stage 1 (18.5/2.1) Stage 2 (28.1/4.2) Stage 3 (32.6/5.7)	0.660	0.670
Lopes et al. [34]	662	Retrospective, single-centre	AKI (any class) (33.8) R (14.7) I (11) F (18.1)	AKI (any stage) (50.4) Stage 1 (21.1) Stage 2 (10.1) Stage 3 (19.2)	Hospital mortality No AKI (11) AKI (any class) (41.3/2.8) R (30.9/2.7) I (32.8/2.0) F (55/3.6)	Hospital mortality No AKI (8.5) AKI (any stage) (39.8/3.6) Stage 1 (30.7/3.5) Stage 2 (32.8/2.7) Stage 3 (53.5/3.6)	0.733	0.750
Lassnigg et al. [51]	7.241	Prospective, multi-centre	AKI (any class) (3.0) R (2.2) I (0.6) F (0.2)	AKI (any stage) (8.2) Stage 1 (6.4) Stage 2 (0.04) Stage 3 (1.8)	30-day mortality No AKI (3.6) AKI (any class) (27.5/NS) R (29/NS) I (19/NS) F (33/NS)	30-day mortality No AKI (2.8) AKI (any stage) (23.1/NS) Stage 1 (16.4/NS) Stage 2 (66.7/NS) Stage 3 (38.2/NS)	NS	NS
Joannidis et al. [52]	16.784	Retrospective, multi-centre	AKI (any class) (35.5) R (7.6) I (11.1) F (16.8)	AKI (any stage) (28.5) Stage 1 (7.5) Stage 2 (7.2) Stage 3 (13.8)	Hospital mortality No AKI (13.6) AKI (any class) (36.5/ NS) R (29.2/1.4) I (32.3/1.9) F (42.6/3.0)	Hospital mortality No AKI (15.9) AKI (any stage) (36.4/NS) Stage 1 (34.5/2.0) Stage 2 (29/1.9) Stage 3 (41.2/3.0)	NS	NS
Ostermann et al. [53]	41.172	Retrospective, multi-centre	AKI (any class) (35.9) R (17.2) I (11) F (7.6)	AKI (any stage) (35.4) Stage 1 (19.1) Stage 2 (3.8) Stage 3 (12.5)	Hospital mortality No AKI (NS) AKI (any class) (36.1/NS) R (20.9/1.4) I (45.6/1.9) F (56.8/1.6)	Hospital mortality No AKI (NS) AKI (any stage) (40.4/NS) Stage 1 (29.9/0.98) Stage 2 (35.8/1.1) Stage 3 (57.9/2.01)	0.897	0.840
<i>Cardiac surgery</i> Hoase et al. [54]	282	Prospective, single-centre	AKI (any class) (45.80) R (30.1) I (12.1) F (3.5)	AKI (any stage) (44.7) Stage 1 (33.7) Stage 2 (6.7) Stage 3 (4.3)	Hospital mortality No AKI (0) AKI (any class) (4.7/NS) R (1.2/NS) I (8.8/NS) F (20/NS)	Hospital mortality No AKI (0) AKI (any stage) (4.8/NS) Stage 1 (1.1/NS) Stage 2 (0/NS) Stage 3 (4.1.7/NS)	0.910	0.940
Englberger et al. [55]	4.836	Retrospective, single-centre	AKI (any class) (18.9) R (14.8) I (3.5) F (0.64)	AKI (any stage) (26.3) Stage 1 (23.6) Stage 2 (1.2) Stage 3 (1.5)	Hospital mortality No AKI (0.64) AKI (any class) (7/4.5) R (3.8/NS) I (18.3/NS) F (19.4/NS)	Hospital mortality No AKI (0.53) AKI (any stage) (7.7/5.3) Stage 1 (2.6/NS) Stage 2 (12.3/NS) Stage 3 (44.6/NS)	0.800	0.820
Robert et al. [56]	24.747	Prospective, single-centre	AKI (any class) (31.2) R (21.7) I (5.9) F (3.6)	AKI (any stage) (29.9) Stage 1 (22.9) Stage 2 (3.4) Stage 3 (3.6)	Hospital mortality No AKI (1.4) AKI (any class) (9.8/NS) R (3.3/2.40) I (11.1/8.9) F (36.4/40.9)	Hospital mortality No AKI (1.3) AKI (any stage) (9.1/NS) Stage 1 (4.1/3.2) Stage 2 (14.2/12.4) Stage 3 (36.8/43.8)	0.780	0.790

^aAKI, acute kidney injury; AUROC, area under the receiver operating characteristic; ICU, intensive care unit; RIFLE, Risk Injury Failure Loss of kidney function End-stage kidney disease; AKIN; Acute Kidney Injury Network; R, risk; I, injury; F, failure; NS, non-specified.

function and end-stage kidney disease) were removed from the classification.

These modifications were based on the cumulative evidence that even small increases in SCr are associated with a poor outcome, and in the extreme variability of resources and of the indications to start RRT exhibited in different countries and hospitals [7, 46, 47].

It has been shown that the AKIN classification, like the RIFLE classification, allowed the identification and stratification of AKI in a large proportion of hospitalized

patients and was independently associated with the outcome [34, 48–56]. In fact, patients with AKI had higher in-hospital mortality and longer lengths of stay, and AKI survivors were more likely to be discharged to an extended care facility.

The AKIN classification could theoretically improve the RIFLE criteria sensitivity and specificity, although the advantages of the RIFLE modifications have not been proven. In fact, the AKIN classification compared with the RIFLE classification did not exhibit a better

Annexe 2 :

10

J.A. Lopes and S. Jorge

Table 2. Incidence and categorization of AKI and its association with mortality^a

Setting	N	Design	Criteria	Incidence (%)	Mortality (%/relative risk)	AUROC
<i>Hospital</i> Uchino et al. [10]	20.126	Retrospective, single-centre	Cr, GFR	No AKI (82) R (9) I (5) F (4)	Hospital mortality No AKI (4.4) R (15.1/2.5) I (29.2/5.4) F (41.1/10.1)	NS
<i>ICU</i> Hoste et al. [11]	5.383	Retrospective, multi-centre	Cr, UO	No AKI (33) R (28) I (27) F (12)	Hospital mortality No AKI (5.5) R (8.8/1.0) I (11.4/1.4) F (26.3/2.7)	NS
Ostermann and Chang [12]	41.972	Retrospective, multi-centre	GFR	No AKI (64) R (17) I (11) F (8)	Hospital mortality No AKI (8.4) R (20.9/1.4) I (45.6/1.9) F (56.8/1.6)	0.897
Cruz et al. [13]	2.164	Prospective, multi-centre	Cr, UO	No AKI (89) R (2) I (4) F (5)	ICU mortality No AKI (NS) R (20/1.0) I (29/2.2) ^b F (48.5/4.9) ^b	NS
Bagshaw et al. [14]	120.123	Retrospective, multi-centre	Cr, UO	No AKI (64) R (16) I (14) F (6)	Hospital mortality No AKI (8.9) R (17.9 /1.6) I (27.7 /2.5) F (33.2/3.2)	0.810
<i>Cardiac surgery</i> Heringlake et al. [15]	29.623	Prospective, multi-centre	Cr	No AKI (84) R (9) I (5) F (2)	Hospital mortality No AKI (NS) R (NS) I (NS) F (NS)	NS
Kuitunen et al. [16]	813	Prospective, single-centre	Cr, UO	No AKI (81) R (11) I (3) F (5)	90-day mortality No AKI (0.9) R (8.0/NS) I (21.4/NS) F (32.5/NS)	0.824
Lin et al. [17]	46	Retrospective, single-centre	Cr, UO	No AKI (22) R (15) I (39) F (24)	Hospital mortality No AKI (25) R (57/5.3) I (72/10.4) F (100/Infinity)	0.868
<i>Aortic arch surgery</i> Arnaoutakis et al. [18]	267	Retrospective, single-centre	Cr, GFR	No AKI (52) R (20) I (12) F (16)	30-day mortality No AKI (3) R (9/NS) I (12/NS) F (38/NS)	NS
<i>Cirrhosis</i> Jenq et al. [19]	134	Prospective, single-centre	Cr, UO	No AKI (40) R (12) I (5) F (43)	Hospital mortality No AKI (32.1) R (68.8/4.7) I (71.4/5.3) F (94/38.8)	0.837
<i>Liver Transplantation</i> O'Riordan et al. [20]	94	Retrospective, single-centre	359	No AKI (NS) R (NS) I (11.1) F (25.7)	30-day mortality No AKI (NS) R (NS) I (8.8/NS) F (23.7/2.8) 1-year mortality No AKI (NS) R (NS) I (23.5/NS) F (52.5/2.6)	NS
<i>Sepsis</i> Lopes et al. [21]	182	Retrospective, single-centre	NS	No AKI (62) R (6) I (12) F (20)	60-day mortality No AKI (9.6) R (27.3/NS) I (28.6/NS) F (55/3.6)	0.750
Chen et al. [22]	121	Retrospective, single-centre	Cr	No AKI (44) R (26) I (16) F (20)	Hospital mortality No AKI (34) R (40.0/1.3) I (73.7/5.4) F (76.5/6.3)	0.678

(continued)

Setting	N	Design	Criteria	Incidence (%)	Mortality (%/relative risk)	AUROC
<i>Burn</i> Lopes et al. [23]	126	Retrospective, single-centre	NS	No AKI (64) R (14) I (9) F (13)	Hospital mortality No AKI (6) R (11.1/5.6) I (63.6/6.2) F (75/NS)	0.834
<i>HIV</i> Lopes et al. [24]	97	Retrospective, single-centre	NS	No AKI (53) R (12) I (9) F (26)	60-day mortality No AKI (23.5) R (50/NS) I (66.6/5.1) F (72/4.6)	0.732
<i>Trauma</i> Bagshaw et al. [25]	9449	Retrospective, multi-centre	Cr, UO	No AKI (81.9) R (9.4) I (7.2) F (1.5)	Hospital mortality No AKI (7.8) R (16/1.7) I (15.9/1.9) F (24.7/2.3)	NS
<i>HCT</i> Lopes et al. [26]	82	Retrospective, single-centre	Cr, GFR	No AKI (46) R (13) I (24) F (17)	5-year mortality No AKI (32.9) R (44.4/1.62) I + F (66.7/1.64)	NS

Annexe 3 : Score de prévention d'un effet indésirable médicamenteux (évitabilité)

Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs J-L, Jonville-Béra A-P, Lagier G, et al.

Validation d'une échelle de mesure : exemple de l'échelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux.

Thérapie. 2007;60(1):39-45.

EFFET INDESIRABLE CONNU*	→ Non : score inévaluable
↓ Oui	
ERREUR DANS LE CIRCUIT DU MEDICAMENT POUVANT EXPLIQUER DIRECTEMENT L'EFFET INDESIRABLE (cocher 1 ou plusieurs items)	→ Oui : effet évitable
<input type="checkbox"/> fabrication <input type="checkbox"/> dispensation <input type="checkbox"/> prescription <input type="checkbox"/> administration <input type="checkbox"/> transcription <input type="checkbox"/> auto-prescription d'un médicament listé <input type="checkbox"/> problème d'observance	
↓ Non	
RECOMMANDATIONS* ACCESSIBLES A LA DATE DE LA DERNIERE PRESCRIPTION OU DE LA DERNIERE PRISE	→ Non : score non applicable
↓ Oui	
LE MEDICAMENT	SCORE
A- Respect des recommandations du médicament* (choisir a, b ou c)	
a- Recommandation(s) respectée(s) ; ou : l'absence de prise de précaution n'a joué aucun rôle dans ce cas	+3
b- Item inévaluable	0
c- Négligence de(s) recommandation(s) par le prescripteur ou le patient	-5
LE MALADE	
B- Autre(s) facteur(s) de risque identifié(s) chez ce malade (remplir a, b, c ou d)	
a- Présent(s), facile(s) à détecter	-3
b- Présent(s), difficile(s) à détecter	-1
c- Absent(s)	+2
d- Item inévaluable	0
C- Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient (choisir a, b ou c)	
a- Correcte	+1
b- Item inévaluable	0
c- Inadaptée	-1
LA PRESCRIPTION	
D- Prescription (ou automédication) probablement incontournable pour le patient* (choisir a, b ou c)	
a- Oui	+2
b- Item inévaluable	0
c- Non	-1

Répartition des catégories d'évitabilité des effets indésirables en fonction du score global obtenu (score A + score B + score C + score D)

Catégorie	Scores	Libellé
1	-13 à -8	EI évitable
2	-7 à -3	EI potentiellement évitable
3	-2 à +2	Inévaluable
4	+3 à +8	EI inévitable

EI = effet indésirable.

SERMENT DE GALIEN :

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

TITRE : PRÉVENTION DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË PAR L'OPTIMISATION DE LA PRISE DES MÉDICAMENTS INHIBITEURS DU SYSTÈME RÉNINE ANGIOTENSINE ET ALDOSTÉRONE ET DES DIURÉTIQUES.

RESUMÉ :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et diurétiques sont des médicaments susceptibles dans certaines situations de provoquer ou d'aggraver les Insuffisances Rénales Aiguës (IRA) fonctionnelles.

Des situations à risque d'IRA fonctionnelles ont été définies, il s'agit des épisodes de déshydratation (diarrhées, vomissements et canicules), de sepsis, d'hémorragies, de chirurgies et de prise concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que les AINS. Les patients les plus touchés sont les personnes âgées, insuffisantes rénaux, cardiaques ou hépatiques. L'objectif est ici d'effectuer un état des lieux des connaissances actuelles sur l'insuffisance rénale aiguë iatrogène et de sa prévention, puisque cette iatrogénie serait évitable dans la majorité des cas.

Des mesures préventives existent, elles consistent à suspendre temporairement la prise d'IEC, d'ARA II et diurétiques dans certaines situations à risque, notamment chez les personnes dont la clairance à la créatinine est inférieure à 60 ml/min/1.73 m². L'association IEC, ARA II et/ou diurétiques avec les AINS doit être utilisée avec parcimonie. Un suivi régulier de la fonction rénale doit être effectué chez ces patients traités par IEC, ARA II et diurétiques, et notamment chez les patients à risque.

Ces mesures préventives sont synthétisées dans deux livrets, un destiné aux patients dans le cadre de l'éducation thérapeutique et l'autre destiné aux professionnels de santé.

Reste à tester l'approbation, la satisfaction et l'utilisation de ces fiches par les patients et les professionnels de santé ainsi que leur impact potentiel.

LES MOTS CLES : IEC / ARA II / Diurétiques / IRA / Prévention

ADRESSE : *[Données personnelles retirées de la version diffusée]*

FILIERE : Officine.