



HAL
open science

Accompagnement des patients atteints de glomérulonéphrites sous immunosuppresseurs

Alice Duverger

► **To cite this version:**

Alice Duverger. Accompagnement des patients atteints de glomérulonéphrites sous immunosuppresseurs. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02004406

HAL Id: dumas-02004406

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02004406>

Submitted on 1 Feb 2019

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.



Université de Picardie Jules Verne



U.F.R de Pharmacie

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Soutenue publiquement le **24 janvier 2018**

Par **Alice Duverger**

***Accompagnement des patients atteints de
glomérulonéphrites sous immunosuppresseurs.***

JURY :

- **Présidente de jury : Mme Liabeuf Sophie**
- **Directeur de thèse : Mr le Pr Kamel Said**
- **Membre du jury : Mme Chevalier Domitille, docteur en pharmacie**
- **Membre du jury : Mme Serra Valérie, docteur en pharmacie**

Thèse n°

Remerciements :

Dans un premier temps, je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la rédaction de cette thèse pour leur aide, leur soutien et leurs conseils.

A Monsieur le Professeur Kamel, qui, en tant que Directeur de thèse, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce travail, aussi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu me consacrer.

Je remercie également la Présidente de jury, Mme Liabeuf et les membres du jury, Mme Serra et Mme Chevalier d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail.

A mes parents qui ont toujours su m'encourager dans la réalisation de mes rêves mais aussi pour leur présence tout au long de ces longues années de travail, pour leur soutien et leur patience.

A mes frères, pour leur bonne humeur et leur entrain qu'ils savent si bien partager.

Au reste de ma famille qui, grâce à la fameuse question « elle en est où cette thèse ? », ont montré leur intérêt pour ce travail.

A mes amies, Camille, Domitille, Marine, Clotilde, Claire, Sixtine et Emilie pour les très bons moments passés ensemble pendant ces 6 années d'étude qui sont passées beaucoup trop vite. Même si nos chemins prennent des directions différentes, je suis sûre que notre amitié perdurera.

A Hugo, pour avoir le courage de me suivre dans une nouvelle vie.

Enfin remerciements à toute l'équipe du service de pharmacie du CSSS de Rimouski pour leur accueil incroyable et pour m'avoir confié ce beau projet sans lequel cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

Sommaire :

Liste des abréviations :	5
Liste des figures :	6
Liste des tableaux :	7
Introduction :	8
PARTIE 1 – Les glomérulonéphrites : physiopathologie, épidémiologie et retentissement au quotidien :	9
1. Physiopathologie :	9
1.1. Description histologique d'une glomérulonéphrite :	9
1.2. Étiologies des GN primitives et outils de diagnostic :	10
1.2.1. La GN à lésions glomérulaires minimales (LGM) :	11
1.2.2. La GN type hyalinose segmentaire et focale (HSF) :	12
1.2.3. La GN à dépôts mésangiaux d'IgA (GN IgA) ou maladie de Berger :	13
1.2.4. GN extra-membraneuse (GEM) :	15
1.2.5. GN membrano-proliférative (GNMP) :	17
1.2.6. La GN aiguë post-streptococcique :	19
1.2.7. Glomérulonéphrite extra-capillaire ou à croissant (GNEC) :	20
1.3. Tableau clinico-biologique :	22
1.3.1. Signes spécifiques :	22
1.3.2. Les complications aiguës du syndrome néphrotique :	23
1.3.3. Les complications chroniques du syndrome néphrotique :	24
2. Épidémiologie :	27
2.1. Prévalence des GN les plus fréquemment retrouvées :	27
2.2. Évolution de la maladie :	29
3. Répercussion sur la vie des patients :	32
3.1. Régime alimentaire :	32
3.2. Suivi biologique :	37
PARTIE 2 – Les traitements utilisés :	39
1. Thérapie de fond :	39
1.1. La corticothérapie :	40
1.2. Les inhibiteurs de la calcineurine :	46
1.3. Les cytotoxiques :	51
1.4. Les alkylants :	55

1.5. Les Ac monoclonaux : <i>rituximab (Truxima®)</i> :	58
2. Thérapie de soutien :	59
2.1. Mesures à prendre face au risque infectieux :	59
2.2. IPP face à l'hyperacidité de l'estomac :	60
2.3. Traitement ostéo-protecteur :	61
3. Thérapie des complications	61
3.1. Les diurétiques :	61
3.2. IEC et ARA2 :	61
3.3. Hypocholestérolémiant :	62
3.4. Anticoagulant :	62
PARTIE 3 – Méthode rédactionnelle des fiches supports et perspectives en pharmacie :	63
1. Le pharmacien d'officine en France, son rôle et ses missions :	63
1.1 Les missions du pharmacien :	63
1.2 L'ETP :	64
2. Etapes d'élaboration d'un document écrit d'information :	65
2.1. Définir le thème et les objectifs spécifiques du document :	65
2.2. Définir le contenu et sélectionner les sources d'informations :	66
2.3. Appliquer une rédaction et un visuel attractif :	67
3. Exemple de livret d'accompagnement :	68
3.1. Livret général :	68
3.2. Livret spécifique sur les corticostéroïdes :	72
3.3. Livrets spécifiques sur les immunosuppresseurs : exemple du cyclophosphamide (Endoxan®) :	74
Conclusion :	76
Annexes :	77
Bibliographie	86

Liste des abréviations :

AA : Acide Aminé

Ac : Anticorps

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone

Ag : Antigène

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANCA : Anticorps Anticytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2

AVK : Anti-Vitamine K

CMV : Cytomégalovirus

CPK : Créatine Phosphokinase

CRP : Protéine C Réactive

CSSS : Centre de Santé et de Services Sociaux

EAL : Exploration des Anomalies Lipidiques

EBV : Virus Epstein-Barr

EER : Epuration Extra-Rénale

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

ETP : Education Thérapeutique Patient

GEM : Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse

GN : Glomérulonéphrite

GNC : Glomérulonéphrite Chronique

GNA : Glomérulonéphrite Aiguë

GNEC : Glomérulonéphrite Extra-Capillaire

GNMP : Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative

GNSA : Glomérulonéphrite Subaiguë

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires.

HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IF : Immunofluorescence

IgA : Immunoglobuline A
IgM : Immunoglobuline M
INR : International Normal Ratio
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRA : Insuffisance Rénale Aigue
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale
LGM : Lésion Glomérulaire Minimale
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
MBG : Membrane Basale Glomérulaire
MRC : Maladie Rénale Chronique
NFAT : Nuclear factor of activated T-cells
NFS : Numération Formule Sanguine
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SN : Syndrome Néphrotique
SRA : Système Rénine Angiotensine
TA : Tension Artérielle
TG : Triglycéride
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures :

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des complications du syndrome néphrotique.

Figure 2 : Récapitulatif du rapport REIN de 2015

Figure 3 : Formule du DFG (en mL/min/1,73m²) selon MDRD.

Figure 4 : Schématisation du régime de Ponticelli

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Étiologies secondaires des GEM

Tableau 2 : Valeurs normales et pathologiques de l'albuminurie et de la protéinurie.

Tableau 3 : Données épidémiologiques des différents types de GN calculés sur une population atteinte de GN.

Tableau 4 : Classification en stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations de 2002 de l'HAS (haute autorité de santé) et de K/DOQI (National Kidney Foundation)

Tableau 5 : Incidence de l'IRCT selon la maladie rénale initiale

Tableau 6 : Incidence d'IRCT en fonction de la néphropathie initiale.

Tableau 7 : Apport protéique recommandé selon le stade d'IRC du patient

Tableau 8 : Critères de dénutrition modérée ou sévère.

Tableau 9 : liste des aliments riches en potassium (K)

Tableau 10 : liste des aliments riches en phosphore (P)

Tableau 11 : Suivi minimal de la maladie rénale chronique (MRC) AVANT épuration extra-rénale (EER) et en l'absence de complication ou de facteurs de progression rapide.

Tableau 12 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une corticothérapie.

Tableau 13 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans le cadre d'une corticothérapie.

Tableau 14 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une thérapie par inhibiteur de la calcineurine.

Tableau 15 : Adaptation posologique des inhibiteurs de la calcineurine en fonction de la valeur du DFG.

Tableau 16 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans une thérapie par inhibiteurs de la calcineurine.

Tableau 17 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une thérapie par cytotoxiques.

Tableau 18 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans une thérapie par cytotoxiques.

Tableau 19 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une thérapie par agents alkylants.

Tableau 20 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans une thérapie par agents alkylants.

Introduction :

La glomérulonéphrite (GN), est une pathologie rénale rare et méconnue du grand public, qui pourtant a un impact important dans la vie des patients qui en sont atteints. La physiopathologie complexe, les traitements lourds et les répercussions à long terme sur la fonction rénale renforcent l'importance de donner une information complète et précise aux patients. Il existe peu de documentations quant à la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints de glomérulonéphrites, et le rôle du pharmacien dans cette prise en charge reste flou.

C'est lors de mon trimestre d'externat en 2015, au CSSS (Centre de santé et de services sociaux) de Rimouski-neigette (Québec, Canada), qu'un projet m'a été confié. La pharmacienne référente du service de néphrologie, Mme Pascale Robert, m'a demandé de réaliser, en collaboration avec une équipe pluri-disciplinaire, des supports écrits qu'elle pourrait utiliser lors de ses entretiens avec les patients et auxquels ceux-ci pourront se référer et mieux retenir les informations données.

Les rôles et les missions du pharmacien au Québec sont bien plus développés qu'en France. Ainsi, sur demande du médecin, le pharmacien peut réaliser des interventions pharmaceutiques sous forme de commentaires d'ordonnances ou d'entretiens individuels avec le patient. Et bien qu'en France, la pratique de la pharmacie clinique tend à se développer, elle reste discrète et réalisée à petite échelle. Cet « aperçu » de ce que pouvait devenir l'exercice pharmaceutique est très encourageant et valorisant.

Le but de ce travail étant d'optimiser la prise en charge des patients atteints de glomérulonéphrites sous immunosuppresseurs, grâce à l'apport de conseils pratiques et de fiches supports permettant une réduction d'incidence des effets indésirables et une meilleure implication du patient dans son parcours de soin.

Les trois grands axes suivis dans la rédaction de ces supports écrits seront détaillés dans cette thèse. Le premier regroupe la documentation sur la physiopathologie des GN, leurs différentes étiologies, l'épidémiologie et les répercussions sur le quotidien du patient. Le deuxième axe regroupe les thérapies utilisées : traitement de fond et traitements adjuvants. Enfin un dernier axe sur la méthodologie rédactionnelle et des exemples proposés de livrets d'accompagnement.

PARTIE 1 – Les glomérulonéphrites : physiopathologie, épidémiologie et retentissement au quotidien :

1. Physiopathologie :

1.1. Description histologique d'une glomérulonéphrite :

Au niveau physiopathologique, les glomérulonéphrites (GN) sont caractérisées par l'inflammation des unités filtrantes du rein appelées glomérules. Lorsqu'ils sont inflammés, les glomérules laissent passer les protéines et du sang dans les urines. Sans traitement, cette inflammation peut entraîner des cicatrices, une détérioration de la fonction rénale, une pression artérielle élevée et une insuffisance rénale chronique dont l'évolution peut nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale.

Les glomérules sont les unités filtrantes de reins, on en retrouve en moyenne 2 millions dans les 2 reins. Selon la prédominance des signes biologiques (principalement protéinurie et hématurie) et leurs évolutions, on peut déterminer 3 stades cliniques : les glomérulonéphrites aiguës (GNA), subaiguës (GNSA) et chronique (GNC) (1).

Dans la majorité des cas, on retrouve une réaction auto-immune responsable de l'atteinte des glomérules via l'agglutination de complexe Ac-Ag (Anticorps-Antigène). C'est pourquoi, les immunosuppresseurs sont très largement répandus dans la prise en charge des glomérulonéphrites.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue actuellement la 12ème cause de mortalité et la 17ème cause de morbidité dans le monde. De plus, les particularités de cette affection sont sa latence, sa symptomatique silencieuse et complexe ainsi que ses complications cardio-vasculaires (2). Ainsi, on observe souvent une prise en charge tardive dont les répercussions peuvent être dramatiques pour le patient.

Face aux nombreuses étiologies des GN, il est important de comprendre les types d'atteintes des glomérules.

En microscopie optique, l'atteinte des glomérules est dite :

- *diffuse* si tous les glomérules sont atteints.
- *focale* si seuls certains glomérules sont atteints, d'autres respectés.
- *globale* si l'ensemble du glomérule est atteint.
- *segmentaire* si dans un glomérule lésé certaines régions demeurent intactes.
- *proliférative* si les cellules glomérulaires se sont multipliées de façon non contrôlée. Ainsi plus la prolifération est grande, plus l'inflammation sera importante. La prolifération est caractérisée de :

- ✓ Membraneuse si l'épaisseur de la paroi des capillaires est accrue, liée au dépôt de diverses substances dans la membrane basale glomérulaire (MBG) : agrégation de complexe Ag-Ac liée à une réaction auto-immune et impliquant le complément.
- ✓ Sclérosante si un processus fibreux survient lors d'une mauvaise cicatrisation d'une lésion créée par un phénomène inflammatoire.
- ✓ Nécrosante en cas de destruction tissulaire, avec dépôt secondaire de fibrine (2).

Devant la multitude d'atteinte des glomérules possible, un diagnostic histologique (via l'observation par microscope) est indispensable pour cibler au mieux un traitement adéquat avant que les lésions ne soient devenues irréversibles, ce qui entraînerait irrémédiablement une prise en charge par dialyse ou greffe rénale. Ainsi, les GN sont classifiées selon l'atteinte des tissus rénaux observée sous microscope et leurs étiologies.

1.2. Étiologies des GN primitives et outils de diagnostic :

Les étiologies des GN sont multiples et diverses, aussi dans ce chapitre nous ne traiterons que des GN primitives car elles découlent directement d'une lésion glomérulaire. Il existe une multitude de GN secondaires et souvent, au sein même des GN primitives, on retrouve des étiologies secondaires (maladies, intoxications, ...). Dans la dernière catégorie, on retrouve les maladies rares provoquant une atteinte des glomérules. Ces deux dernières catégories ne seront pas décrites dans ce chapitre.

Les principales GN primitives retrouvées sont :

1.2.1. La GN à lésions glomérulaires minimes (LGM) :

Ce type de GN représente la forme la plus fréquente des syndromes néphrotiques idiopathiques, elle est caractérisée par une atteinte rénale diffuse mais aussi par une atteinte immunitaire. En effet, on observe une hausse du nombre de lymphocytes T et B ainsi qu'une production accrue de cytokines sans lien avec une infection en cours (3).

Étiologie :

La GN à LGM est une forme de glomérulopathie idiopathique sans aucune étiologie retrouvée. Cependant, on sait qu'elle est la forme la plus souvent retrouvée lors de syndrome néphrotique idiopathique (2).

Tableau clinique :

Le syndrome néphrotique (SN) de la GN à LGM est dit « pur » c'est-à-dire que l'on retrouve spécifiquement une protéinurie massive (> 3g/j), associée à une hypoalbuminémie (< 30 g/l) et des œdèmes. Cependant, l'observation microscopique ne relève pas de lésions glomérulaires ni de dépôts d'immunoglobulines ou de compléments malgré un impact certain sur la fonction rénale. Ainsi, en observant la composition histologique du glomérule, on retrouve une atteinte podocytaire qui explique la fuite des protéines dans les urines par hyperperméabilité de l'unité filtrante du glomérule (4).

Diagnostic :

- **clinique** : installation progressive, syndrome œdémateux généralisé d'apparition rapide avec parfois épanchement des séreuses, hypertension artérielle (HTA), insuffisance rénale rare (10%).

- **urine** : protéinurie importante, hématurie microscopique (30%)

- **sang** : hypoalbuminémie (<30g/L).

- **biopsie rénale** : chez l'adulte elle est systématique, chez l'enfant elle n'est effectuée qu'en cas de symptomatologie atypique ou de corticorésistance.

- **microscopie optique** : aspect histologique normal ou altérations glomérulaires minimes, pas de prolifération cellulaire, ni d'épaississement de la paroi capillaire.

- **immunofluorescence** : pas de dépôts d'immunoglobulines ou de complément, mais il existe des dépôts non spécifiques (IgM et IgA mésangiaux) dans certains cas.

1.2.2. La GN type hyalinose segmentaire et focale (HSF) :

La HSF est caractérisée par des lésions glomérulaires focales (seuls certains glomérules sont affectés), qui favorisent la sclérose glomérulaire, mais aussi par des lésions histopathologiques glomérulaires segmentaires affectant une partie du flocculus. Le flocculus rénale, enveloppée par la capsule de Bowman, correspond à des capillaires glomérulaire formant un système porte artériel avec les artériole afférentes et efférentes. Ce système transporte la quasi-totalité du débit sanguin rénal (2).

La GN à LGM ainsi que la GN à type HSF forment une même entité et représentent les formes les plus fréquentes de syndrome néphrotique idiopathique. Elles sont cependant différentes de par leurs manifestations clinico-biologiques et leurs lésions histologiques.

Étiologie :

Deux formes ont été identifiées, une forme idiopathique et une forme secondaire à plusieurs maladies telles : l'obésité pathologique, l'obstruction des voies excrétrices (ou reflux vésico-urétéral), la perte de la masse néphronique comme dans l'hypoplasie rénale ou d'une néphrectomie, l'âge avancé, les néoplasies, l'infection par le VIH, la consommation de stupéfiants (5).

Tableau clinique :

Le spectre du tableau clinique est très large et les présentations cliniques sont variées. Toutefois, la majorité des patients se présente avec un SN, et la protéinurie est souvent massive. Chez l'enfant des douleurs abdominales peuvent être retrouvées.

La principale différence entre la GN à LGM et à HSF est que l'on retrouve un syndrome néphrotique impur dans la GN à HSF, c'est-à-dire qu'il est associé à une hématurie microscopique (plus de 40 % voire 60% des patients), une HTA (présente chez 50% des patients adultes) et une insuffisance rénale progressive (20 à 40% des cas) (6).

Diagnostic :

- **clinique** : installation progressive, œdèmes importants, HTA, insuffisance rénale progressive, douleur abdominale possible chez l'enfant.

- **urine** : protéinurie massive (>3g/L), hématurie microscopique.

- **sang** : hypoalbuminémie (< 30g/L).

- **biologique** : afin de déterminer si l'origine est infectieuse ou toxicologique on peut réaliser une sérologie VIH et/ou une recherche d'héroïne ou d'autres stupéfiants susceptibles d'engendrer des lésions glomérulaires (7).

- **microscopie optique** : pas moins de 5 types de lésions peuvent être décrites (selon la classification D'Agati et al (8)). La forme la plus fréquente regroupe des altérations podocytaires, des fibroses avec coexistence de zone hyaline et scléreuse.

- **immunofluorescence (IF)** : peu ou pas de dépôts de complexe immunitaire (1). Si présence de dépôts, leur distribution est aussi focale et segmentaire et on retrouve exclusivement des IgM.

1.2.3. La GN à dépôts mésangiaux d'IgA (GN IgA) ou maladie de Berger :

La GN à IgA est la GN la plus fréquemment diagnostiquée en Europe, Amérique et Asie, elle représente 25% des néphropathies glomérulaires de l'adulte. Bien que son pronostic soit assez bon et son évolution lente, elle nécessite une surveillance étroite pour éviter l'apparition d'une IRC. Actuellement on estime qu'un cas sur 3 évoluera vers l'IRC et qu'elle concerne environ 10 % des patients sous dialyse (1).

Comme son nom l'indique, la physiopathologie de cette GN fait intervenir des IgA présents en grande quantité dans le sang et qui finissent par former des complexes immunitaires au sein des glomérules., et plus précisément au sein des axes mésangiaux (mésangium). De plus, deux mécanismes peuvent intervenir dans la formation de ces complexes :

- *Le premier est lié aux facteurs génétiques* : il a été mis en évidence une lésion génétique dans certain type de néphropathies à IgA. Des travaux sont en cours pour déterminer les zones touchées et le caractère héréditaire de cette pathologie.
- *Le second lié à une dysrégulation de la synthèse des IgA et de leur métabolisme* : on retrouve une augmentation de la production d'IgA avec un déséquilibre vers un certain sous type les IgA1. De plus on observe une production accrue d'anti-corps anti IgA formant ainsi les

complexes immuns IgA-IgG que l'on retrouve un peu partout (sang, urines, glomérules...). L'accumulation de complexes au niveau des axes mésangiaux des glomérules, entrainera progressivement et au long terme une prolifération des cellules mésangiales, une inflammation intra-glomérulaire et une augmentation de la matrice extracellulaire.

Étiologie :

Il existe deux formes dans cette GN :

- Une forme primitive : la maladie de Berger dont le mécanisme physiopathologique a été expliqué précédemment.
- Des formes secondaires : liées à un purpura rhumatoïde ou maladie de Schoenlein-Henach, une cirrhose, une maladie inflammatoire des muqueuses digestives ou pulmonaires, un désordre immuno-hématologique, une atteinte cancéreuse ou infectieuse.

Tableau clinique :

La présentation clinique est très variable et même souvent silencieuse, environ 2/3 des cas sont asymptomatiques, c'est pourquoi cette néphropathie est souvent diagnostiquée tardivement. Cependant, la GN à IgA est caractérisée le plus souvent par une hématurie macroscopique importante, parfois visible à l'œil nu. Ces hématuries sont retrouvées lors de poussées récidivantes (typiques de la maladie de Berger).

On retrouve fréquemment un SN avec régulièrement une protéinurie modérée (< 3g/L) et plus rarement une protéinurie importante (> 3g/L).

L'HTA (30 % des cas) et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) sont souvent présentes mais apparaissent dans un second temps et participent au diagnostic tardif (1).

Diagnostic :

- **clinique** : installation très progressive et d'évolution longue, syndrome néphrotique retrouvé avec peu ou pas d'œdèmes, HTA dans un second temps (30 % des cas) ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë, et parfois douleur lombaire bilatérale (uniquement dans la maladie de Berger).

- **urine** : protéinurie modérée, hématurie importante et souvent macroscopique.
- **sang** : hypoalbuminémie modérée.
- **biologique** : la numération de formule sanguine (NFS) et la protéine C réactive (CRP)

sont évocateurs d'une infection en cours pouvant déclencher une poussée de la maladie de Berger.

- **microscopie optique** : on observe d'un patient à un autre un large éventail de lésions de types et de gravités différents : les glomérules peuvent apparaître normaux avec les axes mésangiaux légèrement élargis, sans prolifération cellulaire ; ou ils peuvent apparaître lésés avec des lésions segmentaires et avec des proliférations cellulaires plus ou moins importantes.

- **IF** : appliquée sur une biopsie rénale, permet de révéler les dépôts d'IgA, grâce à un sérum anti-IgA, garant d'un bon diagnostic. Ces dépôts d'IgA sont présents dans tous les glomérules principalement au niveau des axes mésangiaux, d'abondance et de taille variable (9). L'IF est l'examen indispensable au diagnostic de la néphropathie à IgA car la microscopie optique ne permet pas de détecter avec exactitude les lésions histologiques de cette néphropathie (2).

1.2.4. GN extra-membraneuse (GEM) :

La GEM est caractérisée par des dépôts de complexes immuns (conséquence d'une réaction entre un Ag circulant et un Ac, majoritairement des IgA) au niveau de la MBG entraînant ainsi un épaissement de la paroi du capillaire glomérulaire (10). Cependant, ces complexes immuns ne sont pas retrouvés dans le sang (11).

La GEM représente la cause la plus fréquente de SN dans la population caucasienne.

Étiologie :

Dans la majorité des cas (85% des cas), on ne retrouve aucune cause. On parle alors d'étiologie idiopathique (ou de GEM primitive) : le mécanisme physiopathologique de ces formes fait intervenir des complexes immuns et correspond à des dépôts d'auto-anticorps dirigés contre un antigène podocytaire, le récepteur de la **phospholipase A2** (6).

Dans le reste des cas (15%), on retrouve une multitude d'étiologies secondaires et dont le nombre ne cesse d'augmenter.

<u>Cancers</u>	Carcinome, lymphome Localisation pulmonaire, mammaire et intestinale. Principalement chez les personnes âgées de plus de 50 ans.
<u>Lupus érythémateux disséminé</u>	Surtout chez les femmes.
<u>Maladies auto-immunes</u>	Thyroidite, psoriasis, sclérose en plaque.
<u>Greffe de moelle</u>	Uniquement lorsque réaction du greffon contre l'hôte.
<u>Infections</u>	VHB, VHC, paludisme, VIH, tuberculose, infections streptococciques.
<u>Intoxications médicamenteuses</u>	Surtout avec des molécules ayant une toxicité rénale : AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien), anti-COX2, penicillamine.
<u>Intoxications environnementales</u>	Mercure, iode radioactif, sel d'or, formaldéhydes

Tableau 1 : Étiologies secondaires des GEM (12).

Tableau clinique :

Dans plus de 85 % des cas on retrouve un SN impur avec hématurie microscopique (50 % des cas), une HTA et une IRC (30% des cas).

Le SN est franc, la protéinurie est supérieure à 3g/24h et peut atteindre des valeurs importantes (20g/24h), des œdèmes périphériques apparaissent très fréquemment.

L'hypoalbuminémie est fréquente, mais peut ne pas être retrouvée par compensation de la synthèse hépatique, associée à une dyslipidémie avec cholestérol total et triglycérides (TG) élevés.

Diagnostic :

- **clinique** : installation progressive, œdèmes périphériques, HTA, insuffisance rénale progressive.
- **urine** : protéinurie massive (>3g/L) et même jusque 20g/L, hématurie microscopique.
- **sang** : hypoalbuminémie (< 30g/L) peut être retrouvée, élévation modérée de la

créatininémie.

- **biologique** : afin de déterminer si l'origine est infectieuse ou toxicologique on peut réaliser une sérologie VIH. De plus, il aura été effectué au préalable un bilan médicamenteux ainsi qu'une recherche de pathologies et de substances toxiques susceptibles d'entraîner une GEM secondaire.

- **microscopie optique** : l'atteinte est diffuse et toutes les anses capillaires présentent des lésions identiques, on observe une absence de prolifération cellulaire, une MBG normale ou épaissie sur son versant externe. A savoir que, les lésions de GEM évoluent au cours du temps c'est pourquoi, il est d'usage de classer les GEM selon l'aspect des lésions en 4 stades (2).

- **IF** : dépôts extramembraneux granuleux (= sur le versant externe de la MBG, aux pieds des podocytes) constitués d'IgG et de C3 (9). Les dépôts d'IgA et d'IgM sont rares.

1.2.5. GN membrano-proliférative (GNMP) :

Les GNMP constitue un groupe hétérogène caractérisé par une prolifération de cellules mésangiales, une prolifération de la matrice mésangiale, un épaississement de la MBG et la présence de dépôts (13).

Actuellement, les GNMP primitives ne représentent que 3 % des glomérulopathies ce qui pourrait être expliquée par une amélioration des conditions économiques et sanitaires (meilleurs protocoles d'antibiothérapie, mesures limitant la transmission du VHC) dans les pays Nord-américains ou européens, où est observée une diminution d'incidence de GNMP (2).

Étiologie :

Les formes secondaires de la GNMP sont essentiellement liées à des maladies systémiques telles que : le VHC, le VHB, le VIH et le lupus érythémateux. Elles touchent principalement les adultes.

Il convient de différencier en IF et microscopie électronique les GNMP selon les lésions observées, ainsi elles sont généralement classées en 4 types :

- La GNMP de type I : la plus fréquente, caractérisée par des dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines et de compléments.

- La GNMP de type II : ou malade du dépôt dense.
- La GNMP de type III : caractérisée, comme le type I, par des dépôts sous endothéliaux d'immunoglobulines et de compléments associés en plus à une fragmentation de la MBG.
- La GNMP à dépôts isolés de C3 : elle survient en l'absence de contexte post-infectieux.

Tableau clinique :

Dans plus de 50 % des cas, on observe un SN impur avec une protéinurie abondante et constante, ainsi qu'une hématurie microscopique parfois macroscopique. Il peut exister d'emblée une insuffisance rénale et une HTA.

Dans 25 % des cas, on obtient un tableau typique de la GN post-infectieuse avec un syndrome néphritique aigue faisant suite à une affection respiratoire ou pharyngée. La biopsie rénale doit être pratiquée devant ce tableau et si aucune guérison spontanée n'est observée en 6 semaines.

Diagnostic :

- **clinique** : antécédent d'affections pharyngées ou respiratoires dans les dernières semaines, œdèmes périphériques et périorbitaires, HTA modérée à sévère, lipodystrophie partielle (GNMP type II) avec atrophie des boules graisseuses (pommettes, tronc, membres supérieurs), baisse de l'acuité visuelle (GNMP type II)

- **urines** : protéinurie abondante et hématurie microscopique parfois macroscopique.

- **sang** : anémie.

- **biologiques** : l'hypocomplémentémie, correspondant à une diminution du taux de complément dans le sang, est caractéristique mais n'est pas constante dans 70 % des cas.

- **microscopie optique** : l'atteinte diverge selon le type de lésion (4 lésions élémentaires) mais on retrouve en général, une prolifération cellulaire mésangiale, une interposition mésangiale vers les anses capillaires qui donne un aspect à la membrane basale en double contour, une augmentation de la matrice mésangiale, la présence de dépôts sous-endothéliaux.

- **IF** : tous les glomérules sont atteints. Les dépôts sont typiquement situés sur le focculus et en bandes sous-endothéliales, cependant leurs compositions peuvent être différentes selon si on découvre une forme primitive ou secondaire. La GNMP primitive regroupe principalement des IgG et IgM tandis que dans la GNMP secondaire, les IgA prédominent (2).

1.2.6. La GN aiguë post-streptococcique :

Bien que devenue exceptionnelle en France (du fait de la bonne prise en charge antibiotique des angines bactériennes), on peut la retrouver dans les pays en voie de développement. On parle de maladie post-streptococcique, car l'inflammation des glomérules est secondaire aux dépôts de complexes immuns formés pendant la réaction immunitaire en réponse à l'agression streptococcique. Plusieurs antigènes streptococciques ont été identifiés au niveau du mésangium : endostreptosine, streptokinase et streptococcique de type B (14).

Étiologie :

La forme post-streptococcique reste la plus fréquente et la plus documentée, cependant il existe une multitude de type de glomérulonéphrite infectieuse :

- **Glomérulonéphrites bactériennes** consécutives à une endocardite bactérienne, septicémie, pneumonie, syphilis (atteinte glomérulaire consécutive au tréponème reste rare), brucellose, leptospirose, salmonellose, yersiniose, shigellose et la lèpre.
- **Glomérulonéphrites virales** consécutives au Parvovirus B19, EBV (Epstein-barr virus), CMV (Cytomégalovirus), entérovirus, virus BK (type de Poliomavirus), Hantavirus
- **Glomérulonéphrites parasitaires** consécutives au paludisme (*P. falciparum*, *P. malariae*), à la schistosomiase, à la filariose, à la leishmaniose, à la trichinose (2).

Tableau clinique :

Le GN post-infectieuse est spécifiquement présentée par un syndrome néphritique aiguë survenant généralement après un temps de latence post-infectieux de 1 à 3 semaines en cas d'infection oro-pharyngée et de 3 à 6 semaines après une infection cutanée. L'apparition est brutale et associe des œdèmes des membres inférieurs et du visage, une hématurie macroscopique avec des urines rares et de couleur sombre, une HTA (plus de 80 % des cas) et une oligurie (1).

On observe aussi des signes non spécifiques tels : un malaise général, des nausées avec ou sans vomissements, des douleurs abdominales ou des lombalgies (rare 5-10 % des cas).

Diagnostic :

- **clinique** : SN avec protéinurie plus ou moins abondante, œdèmes importants localisés spécifiquement et HTA.
- **urine** : rare et de couleur « bouillon sale », hématurie macroscopique, oligurie.

- **sang** : élévation de l'urée sanguine et créatinémie, hypoalbuminémie.
- **biologiques** : prélèvement de gorge ou cutané pour culture et recherche d'Ac anti-streptococcique, une hausse du taux des Ac à 2 semaines d'intervalle est spécifique d'une infection streptococcique récente.
- **microscopie optique** : on observe une prolifération mésangiale diffuse, une concentration importante de cellules inflammatoires dans la lumière des capillaires (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes T et monocytes) et des dépôts anormaux.
- **IF** : la localisation des dépôts est variable, ils sont diffus et granuleux situés le long des capillaires et dans le mésangium. Ce sont des dépôts de C3 et d'IgG.

1.2.7. Glomérulonéphrite extra-capillaire ou à croissant (GNEC) :

Les GNEC regroupent plusieurs entités pathologiques dont l'identification est basée sur l'observation des complexes immuns en IF et la découverte d'auto-anticorps. Le terme de GN à croissant évoque une prolifération cellulaire extra-capillaire composée de cellules inflammatoires, podocytes et cellules épithéliales pariétales prenant la forme de croissants (15). On sait que ce groupe représente 10 à 15 % des GN primitives et son pronostic est généralement mauvais sans diagnostic précoce et précis.

Étiologie :

Ainsi, on retrouve au sein des GNEC : les GN à Ac anti-MBG, les GN pauci-immunes et les GN à complexes immuns (2).

- Type I : la **GN à Ac anti-MBG** peut se manifester sous 3 formes : une glomérulonéphrite, une forme d'atteinte pulmonaire (très rare) ou un syndrome pneumo-rénal associant ces 2 formes appelé aussi le syndrome de Goodpasture (représente 10 % des GNEC). Dans le syndrome de Goodpasture, il est mis en évidence un Ac anti-MBG attaquant spécifiquement la partie non collagénique des fibres de collagène V de la MBG et de la membrane basale alvéolaire. Cependant, la cause d'apparition de cet Ac est encore inconnue.

- Type II : les **GN à complexes immuns** qui représentent 20 % des GNEC. On retrouve en commun, des dépôts de complexes immuns circulants dans la MBG responsables d'une prolifération de cellules inflammatoires avec activation du complément.

- Type III : les **GN pauci-immunes** qui représentent environ 60 à 70 % de l'ensemble

des GNEC. On retrouve en commun une absence de dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et la présence d'anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Les ANCA tirent leurs pouvoirs pathogènes de l'amplification de cellule pro-inflammatoire provoquant des lésions micro-vasculaires par atteinte des cellules endothéliales (1).

Tableau clinique :

- **GNEC type I** : on retrouve une protéinurie variable et une hématurie microscopique abondante. Parmi les signes révélateurs on retrouve une symptomatologie pulmonaire avec une hémoptysie, une dyspnée, des infiltrats pulmonaires simulant un œdème pulmonaire.

- **GNEC type II** : on retrouve une protéinurie modérée sans SN et une hématurie microscopique. Lors d'une atteinte post-infectieuse, si le traitement est insuffisant ou tardif on peut voir apparaître une IR sévère irréversible qui doit être traitée par dialyse.

- **GNEC type III** : on retrouve une protéinurie modérée de 2 à 3g/j, une hématurie macroscopique et une créatinémie supérieure à 500umol/L (50 % des cas). Le SN et l'HTA sont rares. Cependant une IRA ou subaiguë peut s'installer en quelques semaines.

Diagnostic :

- **clinique** : absence de SN, quelques signes extra-rénaux

- **urine** : protéinurie variable mais en général modérée (3g/j), hématurie quasi systématiquement.

- **sang** : créatinémie élevée et témoin d'une IR aigue.

- **biologique** : dans le cas d'une origine infectieuse, on réalise un prélèvement bactériologique de gorge.

- **microscopie optique** : il est difficile de différencier les types de GNEC en MO, cependant on retrouve en commun une prolifération extracapillaire en forme de croissant, de la nécrose glomérulaire et des ruptures capsulaires.

- **IF** : c'est l'examen de référence pour différencier les GNEC de type I, II et III.

Dans la GNEC de type I, on retrouve des dépôts linéaires de IgG, et des Ac anti-MBG.

Dans la GNEC de type II, on retrouve des dépôts d'immunoglobulines et de complément.

Dans la GNEC de type III, on ne retrouve pas ou en très en faible quantité de dépôts de complexes immuns. Les ANCA peuvent être détectés par un test ELISA.

Les GN secondaires :

Les différents types de GN secondaires ne seront qu'énoncés car ils découlent d'une pathologie secondaire à une atteinte du glomérule :

- ◆ *Néphropathie lupique*
- ◆ *Néphropathie amyloïde*
- ◆ *Néphropathie diabétique*
- ◆ *Néphropathie héréditaire* : le syndrome d'Alport, caractérisé par une anomalie de la structure de la membrane basale glomérulaire.

1.3. Tableau clinico-biologique :

1.3.1. Signes spécifiques :

◆ **Signes urinaires :**

Hématurie : la présence de sang dans les urines est toujours pathologique. Cependant dans l'hématurie d'origine glomérulaire, on retrouve des particularités avec présence d'hématies déformées ou cylindres hématiques et dont le volume est plus faible que les hématies circulantes. De plus, au niveau macroscopique on retrouve une hématurie sans caillot, sans douleur, ni trouble mictionnel (6).

Protéinurie : présence de protéines dans les urines avec présence d'albumine et parfois de globulines associées ou non à un SN. Le SN est purement biologique, il est exprimé par une protéinurie abondante égale ou supérieure à 3,5g/24h et une hypoalbuminémie inférieure à 30mg/L.

Ces désordres sont expliqués par la perte de la fonction filtrante du glomérule liée à son inflammation, ce filtre devient plus perméable laissant passer protéines et sang dans les urines. Physiologiquement, seules les protéines de faibles poids moléculaires (<70 kD) passent dans les urines (environ 100-150mg dans les urines de 24h soit < 0,2g/j).

Au niveau clinique, ces désordres biologiques peuvent donner une urine extrêmement mousseuse et dont la couleur tend de plus en plus vers le rouge ou le brun foncé, témoin d'une hématurie macroscopique, on parle de couleur « bouillon sale ».

Microalbuminurie : par définition correspond à une faible quantité d'albumine dans les urines mais qui reste tout de même pathologique.

De plus, la microalbuminurie est un marqueur biologique spécifique d'une atteinte glomérulaire. Après la mise en route d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA2), on observe une diminution de la microalbuminurie.

	Urines des 24h (mg/24h)	Rapport protéinurie/ créatinurie (mg/mmol)	Rapport protéinurie/ créatinurie (mg/g)
Albuminurie normale	< 30	< 3	< 30
Microalbuminurie	30 - 300	3 - 30	30 - 300
Albuminurie	> 300	> 30	> 300
Protéinurie	> 300	> 30	> 30

Tableau 2 : Valeurs normales et pathologiques de l'albuminurie et de la protéinurie.

◆ Syndrome néphrotique (SN) :

Il est important de bien différencier le syndrome de la maladie, en effet le SN peut être la conséquence de nombreuses étiologies. Dans le cas de GN il est très souvent retrouvé, à un stade plus ou moins précoce. Il est caractérisé par des désordres biologiques bien spécifiques :

- **Une protéinurie abondante**, égale ou supérieure à 3,5 g/24 h chez l'adulte. La protéinurie du syndrome néphrotique contient essentiellement de l'albumine ou des protéines de poids moléculaire supérieur à l'albumine.

- **Hypoprotidémie** (taux inférieur à 60 g/l) avec **hypoalbuminémie** (taux < 30 g/l) qui est secondaire (6).

Le tableau clinique du SN est assez réduit, on retrouve habituellement un **syndrome œdémateux** qui contribuera à confirmer le diagnostic s'il est associé aux désordres précédemment cités.

1.3.2. Les complications aiguës du syndrome néphrotique :

◆ Insuffisance rénale aiguë (IRA) :

Elle peut être présente au début dans le syndrome néphrotique aigu ou au début d'une néphrose, elle est alors réversible.

Trois mécanismes d'origine glomérulaire peuvent être impliqués dans l'apparition d'une IRA :

- Une **insuffisance rénale fonctionnelle** : principalement liée à une hypovolémie et

hyponatriurèse.

- La **nécrose tubulaire aiguë** : on la retrouve en parallèle des lésions glomérulaires, et peut compliquer sévèrement le syndrome néphrotique si une hypovolémie sévère est associée.

- La **thrombose uni ou bilatérale des veines rénales** : elle est évoquée devant la présence de douleur aux lombaires et présence d'hématurie macroscopique. Elle peut rapidement se compliquer d'embolie pulmonaire (6).

◆ **Anomalie de la coagulation et thrombose :**

Il est très fréquent et, même indiqué dans les recommandations, que les patients atteints de GN se voient prescrire des anticoagulants. En effet la perte de la fonction filtrante des glomérules, entraîne une fuite urinaire des facteurs de coagulation (ATIII, facteur IX, facteur XI) associée à une augmentation de la synthèse de facteurs pro-coagulants (fibrinogène, facteurs V et VIII) provoquant un état d'hypercoagulabilité. Le principal risque étant une thrombose des veines rénales (16).

◆ **Complications infectieuses :**

Des complications infectieuses ont été observées jusqu'à 20 % des patients atteints d'un SN. Cette sensibilité accrue aux infections opportunistes (principalement due à des bactéries encapsulées : Pneumocoque, Haemophilus, Klebsielle) est liée à une diminution du taux d'IgG, une perturbation de la fonction des cellules T, ainsi qu'une réduction d'activité du complément. De plus, il faut prendre en compte les traitements immunosuppresseurs, suivis au long cours, qui affaiblissent le système immunitaire (17).

1.3.3. Les complications chroniques du syndrome néphrotique :

◆ **Insuffisance rénale chronique (IRC) :**

La complication la plus redoutée reste le passage à une insuffisance rénale chronique par perte progressive des unités filtrantes du rein. Dans la population européenne, les GN représentent la troisième cause d'insuffisance rénale terminale derrière les néphropathies vasculaires (20%) (principalement due à l'hypertension artérielle) et les néphropathies diabétiques (19 %) (18).

Très souvent, le diagnostic d'une GN est effectué tardivement lorsque le patient arrive au stade

terminal de l'IRC or ce stade dirige inexorablement le patient vers la dialyse hebdomadaire et/ou une greffe rénale.

◆ **Hyperlipidémie :**

En général, on remarque que l'insuffisance rénale chronique est directement corrélée à une modification du métabolisme lipidique avec : élévation du cholestérol total, du cholestérol LDL, des triglycérides et de la lipoprotéine A et une diminution du cholestérol HDL.

Plus spécifiquement, ce trouble du métabolisme lipidique serait une conséquence du syndrome néphrotique mais la pathogenèse n'a pas complètement été élucidée. Cependant, les données existantes montrent bien que l'hypoalbuminurie provoque une augmentation de composants lipidiques et de la synthèse protéique hépatiques.

Cette dyslipidémie engendrée par le syndrome néphrotique, serait néfaste à la fonction rénale, il a été montré dans différentes études qu'un régime riche en gras provoquait une infiltration de macrophages et une prolifération cellulaire au niveau des glomérules (19). Dans une autre étude (20), il est montré une corrélation entre hypertriglycémie, la quantité de lipoprotéine apoB et une perte de la fonction rénale.

Ainsi, une thérapie par inhibiteur de la CoA réductase (statine ou fibrate) montre un réel bénéfice dans l'évolution de la maladie, permettant de ralentir l'apparition du stade terminal de l'IRC. Effet potentialisé lorsqu'on associe statines et IEC, avec un effet anti-protéinurie intéressant dans l'amélioration de la fonction rénale (12).

Toutes ces données permettent d'affirmer que les dyslipidémies ne sont pas seulement des facteurs de risque cardio-vasculaires mais aussi rénales (21). C'est pourquoi, l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des glomérulonéphrites doit aussi comporter les inhibiteurs de l'acetylCoA réductase même devant un bilan lipidique normal (22).

◆ **Métabolisme osseux :**

Deux facteurs rentrent en jeu dans la déminéralisation osseuse observée chez les patients atteints de GN :

- le premier est directement lié à la physiopathologie de la maladie. En effet une maladie rénale chronique entraîne une hyperparathyroïdie secondaire à une hypocalcémie et une carence

en vitamine D.

- le deuxième est lié aux effets propres du traitement par corticostéroïdes. En effet cette classe thérapeutique, surtout utilisée à forte dose et à long terme, entraîne un catabolisme osseux important responsable d'ostéoporose précoce (23).

◆ **Hypertension artérielle :**

Concernant les maladies rénales chroniques, les recommandations s'accordent à dire qu'une baisse de la TA (tension artérielle) est un facteur protecteur contre les accidents cardiovasculaires et permettrait de ralentir la dégradation de la fonction rénale. Bien que la valeur optimale de TA ne soit pas clairement établie, le guide KDIGO (24) recommande d'obtenir une TA inférieure à 130/80 mmHg pour les patients dont la protéinurie est inférieure à 1g/L ; et une TA inférieure à 125/75 mmHg si la protéinurie est supérieure à 1g/L (25).

A ces objectifs doivent s'accompagner le respect des mesures hygiéno-diététiques telles que : une diète sodique, une normalisation du poids, une activité physique régulière, l'arrêt du tabac et une réduction de la consommation d'alcool.

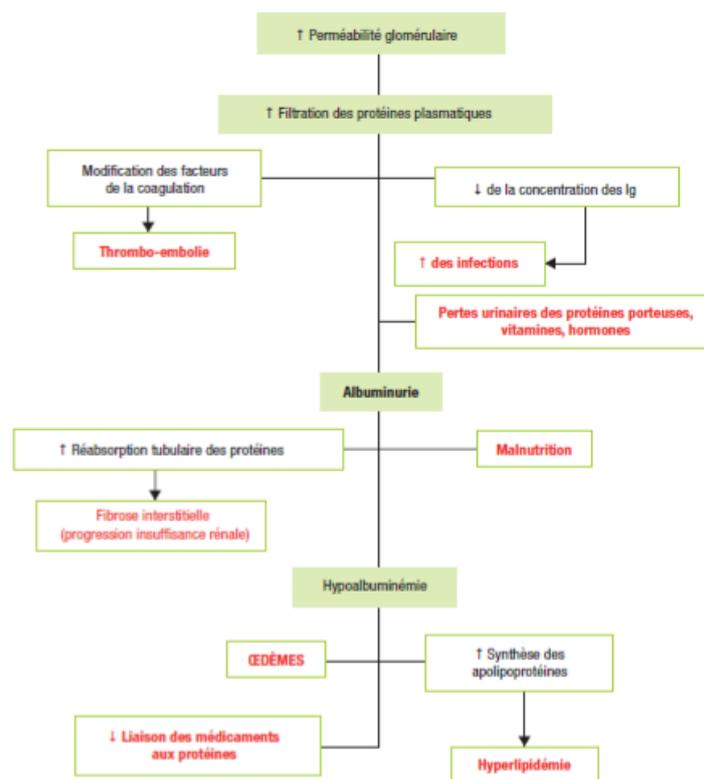


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des complications du syndrome néphrotique (6).

A savoir qu'à un stade précoce de la maladie, il est plus facile de détecter une atteinte glomérulaire par la biologie (analyse des urines ou biopsie rénale) que par l'étude clinique de la symptomatologie. En effet, les signes extra-rénaux de la maladie restent peu spécifiques, de prévalence et d'intensité variées selon l'individu.

2. Épidémiologie :

Les GN, même les plus communes, restent des maladies rares. L'incidence annuelle du diagnostic est d'environ 8/100 000 habitants et le risque global d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est élevé (26).

C'est pourquoi, l'accent est mis sur une prise en charge précoce et optimisée pour éviter, ou du moins retarder, le passage à la chronicité et ses contraintes, dialyse ou greffe rénale.

2.1. Prévalence des GN les plus fréquemment retrouvées :

Il a été montré une variation d'incidence des types de GN selon le continent ce qui peut être expliquée par des facteurs génétiques et/ou environnementaux. Ainsi dans les pays européens, nord-américains et asiatique, on retrouve une plus forte prévalence et incidence des GN à dépôt d'IgA. Tandis que dans les pays en voie de développement, l'incidence des GN post-infectieuses d'origine bactérienne est encore élevée. La large utilisation des antibiotiques ont permis une forte diminution de ces GN dans les pays développés (27).

Dans cette étude française ciblée sur les régions de l'Ouest de la France (28) de 1976 à 2002, on estime la prévalence des GN primitives à 6,9 personnes pour 1000 avec une prédominance masculine (8,2/1000 chez les hommes ; 5,1/1000 chez les femmes).

Cependant, les données statistiques et épidémiologiques varient en fonction du type de GN et il est important de les différencier.

◆ La GN à IgA :

C'est la plus répandue dans le monde (exception faite en Afrique). En France, elle représente 25 à 30% des néphropathies glomérulaires de l'adulte. On observe une fréquence d'apparition plus importante chez l'homme que la femme correspondant à un ratio de 1/3.

◆ **La GN proliférative à croissant :**

Fait partie des GN rares avec une incidence annuelle dans la population générale faible mais dont le pronostic est sévère. On observe une fréquence d'apparition qui augmente avec l'âge, pic aux alentours de 60 ans qui multiplie le risque par 3.

◆ **La GEM :**

C'est la 2^{ème} GN primitive dans le monde derrière la GN à IgA. Elle représente 15 à 20 % des GNP. Elle est de plus, la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique en Occident. Cette GN est plutôt rare chez l'enfant mais sa fréquence d'apparition tend à augmenter avec le vieillissement (3 fois plus fréquente chez le sujet de plus de 60 ans que chez l'adulte jeune). De plus on observe une prédominance masculine (55 à 60%).

◆ **La HSF :**

Il est compliqué de donner une proportion précise d'apparition de la maladie car ses circonstances de découverte sont très diverses et le diagnostic est principalement clinique. En effet, les HSF sont majoritairement des GN primitives mais il existe aussi une liste considérable de causes secondaires. Cependant, on estime qu'elle représente 10-15 % des GNP. La moyenne d'âge de découverte est de 21 ans et le diagnostic est principalement clinique, l'apparition d'importants œdèmes associés à un syndrome néphrotique incitent les patients à consulter.

	Fréquence d'apparition	Ratio homme/femme	Moyenne d'âge d'apparition
GN à dépôts d'IgA (maladie de Berger)	25- 30 % des GNP	Prédominance masculine 1/3	> 60ans
GEM	15-20 % des GNP	Prédominance masculine 1/3	> 60 ans
Hyalinose segmentaire et focale	10-15 % des GNP	Prédominance masculine	21 ans
GN prolifératives à croissant	NR		> 60 ans

Tableau 3 : Données épidémiologiques des types de GN sur une population atteinte de GN. (28)

2.2. Évolution de la maladie :

L'évolution redoutée de la GN est une lente dégradation de la fonction rénale aboutissant à l'IRCT (insuffisance rénale chronique terminale) et qui nécessitera une dialyse ou une greffe rénale. L'enjeu dans la prise en charge des GN est de réaliser un diagnostic précoce et précis afin d'adapter et de mettre en place une thérapie efficace et spécifique.

Selon l'HAS (haute autorité de santé) (29) et le K/DOQI (National Kidney Foundation) (24), le terme maladie rénale chronique est définie lorsqu'on retrouve, pendant plus de 3 mois, une baisse du DFG < 60mL/min ou une atteinte rénale indépendamment du type de néphropathie causale.

Ainsi, on quantifie l'IRC en 4 stades selon la valeur du DFG. Le dernier stade ou stade 4 correspond à l'insuffisance rénale terminale.

Classification selon l'ANAES			Classification selon les K/DOQI		
Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)	Stade	Description	GFR (ml/min/1,73m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60	1	Kidney damage† with normal or ↑ GFR	≥ 90
			2	Kidney damage with mild or ↓ GFR	60-89
2	IRC modérée	30-59	3	Moderate ↓ GFR	30-59
3	IRC sévère	15-29	4	Severe ↓ GFR	15-29
4	IRC terminale	<15 ou traitement de suppléance	5	Kidney failure	<15 ou dialyse

DFG = Débit de filtration glomérulaire ou GFR = Glomerular filtration rate

** Maladie rénale chronique ou Kidney damage sont définis par la persistance pendant plus de 3 mois d'anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques*

Tableau 4 : Classification en stades de la maladie rénale chronique selon les recommandations de 2002 de l'HAS (29) et de K/DOQI (24).

Le Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) est un système d'information consultable par les patients et professionnels de santé qui recense annuellement les données épidémiologiques portant sur l'IRC, les maladies rénales initiales et les traitements.

Dans le dernier rapport REIN de 2015 (30), on admet que l'évolution de patients traités pour IRC est de +2 %/an avec une majeure partie qui sera traitée par dialyse et l'autre par greffe rénale. On obtient pour l'année de 2015 un taux de mortalité de 10,6 %, cette valeur ainsi que la proportion annuelle de nouveaux patients montre l'importance d'une prise en charge adaptée et précoce pour éviter ou retarder le stade terminal de l'IRC.

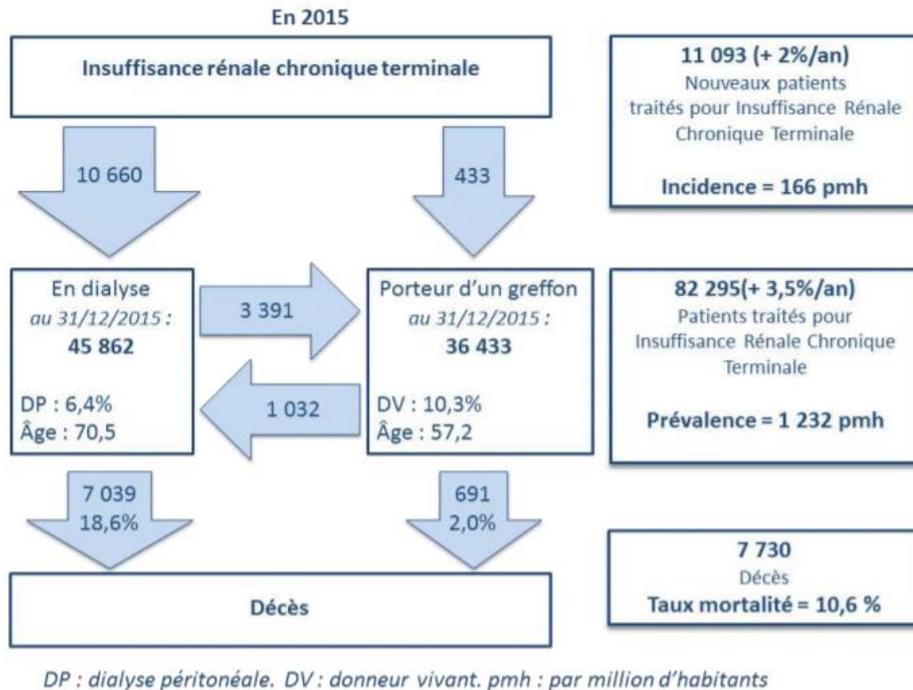


Figure 2 : récapitulatif du rapport REIN de 2015 (30).

	n	%	Taux brut	Intervalle de confiance à 95% du taux brut
Glomérulonéphrite primitive	1 325	12,0	20	[19- 21]
Pyélonéphrite	478	4,3	7	[7- 8]
Polykystose	593	5,4	9	[8- 10]
Néphropathie diabétique	2 463	22,3	37	[35- 38]
Hypertension	2 786	25,2	42	[40- 43]
Vasculaire	89	0,8	1	[1- 2]
Autre	1 598	14,5	24	[23- 25]
Inconnu	1 725	15,6	26	[25- 27]

NB : 36 néphropathies manquantes

Tableau 5 : Incidence de l'IRCT selon la maladie rénale initiale (30).

En France, les néphropathies hypertensives et vasculaires restent la première cause d'IRC avec 25 % d'incidence devant la néphropathie diabétique (22,3%) et les GN primitives qui arrivent en 3^{ème} position avec 12 %. Cependant, on admet que la part et les incidences de ces néphropathies sont sous-estimées d'une part, par la proportion de diagnostic inconnu (dans le tableau il reste 36 néphropathies non identifiées) et d'autre part, par le faible pourcentage ayant subi une biopsie rénale.

Maladie rénale initiale	n	%	Taux brut (pmh)
Glomérulonéphrite primitive	1 325	11,9	19,9
GN avec HSF	244	2,2	3,7
GN extra-membraneuse	109	1,0	1,6
GN extracapillaire ou endo/extracapillaire	86	0,8	1,3
GN membrano-proliférative type 1	53	0,5	0,8
GN membrano-proliférative type 2, dépôts denses	10	0,1	0,2
GN primitive avec autre diagnostic histologique	57	0,5	0,9
GN primitive sans examen histologique	379	3,4	5,7
Néphropathie à dépôts d'IgA	387	3,5	5,8
Pyélonéphrite	478	4,3	7,2
Infections du rein et des voies excrétrices	39	0,4	0,6
Néphrite interstitielle chronique associée à une vessie neurologique	8	0,1	0,1
Néphrite interstitielle chronique due à une lithiase urinaire	68	0,6	1,0
Néphrite interstitielle chronique due à une uropathie obstructive acquise	233	2,1	3,5
Néphrite interstitielle chronique due à une uropathie obstructive congénitale	21	0,2	0,3
Néphropathie du reflux	93	0,8	1,4
Pyélonéphrite autre	16	0,1	0,2
Polykystose	593	5,3	8,9
Néphropathie diabétique	2 463	22,2	37,0
Néphropathie liée au diabète de type 1	213	1,9	3,2
Néphropathie liée au diabète de type 2	2 227	20,1	33,4
Néphropathie liée au diabète de type non précisé	23	0,2	0,3
Hypertension	2 786	25,1	41,8
Néphropathie vasculaire due à une hypertension	2 654	23,9	39,8
Néphropathie vasculaire due à une hypertension maligne	132	1,2	2,0
Vasculaire	89	0,8	1,3
Complications de la grossesse	1	0,0	0,0
Néphropathie vasculaire due à d'autres causes	80	0,7	1,2
Néphropathie vasculaire, cause non précisée	8	0,1	0,1
Autre	1 600	14,4	24,0
Affection rénale, autre	21	0,2	0,3
Agénésie / hypoplasie/dysplasie rénale	60	0,5	0,9
Amylose rénale	81	0,7	1,2
Anomalies morphologiques	51	0,5	0,8
Autres maladies rénales identifiées et précises antérieurement	1	0,0	0,0
Glomérulonéphrite avec cryoglobulinémie	8	0,1	0,1
Goutte	2	0,0	0,0
Granulomatose de Wegener	2	0,0	0,0
Insuffisance rénale aiguë	116	1,0	1,7
Maladie de Fabry	1	0,0	0,0
Maladies rénales héréditaires	47	0,4	0,7
Maladies systémiques autres	94	0,8	1,4
Myélome/Maladie des chaînes légères	208	1,9	3,1
Néphrocalcinose ou néphropathie due à une hypercalcémie	9	0,1	0,1
Néphronophtise et syndromes apparentés	7	0,1	0,1
Néphropathie endémique des Balkans	1	0,0	0,0
Néphropathie héréditaire avec surdité (syndrome d'Alport)	17	0,2	0,3
Néphropathie ischémique/Embolie de cholestérol	15	0,1	0,2
Néphropathie lupique	41	0,4	0,6
Néphropathie tubulo-interstitielle autre	193	1,7	2,9
Néphropathies glomérulaires secondaires	109	1,0	1,6
Néphropathies toxiques	201	1,8	3,0
Oxalose primitive	2	0,0	0,0
Pathologies kystiques	46	0,4	0,7
Perte de rein d'origine traumatique ou chirurgicale	98	0,9	1,5
Polykystose rénale de l'enfant	8	0,1	0,1
Prune-Belly	1	0,0	0,0
Purpura rhumatoïde	17	0,2	0,3
Périartérite noueuse	1	0,0	0,0
Syndrome de Goodpasture	16	0,1	0,2
Syndrome hémolytique et urémique, microangiopathie thrombotique	59	0,5	0,9
Tuberculose rénale/urinaire	3	0,0	0,0
Tubulopathie	23	0,2	0,3
Tumeur rénale/urinaire	37	0,3	0,6
Inconnu	1 725	15,6	25,9
Manquant	36	0,3	0,5
Total	11 093	100,0	166,4

Tableau 6 : Incidence d'IRCT en fonction des néphropathies initiales (30).

Les données du rapport REIN de 2015 montrent que :

- Pour **la GN à IgA**, qui rappelons-le est la forme la plus fréquente de GN retrouvée en France, le pronostic est généralement bon. Cependant la prise en charge doit être rapide car on estime qu'environ 30 % des patients atteindront le stade d'IRC après une dizaine d'années d'évolution de la maladie.

- Pour la **GNEC à croissant** a un pronostic plus sévère avec une IRC retrouvée chez 76 % des patients après dix ans d'évolution de la maladie.

- Pour **la GEM**, le pronostic rénal est difficile à quantifier, cependant la progression vers l'insuffisance rénale terminale est habituellement lente, sur dix à vingt ans. On estime qu'elle reste une cause peu fréquente d'IRC et consisterait un risque pour 15 % des patients atteints de GEM.

- Pour **la HSF**, le pronostic est réservé avec 30 % des patients évoluant vers l'IRCT dans un délai de 10 ans., et une prédominance masculine à cette mauvaise évolution.

Bien que les GN restent des pathologies rares, le risque d'évolution vers l'IRCT est conséquent et ce qu'importe le type de GN. On observe souvent une latence de dix ans avant une dégradation importante du DFG.

Cette notion ainsi que la symptomatologie particulière des GN peuvent entraîner des changements importants dans le rythme de vie du patient et il convient d'en informer celui-ci afin qu'il participe au mieux à la prise en charge de sa maladie.

3. Répercussion sur la vie des patients :

3.1. Régime alimentaire :

Les GN constituent une entité extrêmement hétérogène par les lésions qui les définissent, par leurs causes et par leurs potentiels évolutifs. (31)

Dans toute pathologie rénale, nous savons qu'une adaptation du régime alimentaire est très importante. Ces recommandations diététiques varient en fonction du stade d'IRC.

C'est pourquoi, quelques modifications dans l'alimentation du patient sont à prévoir et une consultation avec une diététicienne est recommandée (32).

◆ Apport sodé :

Il arrive de retrouver dans le tableau clinique la présence d'un syndrome œdémateux (jambes, bras) correspondant à une mauvaise élimination rénale du sodium, l'apport sodé doit être alors inférieur à 4g/j. En l'absence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit tout de même être limité à 6g/j car une HTA peut apparaître en complication de la maladie.

Pour calculer les apports sodés, on peut réaliser une mesure du taux de sodium dans les urines de 24h.

◆ **Apport protidique :**

En l'absence d'insuffisance rénale, l'apport protidique recommandé est de 1g/kg/j. La fonction rénale est contrôlée régulièrement, ainsi les régimes hyper ou hypoprotidiques ne sont pas recommandés sans avis médical.

Dès lors qu'une insuffisance rénale est validée par mesure du DFG, une diminution de l'apport protidique sera alors indispensable et permettra de diminuer les apports en phosphore, de réduire les symptômes d'urémie et de limiter le risque d'acidose.

Au contraire, lorsqu'un patient doit subir des dialyses le régime sera alors hyperprotéique car il faudra compenser les pertes en AA (acides aminés) liées à la dialyse ainsi que la dénutrition très souvent retrouvée chez les patients à ce stade d'insuffisance rénale.

Stade de l'IRC	Adaptation de l'apport protéique
30 mL/min > DFG < 60mL/min	0,8g/kg de poids/j
DFG < 30mL/min	0,6g/kg de poids/j
Hémodialyse	1,1 g/kg de poids/j
Dialyse péritonéale	1,2 à 1,5 g/kg de poids/j

Tableau 7 : Apport protéique recommandé selon le stade d'IRC du patient.

◆ **Apport lipidique :**

L'hypercholestérolémie résulte d'un trouble du métabolisme lipidique. Il a été vu que le syndrome néphrotique pouvait potentiellement déstabiliser le métabolisme lipidique avec élévation du cholestérol total, du cholestérol LDL, des triglycérides et de la lipoprotéine A et une diminution du cholestérol HDL. Ces modifications sont néfastes pour la fonction rénale.

Il est même parfois nécessaire de mettre en place un traitement hypocholestérolémiant (statines ou fibrates) face à des facteurs de risque cardio-vasculaires. On parle alors de prévention primaire cardio-vasculaire.

Ainsi cas d'hypercholestérolémie, le régime devra être pauvre en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées avant d'envisager la mise en route d'un traitement spécifique.

Exemple de graisses saturées : beurre, fromage, charcuterie, sauce, pâtisseries, produits industriels (biscuits, plats industriels).

Exemple de graisses insaturées : les huiles végétales (tournesol, olive, arachide, colza, avocats, amandes, noisettes, de soja), les poissons, les oléagineux (noix, noisettes, pignons de pins, amandes, graines de tournesol).

◆ **Apport énergétique :**

La dénutrition est fréquente chez les patients insuffisants rénaux. Elle est un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, une perte de poids de 10 % en moins de 6 mois est un critère de dénutrition.

Parmi les facteurs responsables d'une augmentation du catabolisme on retrouve : l'inflammation chronique qui puise dans les réserves de l'organisme, la résistance à l'insuline, l'acidose métabolique chronique et les troubles hormonaux.

	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
IMC	< 20	< 18
Perte de poids sur 6 mois	5–10 %	> 10 %
Albumine plasmatique	< 40 g/L	< 35 g/L
Préalbumine plasmatique	< 0,35 g/L	< 0,30 g/L
IMC : indice de masse corporelle.		

Tableau 8 : critères de dénutrition modérée et sévère (31).

L'apport énergétique recommandé chez un adulte en bonne santé avec une activité physique modérée est de 35kcal/kg/j, ainsi chez un patient non dialysé avec une insuffisance rénale, on recommande de garder cette même base en apport énergétique soit 30 à 35kcal/kg/j ce qui permettra de lutter contre la dénutrition, de maintenir une balance azotée normale et d'assurer les apports protéiques suffisants.

Dans le cas des patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale), l'apport énergétique sera augmenté à 40kcal/kg/j. On retrouve souvent une anorexie chez ces patients, si besoin est on peut ajouter des compléments alimentaires oraux.

◆ **Troubles métaboliques :**

L'acidose métabolique chronique est une complication de l'IRC liée à une diminution nette de l'excrétion des acides organiques et une perte de bicarbonates par diminution de la réabsorption du tube proximal. A long terme, l'acidémie entraîne une augmentation du catabolisme protéique (et dont découlera une fonte musculaire), une résistance à l'insuline ainsi

qu'une inhibition de la glycolyse anaérobie ce qui a pour conséquence de priver l'organisme d'une majeure source d'énergie.

Le taux de bicarbonate doit être maintenu entre 23 et 27 mmol/L, en dessous il est possible d'administrer du bicarbonate de sodium (NaHCO_3) par voie orale (33).

L'hyperkaliémie est fréquente dans la GN et peut être liée à plusieurs facteurs : une diminution de son excrétion rénale à cause d'une IRC ou des médicaments bloqueurs du SRA (système rénine angiotensine) tels que les IEC et ARAII ; une augmentation de la sortie du K^+ intracellulaire provoquée par l'acidose métabolique.

Pour contrôler la kaliémie, il faudra limiter les aliments riches en potassium tels que banane, amandes, les épinards, les endives, (tableau 10) et en complément il pourra être prescrit des résines échangeuses d'ions K^+/Na^+ , Ca^{2+} telles que Kayexalate® ou Resikalez® pour maintenir une kaliémie $< 5,5$ mmol/L.

L'équilibre phosphocalcique est perturbé en cas d'IRC avec une hyperphosphorémie, une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire dont découle une ostéodystrophie rénale (ostéopénie, risque de fractures, risques cardio-vasculaires).

Aussi, l'hyperphosphorémie, liée à une diminution de l'excrétion rénale du phosphore, peut être limitée en réduisant les apports alimentaires en phosphore à 800mg/j or l'apport en protéine est étroitement lié à celui en phosphore ce qui risque de poser problème si le patient doit suivre un régime hyperprotéique. C'est pourquoi, on peut proposer des chélateurs de phosphore tels que Calcidia® (carbonate de calcium), Phosphosorb® (acétate de calcium) qui lutteront en même temps contre l'hypocalcémie et Renagel® (sévélamer), Fosrenol® (lanthane) avec une propriété hypophosphorémiante seule.

Le patient devra tout de même connaître les aliments riches en phosphore pour adapter les apports en fonction de la phosphorémie (tableau 11).

Aliments	K pour 100 g (mg)
Abricots secs	1520 ^a
Pruneaux	669 ^a
Amandes	860 ^a
Pâte d'amande	261 ^a
Cacahuètes grillées	810 ^a
Pomme	123 ^a
1 pomme 150 g	180
Équivaut à une poire, une orange, une tranche d'ananas, 10 fraises, une tranche de pastèque, 5 cerises, 6 grains de raisins, ¼ de banane, 1 kiwi, 2 abricots, 2 prunes	
Courgette cuite	253 ^a
Endives cuites	228 ^a
Épinards cuits	466 ^a
Pommes de terre frites	792 ^a
Pommes de terre cuites à l'eau	333 ^a
Purée de flocons de pommes de terre	270 ^a
Chocolat noir 70 % cacao	700 ^a
Chocolat noir 40 % cacao	380 ^a
Chocolat au lait	251 ^a
Nougat	337 ^a
Crème de marrons	150 ^a
Pain complet	210 ^a
Riz complet	79 ^a
Muesli	310 ^a

Tableau 9 : liste des aliments riches en potassium (K) (31).

Aliments	P pour 100 g (mg)
Sole au four	260 ^a
Saumon fumé	216 ^a
Saumon à la vapeur	270 ^a
Sardine grillée	258 ^a
Dorade	302 ^a
Moules	221 ^a
Crevettes	189 ^a
<i>Viandes et fromages</i>	
Agneau	180 ^a
Bœuf bifteck	230 ^a
Cote de porc grillée	220 ^a
Rôti de porc cuit	404 ^a
Escalope de veau	236 ^a
Poulet blanc cuit	480 ^a
Escalope de dinde	293 ^a
Saucisse	277 ^a
Camembert	307 ^a
Comté	664 ^a
Roquefort	430 ^a
Fromage de chèvre (bûche)	188 ^a
Fromage fondu	757 ^a
<i>Divers</i>	
Œuf dur	172 ^a
Lait	83 ^a
Chocolat noir 40 % cacao tablette	162 ^a
Chocolat au lait tablette	182 ^a
Amandes	508 ^a
Cacahuète grillée	410 ^a
Pain complet	224 ^a

Tableau 10 : liste des aliments riches en phosphore (P) (31).

◆ **Apport hydrique :**

Avant le stade de la dialyse même en IRC sévère, il ne faut pas restreindre les apports en eau. Mais pour les patients dialysés, 2 choix se découpent : si conservation de la diurèse 500-750mL d'eau/j + le volume de leur diurèse ; si absence de diurèse maximum 500-750mL d'eau/j.

3.2. Suivi biologique :

Comme pour toute maladie rénale, le suivi biologique de la GN est très important et permet d'estimer l'évolution de la fonction rénale au cours du temps. Ainsi, on rappellera au patient d'être attentif à ses rendez-vous de suivi et aux potentiels analyses biologiques qui lui seront demandées.

Différentes surveillances seront à mettre en place en fonction de l'état clinique du patient, ainsi chaque consultation chez le spécialiste ou le généraliste commencera par une évaluation clinique avec :

- une mesure pondérale
- une mesure de la tension artérielle
- une auscultation cardiaque, recherche de souffle vasculaire, pouls périphériques
- une recherche d'œdèmes et de signes extra-rénaux de la GN (douleur articulaire, abdominale)
- une recherche d'éventuels effets indésirables liés au traitement.

Dans les examens biologiques complémentaires on retrouve :

- une surveillance régulière des urines avec contrôle de la protéinurie pour cela on utilisera des bandelettes urinaires, utilisables par le patient et/ou le laboratoire, 2 à 3 fois par semaine lors de l'instabilité clinique, puis une fois par semaine (34). Il est indispensable de surveiller l'albuminurie et l'hématurie régulièrement.

- un dosage de la créatinémie afin d'estimer le DFG, valeur de référence estimant l'atteinte de la fonction rénale. Pour cela, on utilise la formule de MDRD plus précise jusqu'à 70 ans (la formule de Cockcroft-Gault n'est pas recommandée en cas de syndrome néphrotique).

Version simplifiée (chez l'homme) =

$$186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

x 1,21 pour les sujets d'origine africaine (African American) 

x 0.742 pour les femmes

x 0.95 si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS *

Figure 3 : Formule du DFG (en mL/min/1,73m²) selon MDRD.

- la surveillance des facteurs de risque cardio-vasculaires via l'exploration des anomalies lipidique EAL (CT, HDL-C, LDL-C, TG) et la glycémie à jeun.

En cas de protéinurie persistante et/ou d'insuffisance rénale avérée et ceux qu'importe le stade d'atteinte, une surveillance biologique spécifique est à mettre en place avec dosage de la créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, protéinurie des 24 h, créatininurie à réaliser au moins tous les 3 mois.

La ponction biopsie rénale est un examen qui consiste à prélever des fragments rénaux qui seront identifiés histologiquement par microscopie optique ou immunologiquement par immunofluorescence. C'est dans les années 50 que cet examen s'est développé dans le domaine de la néphrologie et a permis de découvrir l'origine de nombreuses néphropathies. Aujourd'hui, il est quasi-systématiquement proposé sauf : dans les cas de SN impur ; chez les enfants entre 1 et 10 ans avec SN pur sans signes extra-rénaux ; dans les néphropathies diabétiques ; dans les étiologies médicamenteuses évidentes.

Annexe : Tableau 12 Suivi de la maladie rénale chronique (MRC) avant épuration extra-rénale (EER) et en l'absence de complication ou de facteurs de progression rapide.

PARTIE 2 – Les traitements utilisés :

1. Thérapie de fond :

Dans cette partie, nous détaillerons l'arsenal thérapeutique utilisé dans les GN, les différentes thérapies existantes, leurs actions pharmacologiques, leurs avantages, inconvénients et particularités.

A savoir, un traitement ne sera instauré qu'en présence d'une clinique particulière, c'est-à-dire présence d'un syndrome néphrotique et présence d'un de ces critères :

- Protéinurie > 4 g/j persistante qui se maintient à plus de 50% de la valeur de base, sans déclin progressif pendant 6 mois.
- Symptômes reliés au SN qui sont sévères, invalidants ou potentiellement mortels.
- Augmentation inexplicée de la créatinine $\geq 30\%$ dans les 6-12 mois suivant le diagnostic mais avec un débit de filtration glomérulaire $DFGe \geq 25-30$ mL/min/1,73m² (24).

Le traitement de fond (principalement immunosuppresseur) doit répondre à plusieurs objectifs :

- Obtenir une rémission complète du SN
- Prévenir les rechutes
- Identifier et traiter les complications aiguës et chroniques du SN
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui ont des rechutes fréquentes (32).

De plus, il est important de garder en tête que la bonne utilisation de l'immunosuppression dans une pathologie repose sur le respect d'un équilibre à trouver entre :

- induction d'une immunosuppression élevée pour «contenir» l'évolution de la maladie
- réduction des complications infectieuses induites par l'immunosuppression
- réduction d'apparition d'effets indésirables (liés à traitement mis en place mais aussi à la pathologie)

Dans l'idéal, le prescripteur doit chercher un schéma thérapeutique qui limite au maximum l'immunodéficience induit par les immunosuppresseurs, afin de limiter la morbidité liée aux

traitements. Pour cela, il doit prendre en compte le type de l'atteinte des glomérules, les bilans biologiques et cliniques du patient, les antécédents et traitements en cours suivis par le patient, les mécanismes de résistances aux stéroïdes induites par certaines GN.

Cependant, il n'est pas toujours facile de trouver un équilibre entre les risques intrinsèques à l'immunosuppression et l'évolution de la condition clinique du patient (évolution certaine vers l'insuffisance rénale chronique).

C'est pourquoi, les recommandations et pratiques actuelles mettent un point d'honneur à la discussion avec le patient et la famille sur la survenue et la sévérité des effets indésirables possibles liés aux thérapies, ainsi que les différentes méthodes prophylaxiques à mettre en place pour réduire leurs fréquences d'apparition (24).

1.1. La corticothérapie :

Molécule	Spécialités	Forme galénique	Dosage
Prednisone	Cortancyl®	Comprimés	1mg, 5mg et 20mg
Prednisolone	Solupred®	Comprimés orodispersibles ou effervescents Solution buvable	5mg et 20mg 1mg/mL
Méthylprednisolone	Medrol® Solu-médrol®	Comprimés Poudre pour solution injectable en IV ou IM	4mg, 16mg et 32mg 20mg, 40mg, 120mg, 500mg et 1000mg

Tableau 12 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une corticothérapie (35).

◆ Pharmacologie :

Sur le plan chimique pur, les corticoïdes sont des molécules synthétisées et présentent une grande similarité structurale avec une hormone présente naturellement dans le corps humain : le cortisol.

Sur le plan pharmacodynamique, les corticoïdes possèdent une triple action qui en font une

classe de choix dans des indications très différentes, ainsi on retrouve :

- une **action anti-inflammatoire** (à dose usuelle) : par activation de la synthèse de protéine anti-inflammatoire (lipocortine I, enképhalines, SLPI, béta 2 récepteur) et inhibition de la synthèse de protéine pro-inflammatoire (IL2, collagénase, stromélysine)

- une **action immunosuppressive** (à forte dose) : liée à une dépression de l'immunité humorale (réduction de production d'Ac) et cellulaire (réduction production des cytokines, lymphocytes T, complément et IgG). C'est cette action pharmacologique qui nous intéresse dans le traitement des glomérulonéphrites, car elle permet de réduire la réaction auto-immune que subissent les glomérules par réduction d'apparition des dépôts d'IgG responsables de l'inflammation chronique.

- une **action hormonale** : action sur l'axe hypophyso-surrénalien dont découlent des troubles métaboliques multiples et troubles osseux. C'est cette action sur les cortico-surrénales qui limitent dans le temps l'utilisation des corticoïdes (36).

◆ Posologie :

Dans la théorie, les doses usuelles de cortisone (pour la prednisone et prednisolone) sont de 1mg/kg/j sans dépasser 80mg/j et peuvent être utilisées à dose d'attaque ou dose d'entretien.

Dans le cas des GN, on utilisera les corticostéroïdes à dose minimale efficace et à adapter selon la tolérance du patient.

Pour un traitement prolongé et à forte dose, les premières doses peuvent être réparties en deux prises. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours du repas car la cortisone agit sur le cycle circadien naturel de l'homme et peut donc engendrer des troubles du sommeil si la prise est tardive dans la journée. (37)

De plus, il faudra être vigilant à l'arrêt du traitement car un risque de syndrome de sevrage n'est pas à écarter. En effet, le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH (Adrénocortico Trophic Hormone) et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Pour éviter cela, les recommandations du Vidal privilégient de diminuer la posologie très progressivement de façon exponentielle sur une période de plusieurs semaines, une réduction de 10% de la dose initiale tous les 8 à 15 jours est nécessaire !

◆ **Avantages :**

- **Corticosenibilité :** La plupart des GN répondent à la corticothérapie et le taux de rémission ainsi obtenu est satisfaisant. Dans les recommandations françaises (32) et internationales (24), la corticothérapie est indiquée en 1^{ère} ligne dans la plupart des types de GN. La prise en charge initiale par corticothérapie sera adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient.

En pratique, on obtient un bon taux de rémission chez les patients sous corticothérapie et ce qu'importe le type de GN (38) :

- Dans les GN à LGM : 50 % des patients sont considérés en rémission après 4 semaines de corticothérapie, 70 % à 8 semaines et 93 % à 42 semaines.

- Dans les HSF : une rémission est obtenue chez 47 à 66 % des cas survenant en général après 3 à 4 mois de corticothérapie.

- Dans les GEM : la mise en place d'une corticothérapie est à évaluer plus en détail car on observe un taux de rémission spontanée non négligeable. Dans cette étude (39), on obtient une rémission chez 32% des patients après un délai moyen de 14 mois, et ce uniquement avec un traitement néphroprotecteur.

- **Facilité d'administration :** la voie per os est la plus utilisée et permet une administration quotidienne aisée. Il existe des formes comprimées à avaler, comprimés sublinguaux et effervescents qui peuvent être utilisés en cas de trouble de la déglutition par exemple. La voie injectable permettrait d'obtenir une rémission plus rapide avec cependant un risque de rechute plus élevé (40).

◆ **Inconvénients et effets indésirables :**

Effets indésirables	Fréquence d'apparition	Mesures à prendre au quotidien du patient
Désordres hydro-électriques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.	Fréquente et dose- dépendante	Limiter la consommation en sel de table, ne pas resaler ses plats, éviter les plats industriels. Éviter les médicaments sous forme effervescentes. Être attentif à l'apparition

		<p>d'œdèmes, surtout au niveau des jambes et doigts.</p> <p>Suivre les conseils d'une diététicienne.</p>
<p>Troubles métaboliques et endocriniens : syndrome de Cushing iatrogène, atrophie cortico-surrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.</p>		<p>Éviter sucres raffinés (gâteaux, sucrerie, confiture, chocolat...)</p> <p>Limiter les graisses animales</p> <p>Privilégier les aliments sains.</p> <p>Repas fractionnés et équilibrés, éviter le grignotage entre les repas.</p>
<p>Troubles musculo-squelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protidique), ostéoporose, fractures pathologiques, tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.</p>		<p>Enrichir l'apport en calcium et vitamine D (apport alimentaire ou compléments prescrits).</p> <p>Maintenir une activité physique non traumatisante pour les articulations et os comme la natation.</p>
<p>Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, hémorragies digestives.</p>		<p>Prendre la cortisone en une prise le matin en mangeant (jamais à jeun).</p> <p>Éviter les gros repas mais privilégier des petits repas fractionnés (4-5 repas/jour possible), ne pas s'allonger directement derrière un repas.</p>

		Attention à la consommation excessive d'épices, de café et d'alcool.
Troubles cutanés : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, retard de cicatrisation.		Penser à hydrater la peau régulièrement, éviter les sports à risque de contusions (combat, équitation). Protection solaire systématique.
Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation, états confusionnels, état dépressif à l'arrêt du traitement.	Fréquente	Prise le matin ou matin + midi si fortes doses.
Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte.	Rare	Contrôle ophtalmologique annuellement.

Tableau 13 : Effets indésirables, fréquence d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans le cadre d'une corticothérapie. (41)

◆ **Le régime de PONTICELLI** (24) :

Le régime de Ponticelli est un schéma thérapeutique particulier qu'il faudra suivre pendant une durée de 6 mois. Le but est d'associer 2 classes de médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes et agents alkylants tels que la cyclophosphamide ou chlorambucil) qu'il faudra alterner mensuellement.

Posologie corticoïdes :

- phase d'initiation : perfusions intraveineuses de méthylprednisolone à la dose de 1 g/j pendant trois jours consécutifs pour obtenir une dose de charge.

- poursuite par prednisone 0,5 mg/kg/j per os pendant 27 jours

Posologie chlorambucil 0,2 mg/kg/j per os

Posologie cyclophosphamide : 2,5 mg/kg/j per os.

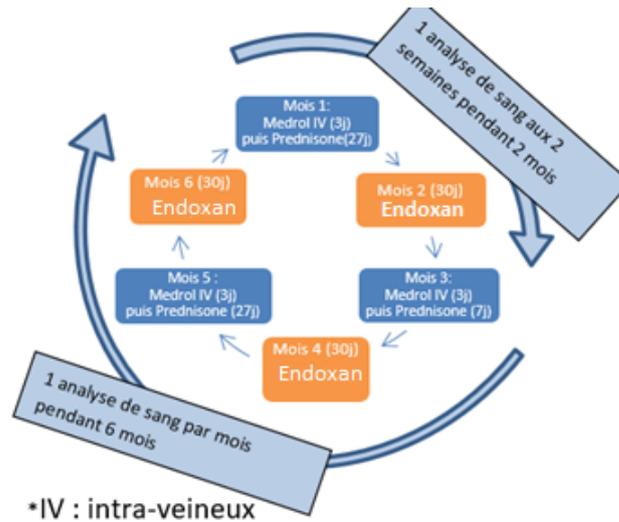


Figure 4 : Schématisation du régime de Ponticelli. (24)

Les inconvénients de cette thérapie sont directement liés aux effets indésirables propres aux corticostéroïdes et aux agents alkylants soit :

- une augmentation du risque d'infections opportunistes
- une alopécie
- une stérilité liée à des dommages aux organes sexuelles
- une cystite hémorragique (uniquement avec la cyclophosphamide)
- une néoplasie
- augmentation du risque de cancer de la vessie, du pelvis et de l'urètre démontrée pour une durée de traitement prolongée
- hépatite

Les études en matière de tolérance tendent à privilégier le cyclophosphamide par rapport au chlorambucil.

Les avantages de cette thérapie permettent :

- de limiter le passage à une IRC.
- de limiter les résistances aux corticostéroïdes.
- d'éviter les complications liées au SN.
- de prolonger l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie.
- d'obtenir bonne réponse au schéma de Ponticelli avec 80-90% de rémissions complètes ou non mais le taux de rechute reste élevé (30%) à l'arrêt du traitement.

Il existe une alternative aux combinaisons classiques, une association de ciclosporine (3-4 mg/kg/j) et de prednisone (0,15 mg/kg/j). Le taux de rémission est un peu inférieur aux schémas classiques, il est de 75% chez les patients traités, cependant le taux de rechute est élevé (plus de 50% des patients dans les 6 mois suivants l'arrêt du traitement) et le risque néphrotoxique certain de la ciclosporine est à prendre en compte (32).

1.2. Les inhibiteurs de la calcineurine :

Molécules	Spécialités	Forme galénique	Dosage
Ciclosporine	Neoral®	Capsules Solution buvable	10mg, 25mg, 50mg et 100mg 100mg/mL
	Sandimmun®	Solution injectable en IV	50mg/mL (ampoules de 1mL ou 5mL)
Tacrolimus	Prograf®	Gélules Solution injectable en IV	0,5mg, 1mg et 5mg 5mg/mL
	Advagraf®	Gélules LP	0,5mg, 1mg, 3mg et 5mg
	Adoport®	Gélules	0,5mg, 1mg et 5mg
	Modigraf®	Granulés pour suspension	0,2mg et 1mg
	Envarsus®	buvable Comprimés LP	0,75mg, 1mg et 4mg

Tableau 14 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une thérapie par inhibiteur de la calcineurine (35).

◆ **Pharmacologie :**

Les anticalcineurines sont des immunosuppresseurs puissants, qui inhibent la calcineurine de façon indirecte. La calcineurine est une protéine médiatrice dont l'activation entraîne une translocation du facteur de transcription nucléaire NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) et donc la transcription d'interleukine-2, qui une fois synthétisée et libérée va induire la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines responsables de réactions

immunitaires à médiation cellulaire.

L'activité inhibitrice des anticalcineurines nécessite une fixation préliminaire à une protéine récepteur cytoplasmique, la cyclophiline (pour la ciclosporine) et la FKBP-12 (pour le tacrolimus). C'est ce complexe ainsi formé qui se lie à la calcineurine, induisant ainsi une inhibition du signal de transduction des lymphocytes T. Les données disponibles suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires, contrairement aux agents cytostatiques (41).

◆ **Posologie :**

Avant toute instauration de traitement par ciclosporine ou tacrolimus, une estimation du débit de filtration glomérulaire doit être effectuée sur au moins 2 mesures, afin d'évaluer la fonction rénale.

- **Ciclosporine** : dans son RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), la ciclosporine est indiquée en seconde intention dans les syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants et plus particulièrement pour les formes à LGM, ou les HSF primitives. Ainsi dans le cadre d'un syndrome néphrotique, l'HAS recommande une posologie d'initiation de **5mg/kg/j** pour l'adulte (si insuffisance rénale déjà existante, diminution à 2,5mg/kg/j) et **6mg/kg/j** pour l'enfant. La dose quotidienne est à répartir en 2 prises distinctes avec un intervalle de 12 heures, il est aussi recommandé que les moments de prise soient toujours les mêmes (42).

En cas d'oubli de dose, les recommandations stipulent de prendre la dose oubliée dans un intervalle de 6h maximum après l'heure de prise habituelle, au-delà la dose ne devra pas être prise, ni doublée à la prochaine prise.

- **Tacrolimus** : la posologie initiale recommandée est de 0,1 à 0,2 mg/kg/j avec une adaptation posologique dépendante de la fonction rénale à évaluer initialement mais aussi pendant la thérapie. La dose quotidienne est à répartir en 2 prises avec un intervalle de 12h, et de préférence à jeun (1h avant ou 2h après un repas).

En cas d'oubli de dose, les recommandations stipulent de prendre la dose oubliée dans un intervalle de 6h maximum après l'heure de prise habituelle, au-delà la dose ne devra pas être prise, ni doublée à la prochaine prise.

◆ **Avantages :**

- **Association possible** avec les corticoïdes : dans le cas du régime de Ponticelli qui permettrait une réponse supérieure à la monothérapie dans le cas de GN cortico-résistantes.
- **Sécurité et études disponibles** sur l'utilisation de la ciclosporine dans le traitement du syndrome néphrotique.
- **Maintien d'une rémission** induite par les corticoïdes permettant le plus souvent la réduction ou la suppression de la corticothérapie.

◆ **Inconvénients et effets indésirables :**

- **Rechutes importantes** si durée de traitement courte.

-**Néphrotoxicité** : nécessitant une surveillance étroite de la fonction rénale et une adaptation précise de la posologie par le spécialiste.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être responsables d'une augmentation de la créatinine et de l'urée sériques, surtout lors de traitements au long cours, provoquant une insuffisance rénale aigue dose dépendante et réversible (41).

C'est pourquoi, une surveillance particulière et étroite de la fonction rénale doit être réalisée grâce à l'estimation du DFG selon MDRD. Selon les valeurs trouvées, une adaptation posologique doit suivre.

Valeur du DFG par rapport à sa valeur initiale	Diminution de 25 %/	Diminution de > 35 %
Adaptation posologique	Réduction de 25 à 50 %	Réduction > 50 %

Tableau 15 : Adaptation posologique des inhibiteurs de la calcineurine en fonction de la valeur du DFG (41).

Effets indésirables	Fréquence d'apparition	Mesures à prendre au quotidien du patient
Immunodépression : Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux	Possible	Lavage de mains fréquents. Éviter les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse. Si inévitable, demander de porter un

infections. (ciclosporine et tacrolimus)		masque. Signaler rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, mictions douloureuses) La fièvre peut être grave en cas d'immunodépression, ne pas hésiter à se rendre aux urgences.
Affections neurologiques : Maux de tête, tremblements, engourdissements et insomnie (Ciclosporine et tacrolimus)	Modéré à fréquent	Si ces signes deviennent fréquents ou incommodants, avertir un professionnel de santé.
Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. (Ciclosporine et tacrolimus)	Fréquent	Si persistant au-delà de 2 semaines après début du traitement, communiquer avec un professionnel de santé. Ces symptômes peuvent être diminués en prenant la dose au même moment par rapport aux repas.
Affections métaboliques : Dyslipidémie et hyperglycémie (Ciclosporine et tacrolimus)	Individuelle	Éviter sucres raffinés (gâteaux, sucreries, confiture, chocolat.) limiter les graisses animales Privilégier les aliments sains. Repas fractionnés et équilibrés, éviter le grignotage entre les repas.
Risque augmentée de lymphome et de cancer de la peau. (Ciclosporine et tacrolimus)	Rare	Éviter l'exposition au soleil prolongée et application de crème solaire SPF 50+. Être attentif à l'apparition de « taches » cutanées ou de kystes sous cutanés suspects.

Affections hématologiques : anémie, thrombopénie, leucopénie (Ciclosporine + tacrolimus)	Fréquent	Prise de sang régulière Être attentif à un état de fatigue soudain.
Néphrotoxicité : atteinte de la fonction rénale (ciclosporine + tacrolimus)	Très fréquent	Prise de sang régulière
Affection vasculaire : hypertension artérielle (Ciclosporine)	Fréquent	Limitier la consommation en sel de table, ne pas resaler ses plats, éviter les plats « tout prêt » Éviter les médicaments sous forme effervescents car ils peuvent contenir une quantité non négligeable de sel. Être observant de son traitement anti-hypertenseur
Affections cutanées : acné, augmentation de la pilosité (Ciclosporine)	Très fréquent	
Hyperplasie gingivale (Ciclosporine)	Rare	Maintenir une bonne hygiène buccale. Si saignement des gencives, contacter votre médecin car peut être un signe de surdosage.

Tableau 16 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans une thérapie par inhibiteurs de la calcineurine. (41)

◆ **Précautions d'emploi :**

- **Néphrotoxicité** potentielle au-delà de deux ans de traitement ininterrompu. L'apparition d'une insuffisance rénale impose l'arrêt de la ciclosporine. Une biopsie rénale peut être utile pour clarifier son mécanisme. L'arrêt peut être transitoire s'il survient dans un contexte d'insuffisance rénale fonctionnelle, ou définitif s'il correspond à une néphrotoxicité chronique

de l'anti-calcineurine (ou à des lésions parenchymateuses) (32).

- Lors de la dernière commission de transparence sur le tacrolimus en 2012 (43), il a été relevé des **erreurs de délivrance** entre des formes à libérations immédiates et prolongées.

- **Vaccination** : au cours du traitement par inhibiteur de la calcineurine, la vaccination peut être moins efficace pour les vaccins vivants atténués qui doivent être évités tels le vaccin BCG et celui de la fièvre jaune.

1.3. Les cytotoxiques :

Molécules	Spécialités	Forme galénique	Dosage
Azathioprine	Imurel®	Comprimés pelliculés Solution injectable en IV	25mg et 50mg 50mg/mL
Mycophénolate mofétil	Cellcept®	Gélules Comprimés Poudre pour suspension buvable Poudre pour solution injectable en IV	250mg 500mg 1g/5mL de suspension buvable (à reconstituer avec eau purifiée) 500mg/flacon (à diluer dans une solution de G5)
Mycophénolate sodique	Myfortic®	Comprimés	180mg et 360mg

Tableau 17 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une thérapie par cytotoxiques (41).

♦ **Pharmacologie :**

- **Azathioprine** : in vivo l'azathioprine se dissocie rapidement en 6-MP (6 -mercaptapurine) et en un dérivé méthylnitro-imidazole. C'est la 6-MP qui possède l'activité immunosuppressive, elle agit comme antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines, empêchant ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

- **Mycophénolate** : est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'IMPDH (inosine mono phosphate déshydrogénase) qui inhibe sans être incorporé à l'ADN la

synthèse de novo des nucléotides à base de guanine. On lui observe une action cytostatique marquée sur les lymphocytes B et T.

◆ **Posologie :**

- **Azathioprine** : la posologie recommandée est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150mg/j), en 1 prise au petit déjeuner. En fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance hématologique, la posologie devra être diminuée.

En cas d'oubli de dose, les recommandations stipulent de prendre la dose oubliée dans un intervalle de 12h après son heure de prise habituelle, au-delà la dose ne devra pas être prise.

- **Mycophénolate** : la dose recommandée est de 2g/j répartie en 2 prises quotidiennes et préférence à jeun (1h avant ou 2h après un repas).

En cas d'oubli de dose, les recommandations stipulent de prendre la dose oubliée dans un intervalle de 6h maximum après l'heure de prise habituelle, au-delà la dose ne devra pas être prise, ni doublée à la prochaine prise.

◆ **Avantages :**

- Bonne tolérance

- Pas de néphrotoxicité : bien qu'une adaptation posologique soit nécessaire en fonction du stade d'insuffisance rénale.

◆ **Inconvénients et effets indésirables :**

- Pas d'indications officielles du RCP dans les glomérulonéphrites : ce qui veut dire que les études conduites n'ont pas été portées dans le traitement des GN mais on retrouve des retours d'utilisation montrant une efficacité intéressante.

- L'utilisation hors AMM du mycophénolate est fortement déconseillée à cause du risque tératogène important (44).

Effets indésirables	Fréquence d'apparition	Mesures à prendre au quotidien du patient
<p><i>Immunodépression :</i> Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections. (azathioprine et mycophénolate)</p>	Possible	Lavage de mains fréquents Éviter les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse. Si inévitable, demander de porter un masque. Signaler rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, mictions douloureuses) La fièvre peut être grave en cas d'immunodépression, ne pas hésiter à se rendre aux urgences.
<p><i>Affections hématologiques :</i> Leucopénie et thrombopénie Anémie et temps de saignement plus long (azathioprine et mycophénolate)</p>	Possible	Connaître les signes d'alerte d'un saignement à signaler : saignement de nez ou gencives important et de longue durée, selles noires, urines rosées à rouges foncées.
<p><i>Affections gastro-intestinales :</i> Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. (azathioprine et mycophénolate)</p>	Fréquent	Si persistant au-delà de 2 semaines après début du traitement, communiquer avec un professionnel de santé. Ces symptômes peuvent être diminués en prenant la dose au même moment par rapport aux repas.
<p><i>Risque augmentée de cancers :</i> leucémies, lymphomes, cancers de la peau. (azathioprine et</p>	Rare	Éviter l'exposition au soleil prolongée et appliquer une crème solaire SPF 50+. Être attentif à l'apparition de

mycophénolate)		« taches » cutanées ou de kystes sous cutanés suspects
<i>Affections neurologiques :</i> Maux de tête, tremblements, engourdissements et insomnie. (mycophénolate)	Modérée à fréquente	Si ces signes deviennent fréquents ou incommodants, en parlez à un professionnel de santé. Prendre du paracétamol au besoin.
<i>Affection vasculaire :</i> Hypertension artérielle (mycophénolate)		Limiter la consommation en sel de table, ne pas resaler ses plats, éviter les plats « tout prêts ».
<i>Désordres hydro-électriques :</i> Œdèmes (jambes++) (mycophénolate)		Éviter les médicaments sous forme effervescentes.

Tableau 18 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans une thérapie par cytotoxiques. (41)

◆ **Précautions d'emploi :**

- **Risque tératogène** important avec malformations fœtales en cas de prise au cours de grossesse. Mise en place d'une double contraception efficace est indispensable.

Le mycophénolate fait même l'objet d'une surveillance supplémentaire quant aux risques de grossesse pendant le traitement. Pour cela l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) recommande : la réalisation de deux tests de grossesse sanguins ou urinaires espacés de 8 à 10j avant l'instauration du traitement ; la mise à disposition d'un guide patient et d'un formulaire d'accord de soins et de contraception signé par le patient et le prescripteur ; la mise en place d'une double contraception efficace avant, pendant et jusqu'à 6 semaines après (41).

- **L'allaitement** n'est pas recommandé pendant la durée du traitement bien que les métabolites actifs de l'azathioprine ne passent qu'en très faible quantité dans le lait maternel, la décision d'allaiter ne sera prise qu'au cas par cas (45).

- **Les dons du sang** ne sont pas possibles pendant le traitement et jusqu'à 6 semaines après l'arrêt, pour les dons du sperme il est nécessaire d'attendre 90 jours après l'arrêt du traitement.

1.4. Les alkylants :

Molécules	Spécialités	Forme galénique	Dosage
Cyclophosphamide	Endoxan®	Comprimés Solution injectable en IV	50mg 500mg et 1000mg
Chlorambucil	Chloraminophène®	Gélules	2mg

Tableau 19 : Récapitulatif des spécialités, formes galéniques et dosages disponibles dans le cadre d'une thérapie par agents alkylants (35).

◆ **Pharmacologie :**

- **Cyclophosphamide** : cet alkylant appartient à la famille des moutardes azotées, il agit sur l'ADN en inhibant la transcription et la réplication de l'ADN. On utilise cette action antinéoplasique dans des protocoles de chimiothérapie sous forme injectable ou per os. Cette molécule possède aussi une action immunodépressive efficace dans les pathologies auto-immunes, ainsi son utilisation dans le cas néphropathies auto-immunes cortico-résistantes (GN à IgA par exemple) est intéressante.

- **Chlorambucil** : cette molécule fait partie de la même famille que le cyclophosphamide. L'action immunodépressive est sélective de la lignée lymphoïde. Dans ses indications officielles (AMM), on retrouve les GNC primitives avec SN corticodépendant ou corticorésistant et plus particulièrement dans les GEM avec SN corticorésistant (35).

◆ **Posologie :**

- **Cyclophosphamide** : 1 à 3 mg/kg/j le matin à jeun avec un grand verre d'eau, plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles : soit en prise fractionnée toutes les 2 semaines à la posologie de 2,5 à 5 mg/kg/j ; soit en cycle mensuel dans le schéma de Ponticelli ; ou en prise continue à la posologie de 1 à 2,5 m/kg/j (46).

- **Chlorambucil** : 0,2 mg/kg/j le matin à jeun avec un grand verre d'eau. Utilisation en cycle mensuel dans le schéma de Ponticelli (47).

◆ **Avantages :**

- Molécules de référence utilisées dans le régime de Ponticelli associées aux corticostéroïdes.

- Sécurité et études disponibles sur l'utilisation des agents alkylants dans le traitement du syndrome néphrotique.

◆ **Inconvénients et effets indésirables :**

- **Usage contre-indiqué :** lors d'insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables	Fréquence d'apparition	Mesures à prendre au quotidien du patient
<p><i>Immunodépression :</i> Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections.</p>	Possible	Lavage de mains fréquents Éviter les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse. Si inévitable, demander de porter un masque. Signaler rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, mictions douloureuses) La fièvre peut être grave en cas d'immunodépression, ne pas hésiter à se rendre aux urgences.
<p><i>Affections gastro-intestinales :</i> Nausées, vomissements, dégoût aliments</p>	Fréquente	Si persistant au-delà de 2 semaines après début du traitement, en parler avec un professionnel de santé. Ces symptômes peuvent être diminués en prenant la dose en

		mangeant ou en fractionnant la dose au déjeuner et au dîner.
Affections hématologiques : Anémie et temps de saignement plus long	Possible	Connaître les signes d'alerte d'un saignement à signaler : saignement de nez ou gencives important et de longue durée, selles noires, urines rosées à rouges foncées.
Affections urologiques : Irritation de la vessie	Rare	Prise du traitement le matin et importance d'une bonne hydratation (2L/j, sauf avis contraire) pour limiter apparition de ces troubles. Uriner dès l'envie Consulter un médecin dès l'apparition de ces signes : douleurs à la miction, sang,
Risque augmentée de cancers : leucémies, lymphomes, cancers de la peau.	Rare	Éviter l'exposition au soleil prolongée et appliquer une crème solaire SPF 50+. Être attentif à l'apparition de « taches » cutanées ou de kystes sous cutanés suspects
Autres risques : - Atteinte du foie - Stérilité fonction de la durée de traitement. - Perte de cheveux	Rare Grade II et III	- Prise de sang régulière - Dépôt de sperme, congélation des ovules. - Rare avec le traitement en comprimé.

Tableau 20 : Effets indésirables, fréquences d'apparition et mesures à prendre pour les limiter dans une thérapie par agents alkylants. (41)

◆ **Précautions d'emploi :**

- **Grossesse :** ces molécules sont très tératogènes et nécessitent donc une contraception efficace pour la femme comme pour l'homme. De plus, elles possèdent aussi une gonadotoxicité avérée et les recommandations actuelles préconisent une cryopréservation du sperme et des ovules chez l'adulte en âge de procréer, cet acte devra être réalisé avant le début du traitement (32).

- **Vaccination :** au cours du traitement par agent alkylant, la vaccination peut être moins efficace pour les vaccins vivants atténués qui doivent être évités tels le vaccin BCG et celui de la fièvre jaune.

1.5. Les Ac monoclonaux : rituximab (Truxima®) :

Le rituximab est un Ac monoclonal faisant partie de la classe des agents néoplasiques, il possède une AMM dans le traitement des LNH (lymphomes non hodgkiniens), de la LLC (leucémie lymphoïde chronique), de la polyarthrite rhumatoïde et des granulomatoses avec polyangéite et polyangéite microscopique.

Le rituximab n'a pas encore d'indication officielle en France dans le traitement des GN, cependant les études et les retours de cas pratiques, où il a été utilisé faute d'efficacité suffisante avec les molécules immunosuppressives connues dans cette indication, montrent des résultats encourageants. Il montrerait un réel bénéfice en traitement des récidives.

Dans le cadre des GN et plus particulièrement dans les HSF et les formes cortico-résistantes, il est utilisé hors AMM sur des durées de 2 semaines et montre une bonne tolérance auprès des patients avec une diminution des risques infectieux, une absence de toxicité rénale et d'infertilité.

Cependant, le rituximab ne doit pas être utilisé en première ligne de traitement, on peut envisager son instauration dans :

- Les SN cortico-sensibles dont le traitement par corticostéroïde engendre des effets indésirables graves tels l'ostéoporose, des problèmes oculaires (cataracte), une obésité avec fonte musculaire
- Les SN traités par au moins 2 immunosuppresseurs avec un taux de rechute qui reste

important et/ou des effets indésirables graves.

- Les SN traités par immunosuppresseurs et pour lesquels le stade de rémission n'arrive pas être obtenue.

Cependant, l'efficacité de la thérapie par rituximab n'est évaluée qu'à partir de cas isolés et de petits groupes. Pour démontrer sa réelle efficacité et sécurité dans le traitement de GN, des études cliniques prospectives, randomisées et contrôlées doivent être réalisées pour définir plus précisément ses limites d'utilisation et prévoir ses effets indésirables à long terme (48).

En résumé, dans l'arsenal thérapeutique pouvant être utilisé en traitement de fond pour les GN, on retrouve : les corticoïdes, la ciclosporine (Neoral®), le chlorambucil (Chloraminophène®) et la cyclophosphamide (Endoxan®) qui ont une indication officielle dans leur AMM. On les utilise en monothérapie ou en association avec le régime de Ponticelli. Ces molécules ont une efficacité certaine permettant de lutter contre le syndrome néphrotique, cependant on observe des taux de rechutes non négligeables surtout dans le cas de GN cortico-résistantes.

D'autres molécules telles que : le tacrolimus (Prograf®), l'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate (Cellcept®) et le rituximab (Truxima®) sont utilisées dans les GN, et plus particulièrement dans le traitement de la HSF. Mais ne possèdent pas d'AMM dans cette indication, leur prescription et suivi est strictement réservé aux spécialistes en néphrologie.

D'autres encore sont en cours d'évaluation dans le traitement spécifique de la HSF telles que : l'abatacept, l'adalimumab, et le fresolimumab. Leur utilisation n'est décrite qu'en dernière intention face à des patients réfractaires aux autres thérapies précédemment citées.

2. Thérapie de soutien :

2.1. Mesures à prendre face au risque infectieux :

Une augmentation de la sensibilité face aux infections bactériennes est expliquée d'une part par les mécanismes pathologiques de la GN qui entraînent une diminution de l'immunité humorale et cellulaire. D'autre part, cette dépression du système immunitaire peut être exacerbée par l'utilisation des traitements immunosuppresseurs.

On comprend l'intérêt d'une bonne éducation du patient face à ce risque : l'appréhension et la compréhension des signes évidents d'une infection, l'utilisation d'une antibiothérapie quand la

situation le demande et l'importance d'un bon suivi du schéma vaccinal.

Les bactéries impliquées dans les complications sont principalement les bactéries encapsulées (streptocoques, klebsielles et haemophilus). Différentes atteintes sont à redouter :

- Les infections cutanées : érysipèle via un staphylocoque ou streptocoque pouvant prendre l'aspect de cellulite.
- Les infections pulmonaires au pneumocoque
- Les péritonites à pneumocoques qui s'observe en particulier chez l'enfant
- La varicelle qui peut rapidement se compliquer chez les enfants.

Les signes d'une infection en cours ne sont pas à prendre à la légère, surtout chez ces patients car l'infection peut rapidement s'étendre et se compliquer face à un système immunitaire affaibli. Aussi, devant l'apparition de frissons et/ou fièvre, toux avec exacerbations ou lésions cutanées (rougeur, chaleur), le patient devra immédiatement consulter pour recevoir une antibiothérapie adéquate en voie orale ou injectable. Cependant, l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée.

La suspension temporaire du traitement immunosuppresseur ne sera décidée que sur avis médical face à une balance bénéfice-risque défavorable, en aucun cas le patient ne devra l'arrêter de lui-même.

Dès lors qu'une GN est diagnostiquée, et ce à n'importe quel stade, on recommande une vaccination spécifique contre le pneumocoque avec ce schéma vaccinal : 1 dose de Prevenar® (13 valences) à JO suivi d'une dose de Pneumovax® (23 valences) à J + 2mois. La vaccination antigrippale annuelle n'est pas obligatoire mais fortement recommandée.

2.2. IPP face à l'hyperacidité de l'estomac :

Les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) sont largement utilisés en France et sont souvent nécessaires pour contre balancer les effets indésirables gastro-intestinaux de nombreuses molécules.

Dans les cas des GN, les immunosuppresseurs et particulièrement les corticoïdes, sont des molécules connues pour provoquer des troubles gastro-intestinaux avec une hyperacidité de l'estomac et même des ulcères gastro-duodénaux.

La prise en charge de ces effets indésirables passe par l'utilisation des IPP, dont la prise s'effectue le soir avant le dîner, et des mesures prophylactiques au niveau alimentaire telles que l'éviction d'aliments épicés, de café, et d'effectuer des repas petits mais fréquents, et d'éviter de s'allonger immédiatement après un repas.

2.3. Traitement ostéo-protecteur :

Comme expliqué précédemment, les patients atteints de GN sont à risque d'ostéoporose précoce avec une déminéralisation osseuse, hypocalcémie et une carence en vitamine D. Devant ce risque certain, il est important de réaliser un monitoring régulier afin de vérifier la densitométrie osseuse et si besoin est, d'instaurer un traitement ostéo-protecteur tel que : un inhibiteur du catabolisme osseux (biphosphonate), une supplémentation en vitamine D et calcium. De plus, il est démontré que les biphosphonates agissent conjointement sur les calcifications vasculaires avec une action bénéfique sur les phénomènes d'athérosclérose, cette double indication recommande son instauration dans l'arsenal thérapeutique.

3. Thérapie des complications

3.1. Les diurétiques :

Des œdèmes localisés au niveau des chevilles et jambes mais aussi dans la région sub-orbitaire, sont très souvent retrouvés et associés à une prise de poids dépendante de la rétention hydro-sodée. La prise en charge repose sur la mise en place d'un régime hypo-sodé (< 2- 4 g/j) et l'utilisation de diurétique de l'anse (furosémide) en première intention.

En cas de résistance, on peut associer des diurétiques du tube collecteur (amiloride) ou du tube contourné distal (hydrochlorothiazide). La posologie sera à adapter en fonction de la réponse du patient, on utilise une posologie croissante en 2 à 3 prises par jour.

3.2. IEC et ARA2 :

Parmi les complications cardio-vasculaires liées au SN, on retrouve une HTA fréquente. L'objectif du traitement est d'atteindre une valeur < 130/80 mmHg et de diminuer la protéinurie.

Dans les recommandations actuelles, les IEC sont utilisés en première intention tandis que les ARA2 sont plutôt utilisés dans un second temps. En effet, au-delà de leur effet anti-hypertenseur, ils ont un rôle de protecteur rénal et permettraient d'agir sur la protéinurie.

3.3. Hypocholestérolémiant :

Comme vu précédemment, le SN entraîne des anomalies du bilan lipidique. Aussi, cette hyperlipidémie peut entraîner des complications cardio-vasculaires au long terme avec un taux de LDL cholestérol important et une hypercholestérolémie pouvant dépasser 10mmol/L.

Cependant, la mise en place d'un traitement hypocholestérolémiant n'est pas systématique et ne sera indiquée qu'en présence d'un SN chronique (> 6 mois) résistant au traitement de première intention. Ainsi, l'utilisation de statines ou fibrates en prévention primaire est adéquat mais sous contrôle biologique des CPK (Créatine Phosphokinase) (pour prévenir le risque de rhabdomyolyse) et à posologie croissante. De plus, un traitement concomitant avec la ciclosporine nécessite un dosage du taux de ciclosporine sanguin car les statines peuvent augmenter ce taux.

3.4. Anticoagulant :

Le risque de thromboses vasculaires est important à cause de la fuite urinaire de facteurs pro-coagulants. Ces thromboses vasculaires touchent veines et artères, l'embolie pulmonaire est la principale complication.

Ainsi, le traitement anti-coagulant peut être préventif ou curatif en fonction de la clinique du patient. En traitement préventif, on conseillera d'éviter l'immobilisation prolongée, de porter des bas de contention si besoin est (alitement, long voyage en voiture ou avion, ...), la prescription d'un anti-coagulant ne sera envisagée qu'en cas d'hypoalbuminémie importante (< 20g/L) et durable.

Le traitement curatif suit les recommandations classiques en cas de thromboses ou embolies, avec une adaptation posologique toute particulière selon le stade de l'insuffisance rénale. Ainsi, le traitement débutera par la mise en place d'HBPM (héparine de bas poids moléculaire) en absence d'insuffisance rénale suivi d'un AVK (anti-vitamine K) jusqu'à équilibration de l'INR (International Normal Ratio) entre 2 et 3 qui indiquera l'arrêt de l'HBPM. Le traitement par AVK sera poursuivi tant que le SN persiste et un INR devra être réalisé tous les mois. Le risque de surdosage est d'autant plus augmenté avec une hypoalbuminémie, car la baisse d'albumine augmente les fractions libres des médicaments

comme les AVK.

PARTIE 3 – Méthode rédactionnelle des fiches supports et perspectives en pharmacie :

1. Le pharmacien d'officine en France, son rôle et ses missions :

Pendant longtemps, la profession de pharmacien se résumait à la préparation et dispensation de médicaments prescrits sur une ordonnance. Mais, de plus en plus le pharmacien doit remplir un rôle de conseiller et d'accompagnant du patient dans sa maladie. Son expertise médicale, ses connaissances approfondies du médicament et sa proximité avec le patient en font un véritable acteur dans le parcours de santé du patient (49).

La profession de pharmacien d'officine est sur le point de subir de profondes modifications et même un renouveau indispensable dans un contexte économique toujours plus difficile.

1.1 Les missions du pharmacien :

Avec la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) de 2009, la pharmacie d'officine s'est vu ouvrir un panel de possibilités pour s'impliquer dans le parcours de soin du patient. Plus précisément, cette loi décrit les nouvelles missions et activités que se doit de réaliser le pharmacien d'officine.

Ainsi, on retrouve d'une part, les missions obligatoires telles que la participation aux soins de premiers recours (qui englobent les activités de dispensation, les conseils pharmaceutiques associés et la préparation des doses à administrer), les actions de prévention et de dépistage, la coopération entre professionnels de santé ainsi que la permanence des soins. D'autre part, cette convention collective octroie au pharmacien de nouvelles missions qui élargissent son rôle : l'accompagnement des patients pour des pathologies chroniques grâce aux entretiens pharmaceutiques ainsi que la participation au programme d'éducation thérapeutique patient (ETP) (50).

En ce qui concerne les entretiens pharmaceutiques, seuls les patients sous AVK et corticoïdes inhalés sont pour le moment concernés. Depuis 2013, ces entretiens pharmaceutiques constituent un axe de la rémunération sur objectifs de santé publique du pharmacien. Les objectifs de ces accompagnements étant d'améliorer l'observance des traitements et de diminuer la iatrogénie médicamenteuse. Bien qu'ils aient connu un vif succès

après leur officialisation, rapidement il est ressorti une perte d'intérêt pour ces entretiens par manque de temps et de moyens. Ce qui est regrettable. Aujourd'hui, on tend de plus en plus à une pratique de la pharmacie clinique avec une prise en charge étendue du patient et de sa maladie.

En France, la part d'hospitalisation liée aux erreurs médicamenteuses est encore trop grande. Dans l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) de 2007 (51), il est montré que 3,6% des hospitalisations, soit 143 915 cas en 2007, sont liées à la prise d'un médicament, ce taux augmente chez les plus de 75 ans. Ces hospitalisations sont liées à un effet indésirable 7 fois sur 10, et à une interaction médicamenteuse 3 fois sur 10.

Ces erreurs peuvent être largement évitables si le patient reçoit les bonnes informations en rapport avec son traitement : les indications de chaque spécialité prescrite, les effets indésirables potentiels et les gestes à adopter pour en limiter leur fréquence d'apparition ainsi que les interactions médicamenteuses. Plus le patient se sentira impliqué dans la prise en charge de sa maladie, meilleure sera l'observance des traitements et moins il y aura de risque d'erreurs.

1.2 L'ETP :

La définition donnée par l'OMS en 1998 résume l'ETP comme « *une démarche qui a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie* » (52).

Cependant, cette définition ne dévoile pas précisément les outils et actions à mener alors que la mise en place d'un programme bien défini est indispensable à un accompagnement optimisé et adéquat à la maladie du patient.

Or, le pharmacien d'officine dispose de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient de par sa proximité avec le patient (pour les pathologies chroniques, en moyenne le patient passe à la pharmacie une fois par mois), sa disponibilité et son accès facilité, sa connaissance globale du patient (contexte social et familial, historique

médicamenteux) et la relation de confiance qu'il entretient avec le patient.

Bien qu'en pratique, il est difficile de mettre en place des actions d'ETP au sein de l'exercice officinal par manque de temps et de moyens humain. A plus petite échelle, lors de la dispensation de l'ordonnance, le pharmacien peut développer des conseils et les gestes à adopter pour éviter les effets indésirables médicamenteux. L'intérêt des fiches supports écrits permet de compléter efficacement l'information orale.

2. Etapes d'élaboration d'un document écrit d'information :

Dans la pratique au quotidien, l'information orale est primordiale et doit être adaptée à chaque cas. Elle peut être accompagnée d'une information écrite qui permet de compléter les informations données aux patients, d'accompagner le patient dans la compréhension du but des soins et des traitements médicaux et de contribuer à la participation du patient dans son parcours de soins. Cependant l'information écrite ne peut aucunement remplacer l'information orale et elle reste un complément possible dans la prise en charge du patient.

2.1. Définir le thème et les objectifs spécifiques du document :

Dans le cas de pathologies comme les glomérulonéphrites, les intérêts d'un document écrit sont de résumer l'information, de la pérenniser et d'aider le patient à comprendre plus en détail sa maladie.

Les qualités requises d'un document écrit sont détaillées dans le rapport d'information au patient de l'HAS (53), il est recommandé que :

- ◆ L'information soit hiérarchisée, qu'elle résulte d'une analyse des données existantes via une étude bibliographique, et que le sérieux de ces sources soit vérifié.
- ◆ Les bénéfices de la prise en charge globale soient présentés avant les risques possibles. Les risques et effets indésirables graves doivent être présentés mais aussi les moyens à mettre en œuvre pour en limiter leur fréquence d'apparition.
- ◆ L'information soit synthétique et claire. La vulgarisation scientifique rend les documents accessibles à un plus large public.
- ◆ Les informations soient validées selon des critères de qualité reconnus. Cette confirmation permettra une meilleure diffusion du livret d'informations.

2.2. Définir le contenu et sélectionner les sources

d'informations :

Tout d'abord, il est important de réaliser une bibliographie détaillée et un référencement des documents déjà existants pour en sélectionner les informations principales ; d'autant que le thème des glomérulonéphrites est vaste sur le plan des étiologies, de la symptomatologie mais aussi des traitements. Pour définir le contenu des informations à transmettre, on recommande de :

◆ Identifier les données et documents scientifiques :

La réalisation d'une base bibliographique (dont les données auront été vérifiées et proviennent de sources scientifiques) est le point de départ de rédaction d'un document. Aujourd'hui, internet permet d'accéder à une base quasi illimitée de documents, articles et revues en tout genre. Cependant face à cette diversité quantitative il y a aussi une grande diversité qualitative qui peut fausser l'information. C'est pourquoi, on privilégie l'utilisation de moteurs de recherche scientifique pour lesquels les sources des informations sont indiquées.

◆ Déterminer les attentes et besoins des patients :

Les besoins, attentes et préoccupations des patients ou des usagers doivent être identifiés. Par exemple, au sein du service de néphrologie du CSSS de Rimouski (Québec), il a été relevé au fil des années que la transmission orale des informations sur les GN était complète et pluridisciplinaire. Mais la nécessité de l'accompagner d'une transmission écrite se faisait ressentir pour compléter et renforcer les connaissances du patient.

◆ Exploiter les données :

Une dernière étape consiste à sélectionner les messages essentiels à transmettre afin d'élaborer un contenu court et ciblé ; enfin à mettre en place un plan et estimer le volume du texte de chaque partie pour que celui-ci soit équilibré entre elles. Dans le livret général le plan est détaillé comme suit :

1. Rappel fonction rénale
2. Qu'est-ce qu'une glomérulonéphrite ?
3. Les traitements qui peuvent m'être prescrits ?
 - a. Traitement de base

- b. Traitement de soutien
 - c. Traitement des complications
4. Comprendre les bénéfices du traitement face aux risques

2.3. Appliquer une rédaction et un visuel attractif :

Dans le but de faciliter la lecture ainsi que la compréhension du lecteur, il est important d'appliquer des conseils de rédaction et de mise en page. En gardant en tête que plus un document est simple, accueillant et de bonne qualité, plus le lecteur prendra de plaisir à le lire. Quelques points clés sont à prendre en compte pour optimiser la transmission de l'information écrite et pour capter l'attention du lecteur (54) :

- ◆ Le langage et le choix des termes : afin que le texte soit accessible au plus grand nombre, les termes utilisés doivent être précis, simples, clairs et le vocabulaire médical doit être vulgarisé au maximum. De plus, l'utilisation de la voix active et d'un ton personnel permettent de se rapprocher du lecteur et de dynamiser l'écriture.
- ◆ La syntaxe : les principes énoncés peuvent être appliqués à tout document écrit. Les phrases doivent être courtes, claires et contenir une idée par phrase afin que le texte soit percutant et ne lasse pas le lecteur. La distance entre sujet et verbe doit être raccourci et éviter l'abus de mots longs pour que le message soit mieux assimilable.
- ◆ Police et couleur : bien qu'il n'existe pas de police privilégiée, il est tout de même recommandé d'utiliser une police supérieure à 10 ainsi qu'une interligne de 1 minimum pour optimiser la lisibilité. Le choix des couleurs a aussi une place importante et permettra d'égayer le document, on utilisera de préférence des couleurs foncées sur un fond clair.
- ◆ Les illustrations (tableaux, symboles) : elles permettent de compléter, résumer le texte et d'éviter de trop grandes masses de texte peu engageantes pour le lecteur. Il faut équilibrer la disposition des illustrations et des textes pour tendre à un visuel aéré.
- ◆ La mise en page : elle doit être fluide, accueillante et alléger au maximum le contenu écrit. A savoir, qu'une mise en page agréable peut renforcer l'attention du lecteur.

3. Exemple de livret d'accompagnement :

3.1. Livret général :

Guide des thérapies utilisées dans les glomérulonéphrites :



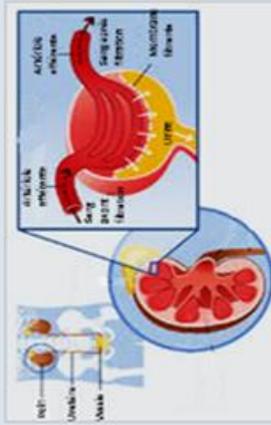
Livret d'information générale
LES GLOMERULONEPHRITES

Écrit par Alice Duverger, pharmacien
Avec l'aide du service de néphrologie du CSRSS de Rimouski, Québec.

A. Rappel fonction des reins :
Les reins possèdent plusieurs rôles importants dans le métabolisme de l'organisme :

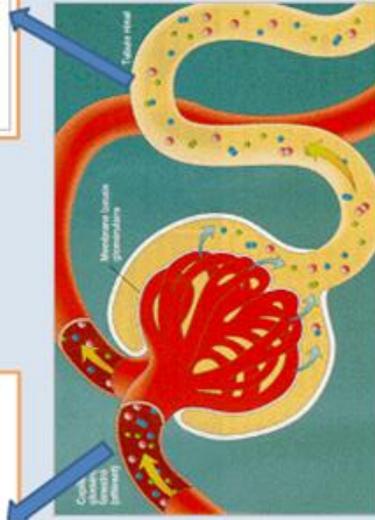
- Les reins régulent la **quantité d'eau du corps**.
- Les reins **éliminent les déchets** et **équilibrent les sels minéraux** contenus dans l'organisme.
- Les reins produisent des **hormones**. Ces hormones agissent sur certaines **fonctions** comme la **tension artérielle** et la **production de globules rouges**.

B. Présentation des glomérulonéphrites:
Une glomérulonéphrite est une **maladie inflammatoire des reins** et plus précisément des **glomérules** qui a une répercussion importante sur la capacité du rein à bien filtrer le sang.



1

SANG arrivant dans le glomérule pour être filtré.



URINES contenant les déchets du sang (sel, urée)

Une autre illustration du glomérule à l'état normal

Les premiers symptômes de la glomérulonéphrite que vous pouvez éprouver sont :

- Des urines sanglantes ou rosées.
- Des œdèmes aux jambes, de l'abdomen et d'autres parties du corps.
- Des urines mousseuses
- Une sensation de malaise général et une perte d'appétit.
- Mais aussi une hypertension artérielle, des douleurs abdominales, des douleurs aux articulations, ...

Le diagnostic pourra être confirmé grâce à une biopsie rénale.

3

C. Le traitement :

Comme tout médicament, les traitements des glomérulonéphrites comportent des effets indésirables et précautions d'utilisation qu'il faut connaître afin de suivre au mieux son traitement.

Ces fiches d'informations résumées vous permettront de mieux comprendre vos médicaments et d'obtenir quelques conseils pratiques à appliquer au quotidien.

➤ Traitement de base :

Traitement de fond permettant de lutter directement contre la glomérulonéphrite. Plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles en fonction du type de glomérulonéphrite à traiter.

Corticostéroïdes :

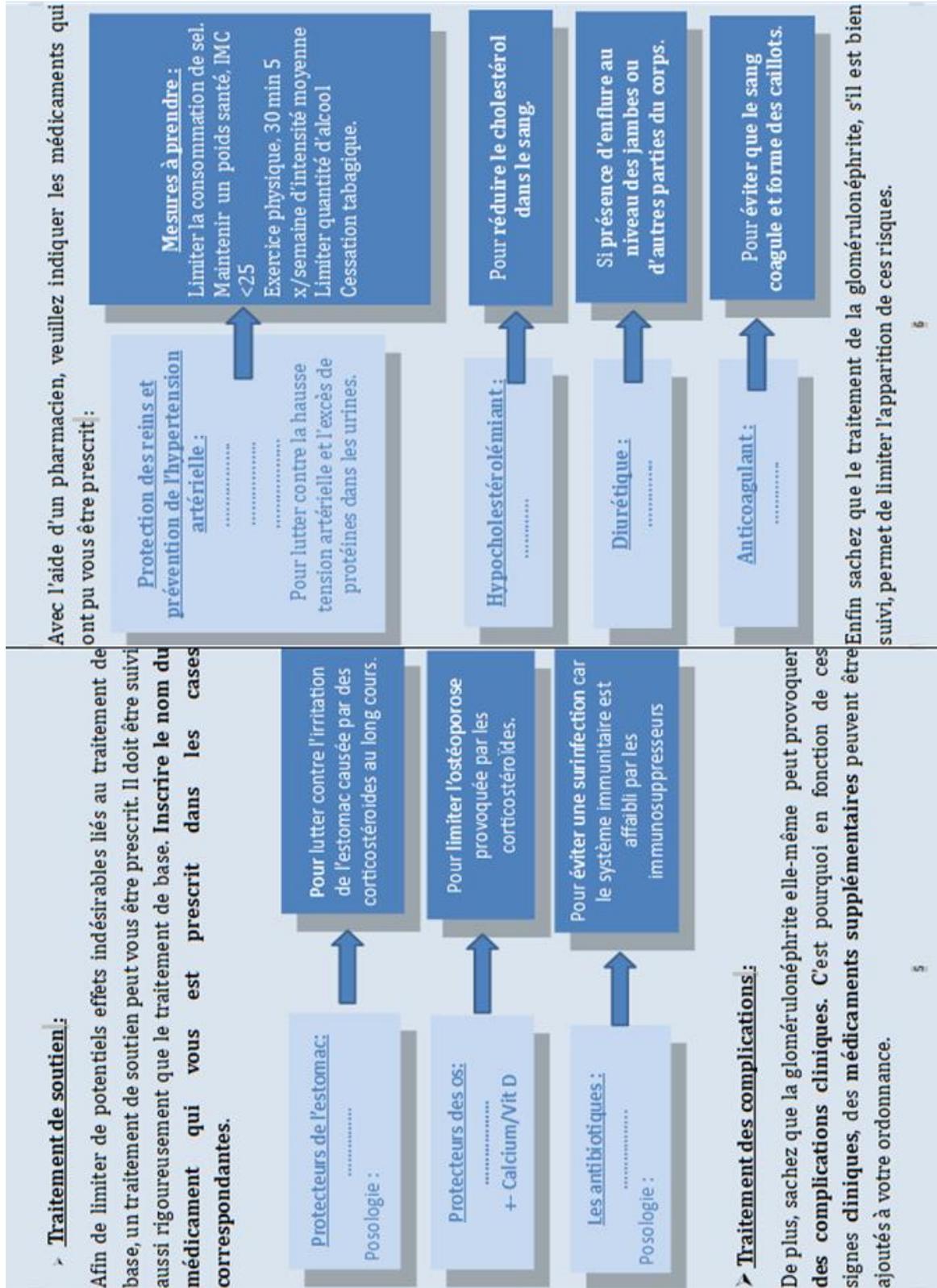
.....
Posologie :

Immunosuppresseurs :

- Cyclophosphamide (Endoxan*)
- Tacrolimus (Prograf*)
- Cyclosporine (Neoral*)
- Azathioprine (Imurel*)
- Mycophénolate (Cellcept*)

Ralentissent les réactions immunitaires qui diminuent les symptômes de la maladie et réduisent l'inflammation qui affecte le rein.

4



Comprendre les bénéfices d'un tel traitement face aux risques:



Malheureusement, les traitements immunosuppresseurs comportent aussi des risques. Ceux-ci vous seront expliqués en fonction du médicament choisi selon votre condition.

3.2. Livret spécifique sur les corticostéroïdes :

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections.</p>   	<p>Lavage de mains fréquents. Évitez les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse, demandez-leur de porter un masque.</p> <p>Signalez rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, rougeur)</p> <p>Consultez votre médecin ou présentez-vous à l'urgence si vous faites de la fièvre (>37,5C).</p>
<p>Augmentation de la tension artérielle.</p>	<p>Limitez la consommation en sel de table, évitez les plats industriels et médicaments sous forme effervescente.</p>
<p>Changement de l'aspect physique : rougeur, augmentation de la pilosité, peau plus fragile, développement aléatoire de vergetures et acné.</p>	<p>Soins pour le visage adaptés : anti-rougeur, anti-acné en parapharmacie. Crème anti-ecchymose à base d'arnica en cas de CONTUSIONS.</p>

LES CORTICOSTÉROÏDES :

Conseil posologie : En 1 prise au petit déjeuner en mangeant

Si oublie d'une dose :

- Si oublie remarqué avant le dîner du même jour = prendre la dose dès que possible.
- Si oublie remarqué après le dîner = prendre la prochaine dose du lendemain matin normalement sans la doubler.

Conseils spécifiques :

- **N'arrêtez pas ce traitement soudainement** car vous pourriez souffrir de symptômes de sevrage. Ce médicament doit être diminué graduellement.
- Ce traitement entraîne des changements non négligeables au niveau des **métabolismes du corps** : c'est pourquoi une **adaptation de l'alimentation** peut être intéressante pour limiter ces effets indésirables.

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Troubles de la répartition des graisses : prise de poids peut être à prévoir, fonte musculaire.</p> <p>Augmentation de la glycémie (taux de sucre dans le sang)</p> <p>Diabète</p>	<p>Repas fractionnés et équilibrés, évitez le grignotage entre les repas</p> <p>Éviter sucres raffinés (gâteaux, sucrerie, confiture, chocolat...)</p> <p>Limitez les graisses animales</p> <p>Privilégier les aliments frais et sains.</p>
<p>Rétention d'eau et de sel</p>	<p>Être attentif à l'apparition d'œdèmes (jambes et mains)</p>
<p>Irritation de l'estomac</p>	<p>Prendre la cortisone en une prise le matin en mangeant (jamais à jeun).</p> <p>Bien fractionner les repas, ne pas s'allonger après le repas, évitez les aliments trop épicés, le café.</p>
<p>Trouble de l'humeur : colère, déprime, euphorie et trouble du sommeil. 😊 🤔</p>	<p>Prise le matin préférable.</p> <p>Signaler à un professionnel de santé si ces signes deviennent gênants.</p>

<p>Trouble osseux : plus grande fragilité, perte de densité osseuse.</p> <p>Douleurs articulaires : hanches, genoux .</p>	<p>Prescription adaptée en fonction des troubles et apport en calcium/vitamineD</p> <p>Maintenir une activité physique non traumatisante pour les articulations et os comme la natation.</p>
<p>Cataracte, glaucome</p>	<p>Faites examiner vos yeux tel que recommandé par le néphrologue.</p>

➤ **Conseils généraux :**

- Ce traitement exige un **suivi étroit** : respectez bien la posologie, les prises de sang et les rendez vous médicaux qui vous ont été donnés.
- L'adaptation alimentaire est importante dans un tel traitement, n'hésitez pas à demander les conseils d'une nutritionniste.
- Ce traitement peut avoir des **interactions** avec d'autres médicaments (même sans ordonnance) ou vaccins : veuillez en informer votre pharmacien.

Veillez informer tous les professionnels de santé de ce traitement.

Pour toute autre question, veuillez contacter le service de néphrologie

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN®)

Conseil posologie : 1 dose par jour au petit déjeuner de préférence pendant ou après un repas avec un grand verre d'eau.

Bien se laver les mains après la manipulation des comprimés

Si oublie d'une dose :

- Si oublie remarqué avant le dîner du même jour prendre la dose oubliée dès que possible.
- Si oublie remarqué après le dîner : prendre le prochain comprimé normalement sans doubler la dose.

Ne pas croquer, ni écraser les comprimés de cyclophosphamide.

Conseils spécifiques :

- Faire des prises de sang régulières: la dose pourrait être adaptée en fonction des résultats.
- Contraception obligatoire (homme et femme) pendant toute la durée du traitement et poursuivre au moins 6 mois après l'arrêt.
- Évitez le pamplemousse sous toutes ses formes (jus, entier) car il risque de provoquer un surdosage du médicament.

3.3. Livrets spécifiques sur les immunosuppresseurs : exemple du cyclophosphamide (Endoxan®) :

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections. Possibles.</p>   	<p>Lavage de mains fréquents.</p> <p>Évitez les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse, demandez-leur de porter un masque.</p> <p>Signalez rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, rougeur)</p> <p>Consultez votre médecin ou présentez vous aux urgences si vous faites de la fièvre (>37,5°C)</p>
<p>Nausées, vomissements, dégoût alimentaires. <i>Fréquents</i></p>	<p>Ces symptômes peuvent être diminués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en prenant la dose en mangeant - en fractionnant la dose le matin et le midi - en prenant plusieurs petits plats.

Effets indésirables probables :	Mesures à prendre :	Effets indésirables probables :	Mesures à prendre :
<p>Temps de saignement plus longs Bleus plus fréquents <i>Possible</i></p>	<p>Connaître les signes d'alerte d'un saignement à signaler : saignement de nez, des gencives important et de longue durée, selles noires, urines rosées à rouges foncées.</p>	<p><i>Autres risques :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte du foie - Stérilité fonction de la durée de traitement. - Perte de cheveux <p><i>Rare</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de sang régulière - Dépôt de sperme, congélation des ovules. - Rare avec le traitement en comprimé.
<p>Irritation de la vessie. <i>Rare</i></p>	<p>Prise du traitement le matin et importance d'une bonne hydratation (2L/j, sauf avis contraire) pour limiter apparition de ces troubles.</p> <p>Urinez dès l'envie</p> <p>Consultez votre médecin dès l'apparition de ces signes : douleurs à la miction, sang,...</p>	<p>➤ <u>Conseils généraux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ce traitement exige un suivi étroit. Respectez bien la posologie, les prises de sang et lrenez-vous médicaux. - Ce traitement peut avoir des interactions avec d'autres médicaments (même sans ordonnance) ou produits naturels ou vaccins. - La grossesse est déconseillée pendant le traitement car peut déstabiliser la maladie et ce médicament est toxique pendant la grossesse. 	<p>Veillez informer tous les professionnels de santé de ce traitement.</p> <p>Pour toute autre question, veuillez contacter le service de néphrologie</p>
<p>Risque de cancer augmenté : cancer du sang, cancer de la peau, cancer de la vessie. <i>Rare (utilisation prolongée)</i></p>	<p>Pas d'exposition au soleil prolongée et crème solaire SPF 50+</p>		

Les livrets sur les autres molécules immunosuppressives telles que : le mycophénolate, le tacrolimus, la ciclosporine et l'azathioprine sont présentés en annexes.

Conclusion :

Bien que les glomérulonéphrites soient des pathologies rénales rares, la complexité de leur physiopathologie, leurs nombreuses répercussions sur le quotidien des patients, ainsi que les traitements lourds utilisés expliquent l'intérêt d'informer les patients à l'oral mais surtout à l'aide de supports écrits.

Au fil de mes recherches, je me suis rendu compte que ces pathologies étaient peu documentées dans l'exercice officinal. C'est pourquoi, la réalisation de ces livrets d'accompagnement fut très enrichissante professionnellement et permit de développer mes connaissances dans ce domaine.

Les molécules utilisées pour leur propriété immunosuppressive dans le traitement des glomérulonéphrites, sont particulièrement difficiles à dispenser à cause des adaptations posologiques, de la surveillance des effets indésirables et aux nombreux conseils à donner aux patients.

De nos jours, nous assistons à l'émergence et au développement de la pharmacie clinique, une pratique qui renforce le rôle du pharmacien. En effet, celui-ci n'est pas un simple « fournisseur » de produits de santé mais un véritable expert du médicament mettant ses compétences et connaissances au service du patient. Le pharmacien officinal se voit confier de nouvelles missions comme les journées de dépistage et de sensibilisation, les entretiens pharmaceutiques et l'ETP.

Ainsi, il est important de développer ces actions afin de valoriser et d'exploiter les compétences du pharmacien d'officine, un professionnel de santé très disponible pour les patients.

Ultérieurement, il pourrait être intéressant de présenter et d'évaluer l'impact de ces livrets auprès de patients sous traitement immunosuppresseur. La rareté des glomérulonéphrites limite leur mise en place au sein des officines. Cependant, leur évaluation dans un service de néphrologie, tout comme il était prévu de faire au CSSS de Rimouski, pourrait être un projet intéressant.

Annexes :

Tableau 12 : Suivi minimal de la maladie rénale chronique (MRC) AVANT épuration extra-rénale (EER) et en l'absence de complication ou de facteurs de progression rapide.

	Stades 1, 2 et 3A (DFG ³ ≥ 45)	Stade 3B (DFG ³ entre 30 et 44)	Stade 4 (DFG ³ entre 15 et 29)	Stade 5 avant EER (DFG ³ < 15)
Suivi médical et fréquence de consultation	MG au moins 1/an	MG : au moins 1/6 mois Néphrologue au moins 1/an	MG au moins 1/3 mois Néphrologue au moins 1/6 mois	MG au moins 1/mois Néphrologue au moins 1/3 mois
Évaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Implication du patient dans sa prise en charge : adoption mesures d'autosurveillance, de néprotection, sevrage tabagique, suivi des mesures hygiéno-diététiques : activité physique, alimentation (apports énergétiques, sel, apports protéiques, apports liquidiens) ■ Marqueurs cliniques : poids (IMC), pression artérielle, diurèse, signes de rétention hydro-sodée, de déshydratation extra-cellulaire, troubles mictionnels ■ Traitements : efficacité (atteinte des objectifs), observance, tolérance, automédication ■ Qualité de vie, humeur (dépression) 			
		<ul style="list-style-type: none"> ■ Dépister les complications ■ Dépister et prendre en charge les facteurs aggravants potentiellement réversibles ■ Appliquer les mesures de protection du capital vasculaire 		
		■ Préparer l'EER, un an avant le début prévisible de l'EER?		
Suivi complémentaire	Selon besoin : cardiologue, diabétologue, diététicien, infirmier, psychologue, tabacologue, soutien médico-social			
Examens biologiques et fréquence	1/an			
EAL ³ , glycémie (chez non-diabétique)	1/an			
Ag Hbs (non vacciné) Ac anti-Hbs (vacciné) ⁴	-	1/3 ans	1/an	1/an
Créatininémie	1/an	1/6 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminurie	1/an	1/6 mois	tous les 3 à 6 mois	selon néphrologue
Na ⁺ , chlore, K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , calcium, phosphore	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Hémogramme avec compte réticulocytes	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
⁵ Ferritine sérique, fer sérique et transferrine (calcul du coefficient de saturation de la transferrine)	-	tous les 6 à 12 mois	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Albuminémie	-	1/an	1/6 mois	1/6 mois
25-OH-vitD	1/an, en l'absence de carence			
Parathormone	-	selon la concentration initiale et la progression		tous les 3 à 6 mois
Phosphatase alcaline	-	-	tous les 3 à 6 mois	tous les 1 à 3 mois
Urémie	-	-	-	tous les 1 à 3 mois

Livret spécifique n°3 sur le Cellcept® (mycophénolate) :

MYCOPHÉNOLATE (CELLECT®):

Conseil posologie: 1 dose deux fois par jour à jeun de préférence et à intervalle régulier.

Si oublié d'une dose=

- Moins de 6h après heure de prise habituelle= **prendre la dose oubliée**
 - Plus de 6h après heure de prise habituelle= **prendre la prochaine dose normalement, sans la doubler.**
- Prévenir votre médecin spécialiste si oublié d'une dose car cela doit être connu lors du dosage sanguin.**

Conseils spécifiques:

- **Contraception obligatoire** (homme et femme) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement.
- Surveiller la présence de **problèmes respiratoires** (difficultés respiratoires, toux,..)
- **Des prises de sang régulières** seront faites pour assurer un dosage adéquat du médicament et éviter les toxicités.

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections Possible.</p>   	<p>Lavage de mains fréquents.</p> <p>Évitez les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse, sinon demandez-leur de porter un masque.</p> <p>Signalez rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge) Consultez votre médecin ou présentez-vous aux urgences si vous avez de la fièvre (>37,5°C)</p>
<p>Anémie, temps de saignement plus longs</p>	<p>Connaître les signes d'alerte d'un saignement à signaler: saignement de nez/des gencives de longue durée, selles noires, urines rosées à rouges foncées.</p>
<p>Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. <i>Fréquent</i></p>	<p>Ces symptômes peuvent être diminués en prenant la dose au même moment par rapport aux repas.</p> <p>Informez votre médecin si ces symptômes persistent.</p>

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
Augmentation de la tension artérielle.	Régime très pauvre en sel (<2g/j): limiter le sel de table, ne pas resaler ses plats, évitez les plats industriels Évitez les médicaments sous forme effervescentes.
Anomalies dans les prises de sang: cholestérol, potassium...	Prises de sang régulières
Risque de cancers augmentés: cancer de la peau, lymphome.	Évitez l'exposition au soleil prolongée et appliquez une crème solaire SPF 50+.

➤ **Conseils généraux:**

- Ce traitement exige un **suivi étroit**. Respectez bien la posologie, les prises de sang et rendez-vous médicaux.
- Ce traitement peut avoir des **interactions** avec d'autres médicaments (même sans ordonnance) ou produits naturels ou vaccins.
- La **grossesse est déconseillée** pendant le traitement car peut déstabiliser la maladie et certains médicaments sont toxiques pendant la grossesse.

Veillez informer tous les professionnels de santé de ce traitement.

Livret spécifique n°4 sur le Neoral® (Ciclosporine)

CICLOSPORINE (NÉORAL®):

Conseil posologie: 1 dose 2 fois par jour à 12h d'intervalle sans égard aux repas.

Si oublié d'une dose=

- Moins de 6h après heure de prise habituelle= **prendre la dose oubliée**
- Plus de 6h après heure de prise habituelle= **prendre la prochaine dose normalement, sans la doubler.**

Aviser votre médecin spécialiste si vous oubliez une dose car cela doit être connu lors du dosage sanguin.

- Ne pas croquer, ni écraser, ni ouvrir, les capsules de Ciclosporine.

Conseils spécifiques:

- **Faire des prises de sang régulières:** la dose pourrait être adaptée en fonction des résultats.
- **Évitez le pamplemousse** sous toutes ses formes (jus, entier) car il risque de provoquer un surdosage du médicament.
- **Ne pas sortir à l'avance** les capsules de la plaquette.

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections Possible.   	Lavage de mains fréquents. Évitez les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse , sinon de mandez-leur de porter un masque . Signalez rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge) Consultez votre médecin ou présentez-vous aux urgences si vous avez de la fièvre (>37,5°C)
Hausse de la tension artérielle <i>Fréquent</i>	Régime très pauvre en sel (<2g/L): limitez le sel de table , ne pas resaler ses plats, évitez les plats industriels. Évitez les médicaments sous forme effervescents .
Atteinte de la fonction rénale	Prises de sang régulières.

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
Augmentation de la pilosité <i>Fréquent</i>	
Augmentation de la taille des gencives <i>Rare</i>	Maintenez une bonne hygiène buccale . Si saignement des gencives , contactez votre médecin car peut être un signe de surdosage .
<i>Risque augmentée de lymphome et de cancer de la peau.</i> <i>Rare (utilisation prolongée)</i>	Évitez l'exposition au soleil prolongée et appliquez une crème solaire SPF 50+.

➤ **Conseils généraux:**

- Ce traitement exige un **suivi étroit**. Respectez bien la posologie, les prises de sang et rendez-vous médicaux.
- Ce traitement peut avoir des **interactions** avec d'autres médicaments (même sans ordonnance) ou produits naturels ou vaccins.
- La **grossesse est déconseillée** pendant le traitement car peut déstabiliser la maladie et certains médicaments sont toxiques pendant la grossesse.

Veillez informer tous les professionnels de santé de ce traitement.

Livret spécifique n°5 sur l'Imurel® (azathioprine)

AZATHIOPRINE (IMUREL®)

Conseils posologie: 1 dose au petit déjeuner en mangeant.

Si oublie d'une dose:

- Si oublie remarqué avant le dîner du même jour: prendre la dose oubliée **dès que possible.**

- Si oublie remarqué après le dîner: **prendre la prochaine dose** normalement sans la doubler.

Conseils spécifiques:

- Faire des **prises de sang régulières**: la dose pourrait être adaptée en fonction des résultats.

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections <i>Possible.</i></p> 	<p>Lavage de mains fréquents.</p> <p>Évitez les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse, sinon demandez-leur de porter un masque.</p> <p>Signalez rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge)</p> <p>Consultez votre médecin ou présentez-vous aux urgences si vous faites de la fièvre (> 37,5°C).</p>
<p>Temps de saignement plus longs</p> <p>Bleus plus fréquents <i>Possible</i></p>	<p>Connaître les signes d'alerte d'un saignement à signaler : saignement de nez/des gencives important et de longue durée, selles noires, urines roses, rouges foncées.</p>

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. <i>Fréquent</i></p>	<p>Si persistant au-delà de 2 semaines après début du traitement, le signalez à un professionnel de santé</p> <p>Ces symptômes peuvent être diminués en prenant la dose au même moment par rapport aux repas.</p>
<p>Risque augmentée de cancers: leucémies, lymphomes, cancers de la peau. <i>Rare (utilisation prolongée)</i></p>	<p>Pas d'exposition au soleil prolongée et crème solaire SPF 50+</p>

➤ **Conseils généraux:**

-Ce traitement exige un suivi étroit. Respectez bien la posologie, les prises de sang et le rendez-vous médicaux.

- Ce traitement peut avoir des interactions avec d'autres médicaments (même sans ordonnance) ou vaccins: veuillez informer votre pharmacien de votre traitement.

- La grossesse est déconseillée pendant le traitement car peut déstabiliser la maladie et certains médicaments sont toxiques pendant la grossesse.

Veillez informer tous les professionnels de santé de ce traitement.

Livret spécifique n°6 sur le Prograf® (tacrolimus) :

TACROLIMUS (PROGRAF®)

Conseil posologie: 1 dose 2 fois par jour à 12h d'intervalle de préférence en dehors des repas.

Si oubli d'une dose=

- **Moins de 6h** après heure de prise habituelle= **prendre la dose oubliée**
- **Plus de 6h** après heure de prise habituelle= **prendre la prochaine dose normalement, sans la doubler.**

- Ne pas croquer, ni écraser, ni ouvrir, les capsules de tacrolimus.

Conseils spécifiques:

- Évitez les repas riches en graisse au moment de prendre tacrolimus.
- Évitez le pamplemousse sous toutes ses formes (jus, entier) car il risque de provoquer un surdosage du médicament.
- Faire des prises de sang régulières.

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Défenses immunitaires affaiblies, baisse des globules blancs, sensibilité aux infections</p> <p>Possible</p>   	<p>Lavage de mains fréquents.</p> <p>Évitez les contacts avec des gens ayant une maladie contagieuse, sinon demandez-leur de porter un masque.</p> <p>Signalez rapidement les signes d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge)</p> <p>Consultez votre médecin ou présentez-vous aux urgences si vous faites de la fièvre (>37,5°C)</p>
<p>Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.</p> <p>Fréquent</p>	<p>Si persistant au-delà de 2 semaines après début du traitement, en informer votre médecin.</p> <p>Prendre la dose au même moment par rapport aux repas.</p>

Effets indésirables probables	Mesures à prendre
<p>Maux de tête, tremblements, engourdissements et insomnie Modéré à fréquent.</p>	<p>Si ces signes deviennent fréquents ou incommodes, en parlez à votre médecin.</p>
<p>Atteinte de la fonction rénale</p>	<p>Prise de sang régulière.</p>
<p>Hausse du taux de sucre dans le sang.</p>	<p>Éviter sucres raffinés (gâteaux, sucreries, confiture, chocolat.) Limitez les graisses animales Privilégier les aliments frais et sains. Repas fractionnés et équilibrés, évitez le grignotage entre les repas.</p>
<p>Risque augmentée de lymphome et de cancer de la peau. <i>Rare (utilisation prolongée)</i></p>	<p>Évitez l'exposition au soleil prolongée et appliquez une crème solaire SPF 50+.</p>
<p>Anomalie dans les prises de sang</p>	<p>Prise de sang régulière.</p>

➤ **Conseils généraux:**

- Ce traitement exige un **suivi étroit**. Respectez bien la posologie, les prises de sang et le rendez-vous médicaux.
- Ce traitement peut avoir des **interactions** avec d'autres médicaments (même sans ordonnance) ou produits naturels ou vaccins.
- La **grossesse est déconseillée** pendant le traitement car peut déstabiliser la maladie et certains médicaments sont toxiques pendant la grossesse.

Veillez informer tous les professionnels de santé de ce traitement.

Bibliographie

1. Peraldi M-N. Néphrologie et Troubles Hydro-électriques. Chapitre 1 : néphropathies glomérulaires. Elsevier. 2014. p. 1-59.
2. Noël L-H. Atlas de pathologie rénale. Flammarion médecine-sciences. 2008. p. 1-1011.
3. Audard V, Lang P, Sahali D. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Médecine/sciences. 2008; 24(10):853-8.
4. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell Biology of the Glomerular Podocyte. Physiological Reviews. 2003; 83(1):253-307.
5. Kiffel J, Rahimzada Y, Trachtman H. Focal segmental glomerulosclerosis and chronic kidney disease in pediatric patients. Advances in Chronic Kidney Disease. 2011; 18(5):332-8.
6. Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Néphrologie. Moulin B, Peraldi M-N, éditeurs. Paris, France: Ellipses éditions; 2016. 423 p.
7. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. Nature Reviews Nephrology. 2015; 11(2):76-87.
8. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. American Journal of Kidney Disease. 2004; 43(2):368-82.
9. Alamartine, Bollée, Bonaïti. La néphropathie à IgA ou maladie de Berger: un livret pour les patients et leurs familles. 2009.
10. Malluche et al. Clinical nephrology, dialysis and transplantation, Chapter I.6, p 23: Membranous nephropathy. 1999.
11. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. Nature Reviews Nephrology. 2012; 8(4):203-13.
12. Ponticelli C. Membranous nephropathy. Journal of Nephrology. 2007; 20(3):268-87.
13. Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases. Clinical Nephrology. 1973.
14. Nordstrand A, Norgren M, Holm SE. Pathogenic mechanism of acute post-streptococcal glomerulonephritis. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 1999.
15. Dr Vincent Bourquin. Les glomérulonéphrites en bref (présentation réalisée à l'Hôpital de la Tour). 2013.
16. Robert Schorn, Jörg Bleisch. Syndrome néphrotique de l'adulte. Forum Medical Suisse.

2013; 527-32.

17. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *American Journal of Kidney Disease*. 1994; 24(3):427-36.
18. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21(2):411-8.
19. Hattori M, Nikolic-Paterson DJ, Miyazaki K, Isbel NM, Lan HY, Atkins RC, et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney International*. 1999; 56:S47-50.
20. Samuelsson O, Attman O, Knight-Gibson C, Larsson R, Mulec H, Weiss L, and Alaupovic P. Complex Apolipoprotein B-Containing Lipoprotein Particles Are Associated with a Higher Rate of Progression of Human Chronic Renal Insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998; 9:1482-8.
21. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17(4 Suppl 2):S145-147.
22. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Journal of the American Medical Association*. 2001; 286(4):421-6.
23. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: Non-specific strategies for treatment. *Nephrology*. 2008; 13(1):45-50.
24. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. KGIGO Guideline. *Kidney International*. 2012; 2:1.
25. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 154(8):541-8.
26. Simon P, Ramée M-P, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney International*. 1994; 46(4):1192-8.
27. Birkui PJ, Janiaud P, Carteron H, Chabanel A. Insuffisance rénale chronique: étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998.
28. Simon P, Ramee M-P, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Seng NG, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney International*.

2004; 66(3):905-8.

29. HAS. Recommandations pour la pratique clinique: Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2002.
30. Agence de la biomédecine. REIN: Réseau Epidémiologique et Information de Néphrologie. 2015
31. Lebrun G, Jaubert D, El Mekaoui F, Rodde G, Falgas C, Brunet P. Diététique de l'insuffisant rénal chronique. Progrès En Urologie. 2011; 21(11):793-7.
32. Audard V, Bensman A, Chauveau D, Dantal J et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. 2014.
33. Devuyst O. Acidose métabolique et insuffisance rénale en réanimation Acidosis and renal failure in the ICU. Réanimation. 2003; 12(4):274-9.
34. Boudi Z. Dépistage et prise en charge de la maladie rénale chronique en soins primaires: expériences et difficultés des médecins généralistes. 2015.
35. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. Paris, France: Maloine; 2017.
36. S. Liabeuf. Médicaments du système rénine angiotensine (UPJV Amiens, 3ème année de pharmacie). Université Picardie Jules Verne; 2012.
37. Gandzali-Ngabe. Glomérulonéphrite aiguë. 2017.
38. Audard V et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS): syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. 2008.
39. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2010; 21(4):697-704.
40. Fukudome K, Fujimoto S, Sato Y, Kitamura K. Comparison of the effects of intravenous methylprednisolone pulse versus oral prednisolone therapies on the first attack of minimal-change nephrotic syndrome in adults. Nephrology. 2012; 17(3):263-8.
41. Vidal 2017: le dictionnaire. - 93e édition. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal, DL 2017; 2017.
42. Unité de la transparence de l'HAS. Commission de transparence du Neoral et Sandimmun. 2012.
43. Unité de la transparence de l'HAS. Commission de transparence de Advagraf, Prograf et Modigraf. 2013.
44. Unité de la transparence de l'HAS. Commission de transparence du Cellcept. 2014.

45. Unité de la transparence de l'HAS. Commission de transparence de l'Imurel. 2015.
46. Unité de la transparence de l'HAS. Commission de transparence de l'Endoxan. 2006.
47. Unité de la transparence de l'HAS. Commission de transparence du Chloraminophène. 2011.
48. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nature Reviews Nephrology*. 2013; 9(3):nrneph.2012.289.
49. Brunie V, Rouprêt-Serzec J, Rieutord A. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2010; 29(2):90–92.
50. Groupe de travail pharmacien d'officine. Le pharmacien d'officine dans le parcours de soin. 2009.
51. Castot A., Haramburu F., Kreft-Jaïs C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. 2008.
52. Société française de santé publique. Dix recommandations pour le développement de programmes d'éducation thérapeutique du patient en France. 2008.
53. HAS. Informations des patients: recommandations destinées aux médecins. 2000.
54. NHS. Toolkit for producing patient information. 2003.

DUVERGER Alice

ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE GLOMÉRULONÉPHRITES SOUS IMMUNOSUPPRESSEURS

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2018

Mots clés : glomérulonéphrites, syndrome néphrotique, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, livrets d'accompagnement.

RÉSUMÉ :

Les glomérulonéphrites sont des pathologies rénales rares dont la physiopathologie complexe et ses répercussions à long terme sur la fonction rénale nécessitent un suivi rigoureux. De plus, on retrouve dans l'arsenal thérapeutique, les corticoïdes et autres molécules immunosuppressives qui sont contraignantes tant par leurs effets indésirables que leurs précautions d'emploi.

Le but de ce travail était de réaliser des livrets d'accompagnement afin d'informer les patients sur leur maladie mais aussi sur les mesures à adopter pour supporter au mieux les traitements prescrits. L'utilisation des supports d'information écrits s'inscrit dans une pratique de la pharmacie au plus proche du parcours de soin du patient, optimise son accompagnement et l'observance de son traitement.

ABSTRACT :

Glomerulonephritis are rare renal diseases whose complex physiopathology and long-term impacts on the renal function require a strict monitoring. Moreover, we can find in the therapeutic large range choice, corticosteroids and other immunosuppressive molecules which are restrictive as much in their side effects as their precautions for use.

The aim of this work was to carry out leaflets of advice in order to inform patients on their disease but also on the measures to take, to bear the prescribed treatment at their best. The use of the means of written information is part of pharmaceutical practice as close as possible to the patient's care pathway, and optimize his care and the compliance of the patient's treatment.

Jury :

Présidente de jury : - Mme Liabeuf Sophie

Directeur de thèse : - Mr le Pr Kamel

Membres : - Mme Serra Valérie
- Mme Chevalier Domitille