Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité des médicaments chez l'adulte

Julie Mabileau

▶ **To cite this version:**

Julie Mabileau. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité des médicaments chez l'adulte. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02017275

HAL Id: dumas-02017275

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02017275

Submitted on 13 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 Picardie Jules Verne
Année Universitaire 2017/2018

U.F.R. de Pharmacie

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26 Mars 2018
Par **Mme Julie MABILEAU**

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'ADULTE

Membres du jury :

Présidente de thèse :
Madame le Docteur Catherine VILPOUX
Maître de Conférence des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens

Directrice de thèse et membre du jury :
Madame le Docteur Sophie LIABEUF – ESTEBANEZ
Maître de Conférence des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Membre du jury :
Monsieur le Docteur Jean-François ARTHAUD
Pharmacien d'officine

Thèse n°

REMERCIEMENTS

A ***Madame Sophie LIABEUF***, maître de conférence et pharmacien praticien hospitalier, pour son soutien dans ce projet de thèse. Merci pour votre grande disponibilité et vos conseils avisés. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude.

A ***Madame Catherine VILPOUX***, maître de conférence, pour avoir accepté la présidence de ce jury. Merci pour vos cours dispensés pendant mes années de faculté et la disponibilité que vous avez pour vos étudiants.

A ***Monsieur Jean-François Arthaud***, pour avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci de m'avoir encouragée, soutenue et accompagnée lors de mon stage de 6ème année. Travailler à vos côtés a été très formateur.

A ***mes parents***, pour leurs nombreuses relectures, leur temps passé à corriger avec moi cette thèse et leur soutien dans ce travail. Merci de m'avoir transmis les valeurs du mérite et du travail.

A ***ma sœur Cécile***, pour ses nombreux messages d'encouragement. Merci de me soutenir au quotidien, de m'écouter longuement et patiemment et d'exister dans ma vie. Merci de m'avoir ouvert les portes de ta famille et de ton groupe d'amis. Merci pour ses nombreux moments de bonheur passés à vos côtés, que ce soit à Cargèse, à Londres ou à New-York.

A ***Virgile***, pour la vie qu'il apporte dans mon cœur. Quelle fierté de t'avoir comme neveu.

A ***ma mamie Liliane***, pour la force qu'elle m'envoie de là où elle est. Merci d'avoir été la femme, la mère et la grand-mère que tu as été. Merci de m'avoir transmise ta force de caractère. Merci de tout l'amour que tu m'as donné, merci pour tes crêpes et tes crèmes caramel. Merci de m'avoir traînée dans tous les musées de Paris, grâce à toi j'ai acquis ma culture et mon ouverture d'esprit. Merci pour ta bienveillance, ta douceur, ta gentillesse, ton amour démesuré, tes textos, tes cartes postales, ton parfum, tes grat-grats et tes devinettes. Merci d'être aujourd'hui la petite étoile qui veille sur moi.

A ***ma Belle de l'air***, pour l'immense satisfaction qu'elle me procure. Merci d'être tout à la fois : ma copine, ma sœur, mon enfant, ma meilleur amie, ma confidente, ma moitié, ma partenaire, ma raison de vivre, de me battre au quotidien et de me lever tous les matins. Merci pour ces grands moments d'émotions lors de nos compétitions. Merci pour les sensations que tu me procures. Merci de me pardonner de mes erreurs.

A ***Jean-Pierre***, pour son soutien et sa présence. Il y a des rencontres qui marquent une vie et tu en fais partie. Merci pour ta sensibilité, ton ouverture d'esprit et la force que tu me transmets au quotidien.

A ***ma très grande amie Claire***, pour son soutien infaillible. Merci pour ton écoute et ta patience. Merci de ne jamais me juger. Merci d'être à mes côtés depuis 7 ans maintenant. Tu as rendu mes années de faculté belles, folles et heureuses. Je te remercie pour les bons moments passés à tes côtés, mais aussi pour ta présence dans les épreuves de la vie. Tu es aujourd'hui un de mes piliers et jamais je ne pourrais suffisamment te remercier pour cela.

A ***Chachou***, pour l'énergie qu'elle me donne. Merci pour ta folie, ta spontanéité et la dévotion dont tu fais preuve envers tes amis. Merci de me faire danser des rocks jusqu'au bout de la nuit et d'être la seule à me comprendre à Dixit.

A ***Camille***, pour son soutien et sa fraicheur. Que de bonheur de t'avoir retrouvée et de partager de nouveaux des moments aussi délicieux en ta compagnie. Merci de ta présence ces derniers mois.

A ***ma sœur d'esprit Alexandra***, pour ce qu'elle est et ce qu'elle pense. Merci pour ton intelligence sociale et humaine. Merci pour nos longues discussions autour d'un verre de bon vin. Merci pour ta sensibilité et ton positivisme.

A ***mes amies de toujours, Solène, Elodie et Laurella***, pour leur soutien à distance. Qu'il est bon de vous savoir toujours auprès de moi après tant d'années. Merci de prendre du temps pour entretenir notre amitié.

A ***Marion***, pour son soutien. Malgré la distance, l'amitié reste.

A ***mon ami PA, sa merveilleuse femme MP et leur magnifique Paulin***, pour le week-end rémois qui m'a permis d'aborder l'écriture de cette thèse dans de bonnes conditions.

A ***Armand Darragon***, pour son coaching, son écoute et ses conseils avisés. Merci de t'être occupé de Belle pendant l'écriture de cette thèse, je la savais en sécurité entre tes mains.

A ***Monsieur Caron***, pour sa confiance. Merci d'avoir été le premier à me donner ma chance au comptoir.

A ***Monsieur Facq et son équipe***, pour m'avoir fait aimer ce métier. Merci de votre gentillesse et bienveillance.

A ***moi***, pour ma combativité et ma force de caractère. Je suis fière d'avoir effectué ce travail.

A ***la vie et ses épreuves***, grâce auxquelles je suis la personne que je suis aujourd'hui.

A ***Sophie, Jean-Mériadec, Mamie Chat et ma petite étoile***. Vous êtes dans mon esprit et mon cœur à chaque instant et pour toujours.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux....4
Liste des figures....5
Liste des annexes....6
Liste des abréviations....7

Introduction....9

Partie I Le rein et ses pathologies liées à la prescription médicamenteuse....10

1. De la description anatomique du rein à ses fonctions physiologiques....10
1.1. Description macroscopique....10
1.1.1. Position....10
1.1.2. Caractéristiques anatomiques....10
1.1.3. Vascularisation....10
1.2. L'unité fonctionnelle du rein : le néphron....11
1.3. Les fonctions du rein....12
1.4. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)....13
1.5. Formation de l'urine....15
1.6. Estimation de la fonction rénale....16
1.7. Le rein, cible des médicaments....17

2. L'insuffisance rénale aiguë (IRA)....18
2.1. Définition de l'IRA....18
2.2. Epidémiologie des IRA médicamenteuses....19
2.3. Classification des IRA....19
2.3.1. IRA fonctionnelle ou pré rénale....19
2.3.2. IRA obstructive ou post rénale....22
2.3.3. IRA organique....25
2.3.3.1. Classification des IRA organiques....25
2.3.3.2. Signes cliniques et biologiques des IRA organiques....29
2.3.3.3. Traitements des IRA organiques....30
2.4. Traitements des IRA....30

3. L'insuffisance rénale chronique (IRC)....31
3.1. Etiologies et facteurs de risque....31
3.2. Lien entre IRA et IRC....31
3.3. Diagnostic....32
3.4. Classification....32
3.5. Signes cliniques et biologiques....32
3.6. Evolution et complications....33
3.7. Traitements....33
3.8. Médicaments induisant des IRC iatrogènes....34
3.9. Modifications de la pharmacocinétique des médicaments lors de l'IRC....35

Partie II Les principales classes pharmacologiques néphrotoxiques à l'officine 36

1. Les antibiotiques 36
1.1. Les β-lactamines 36
1.1.1. Les pénicillines 37
1.1.2. Les céphalosporines 38
1.2. Les macrolides 40
1.3. Les lincosamides 41
1.4. Les quinolones 42
1.5. Les sulfamides 43
1.6. Les cyclines 44
1.7. Les nitrofuranes 44
1.8. Les nitro-imidazolés 45
1.9. Les aminosides 45
1.10. Les antituberculeux 45

2. Les antalgiques 46
2.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 46
2.1.1. Néphropathies induites par les AINS 47
2.1.2. Conduite à tenir en cas de risque de néphrotoxicité sous AINS 48
2.1.3. Cas rapportant des effets néphrotoxiques de quelques AINS 49
2.2. Les coxibs 50
2.3. Le paracétamol 51
2.4. Association d'antalgiques 53
2.5. Les dérivés opiacés 53

3. Les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou la prévention cardio-vasculaire 54
3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II) 54
3.1.1. Néphroprotecteur ou néphrodélétère 54
3.1.2. Néphrotoxicité des IEC et ARA II 55
3.2. Les diurétiques 56
3.3. Les statines 57

4. Les produits de contraste iodés 58
4.1. Mécanismes 58
4.2. Facteurs de risque 58
4.3. Signes cliniques 59
4.4. Prévention et traitement 59

5. Les produits disponibles à l'officine sans ordonnance 60
5.1. Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) 60
5.2. Produits de phytothérapie 61
5.3. Compléments alimentaires 62

Partie III Place du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité des médicaments 64

1. Considérations générales 64
1.1. Iatrogénie et néphrotoxicité : état des lieux 64
1.1.1. Iatrogénie en France 64
1.1.2. Iatrogénie rénale 64
1.1.3. Conséquences de la néphrotoxicité 65
1.1.4. Epidémiologie de la MRC 66
1.1.5. Coût de la iatrogénie et de la néphrotoxicité des médicaments 66
1.2. Le pharmacien d'officine a-t-il un rôle à jouer ? 67

2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité 67
2.1. Conseils et prévention lors de la délivrance de médicaments néphrotoxiques 67
2.1.1. Conseils généraux 67
2.1.2. Ciclosporine, Tacrolimus 68
2.1.3. Anticancéreux 69
2.1.4. Produits de contraste iodés 70
2.1.5. AINS 70
2.1.6. Préviscan® 71
2.2. Identifier les situations à risque 71
2.3. Prévenir la déshydratation 73
2.4. Eviter les associations de médicaments néphrotoxiques 74
2.5. Prévenir les interactions médicamenteuses 75
2.6. Sécurisation de l'automédication 76
2.7. Adaptation des posologies 76
2.8. Déclarer les effets indésirables 77
2.9. Conseils hygiéno-diététiques 77

3. Propositions d'amélioration du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité 78
3.1. Etat des lieux 78
3.2. Améliorer les outils à la disposition des pharmaciens d'officine 79
3.2.1. Le dossier pharmaceutique 79
3.2.2. L'accès aux analyses biologiques 80
3.2.3. Les RCP du Vidal 81
3.2.4. Le site GPR 81
3.2.5. L'évolution de nos logiciels de dispensation 83
3.2.6. Le développement professionnel continu (DPC) 84
3.3. Que manque-t-il au pharmacien d'officine pour s'impliquer davantage ? 85
3.3.1. Manque d'un cadre légal : modèle du Canada 85
3.3.2. Manque de sensibilisation des médecins au rôle du pharmacien 85
3.3.3. Manque de moyen de communication entre médecin et pharmacien 86
3.3.4. Augmentation du temps passé par ordonnance 87
3.4. Amélioration de l'implication du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient 88

Conclusion 89
Annexes 91
Bibliographie 114

Liste des tableaux

Tableau 1 Classification de l'IRA selon les critères KDIGO 19
Tableau 2 Etiologie des IRA fonctionnelles 21
Tableau 3 Exemples de médicaments induisant des IRA obstructives 25
Tableau 4 Exemples de médicaments induisant des NTA 27
Tableau 5 Exemples de médicaments induisant des NIA/NTIA 28
Tableau 6 Exemples de médicaments induisant des NVA 29
Tableau 7 Diagnostic différentiel des IRA organiques 30
Tableau 8 Facteurs de risque de développer une IRC 31
Tableau 9 Stade de l'IRC en fonction du DFG 32
Tableau 10 Signes cliniques et biologiques des IRC 32
Tableau 11 Synthèse des recommandations de l'HAS pour la prise en charge de l'IRC 34
Tableau 12 Exemples de médicaments induisant des atteintes rénales chroniques 35
Tableau 13 Classification des PCI en fonction de leur osmolarité..... 59
Tableau 14 Médicaments pouvant augmenter le taux sérique de la ciclosporine et donc sa néphrotoxicité 69
Tableau 15 Médicaments pouvant augmenter le taux sérique du tacrolimus et donc sa néphrotoxicité 69
Tableau 16 Facteurs de risque de néphrotoxicité que le pharmacien d'officine doit savoir identifier 73
Tableau 17 Situations favorisant la déshydratation et signes évoquant une déshydratation que le pharmacien d'officine doit savoir identifier 73
Tableau 18 Interactions médicamenteuses pouvant potentialiser les effets néphrotoxiques des principales molécules néphrotoxiques que le pharmacien d'officine doit savoir identifier 75
Tableau 19 Comparaison du degré d'incertitude des pharmaciens d'officine en France et au Canada 78
Tableau 20 Evaluation de deux plans de formation canadiens 85

Liste des figures

Figure 1 Système urinaire masculin avec vascularisation des reins 11
Figure 2 Schéma d'un néphron 11
Figure 3 Schéma représentant un corpuscule rénal 12
Figure 4 Schéma d'un tubule rénal 12
Figure 5 Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone 14
Figure 6 Filtration glomérulaire 15
Figure 7 Résumé de la formation de l'urine dans un néphron 16
Figure 8 Influence des AINS, IEC et ARA II sur l'autorégulation hémodynamique du glomérule 21
Figure 9 Schéma représentant les mécanismes mis en cause dans l'IRC induite par IPP 61
Figure 10 Objectifs du dossier pharmaceutique 80
Figure 11 Interface du site GPR permettant l'estimation de la fonction rénale chez l'adulte .. 82
Figure 12 Interface du site GPR présentant les résultats du DFG en fonction des différentes formules d'expression 82
Figure 13 Interface du site GPR permettant d'adapter les posologies à la fonction rénale 83

Liste des annexes

Annexe 1 Médicaments et adaptation posologique dans l'insuffisance rénale 91
Annexe 2 Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique 110
Annexe 3 Plan de formation sur le thème « Iatrogénie médicamenteuse à l'officine » de l'organisme de formation ODPC..... 112
Annexe 4 Proposition de formation sur le thème de la néphrotoxicité des médicaments..... 113

Listes des abréviations

5-ASA : N-acétyl-5-aminosalicylique
AAP : L-Alanine Aminopeptidase
Ac : Anticorps
ADH ou HAD : Hormone Anti-Diurétique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
ARS : Agence Régionale de Santé
ASIP : Agence française de la santé numérique
AVK : Anti-Vitamine K
CG : Cockcroft-Gault
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology
Cl : Clairance
COX : Cyclo-Oxygénase
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CYP : Cytochrome
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DP : Dossier Patient
DPC : Développement Professionnel Continu
EER : Epuration Extra-Rénale
EPO : Erythropoïétine
ETP : Education Thérapeutique des Patients
GEM : Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse
GPR : Guide des Prescriptions et du Rein
HAS : Haute Autorité de Santé
HDVVC : Hémodialyse Vénoveineuse Continue
HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
HTA : Hypertension Artérielle
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
ICAR : Information Conseil Adaptation Rénale
IM : Intra-Musculaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton
IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IV : Intra-veineuse
KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes
LGM : Lésions glomérulaires minimes
MAT : Microangiopathie thrombotique
MDRD : Modification of Diet Renal Disease
MRC : Maladie Rénale Chronique
NAC : N-Acétylcystéïne
NGA : Néphropathie Glomérulaire Aiguë
NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë
NIC : Néphrite Interstitielle Chronique
NKF : National Kidney Foundation

NTIA : Néphrite Tubulo-Interstitielle Aiguë
NTA : Nécrose Tubulaire Aiguë
NVA : Néphropathie Vasculaire Aiguë
OAT : Organic Anion Transporters
OCT : Organic Cation Transporters
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAS : Pression Artérielle Systolique
PCI : Produit de Contraste Iodé
PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique
RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits
SBECD : Sulfobutyléther betacyclodextrine
SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique
SMX : Sulfaméthoxazole
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
TMP : Triméthoprime
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Lors de la prescription et de la délivrance de chaque médicament, la balance bénéfice/risque doit toujours être évaluée. En effet, outre les effets pharmacologiques attendus, les médicaments peuvent induire des effets indésirables.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la iatrogénie comme toute réaction nocive et non recherchée liée à la prise d'un médicament et survenant de façon fortuite (1). Une part de la iatrogénie reste évitable résultant d'oubli ou d'erreur par exemple. Ces effets indésirables ont un coût humain, social et financier parfois dramatique. Il est donc important de pouvoir les prévenir.

La néphrotoxicité fait partie des nombreux effets indésirables iatrogènes. Elle peut se définir comme l'atteinte par des produits toxiques, ici les médicaments, d'un ou plusieurs sites au niveau du rein pouvant conduire à des néphropathies.

Le rein, de par ses fonctions physiologiques de filtration, concentration et élimination, est une cible privilégiée pour la toxicité médicamenteuse. En effet, les cellules épithéliales rénales seraient exposées à des concentrations médicamenteuses de 300 à 1000 fois plus élevées que les autres tissus de l'organisme (2).

On observe actuellement un glissement des politiques de santé, davantage tournées vers la prévention et le pharmacien d'officine y est de plus en plus impliqué. En effet, à l'officine, des nouveaux rôles sont attribués aux pharmaciens, notamment la réalisation d'entretiens pharmaceutiques. Une des populations ciblées par ces entretiens sont les patients traités par anti-vitamine K (AVK), afin de prévenir leurs nombreux effets indésirables et ainsi réduire le nombre d'hospitalisations et de décès évitables qu'ils induisent. De plus, depuis janvier 2018, les pharmaciens d'officine peuvent organiser des bilans de médication pour les patients âgés, au cours desquels la fonction rénale devra être prise en considération.

Le pharmacien d'officine est un des professionnels de santé le plus habilité à participer à la prévention des effets iatrogènes. En effet, il se positionne en tant que carrefour de toutes les prescriptions des patients émanant de médecins différents n'étant pas toujours en contact les uns des autres. De plus, le pharmacien d'officine dispose d'une grande disponibilité : les patients peuvent venir les voir sans rendez-vous. Par ailleurs, de par sa formation et ses connaissances en pharmacologie et pharmacocinétique, le pharmacien d'officine est le spécialiste du médicament.

Ainsi, le pharmacien d'officine participant déjà à la prévention des effets secondaires de certains médicaments comme les AVK, ne pourrait-il pas étendre ses missions et notamment jouer un rôle dans la prévention des effets néphrotoxiques des médicaments chez l'adulte ?

Tout d'abord, dans la présente thèse, quelques bases anatomiques et physiologiques du rein, ainsi que les différentes néphropathies pouvant être induites par les médicaments seront rappelées. Puis, la néphrotoxicité de quelques classes médicamenteuses, apparaissant comme pourvoyeur de nombreuses néphropathies sera étudiée. Enfin, la présente thèse étudiera dans quelle mesure le pharmacien d'officine pourrait s'impliquer dans la prévention. Elle s'intéressera aux outils dont il dispose mais également à ceux qui pourraient être améliorés afin que le pharmacien d'officine devienne le professionnel de santé le plus impliqué dans la prévention de la néphrotoxicité des médicaments.

PARTIE I : Le rein et ses pathologies liées à la prescription médicamenteuse

1. De la description anatomique du rein à ses fonctions physiologiques

1.1. Description macroscopique

1.1.1. Position

Les reins se situent de part et d'autre de la colonne vertébrale, immédiatement sous le diaphragme, plaqués contre la paroi postérieure de la cavité abdominale et s'étendent environ de la 12ème vertèbre thoracique à la 3ème vertèbre lombaire (3) (4) (5).

On dit qu'ils sont en position rétro-péritonéale (5) (6).

1.1.2. Caractéristiques anatomiques

Les reins sont des organes aplatis, ovoïdes dit en « haricot » car possédant une face convexe et une autre concave (3).

Le rein adulte mesure environ 12 cm de longueur, 6 cm de largueur et 3 cm d'épaisseur (3). Sa masse est d'environ 150 g (3) (5).

1.1.3. Vascularisation

Au repos, l'organisme achemine 1200 millilitres de sang par minute aux reins, soit un quart du débit cardiaque (3) (5).

- ***Artères***

Le sang gagne les reins par une petite branche de l'artère abdominale appelée artère rénale (Figure 1). Après son entrée dans le rein, elle se divise en branches de plus en plus petites (3) (6).

- ***Veines***

Le système veineux est semblable à celui des artères. Le sang quitte les structures du rein par de petites branches veineuses qui se réunissent en veines rénales. Les veines rénales sont ensuite reliées à la veine cave inférieure (3).

Cette vascularisation importante du rein lui permet de remplir sa fonction d'épuration du sang (7).

Entre les systèmes artériel et veineux, un réseau dense de capillaires existe. Ces capillaires viendront au contact des unités fonctionnelles de filtration du rein : les néphrons (3) (6).

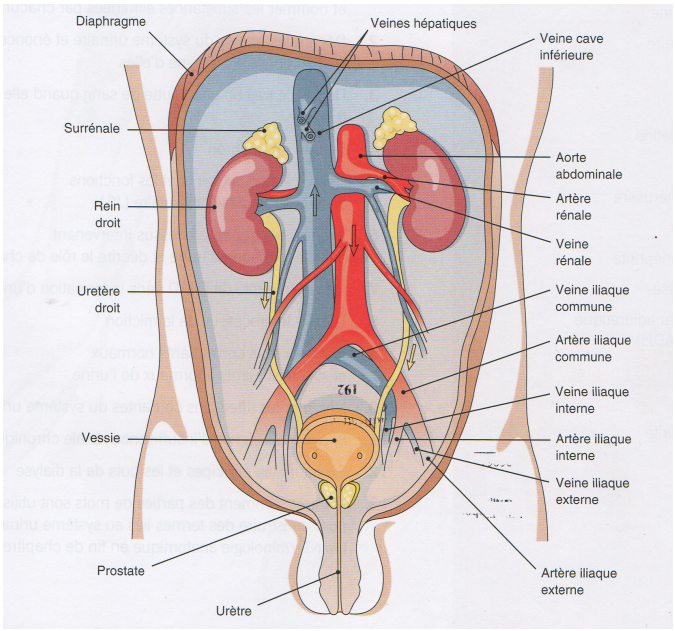


Figure 1 : Système urinaire masculin avec vascularisation des reins (6)

1.2. L'unité fonctionnelle du rein : le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein qui permet la filtration rénale et la production d'urine.

Le rein est composé en moyenne d'un million et demi de néphrons (8). Cependant, le nombre de néphrons peut varier d'une personne à une autre. Une diminution du nombre de néphrons, liée au vieillissement ou à des pathologies, augmenterait le risque de dysfonction rénale.

Un néphron se compose d'un corpuscule rénal et d'un tubule rénal (Figure 2) (7).

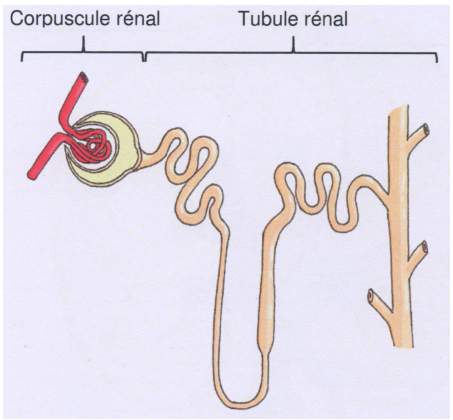


Figure 2 : Schéma d'un néphron (3)

- ***Corpuscule rénal***

Le corpuscule rénal (ou corpuscule de Malpighi) est une sphère contenant un peloton de capillaires artériels portant le nom de glomérule (Figure 3) (7).

Un petit vaisseau sanguin, l'artériole afférente apporte le sang au glomérule. Un autre petit vaisseau, l'artériole efférente, recueille le sang provenant du glomérule (6). Ces artérioles peuvent se dilater ou se contracter et ont un rôle essentiel dans la régulation des fonctions rénales (9).

Autour de ce glomérule, on trouve le pôle urinaire, cavité destinée à recevoir l'urine primitive. Cette cavité est délimitée par une enveloppe, la capsule de Bowman (9).

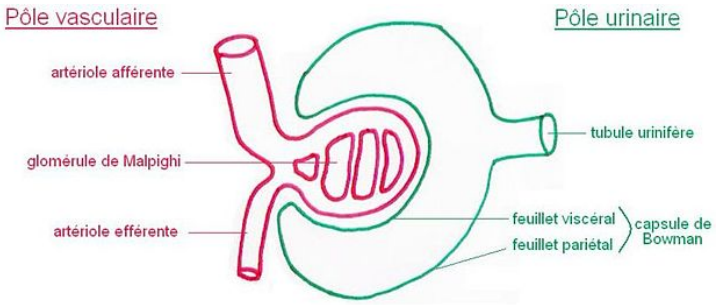


Figure 3 : Schéma représentant un corpuscule rénal (10)

- ***Tubule rénal***

L'urine primitive formée dans le corpuscule rénal emprunte ensuite le tubule rénal (7).
Le tubule rénal est formé (Figure 4) :

- D'un tubule (contourné) proximal
- D'une anse de Henlé, descendante puis ascendante
- D'un tubule (contourné) distal
- D'un tube collecteur qui récupère l'urine définitive

L'uretère collecte ensuite les urines et les excrète.

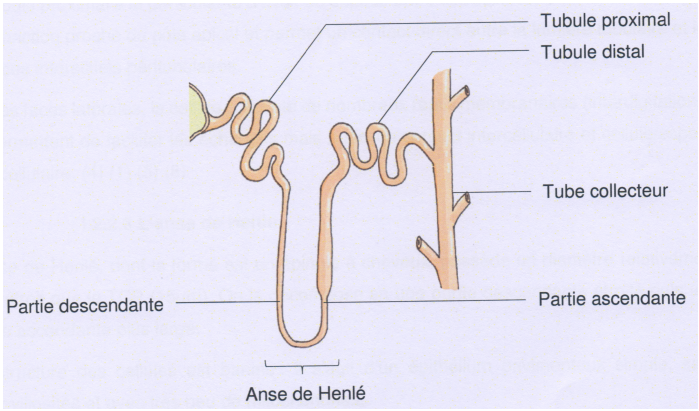


Figure 4 : Schéma d'un tubule rénal (3)

1.3. Les fonctions du rein

- ***Elimination des déchets***

Le rein a pour fonction principale de filtrer le sang. Les reins filtrent l'intégralité du sang cinquante fois par jour (11).

Le rein élimine ainsi du sang et donc de l'organisme, des substances indésirables, comme les déchets métaboliques, les sels en excès, les toxiques ou les médicaments. Il participe par exemple à l'élimination de l'urée, déchet du métabolisme des acides aminés (5) (6).

Le rein et le foie ont des capacités d'élimination complémentaires. Le rein élimine les molécules hydrophiles de poids moléculaire inférieur à 500 daltons (12).Le foie assure l'élimination des substances non ioniques lipophiles fortement liées aux protéines plasmatiques et de poids moléculaire supérieur à 300-500 daltons (12). Le métabolisme des médicaments a principalement lieux au niveau du foie et entraîne la formation de métabolites polaires et hydrophiles éliminés principalement par voie rénale (12). Ainsi, la plupart des médicaments transitent par le rein (12).

- ***Maintien de l'équilibre hydroélectrique et acido-basique***

Le rein permet le maintien de l'équilibre hydrique. Le rein s'adapte à la variation de la quantité d'eau dans l'organisme de telle sorte que l'eau corporelle reste stable (6).

Le rein intervient également dans la régulation de l'équilibre acido-basique en sécrétant plus ou moins l'ion hydrogène.

- ***Maintien de la pression artérielle***

Le rein permet la régulation de la pression artérielle.

Ce maintien s'exerce grâce au Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) et par contrôle de la natrémie et de la volémie (5).

- ***Fonctions endocrines***

Le rein a également une fonction endocrine. Il permet la synthèse d'érythropoïétine (EPO), de rénine, de prostaglandines et de kinine. Il intervient également dans le métabolisme de la vitamine D (5).

- ***Fonction métabolique***

Le rein participe à la néoglucogenèse (5).

1.4. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Ce système est stimulé lorsque la pression artérielle devient trop faible ou dans des situations d'hypovolémie. C'est un mécanisme physiologique d'autorégulation de l'organisme (Figure 5) (11).

En effet, lorsque la pression artérielle et/ou la volémie deviennent trop faibles pour que la filtration par les reins soit efficace, ces derniers sécrètent de la rénine. Elle permet la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I au niveau du foie (11). L'angiotensine I est ensuite transformée en angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion, principalement au niveau des poumons (11).

L'angiotensine II a alors plusieurs effets (11) (13) :

- Elle augmente la pression artérielle :
    - Elle augmente le volume d'éjection, augmentant ainsi le débit cardiaque.
    - Elle induit une vasoconstriction, augmentant les résistances périphériques.
- Elle augmente le volume extracellulaire :
    - Elle provoque la soif et l'appétit pour le sel, augmentant la prise hydrique et l'absorption de chlorure de sodium.
    - Elle augmente la vitesse d'absorption intestinale du chlorure de sodium.
    - Elle diminue l'excrétion rénale :
        - En stimulant la synthèse d'aldostérone, augmentant alors la réabsorption hydrosodée,
        - En diminuant le débit de filtration glomérulaire (DFG) par vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes.

Ce système comporte plusieurs niveaux de régulation.

Tout d'abord, la diminution de l'étirement de l'artériole afférente induit la synthèse de rénine. Cette diminution peut être due à une baisse de la volémie ou à une vasoconstriction de l'artériole (sous l'action β adrénergique) (11).

La sécrétion de rénine est également stimulée par une augmentation de la concentration de sodium et de chlore au niveau du rein (11).

Ainsi, ce système permet d'éviter qu'une élévation de la pression artérielle affecte le débit sanguin rénal.

Lorsque la pression artérielle augmente, les artérioles afférentes se contractent afin de prévenir une augmentation du DFG et donc une hyperfiltration au niveau du glomérule.

Inversement, lorsque la pression artérielle diminue, les artérioles afférentes se dilatent pour maintenir la filtration glomérulaire (11) (13).

De plus, ce système est stimulé lors de situation d'hypovolémie. En effet, lors d'une telle situation, l'angiotensine II provoque une vasoconstriction des artérioles efférentes et donc un maintien du DFG (11). En parallèle, l'angiotensine II provoque la stimulation de la synthèse de prostaglandines. Les prostaglandines participent également à ce maintien, en entrainant une vasodilatation de l'artériole afférente (11).

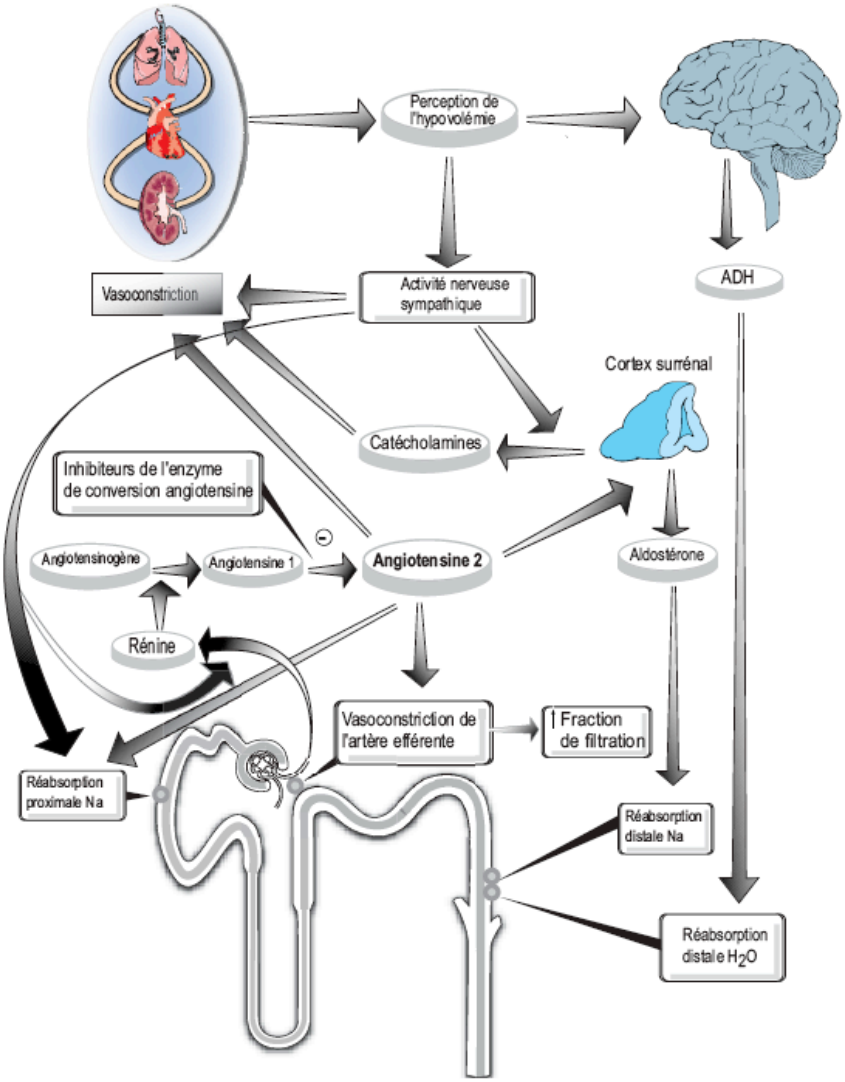


Figure 5 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone (14)

Ainsi, les médicaments modifiant ces systèmes compensateurs, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pourront induire une baisse de la filtration glomérulaire.

1.5. Formation de l'urine

Le rein permet la formation de l'urine, qui sera déversée dans le bassinet puis dans l'uretère afin d'être stockée dans la vessie.

La formation de l'urine est un processus complexe faisant intervenir de nombreux échanges dans le néphron. Cela permet au rein de régler finement les liquides corporels en ajustant la composition de l'urine (6).

- ***Filtration glomérulaire***

Le sang arrivant au glomérule est filtré (Figure 6). La paroi du glomérule permet les mouvements d'eau et de substances solubles, mais est imperméable aux cellules sanguines et grosses molécules. On obtient alors le filtrat glomérulaire ou urine primitive, qui peut également contenir des vitamines et des médicaments (6).

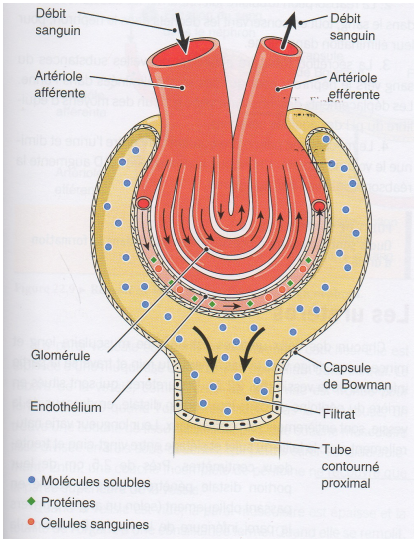


Figure 6 : Filtration glomérulaire (6)

- ***Réabsorption tubulaire***

Lors de cette étape, de l'eau et d'autres substances (comme les ions ou les nutriments) quittent les tubules et gagnent la circulation (Figure 7) (6).

Ceci permet de réduire l'élimination d'eau et d'électrolytes et ainsi de passer d'une filtration glomérulaire journalière de 180 litres à une diurèse comprise entre 0,8 et 1,5 litres (5) (11).

- ***Sécrétion tubulaire***

Elle permet les ajustements finaux par le rein. En effet, certaines substances passent activement du sang vers le néphron, puis sont éliminées dans l'urine. C'est le cas du potassium, de l'ion hydrogène (régulation de l'équilibre acido-basique) ou de médicaments comme la pénicilline (6).

- ***Concentration de l'urine***

Elle se fait sous la dépendance de l'hormone antidiurétique (ADH ou HAD). En effet, cette dernière rend les parois des tubes contournés distaux et les canaux collecteurs plus perméables à l'eau. L'eau est alors réabsorbée et rejoint la circulation. Par exemple, dans le diabète, il y a une mauvaise sécrétion de l'ADH, entrainant alors une élimination d'une plus grande quantité d'eau (6).

La sécrétion d'ADH est régulée par l'osmolarité sérique et la volémie (15).

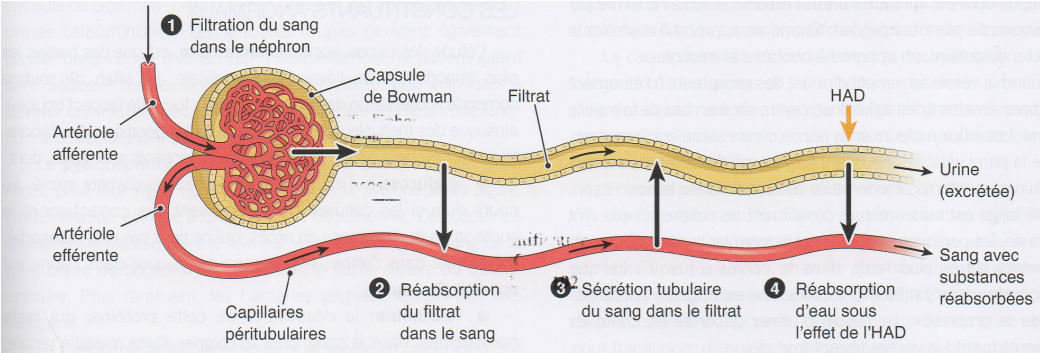


Figure 7 : Résumé de la formation de l'urine dans un néphron (6)

A la sortie du tube collecteur, l'urine définitive est excrétée (7).

1.6. Estimation de la fonction rénale

La donnée physiologique représentant la filtration est le débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG est la quantité de sang filtrée au glomérule en 24 h. Sa normale est de 180 l/j, soit environ 130 ml/min.

D'autre part, la fonction rénale est évaluée par le calcul de la clairance rénale (Cl), qui est une aide au diagnostic biologique. La clairance rénale (exprimée en ml/min) est le volume virtuel de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps.

Pour l'estimer, la créatinine est utilisée car c'est une substance éliminée presque exclusivement par la filtration glomérulaire, sans réabsorption ni sécrétion tubulaire. La créatinine est un déchet azoté provenant de la dégradation de la créatine dans les cellules musculaires (16).

Pour estimer la fonction rénale, il existe trois formules :

- ***La formule de Cockcroft et Gault (CG) :***

$$Cl = \frac{(140 - \hat{a}ge) x\ poids\ x\ K}{créatininémie\ en\ \mu mol/l}$$

Cl : Clairance rénale de la créatinine, en ml/min
Âge : âge du patient, en années
Poids : poids du patient, en kg
K : coefficient de 1,232 pour les hommes et 1,04 pour les femmes
Créatininémie : concentration plasmatique de la créatinine, en µmol/l (16)

- ***La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).***

$$DFG = 186\ x\ (créatininémie\ x\ 0{,}0113)^{-1{,}154}\ x\ âge^{-0{,}203}\ x\ (1{,}21\ si\ sujet\ d'origine\ africaine)$$
$$x\ (0{,}742\ si\ femme) x\ (0{,}95\ si\ le\ dosage\ de\ la\ créatinine\ est\ calibré$$
$$IDMS\ (Isotope\ Dilution\ Mass\ Spectrometry))$$

DFG : Débit de filtration glomérulaire, en ml/min/1,73 m^2
Créatininémie : concentration plasmatique de la créatinine, en µmol/l
Age : âge du patient, en années (17)

- ***La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology).***

$$DFG = 141\ x\ \min\left(\frac{créatininémie}{K}; 1\right)^{\alpha}\ x\ \max\left(\frac{créatininémie}{K}; 1\right)^{1{,}209}\ x\ 0{,}993^{âge}$$
$$x\ (1{,}159\ si\ sujet\ d'origine\ africaine) x\ (1{,}018\ si\ femme)$$

DFG : Débit de filtration glomérulaire, en ml/min/1,73 m^2
Créatininémie : concentration plasmatique de la créatinine, en µmol/l
Age : âge du patient, en années
K = 0,7 si femme et 0,9 si homme
α = - 0,329 si femme et – 0,411 si homme (16) (17)

Les formules MDRD et CKD-EPI estiment le DFG rapporté à une surface corporelle standard de 1,73m^2. Une convertion sera donc nécessaire afin d'obtenir le DFG du patient en fonction de sa propre surface corporelle.

En 2011, l'Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé d'utiliser la formule CKD-EPI pour le diagnostic précoce et le suivi de l'insuffisance rénale chronique (IRC), à défaut la formule MDRD en attendant une meilleure appropriation de l'équation CKD-EPI par les professionnels de santé (18).

La formule de CG n'est pas applicable chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) inférieure à 18,5 kg/m^2 ou supérieure à 25 kg/m^2 et chez les patients de plus de 65 ans (18). Cette formule est à présent abandonnée pour l'estimation de la fonction rénale en pratique courante, mais demeure celle utilisée pour l'adaptation de posologie. L'HAS considère qu'il serait souhaitable de procéder à la modification des résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments afin de pouvoir adapter les posologies en fonction du DFG estimé par l'équation CKD-EPI (18).

1.7. Le rein, cible des médicaments

Le rein est une cible d'effets indésirables médicamenteux.

Comme vu précédemment, le flux sanguin rénal est très important et représente près de 25% du débit cardiaque, correspondant à une exposition potentiellement 50 fois plus importante au médicament (12).

Par ailleurs, la surface d'échange entre le sang et les reins est très importante (5) (12). Le rein possède également la plus grande pression capillaire hydrostatique favorisant le captage d'anticorps et de complexes immuns (12).

De plus, la plupart des médicaments ou de leurs métabolites transitent par le rein (12).

C'est également au niveau rénal que s'effectue majoritairement la dissociation des liaisons protéiques (12).

Par ailleurs, la concentration des urines au niveau distal du néphron favorise la précipitation de cristaux (12).

De plus, de par la physiologie rénale, le rein possède d'autres facteurs de risque de développer une toxicité suite à la prise de médicaments comme (19) :

- L'augmentation de la concentration des toxines dans certains tissus du rein
- La biotransformation en espèces réactives de l'oxygène
- Le taux de métabolisation élevé au niveau tubulaire (anse de Henlé)
- La recapture au niveau tubulaire proximal des toxines
- Le transport basolatéral via les OAT (organic anion transporters) et OCT (organic cation transporters)

Ainsi, le rein est une cible privilégiée de toxicité induite par les médicaments.

La néphrotoxicité peut prendre des formes très variées. En effet, les médicaments peuvent induire des néphropathies étant elles-mêmes très diversifiées : atteintes des structures du rein, impact sur la perfusion rénale ou sur l'écoulement de l'urine. Les médicaments peuvent également entraîner des atteintes isolées comme des élévations de créatininémie, des troubles hydro-électriques ou des protéinuries. Les médicaments peuvent également induire des diabètes insipides ou des rhabdomyolyses, impactant le fonctionnement du rein.

Dans cette présente thèse, seront traitées uniquement les néphropathies médicamenteuses.

Ces dernières sont souvent des atteintes rénales aiguës persistant uniquement pendant le traitement, mais elles peuvent également devenir chroniques si l'atteinte rénale n'est pas prise en charge à temps. Au vu de la forte prédominance des mécanismes aigus, la présente thèse développera essentiellement les néphropathies médicamenteuses aiguës (20) (21).

2. L'insuffisance rénale aiguë (IRA)

2.1. Définition de l'IRA

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est définie par la baisse brutale et importante de la filtration glomérulaire. Le rein ne filtre alors plus correctement le sang. Ceci entraîne la rétention de produits organiques normalement éliminés (urée et créatinine par exemple) et une dérégulation de l'homéostasie hydro-électrique et acido-basique (22).

L'IRA est généralement réversible après traitement.

Elle peut toucher des reins sains ou se présenter comme une poussée aiguë d'une insuffisance rénale chronique (IRC) déjà présente (23).

L'IRA apparaît généralement après une agression comme une chute brutale et transitoire de la pression artérielle, suite à une hémorragie, une infection générale, une obstruction ou une intoxication médicamenteuse (21).

Le diagnostic de l'IRA est basé sur des critères cliniques et biologiques reflétant le fonctionnement rénal, en particulier la diurèse et la créatinine plasmatique. Depuis 2012, la classification développée par le groupe de travail KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) est utilisée pour le diagnostic de l'IRA (24). Selon cette classification, une IRA est définie par la présence d'au moins 1 des 3 critères diagnostiques suivants :

- i) augmentation de la créatinine plasmatique ≥ 26,5 µmol/L en 48h
- ii) augmentation de la créatinine plasmatique ≥ 1,5 fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours
- iii) diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant 6h

La présence d'un de ces critères permet de poser le diagnostic d'IRA au stade 1.

La classification KDIDO permet d'établir 3 stades de gravité en fonction des valeurs de la créatinine plasmatique et de la diurèse (Tableau 1). Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre les deux paramètres.

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥ 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) en 48h OU 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base au cours des 7 derniers jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant au moins 12h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base OU Créatinine plasmatique ≥ 353,6 µmol/l (4,0 mg/dl) OU Initiation de l'épuration extra-rénale	< 0,3 ml/kg/h pendant au moins 24h OU Anurie pendant au moins 12h

Tableau 1 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO (pour les patients de plus de 18 ans) (24)

2.2. Epidémiologie des IRA médicamenteuses

Les IRA médicamenteuses représenteraient 20 % des IRA (25).

Leur incidence est croissante du fait de l'émergence de nouvelles molécules, la multiplication des prescriptions médicales et le vieillissement de la population.

Cependant cette incidence est certainement sous-évaluée. En effet, les néphropathies sont très souvent silencieuses ou leurs signes non spécifiques. Le diagnostic des atteintes néphrotoxiques peut donc être dans certain cas difficile et le potentiel néphrotoxique des médicaments sous-estimé. De plus, la consommation de médicaments (et surtout les médicaments d'automédication) n'est pas toujours avouée par les patients. Cela pourrait expliquer parfois le faible nombre de cas rapportés dans la littérature et de notifications aux centres de pharmacovigilance (CRPV) (25).

Les médicaments peuvent induire plusieurs formes de néphropathies qui seront détaillées ci-dessous. Il est à noter que lors d'atteintes rénales, les biopsies ne sont pas toujours réalisées, ce qui peut rendre parfois complexe la détermination des types de néphropathies induites par les médicaments.

2.3. Classification des IRA

2.3.1. IRA fonctionnelle ou pré rénale

Elle représente 25 % des IRA (21).

- ***Définition de l'IRA fonctionnelle***

L'IRA fonctionnelle est causée par une diminution de la quantité de sang arrivant au rein, induisant une hypoperfusion rénale. De ce fait, une quantité moins importante de sang est filtrée par le rein.

- ***Etiologies de l'IRA fonctionnelle***

La diminution de la quantité de sang arrivant au rein peut être due à une baisse de la pression de perfusion rénale (19).

La première grande cause de la baisse de la perfusion rénale est la diminution du volume plasmatique ou hypovolémie (21) (26).

La volémie est le volume de sang dans l'organisme (plasma et éléments figurés) (27).

L'hypovolémie absolue se définit comme une diminution du volume sanguin total circulant (27). Cette diminution peut être due à une perte sanguine ou une perte plasmatique. Les étiologies sont les suivantes : hémorragie, perte digestive (diarrhées, vomissement, occlusion), perte rénale (diabète), perte cutanée (hyperthermie, fièvre, brûlure étendue, coup de chaleur), extravasation dans le tissu interstitiel ou les séreuses (ascite) (27). La déshydratation est une des étiologies de l'hypovolémie absolue.

L'hypovolémie relative est définie par une mauvaise répartition de la volémie dans l'organisme (27). Elle a pour étiologies : choc septique, état de choc anaphylactique, vasodilatation toxique (intoxications médicamenteuses) (27).

L'hypovolémie a pour conséquence une diminution du débit cardiaque et donc une diminution de la perfusion des organes (27). Le débit sanguin rénal peut ainsi être affecté et donc la filtration glomérulaire.

La baisse de la pression de perfusion rénale peut également être due à une défaillance cardiaque induisant une diminution du débit cardiaque (21) (26). Ainsi, le cœur ne pompe pas suffisamment de sang en direction des reins.

Enfin, la baisse de la pression de perfusion rénale peut être induite par une mauvaise utilisation des diurétiques, ces derniers entrainant une déplétion sodée (20).

La diminution de la quantité de sang arrivant au rein peut également être due à la vasoconstriction des artérioles afférentes (19).

Cette dernière peut être causée par une augmentation de facteurs constricteurs comme l'adrénaline, l'angiotensine II, les endothélines et l'augmentation de la neurotransmission adrénergique rénale.

Au contraire, la vasoconstriction des artérioles afférentes peut être causée par une diminution des agents vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote, la bradykinine et les eicosanoïdes.

Les médicaments peuvent également être impliqués dans la vasoconstriction des artérioles afférentes : AINS, ciclosporine, tacrolimus, amphotéricine B, produits de contraste iodés (PCI).

D'autres étiologies peuvent intervenir comme les infections débutantes, l'insuffisance hépatocellulaire, les maladies œdémateuses.

La diminution de la quantité de sang arrivant au rein peut enfin être due à une vasodilatation des artérioles efférentes, elle-même causée par certains médicaments comme les IEC et ARA II (19).

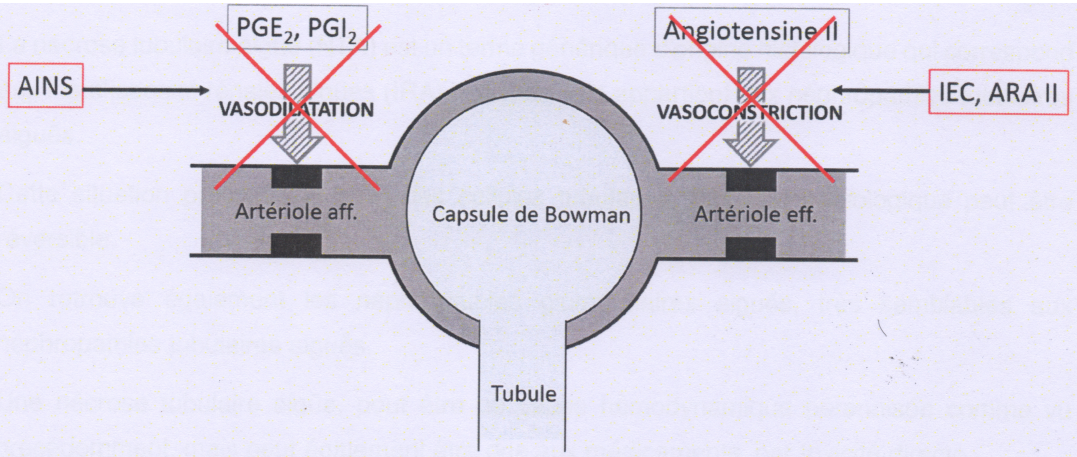


Figure 8 : Influence des AINS, IEC et ARA II sur l'autorégulation hémodynamique du glomérule (7)

Les étiologies des IRA fonctionnelles sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous (21) (26).

Diminution de la pression de perfusion rénale	Vasoconstriction des artérioles afférentes	Vasodilatation des artérioles efférentes
Diminution du volume plasmatique	Augmentation de facteurs constricteurs et de la neurotransmission adrénergique rénale	IEC, ARA II
Diminution du débit cardiaque	Diminution des agents vasodilatateurs	
Diurétiques	AINS, Ciclosporine, Tacrolimus, Amphotéricine B, PCI	
	Autres	

Tableau 2 : Etiologies des IRA fonctionnelles

Il est à noter que l'IRA fonctionnelle peut succéder à une décompensation acido-cétosique du diabétique.

- ***Diagnostic de l'IRA fonctionnelle***

Les signes cliniques et biologiques d'une IRA fonctionnelle sont les suivants (20) :

- Anurie ou oligoanurie
- Signes de choc : hypotension, augmentation de la fréquence cardiaque, marbrure, trouble de la conscience
- Perte de poids
- Augmentation de la créatinine et de l'urée plasmatique
- Sédiment urinaire généralement normal

- ***Evolution de l'IRA fonctionnelle***

L'IRA fonctionnelle est rapidement réversible quand le flux sanguin rénal est rétabli (20) (28). Si l'IRA fonctionnelle a une origine médicamenteuse, elle est également rapidement réversible à l'arrêt du traitement mis en cause (20). En revanche, si l'ischémie rénale n'est pas corrigée, des lésions de nécrose peuvent s'installer, notamment des lésions au niveau tubulaire. L'IRA fonctionnelle devient alors organique (20) (26). Le recours à la dialyse n'est qu'exceptionnel (20).

- ***Traitements de l'IRA fonctionnelle***

Les traitements de l'IRA fonctionnelle peuvent être très différents en fonction des étiologies. Ils reposent sur la restauration d'une volémie efficace notamment par des transfusions ou la réhydratation. Si la cause est iatrogène, l'arrêt du traitement en cause est également effectué (21) (29).

2.3.2. IRA obstructive ou post rénale

Elle représente 5 à 15 % des IRA (21).

- ***Définition de l'IRA obstructive***

Un obstacle sur les voies excrétrices empêche l'élimination normale des urines (19). Le ralentissement de l'écoulement des urines entraîne une augmentation de la pression hydrostatique urinaire au sein de la capsule de Bowman et donc une diminution de la pression de filtration glomérulaire (23).

- ***Etiologies de l'IRA obstructive***

Les causes de cette obstruction peuvent être intra-rénale (23) :

- Lithiase ou précipitation de cristaux insolubles comme l'acide oxalique, l'acide urique ou de médicaments
- Néoplasie
- Adénopathie
- Pathologie inflammatoire à l'origine d'une fibrose
- Rhabdomyolyse, potentiellement provoquée par un surdosage en statine notamment

Il y a également des causes extra-rénales (23) : adénome de la prostate, cancer de la prostate, cancer de la vessie, certains cancers du bassin susceptibles de comprimer l'urètre, fibrose rétro-péritonéale, endométriose, traumatismes, tuberculose.

La lithiase rénale est une agrégation de sels minéraux dans l'appareil rénal. Il existe plusieurs types de lithiases rénales en fonction du sel impliqué : la lithiase calcique, urique ou xanthique.

1 % des lithiases seraient liées à l'administration de médicaments (29).

Certains médicaments peuvent favoriser la précipitation de ces sels comme par exemple le furosémide ou la vitamine D.

Certains calculs peuvent également être dus directement à la précipitation des médicaments ou de leurs métabolites, c'est le cas du méthotrexate, de l'aciclovir, des sulfamides, de l'indinavir, de l'allopurinol et des quinolones (19) (20) (30) (31). Les facteurs de risques sont dans ce cas une insuffisance rénale préexistante, des antécédents de lithiase, un manque d'hydratation, une diminution de la diurèse, une modification du pH urinaire, une excrétion urinaire élevée du médicaments ou de ses métabolites, une administration de forte dose du médicament, un traitement prolongé, une polymédication pouvant induire des mécanismes de compétition dans le métabolisme hépatique ou des modifications de l'excrétion rénale et une faible solubilité du médicament (20) (32).

❖ La lithiase calcique (30)

Elle est constituée d'oxalate de calcium et de phosphate de calcium. Les facteurs métaboliques favorisant la lithiase calcique sont l'hypercalciurie, l'hyperoxaliurie et l'hypocitraturie.

L'hypercalciurie est elle-même favorisée par certains traitements.

Les supplémentations en calcium, qui lors de traitement prolongé et à trop forte dose, peuvent induire une hypercalcémie et donc une hypercalciurie. La vitamine D3 et ses dérivés peuvent également induire une hypercalcémie et par conséquence une néphrocalcinose. Dans ces deux cas, la surveillance de la calcémie et calciurie est préconisée. Un apport total de calcium de 800 à 1200 mg/j associé à une dose de vitamine D n'excédant pas 800 UI/j semble dénué de risque chez les sujets sans antécédents lithiasiques. Le risque de lithiase calcique est évoqué en cas de surdosage en vitamine D dans le RCP (33).

De plus, certains antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, peuvent chélater les ions phosphores dans la lumière intestinale, induisant alors une hypercalcémie et donc une hypercalciurie.

Enfin, quelques cas d'hypercalciurie suite à la prise de furosémide à forte dose ont été décrits dans la littérature, mais ces cas concernaient de grands prématurés ou des femmes ayant pris des fortes doses de furosémide dans un but d'amaigrissement. Aucun cas n'a été rapporté chez des adultes traités par furosémide pour l'hypertension. Aucun cas d'IRA obstructive sous furosémide n'est évoqué sur le site GPR (34), cependant le risque de lithiase intra-rénale et de néphrocalcinose est indiqué dans le RCP, sa fréquence étant indéterminée (33).

L'hyperoxaliurie peut être induite par de fortes prises d'acide ascorbique ou vitamine C (supérieures à 2 g/j). En effet, l'acide oxalique est produit par la dégradation de l'acide ascorbique.

L'hypocitraturie est également une cause de lithiase calcique. En effet, les ions citrates inhibent la précipitation des cristaux de phosphate de calcium.

L'hypocitraturie peut être la conséquence de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Ainsi, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique prescrits dans le traitement du glaucome (acétazolamide et dorzolamide) ou le topiramate, anti-épileptique inhibant certaines iso enzymes de l'anhydrase carbonique peuvent induire des lithiases calciques. Ainsi, le RCP de l'acétazolamide évoque un risque de lithiase urinaire d'une fréquence indéterminée (33). L'utilisation des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sous forme de collyre semble pallier ce problème, même si le RCP du dorzolamide (existant uniquement sous forme de collyre) évoque tout de même un risque peu fréquent de lithiase urinaire (33). Enfin, le RCP du topiramate indique également le risque de néphrolithiase (fréquent) et de calcul urinaire (peu fréquent) (33).

L'hypocitraturie peut également être la conséquence de diarrhées chroniques, elles même pouvant être induites par la prise de laxatif.

❖ La lithiase urique (30)

La lithiase urique peut résulter d'une hyperuricurie. Cette hyperuricurie peut être due à :

- Une augmentation de l'excrétion de l'acide urique, provoquée par les PCI notamment
- Une augmentation de la synthèse de l'acide urique, provoquée par certaines chimiothérapies

L'acide urique peut également précipiter lors d'abus chroniques de laxatifs. Dans ce cas, l'urate ne rencontrant pas suffisamment d'ions sodium et potassium, se lie aux ions ammoniums, favorisant ainsi la lithiase d'urate d'ammonium.

Dans ce cas, il est conseillé d'alcaliniser les urines et de boire 1 à 2 litres d'eau de Vichy par jour. De plus, il est conseillé de suivre un régime alimentaire pauvre en protéines et purines (l'acide urique étant le produit de la dégradation des purines) : supprimer cervelle, ris de veau, gibier, charcuterie, viandes fumées et faisandées, foie gras, poisson, caviar, crustacés, fromages forts, vins purs, alcool. Il est également recommandé de favoriser une alimentation riche en fruits et en légumes avec des quantités limitées de viande.

❖ **La lithiase xanthique (30)**

Elle est induite par un traitement par l'allopurinol. L'allopurinol inhibe la xanthine oxydase et donc augmente la concentration en xanthine. La formation de calculs de xanthine avec l'allopurinol s'observe surtout dans deux cas :

- Lors d'utilisation de dose élevée > 600 mg/j
- Lors de l'utilisation dans le syndrome de Lesch-Nyhan. Ce dernier est une maladie héréditaire du métabolisme des purines caractérisée par une absence de rétro-contrôle dans la synthèse des puriques de novo et associant une surproduction en acide urique à des troubles neurologiques et comportementaux. Il faut alors utiliser des doses modérées d'allopurinol (200 voire 100 mg/j), maintenir une diurèse abondante, une alcalinisation des urines et suivre un régime pauvre en purines.

Le risque de lithiase n'est pas évoqué dans le RCP (33). Mais 2 cas ont été décrits dans la littérature (35) (36). L'un d'entre eux s'est présenté chez un garçon de 11 ans traité par 900 mg d'allopurinol par jour pendant 3 mois (36). Ce patient est décédé suite à l'inefficacité de la dialyse. L'autopsie a révélé de multiples calculs sur les deux reins, 82 % d'entre eux étaient constitués de xanthine.

- ***Diagnostic de l'IRA obstructive***

Les signes permettant d'objectiver une IRA obstructive sont les suivants :

- Une douleur lombaire ou abdominale importante
- Une hématurie macroscopique avec caillots
- Une anurie
- Une osmolarité urinaire élevée (> 500 mOsm/l), une fraction d'excrétion sodée inférieure à 1%, un sédiment urinaire normal

Une échographie abdominale permet d'objectiver un obstacle sur la voie excrétrice (20).

- ***Traitements de l'IRA obstructive***

La conduite à tenir repose sur l'arrêt du traitement et le maintien d'une diurèse abondante (29). Si la lithiase ne se résorbe pas spontanément, le traitement consiste à enlever l'obstacle ou, si cela n'est pas possible, repose sur la dérivation des urines en urgence avec pose d'une sonde urinaire (21). Le pH de l'urine intervient dans le cas des précipitations des médicaments. Le pH urinaire doit être adapté au type de médicament : pH acide pour solubiliser l'indinavir et pH alcalin pour solubiliser l'aciclovir par exemple (20).

Le risque de lithiase peut être diminué par un apport hydrique augmenté (7).

- ***Médicaments impliqués dans les IRA obstructives iatrogènes***

Les médicaments potentiellement impliqués dans les IRA obstructives iatrogènes sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous. Ce tableau ne constitue pas une liste exhaustive de tous les médicaments et a été établi afin de donner quelques exemples de molécules pourvoyeur d'IRA obstructive. Ce tableau reporte des médicaments décrits aussi bien largement que isolement dans la littérature. Un travail serait nécessaire pour apporter une notion de fréquence à leur néphrotoxicité.

Ils sont classés selon leur mécanisme de toxicité relevé dans la littérature et éventuellement décrit par le site Guide des Prescriptions et Rein (GPR) systématiquement consulté avant de proposer cette liste de médicaments.

Mécanismes de la néphrotoxicité	Médicaments
Précipitation de médicaments dans les tubules rénaux	AINS : Sulindac [30] [33] et Acide méfénamique [30].β-lactamine : Amoxicilline [20] [30] [33] [37] [38], Ampicilline [30], Ceftriaxone [39] [20] [40] [41] [33] [30].Clindamycine [42].Sulfamide [19] [20] [21] [30] [31] [43] : Sulfadiazine [19] [30] [33] [44-53], Cotrimoxazole [20] [30] [33] [53] [54] [55], Sulfasalazine [30] [33] [56].Nitrofurantoïne [30] [57].Quinolone [19] [20] [21] [30] [31] [43] : Fluméquine [32] [57], Ciprofloxacine [30] [34] [58], Norfloxacine [30].Antiviraux : Aciclovir IV [19] [20] [23] [30] [31] [33] [53] [59-63], Ganciclovir [53] [64] [65], Famciclovir [64], Valaciclovir [31] [33] [60] [61] [64], Indinavir [19] [20] [23] [30] [31] [33] [53] [63] [64] [66-69], Atazanavir [33] [30] [68-70], Ténofovir disoproxil fumarate [30], Foscarnet [30] [53] [71] [72], Ritonavir [73], Pentamidine [53].Méthotrexate [2] [19] [20] [23] [30] [31] [33] [63].Triamtérène [30] [32] [33] [63].Biphosphonate IV [34].Phosphate de sodium (préparation à l'endoscopie colique) [30].Allopurinol [19] [20] [21] [30] [31] [34] [35] [36].Phénytoïne [74]
Médicaments favorisant la précipitation de calcium	Calcium [30], Vitamine D [21] [30] [33], Hydroxyde d'aluminium et de magnésium [32], Furosémide [21] [30] [33], Vitamine C [30], Acétazolamide [21] [30] [33] [34] [63], Dorzolamide [30] [33], Topiramate [30] [33] [34], Laxatifs [30]
Médicaments favorisant la précipitation d'acide urique	Produits de Contraste Iodé [30] [63], Chimiothérapies [30] [63], Laxatifs [30]
Médicaments favorisant la précipitation de xanthine	Allopurinol [30] [35] [36]
Médicaments induisant des rhabdomyolyses	Statines [75]
Médicaments induisant des fibroses rétro-péritonéales	Ergotamine [29], Dihydroergotamine [29] [76], Bromocriptine [29] [77], exceptionnellement par un traitement prolongé par β-Bloquant [29]

Tableau 3 : Exemples de médicaments induisant des IRA obstructives

2.3.3. IRA organique

Elles représentent 65 % des IRA (21). Elles sont la conséquence d'une lésion du tissu rénal et leur classification dépend du tissu lésé (78). Ainsi, on distingue quatre types d'IRA organique.

2.3.3.1. Classification des IRA organiques

- ***Nécroses tubulaires aiguës (NTA)***

Elles sont dues à une lésion au niveau tubulaire (78).

Trois mécanismes sont le plus souvent en cause.

Le premier mécanisme est ischémique (23).

Un choc septique, anaphylactique, hypovolémique, cardiogénique ou hémorragique entraîne la baisse du flux sanguin rénal, à l'origine d'une ischémie rénale donc d'une baisse de l'oxygénation des tissus. Les tissus voient leur fonction perturbée voire arrêtée et donc meurent (23). Ainsi, les IRA fonctionnelles prolongées peuvent induire des NTA (26) (57).

Le deuxième mécanisme est lié à une toxicité directe, secondaire à la prise de certains anti infectieux, de certaines chimiothérapies (cisplatine), d'AINS, de PCI, d'anticalcineurine ou de métaux lourds et autres toxiques industriels (plomb, mercure, éthylène glycol, tétrachlorure de carbone) (19) (23). Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans cette toxicité : effet du médicament sur les phospholipides membranaires, formation de radicaux libres, peroxydation lipidique, altération du métabolisme mitochondrial, inhibition des synthèses et inactivation des transports protéiques et induction d'apoptose (79) (80). Tous ces mécanismes induisent une nécrose des cellules tubulaires, qui tombent dans la lumière tubulaire et peuvent créer une obstruction tubulaire (19).

Le troisième mécanisme est lié à une toxicité indirecte.

Il existe des NTA liées à une précipitation intra-lobulaire de plusieurs composés comme certains médicaments (méthotrexate, aciclovir, cotrimoxazole) mais également de chaines légères d'immunoglobulines en cas de myélome, d'hémoglobine en cas d'hémolyse et de myoglobine en cas de rhabdomyolyse (23).

La rhabdomyolyse est une destruction du tissu des muscles striés, entraînant la libération dans le sang d'un pigment musculaire toxique pour le tubule rénal : la myoglobine. Cette destruction des muscles apparaît lors d'un traumatisme musculaire important par exemple lors de crises convulsives prolongées, lors d'une immobilisation prolongée sur le sol (écrasement des muscles), lors d'électrocution, de prise de drogue (cocaïne, héroïne) ou de prise de médicaments.

Les médicaments induisant le plus de rhabdomyolyse sont les statines, ils peuvent être à priori à l'origine de NTA, sans pour autant que le site GPR ne référence de tels cas (34). D'autres médicaments comme les fibrates ou les neuroleptiques, dans un contexte de syndrome malin des neuroleptiques peuvent également induire des rhabdomyolyses. Aucun cas de NTA suite à la prise de fibrate n'est référencé sur le site GPR (34). Cependant, des cas d'IRA, complication d'un syndrome malin des neuroleptiques, sont décrits sur le site GPR pour l'halopéridol et le quétiapine, sans qu'une NTA ait pu être objectivée par biopsie rénale (81- 83). Les RCP des médicaments cités précédemment n'évoquent pas un tel risque (33).

Lors des NTA, l'IRA est généralement isolée, asymptomatique (Tableau 4), décelée uniquement par le dosage de la créatininémie ou de l'urée sanguine (29).

Les NTA iatrogènes sont dose-dépendantes (29). Le délai d'apparition est rapide : quelques jours après le début de la prise du médicament (29).

La régénération des cellules tubulaires nécrosées est possible, si la membrane basale n'est pas affectée (19).

En absence d'IRC préexistante, le pronostic est généralement bon. Le plus souvent la récupération est complète (84). La reprise de la fonction rénale s'effectue 7 à 21 jours après correction de l'étiologie. Le traitement curatif repose sur l'arrêt du traitement, le maintien d'une hydratation adéquate et le traitement symptomatique de l'IRA (29) (85).

Les principales molécules responsables de NTA sont les aminosides, les PCI et les statines (29).

Le tableau 4 ci-dessous rapporte d'autres médicaments potentiellement impliqués dans les NTA iatrogènes. Ce tableau ne constitue pas une liste exhaustive de tous les médicaments et a été établi afin de donner quelques exemples de molécules pourvoyeur de NTA. Ce tableau reporte des médicaments décrits aussi bien largement que isolement dans la littérature. Un travail serait nécessaire pour apporter une notion de fréquence à leur néphrotoxicité. Ils sont classés selon leur mécanisme de toxicité relevé dans la littérature et éventuellement décrit par le site GPR systématiquement consulté avant de proposer cette liste de médicaments.

Mécanismes de la néphrotoxicité		Médicaments
Ischémique		Médicaments induisant des IRA fonctionnelles : Diurétiques, AINS, Anticalcineurines, Amphotéricine B, PCI, IEC, ARA II [26] [86]
Toxicité tubulaire directe		AINS [23] [33] [87] Anti infectieux: Aminoside [19] [23] [29] [33] [43] [53] [63] [88-90], Céfalexine [32] [91], Clindamycine [92], Quinolone [53] [90], Vancomycine [33] [93] [94], Cidofovir [19] [95], Foscarnet [19] [53] [63] [71], Ténofovir [19] [33], Amphotéricine B IV [19] [20] [23] [53] [63] [90],Chimiothérapie : Cisplatine [19] [23] [29] [63] [90], Ifosfamide [21] [29] [63] [90], Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus) [2] [19] [20] [23] [29] [63], Immunoglobuline [29] [33], Dextran [29] [33], PCI [19] [20] [23] [29] [63]
Toxicité tubulaire indirecte	Rhabdomyolyse	Statine [19] [30] [96-100], Fibrate [29], Halopéridol [81], Quetiapride [82] [83]
	Hémolyse	Quinine [20] [29] [34], Rifampicine [20] [29] [33] [63] [90]
	Cristallurie	Cotrimoxazole [23] [101], Sulfamide [23], Aciclovir IV [20] [23] [29] [53] [63], Foscarnet [29] [53] [63] [71], Indinavir [23] [29] [53], Chimiothérapie anticancéreuse (Cisplatine, Ifosfamide [21] [102], Méthotrexate [23] [29] [63]), PCI [63]
Mécanisme non connu		Paracétamol [103-106], Tétracycline [43], Rifampicine [20], Polymyxine [43] [63], Colistine [63], Abacavir [107], Didanosine [108] [109], Ganciclovir [53], Pentamidine [33] [53] [63], Exénatide [110], Gliclazide [111], Furosémide [34], Acide zolédronique [112], Carbamazépine [113], Lithium [21], Phénytoïne [21] [90], Acide valproïque [21], Mitomycine C

Tableau 4 : Exemples de médicaments induisant des NTA

- ***Néphropathies interstitielles aiguës (NIA)***

Elles sont dues à des lésions au niveau de l'interstitium, tissu de soutien entourant les néphrons (78). L'atteinte tubulaire accompagne très souvent l'atteinte de l'interstitium et cause des néphrites tubulo-interstitielles aiguës (NTIA).

Elles sont l'atteinte rénale la plus fréquente et la moins spécifique : tous les médicaments peuvent en théorie déclencher ce type d'atteinte. (20).

Les causes sont d'origine (23) :

- Immunoallergique due aux médicaments comme certaines pénicillines, céphalosporines ou fluoroquinolones, les AINS, le cotrimoxazole…
- Infectieuses : par voie urinaire (pyélonéphrites, obstacles des voies urinaires)
  par voie hématogène (leptospirose, légionellose…)
- Autres : hypercalcémie, hyperuricémie, hyperoxalurie

Les causes immunoallergiques sont les plus souvent incriminées dans les NIA et NTIA médicamenteuses (20) (28). Certains médicaments sont perçus par l'organisme comme un corps

étranger. Une réponse immunologique est alors déclenchée. Le parenchyme rénal se voit donc infiltré par des leucocytes. Ceci induit une inflammation et un œdème pouvant aboutir à une atteinte de la fonction rénale (79) (80).

Les NIA et NTIA immunoallergiques sont indépendantes de la dose et nécessitent habituellement une sensibilisation préalable (29). Le délai d'apparition est très variable (114). Elles surviennent plusieurs semaines après le début du traitement ou 3 à 5 jours après une seconde administration (28).

Les signes rénaux s'accompagnent dans ce cas de manifestations extra-rénales : fièvre, éruption cutanée, prurit, arthralgies, ictère, thrombopénie, hémolyse auto-immune, hyperéosinophilie (20) (28) (29).

L'arrêt du traitement est nécessaire et une telle atteinte contre-indique la réintroduction (29) (85). Le recours à la corticothérapie est discuté (29).

Généralement, l'atteinte rénale est réversible en quelques jours à quelques mois, mais parfois des séquelles de type fibrose interstitielle et atrophie tubulaire peuvent être observées (29). C'est le cas notamment des anticalcineurines qui peuvent entrainer des néphrites interstitielles chroniques et généralement irréversibles (28).

Les principales molécules responsables de NTIA sont les AINS, les β-lactamines et l'allopurinol (29).

Le tableau 5 ci-dessous rapporte d'autres médicaments potentiellement impliqués dans les NTIA iatrogènes. Ce tableau ne constitue pas une liste exhaustive de tous les médicaments et a été établi afin de donner quelques exemples de molécules pourvoyeur de NTIA. Ce tableau reporte des médicaments décrits aussi bien largement que isolement dans la littérature. Un travail serait nécessaire pour apporter une notion de fréquence à leur néphrotoxicité. Ils sont classés selon leur mécanisme de toxicité relevé dans la littérature et éventuellement décrit par le site GPR systématiquement consulté avant de proposer cette liste de médicaments.

Mécanismes de la néphrotoxicité	Médicaments
Mécanisme allergique	AINS et Coxibs [2] [23] [29] [63] [115] [116], Aminosides [43] [89] [117], Pénicilline [21] [29] [43] [53] [63] [118] (Amoxicilline [20] [33] [115], Ampicilline [33], Cloxacilline [20] [33] [119] [120], Oxacilline [33] [121] [122], Pipéracilline + Tazobactam [20] [33] [123-126]), Céphalosporine [21] [29] [43] [53] (Céfaclor [33] [127], Céfuroxime [128], Céfépime [129], Ceftazidime [130], Ceftriaxone [131] [132], Céfixime [33],, Céfotaxime [133]), Macrolides [20] (Erythromycine [33] [134-137], Clarithromycine [33] [138], Azithromycine [33] [139-142]), Clindamycine [92], Sulfamide [23] [33] [43] (Cotrimoxazole [20] [21] [33] [53] [143], Sulfadiazine [53], Sulfasalazine [33] [144-149]), Fluoroquinolones [20] [23] [33] [53] [150] (Ciprofloxacine [29] [33] [63] [151], Moxifloxacine [152] [153], Lévofloxacine [33] [154-156], Norfloxacine [33] [157] [158]), Vancomycine [53] [93] [159], Colistine [160], Rifampicine [21] [29] [53] [43] [20] [63] [116] [161], Ethambutol [20], Aciclovir IV [20], Abacavir [162], Terbinafine [20] [163], Azathioprine [43], Captopril [116], Diurétique [29] (Hydrochlorothiazidique, Furosémide) [21] [43] [63] [116], Inhibiteurs calciques (Diltiazem, Amlopidine [164] [165]), Inhibiteur de la Pompe à Proton (Oméprazole, Rabéprazole, Pantoprazole [21] [29] [166]), Ranitidine [33], Allopurinol [2] [21] [29] [43] [63] [116] [167], Fluindione [29] [116], Rivaroxaban [168], Carbamazépine [33] [169], Phénytoïne [43] [63]
Mécanisme toxique	Paracétamol [170-172], Cidofovir [95]
Par dépôt de cristaux	Indinavir [173]
Mécanisme non connu	Tétracycline [174], Nitrofurantoïne [175], Atazanavir [176], Didanosine [108] [109], Efavirenz [177], Indinavir [20] [33], Ténofovir [33], Quinine [20], Ifosfamide [178], Ciclosporine [19], Tacrolimus [19], Interféron β [20] [63], Exénatide [110], Méthyldopa [33], Warfarine [33], Propylthiouracile [33], Dihydroergotamine [179], Clozapine [180-186]

Tableau 5 : Exemples de médicaments induisant des NIA/NTIA

- ***Néphropathies vasculaires aiguës (NVA)***

Elles sont causées par des lésions au niveau des artères rénales (23) (78) :

- Soit de petits calibres : syndrome hémolytique et urémique (SHU), maladies des emboles de cristaux de cholestérol
- Soit de gros calibres : embolies, thromboses des artères rénales, dissection des artères rénales.

Elles s'accompagnent d'hypertension artérielle (Tableau 8) (29). Il n'y a pas d'anomalie majeure à l'examen du sédiment urinaire. L'IRA est souvent sévère et rapidement progressive (19).

Une des principales NVA est la microangiopathie thrombotique (MAT), se caractérisant par une occlusion des lumières artériolaires par des thrombi fibrineux et entrainant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et un SHU (19).

D'autres atteintes existent comme une atteinte inflammatoire des artères ou vascularite (20).

Le tableau 6 ci-dessous rapporte quelques médicaments potentiellement impliqués dans les NVA iatrogènes. Ce tableau ne constitue pas une liste exhaustive de tous les médicaments et a été établi afin de donner quelques exemples de molécules pourvoyeur de NVA. Ce tableau reporte des médicaments décrits aussi bien largement que isolement dans la littérature. Un travail serait nécessaire pour apporter une notion de fréquence à leur néphrotoxicité. Ils sont classés selon leur mécanisme de toxicité relevé dans la littérature et éventuellement décrit par le site GPR systématiquement consulté avant de proposer cette liste de médicaments.

Mécanismes de la néphrotoxicité	Médicaments
Microangiopathie thrombotique	AINS [21], Pénicilline [21], Cycline [21], Ciprofloxacine [20] [187], Métronidazole [188], Quinine [19] [63] [189], Rifampicine [63], 5 fluorouracile [63], Cisplatine [190], Gemcitabine [20] [29], Mitomycine C [19] [29] [63], Ciclosporine et Tacrolimus [19] [20] [21] [29] [63] [191], Evérolimus [192], Sirolimus [193], Interféron β [20] [63] [194], Allopurinol [21], Clopidogrel [19] [21] [29] [195], Ticlopidine [19], Estrogènes [33] [63]
Vascularite	Céfotaxime [20] [196], Cotrimoxazole [63], Clarithromycine [20] [197], Erythromycine [63], Ciprofloxacine [20] [198], Lévofloxacine [154] [155], Tétracycline [63], Téicoplanine [199], Etanercept [20], Propylthiouracile [20], Metformine [200]
Facteur favorisant l'apparition d'embole de cholestérol	Anticoagulants : Héparine, Streptokinase, Ténectéplase, Warfarine [33] [63]

Tableau 6 : Exemples de médicaments induisant des NVA

Il existe également des atteintes au niveau des glomérules. Ces atteintes peuvent être aiguës et donner des néphropathies glomérulaires aiguës (NGA). Cependant, les médicaments n'induisant que des atteintes glomérulaires chroniques, les NGA ne seront pas détaillées dans cette thèse.

2.3.3.2. Signes cliniques et biologiques des IRA organiques

Les signes cliniques et biologiques des IRA organiques sont les suivants : anurie ou oligoanurie, prises de poids, nausées, vomissements, anorexie, troubles neurologiques (agitation et confusions liées à l'augmentation trop importante des déchets dans l'organisme), difficultés respiratoires (dyspnée liée à l'accumulation d'eau dans l'organisme et en particulier dans les poumons) et parfois température lors d'infection (pyélonéphrites).

Le tableau 7 résume les signes permettant le diagnostic différentiel des IRA organiques.

Signes	NTA	NIA	NVA
HTA	NON	NON	OUI
Oedèmes	NON	NON	NON
Protéinurie	< 2 g/l	< 2 g/l	Variable
Hématurie micro	NON	NON	NON
Hématurie macro	NON	Possible	Possible
Leucocyturie	NON	OI	NON
Infection urinaire	NON	Possible	NON

Tableau 7 : Diagnostic différentiel des IRA organiques

2.3.3.3. Traitements des IRA organiques

La prise en charge des IRA organiques dépend de leurs étiologies (23) :

- Si l'origine est infectieuse : traitement par antibiotique
- Si l'origine est immunoallergique : traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs
- Si l'atteinte est une néphropathie vasculaire aiguë présentant un SHU : apport de plasma et d'anticorps anti protéine C5
- S'il y a présence de complications de type hyperkaliémie, surcharge hydrosodée, œdème aigu pulmonaire avec hyponatrémie sévère ou acidose métabolique sévère : Epuration Extra Rénale (EER)

Dans tous les cas, l'arrêt du médicament mis en cause dans une IRA organique est effectué.

2.4. Traitements des IRA

Quel que soit l'étiologie de l'IRA, son traitement passe par la prise en charge de ses complications.

Tout d'abord, il faut traiter l'hyperkaliémie, qui constitue une urgence car l'hyperkaliémie peut provoquer des troubles cardiaques et un arrêt cardio-circulatoire.

Dans un premier temps, il faut arrêter tout traitement hyperkaliémiant et tout apport alimentaire en oxyde de potassium (fruit et légume : banane, avocat, chocolat, kiwi…).

Pour s'opposer aux effets cardiaques du potassium, l'administration de sel de calcium (antagoniste des effets du potassium sur le cœur) peut être préconisée soit sous forme de gluconate de calcium (non toxique, rapidement éliminé), soit sous forme de chlorure de calcium (toxique, apport 3 fois plus important que le gluconate).

L'association insuline et glucose peut être utilisée pour stimuler la captation du potassium par les cellules musculaires et hépatiques (apport de 100 UI d'insuline pour 50 g de glucose).

Pour favoriser l'élimination du potassium, un traitement par diurétique (Lasilix®) ou par chélateur de potassium (Kayexalate®) peut être prescrit.

La prise en charge de l'IRA passe également par le traitement de la surcharge hydro sodée, surtout pour les NVA. Un traitement diurétique ou un recours à l'EER peut être alors préconisé.

Enfin, lors d'une IRA, il faut prendre en charge l'acidose (pH < 7,38), complication fréquente car l'excrétion d'acide est alors diminuée. Pour cela, un apport de bicarbonate ou un recours à l'EER peut être nécessaire.

3. L'insuffisance rénale chronique (IRC)

L'IRC correspond à une destruction progressive, lente mais irréversible du nombre de néphrons. On parle d'IRC lorsque la destruction du parenchyme rénal perdure plus de 3 mois (22) (26).

L'incidence de l'IRC est en progression constante, du fait du vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies vasculaires ou métaboliques (hypertension artérielle et diabète) ayant un retentissement rénal (201).

3.1. Etiologies et facteurs de risque

Cette destruction peut être la conséquence de pathologies comme le diabète ou l'hypertension artérielle : 50 % des IRC terminales font suite à ces deux pathologies.

Cette destruction est aussi la conséquence du vieillissement physiologique du rein. En effet, entre 50 et 80 ans, on estime que la masse rénale diminue de 10 % chez la femme et 20 % chez l'homme et que le DFG diminue de 0,5 à 1 ml/min/1,73 m^2 par an chez 60% des patients après 40 ans (202).

Certains facteurs sont susceptibles d'entraîner un vieillissement accéléré du rein (21) :

- Mécanismes cellulaires et moléculaires comme le stress oxydant
- Facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, HTA, obésité, dyslipidémie, tabac)
- Facteurs génétiques (sexe, ethnie)
- Présence de maladie rénale avec protéinurie (atteinte glomérulaire)
- Médicaments néphrotoxiques

Ainsi, les facteurs de risque de développer une IRC sont résumés dans le tableau 8 suivant (203) (204).

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
Age > 60ans Facteurs ethniques (afro-américains, hispaniques) Poids de naissance inférieur à 2,5kg Antécédents familiaux d'IRC ou de maladie rénale héréditaire	Hypertension artérielle Diabète Obésité (>30 kg/m^2) Pathologies cardiovasculaires Tabac Episodes d'insuffisance rénale aiguë Malformation urologique, lithiase rénale ou hypertrophie de la prostate Maladie auto-immune Exposition à des médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires…) ou produits néphrotoxiques (plomb, mercure…)

Tableau 8 : Facteurs de risque de développer une IRC

3.2. Lien entre IRA et IRC

La présence d'une IRC est un des facteurs de risque de développer une IRA (19).

De plus, l'IRA constitue un facteur de risque de développer une maladie rénale chronique (MRC). Chaque épisode d'IRA doublerait ce risque Selon une méta-analyse récente, le risque de développer une MRC voire une insuffisance rénale terminale augmente avec la sévérité de l'IRA (205).

De plus, même les patients ayant eu une récupération totale de leur fonction rénale après un épisode d'IRA sont plus à risque de développer une MRC de stade 3, par rapport aux patients n'ayant pas fait ce type d'épisode (206).

Par ailleurs, une IRA intervenant sur une IRC préexistante peut l'aggraver et accélérer son évolution vers une IRC terminale (207).

3.3. Diagnostic

C'est une maladie silencieuse pendant de nombreuses années. En effet, il existe un système de compensation : les néphrons sains restants augmentent leur travail afin de maintenir le DFG. Mais ceci induit également leur propre destruction et le retard du diagnostic. C'est pourquoi l'IRC est généralement diagnostiquée à un stade avancé (21).

Le diagnostic est objectivé par la baisse du DFG. La valeur normale du DFG est de 120 ml/min/1,73 m^2. En France, l'IRC est définie par l'HAS par un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m^2 persistant pendant 3 mois ou plus, soit une perte de la moitié des néphrons (208) (209).

3.4. Classification (210)

L'IRC est classée en plusieurs stades en fonction de la valeur du DFG :

Stade	DFG (ml/min/1,73 m^2)	Définition
1	> 90	MRC avec DFG normal mais existence de marqueurs de l'atteinte rénale
2	60 – 89	IRC avec légère diminution du DFG
3A	45-59	IRC modérée
3B	30-44	
4	15-29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

Tableau 9 : Stade de l'IRC en fonction du DFG

3.5. Signes cliniques et biologiques (210)

Les signes cliniques et biologiques sont résumés dans le tableau 10 ci-dessous.

Signes cliniques	Signes biologiques
Asthénie (surtout à l'effort) accompagnée d'essoufflement, de troubles du sommeil, de difficultés de concentration Pollakiurie et nocturie Anorexie Dégoût vis à vis de certains aliments, notamment la viande (accumulation d'urée dans le sang) Peau prurigineuse et sèche Présence de crampes et d'œdèmes	Augmentation du taux de la créatininémie, de la kaliémie, de la phosphorémie, de l'urémie, de l'uricémie Diminution de la vitamine D sous sa forme active (défaut d'hydroxylation) entrainant une baisse de l'absorption du calcium d'où une hypocalcémie Anémie hémolytique par diminution de la synthèse d'érythropoïétine Hypertension artérielle par augmentation de la synthèse de rénine avec rétention hydrosodée

Tableau 10 : Signes cliniques et biologiques des IRC

3.6. Evolution et complications (29)

C'est une maladie évolutive, c'est à dire à risque de progression vers l'IRC terminale.
Les complications de l'IRC sont la conséquence de la défaillance des fonctions du rein :

- Hypertension artérielle
- Troubles phosphocalciques
- Troubles de l'équilibre acido-basique et hydro-électrolytique
- Anémie

3.7. Traitements

La prise en charge de l'IRC repose principalement sur le traitement de la maladie causale, le ralentissement de la progression de la maladie et le traitement des complications et des facteurs de risque de l'IRC (209).

Les principales complications à prendre en charge sont l'anémie, les troubles métaboliques, l'hypertension artérielle et les désordres osseux.

Lorsque l'IRC devient terminale, l'EER est alors proposée, soit par hémodialyse soit par dialyse péritonéale. La greffe rénale peut aussi être envisagée.

Les recommandations de l'HAS concernant la prise en charge de l'IRC sont résumées dans le tableau 11 ci-dessous.

Stade 1 DFG ≥ 90 mL/min	**Stade 2** DFG entre 60 et 89 mL/min	**Stade 3A** DFG entre 45 et 59 mL/min	**Stade 3B** DFG entre 30 et 44 mL/min	**Stade 4** DFG entre 15 et 29 mL/min	**Stade 5** DFG < 15 mL/min
Information et éducation thérapeutique du patient Connaissance de la maladie, des traitements Apprentissage des mesures de néphroprotection, connaissance des néphrotoxiques : médicaments, automédication, examens radiologiques, alimentation, exposition professionnelle (plomb, cadmium, mercure, solvants organiques), arrêt du tabac Autosurveillance : poids, pression artérielle Application de mesures hygiéno-diététiques : activité physique régulière, alimentation équilibrée et surveillance : · apports caloriques (30 à 40 kcal/kg/j) · apports en sel (< 6 g/j) · apport en eau : proche 1,5l/j, ni restreint, ni forcé, adapté à la soif et la diurèse · apports en protéines : à partir du stade 3, normaliser la consommation entre 0,8 et 1 g/kg/j Si besoin, consultation diététique, tabacologue, programme ETP, accompagnement psychosocial, prise en charge en réseau					
Vaccination anti-grippale					
Traiter la maladie causale					
Ralentir la progression de la maladie rénale (néphroprotection) - Contrôle de l'HTA et réduction de l'albuminurie Traitement par inhibiteur enzyme de conversion (ou antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II si intolérance ou contre-indication) si albuminurie (A/C > 3 chez le diabétique A/C > 30 mg/mmol chez le non-diabétique) et/ou HTA Objectifs de réduction de l'albuminurie et de la pression artérielle : PAS < 140/90 mmHg en l'absence de diabète et en l'absence d'albuminurie PAS < 130/80mmHg si diabète ou albuminurie persistante Intensification traitements (bithérapie, trithérapie) si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints. Avis spécialisé néphrologique (cardiologique) si échec.					
Prévention du risque cardio-vasculaire - Contrôle des lipides : Prescription de statine en cas de dyslipidémie (objectif de LDL-cholestérol < 1g/l) - Prévention du risque thrombotique - Aide médicamenteuse au sevrage tabagique : Substituts nicotiniques					

<table>
<tr><th>Stade 1
DFG ≥ 90 mL/min</th><th>Stade 2
DFG entre
60 et 89 mL/min</th><th>Stade 3A
DFG entre
45 et 59 mL/min</th><th>Stade 3B
DFG entre
30 et 44 mL/min</th><th>Stade 4
DFG entre 15 et 29
mL/min</th><th>Stade 5
DFG < 15 mL/min</th></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="4">Apports protéiques : normaliser la consommation entre 0,8 et 1 g/kg/j</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3">Vaccination contre l'hépatite B : si sujets non vaccinés séronégatifs ou si sujets vaccinés non protégés
(Ac antiHBs < 10)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3">Protection du capital veineux</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3">Traitement des complications de l'IRC :
- Anémie
- Troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux : traitement de la carence en vitamine D, lutte contre l'hyperphosphorémie, correction de l'hypocalcémie, lutte contre l'hyperparathyroïdie secondaire.
- Acidose métabolique et troubles hydro-électrolytiques : acidose métabolique, hyperkaliémie.
- Dénutrition</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td colspan="2">Information au patient et à la famille des possibilités et choix des traitements de suppléance
1 an avant la date anticipée</td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>Traitements de suppléance par dialyse ou transplantation rénale</td></tr>
</table>

Tableau 11 : Synthèse des recommandations de l'HAS pour la prise en charge de l'IRC (207)

3.8. Médicaments induisant des IRC iatrogènes

Les néphropathies chroniques médicamenteuses peuvent être de plusieurs natures.

Tout d'abord, les médicaments peuvent induire des atteintes glomérulaires (78). Les maladies glomérulaires constituent une pathologie sévère. Elles restent la cause de la moitié des IRC. Elles peuvent aboutir plus ou moins vite à la nécessité d'une prise en charge par rein artificiel, d'où l'importance d'un diagnostic précoce, pour savoir si un traitement efficace peut être tenté avant que les lésions ne soient devenues irréversibles.

Deux types d'atteintes glomérulaires peuvent être induites par les médicaments.

La première est le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM). Les principaux médicaments impliqués sont les AINS et les interférons (29). A l'arrêt du traitement, on observe une rapide diminution de la protéinurie en quelques jours ou plus souvent en quelques semaines (29).

La deuxième atteinte est la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) (29).

Elles peuvent être dose-dépendantes et réversibles, c'est le cas lorsqu'elles sont induites par la D pénicillamine ou le captopril. Elles peuvent être indépendantes de la dose, c'est le cas lorsqu'elles sont induites par les AINS. A l'arrêt du traitement, la diminution de la protéinurie est lente et peut prendre plusieurs mois (29).

De plus, les médicaments peuvent induire des néphrites tubulo-interstitielles chroniques (NTIC). Elles touchent le tissu de soutien interstitiel et les tubules rénaux. Les lésions se développent progressivement sans nécessairement de toxicité aiguë (211).

Le tableau 12 ci-dessous rapporte quelques médicaments potentiellement impliqués dans les néphropathies chroniques. Ce tableau ne constitue pas une liste exhaustive de tous les médicaments et a été établi afin de donner quelques exemples de molécules pourvoyeur d'IRC. Ce tableau reporte des médicaments décrits aussi bien largement que isolement dans la littérature. Un travail serait nécessaire pour apporter une notion de fréquence à leur néphrotoxicité. Ils sont classés selon leur mécanisme de toxicité relevé dans la littérature et éventuellement décrit par le site GPR systématiquement consulté avant de proposer cette liste de médicaments.

Types d'atteintes chroniques	Médicaments
Glomérulonéphrites chroniques	AINS : naproxène [21] [29] [20] [116], Abus de morphine [34] [33], Rifampicine [21] [20] [116], Céphalosporine [33], Sulfamide [43], Isoniazide [212], Foscarnet [71], Amphotéricine B [43], Fluconazole [213], D-pénicillamine [214] [43] [29] [20] [116], Interféron β [20] [29] [116] [29], Captopril [21] [43] [116], Ifosfamide [215], Etanercept [216], Biphosphonate IV [33], Clopidogrel [217], Fluindione [43], Lithium [20] [218], Inhibiteur tyrosine kinase et mTor [219], Hydantoïne [43]
Néphropathie tubulo-interstitielle chronique	AINS [2] [116], Acide acétylsalicylique [43], Sulfasalazine [144-149], Carmustine [33], Anticalcineurine [2] [29] [34], Mésalazine [34], Lithium [218] [29], Olanzapine [220], Quétiapine [220]
Nécrose papillaire	AINS [63] [221], Acide acétylsalicylique [63], Association d'antalgiques [221]
Autres mécanismes	Indinavir [20], Quinine [189], Bloqueur SRAA [33]

Tableau 12 : Exemples de médicaments induisant des atteintes rénales chroniques

3.9. Modifications de la pharmacocinétique des médicaments lors de l'IRC

Les patients IRC sont plus à risque de subir les effets indésirables des médicaments, notamment la néphrotoxicité. Il est important de comprendre comment l'IRC modifie la pharmacocinétique des médicaments. Plusieurs études ont montré que l'IRC affecte non seulement l'élimination rénale des médicaments mais également l'absorption, la distribution et l'élimination non rénale des médicaments.

Tout d'abord, l'absorption intestinale des médicaments est affectée. Chez les patients IRC, un ralentissement de la motilité intestinale et une alcalinisation du tractus gastro-intestinal sont observés (222). Récemment, plusieurs études sur des modèles animaux suggèrent que lors d'une IRC, l'activité des cytochromes P450 (CYP) intestinaux serait diminuée et les transporteurs intestinaux d'efflux de médicaments seraient altérés (223-226). Ces deux mécanismes pourraient augmenter la fraction absorbée de médicaments administrés par voie orale chez le patient IRC. Ainsi, diverses études ont montré une augmentation de la fraction absorbée pour plusieurs médicaments : dihydrocodéine, érythromycine, propranolol, immunosuppresseurs, inhibiteurs des protéases (223).

La distribution est également modifiée. Les patients IRC présentent une hypoalbuminémie et une augmentation des concentrations de molécules appelées toxines urémiques. Ces molécules sont normalement éliminées par le rein, leur concentration augmente dans le contexte de la maladie rénale et elles sont responsables d'effets délétères. Un groupe de ces toxines urémiques est fortement lié aux protéines plasmatiques (227). L'albumine est une protéine liant les médicaments dans le sang et les toxines urémiques pourraient rentrer en compétition avec certains médicaments pour la fixation sur l'albumine. Ces deux mécanismes peuvent entraîner une diminution de la fixation des médicaments acides aux protéines plasmatiques, c'est le cas pour les médicaments suivants : pénicilline, furosémide, barbituriques, phénytoïne, théophylline (223) (228).

L'élimination hépatique des médicaments est aussi affectée. Les toxines urémiques, présents en grande quantité dans l'IRC, pourraient diminuer le transport des médicaments dans les hépatocytes (223) (229). De plus, chez des patients IRC, les enzymes hépatiques métabolisant les médicaments pourraient voir leur expression et leur activité diminuées, quelque soit le stade de l'IRC (230).

Enfin, en toute logique, l'élimination rénale des médicaments est modifiée. L'IRC diminue le taux de filtration glomérulaire, ainsi l'élimination de certains médicaments peut être affectée : metformine, vancomycine, acétazolamide (231) (232). Toutefois, un autre mécanisme entrerait en jeu. L'IRC diminuerait également la sécrétion tubulaire de certains médicaments : sitagliptine, entécavir, varénicline, emtricitabine (232).

PARTIE II : Les principales classes pharmacologiques néphrotoxiques à l'officine

Dans la première partie ont été exposées les différentes atteintes rénales pouvant être causées par les médicaments. Dans cette deuxième partie, plusieurs classes médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques seront étudiées.

Le choix de ces classes a été fait en fonction de la prédominance des prescriptions à l'officine, du nombre de cas de néphrotoxicité relevé dans la littérature et de l'accès des produits en automédication. Concernant le nombre de cas de néphrotoxicité relevé, cette présente thèse se base sur les conclusions d'une étude menée au CHU d'Amiens (233). Pendant 1 an (du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2015), les auteurs ont relevé les cas d'IRA, rapportés aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et reportés sur la base nationale française de pharmacovigilance, et les médicaments imputés dans chaque cas.

Le site GPR ainsi que les RCP du Vidal ont ensuite été consultés pour chacune des molécules appartenant à ces classes pharmacologiques, afin de rapporter les cas de néphrotoxicité qui leur sont imputables. La fréquence de ces évènements néphrotoxiques sera indiquée, lorsqu'elle est connue, afin de se rendre compte si le phénomène est isolé ou général.

En aucun cas, cette partie ne prétend être exhaustive et lister l'intégralité des cas rapportés dans la littérature, d'où parfois le faible nombre de cas cités. En effet, les cas listés ici sont essentiellement ceux recensés sur le site GPR, il y a parfois plusieurs années. Les nouveaux cas n'y sont pas toujours pris en compte. De plus, le RCP ne donne pas systématiquement la fréquence d'un effet indésirable. Ainsi, une étude plus longue serait nécessaire pour donner une notion de fréquence d'apparition de ces effets néphrotoxiques.

De plus, la notion de posologie n'y est que quelques fois mentionnée. Le mécanisme de néphrotoxicité n'est pas toujours établi, une biopsie rénale étant lourde à mettre en place. Enfin, la voie d'administration utilisée n'est pas toujours décrite dans les cas relevés dans la littérature, toutes les voies d'administration n'étant pas disponibles à l'officine.

Ces limites étant posées, cette deuxième partie expose le potentiel néphrotoxique des molécules des classes thérapeutiques choisies et lorsqu'il existe, les différents types d'atteintes rénales qui en résultent.

1. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont très certainement la classe médicamenteuse la plus décrite dans la littérature, notamment les aminosides et les glycopeptides. Cependant, ces antibiotiques ne sont disponibles qu'à l'hôpital. Seront abordés ici uniquement les antibiotiques délivrés à l'officine.

L'étude amiénoise (233) estime que les antibiotiques représenteraient 29,5 % des cas d'IRA rapportés aux centres de pharmacovigilance en 2015, soit la cause iatrogène la plus fréquente. L'amoxicilline et le cotrimoxazole étaient impliqués respectivement dans 5,5 % et 4,1 % des IRA rapportées.

1.1. Les β-lactamines

Les pénicillines et les céphalosporines ont des effets néphrotoxiques directs rares. D'autres mécanismes interviennent dans leur néphrotoxicité.

1.1.1. Les pénicillines

Cette famille est principalement responsable de NIA de type allergique (118).

- **L'amoxicilline**

Tout d'abord, plusieurs cas de cristallurie suite à la prise d'amoxicilline ont été rapportés. Elles sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent être responsables dans certains cas d'IRA obstructives (20) (37) (38).

Le point d'information de l'ANSM diffusé le 28 février 2018 rappelle que ces cas de cristallurie sont principalement rapportés pour les formes injectables de l'amoxicilline, avec ou sans acide clavulanique, en curatif ou en prophylaxie (234).

Ce risque est mentionné dans le RCP, sa fréquence est déterminée comme rare voire très rare (33) (234).

Depuis 2010, le nombre de notifications de cristallurie sous amoxicilline est en augmentation. Une enquête demandée par l'ANSM a permis de mieux étudier le phénomène et a mis en exergue des facteurs favorisant l'apparition de cet effet indésirable (235) : une posologie élevée, une vitesse d'administration trop rapide en bolus, une déshydratation, une faible diurèse, un pH urinaire trop acide (20) (33) (37) (38). En effet, tous ces facteurs induisent une excrétion d'amoxicilline sous forme inchangée et donc moins soluble (20) (33) (37) (38).

Le risque de précipitation intra tubulaire peut être diminué par le respect des schémas posologiques, du mode de préparation et d'administration des perfusions (234), ainsi que par une hydratation correcte, une alcalinisation des urines, une surveillance régulière de la fonction rénale et de la diurèse pendant le traitement et par un dosage résiduel de l'amoxicilline en cas de traitement curatif avec de fortes posologies administrées (20) (33) (37) (38) (234).

Par ailleurs, un cas de NTIA a également été décrit (118). Le mécanisme le plus probable est celui de l'hypersensibilité (20). Elle survient 7 à 15 jours après le début du traitement et leur évolution est favorable après l'arrêt de l'amoxicilline (20) (118).

Il existe également un cas de NIA après la prise d'amoxicilline et de naproxène (115).

Le risque de NIA est évoqué dans le RCP, sans que la fréquence de cet effet indésirable ne soit déterminée (33).

- **La cloxacilline**

Deux cas de NTIA immunoallergique ont été rapportés (119) (120).

Dans un cas, l'IRA était associée à des nausées, vomissements, myalgies et arthralgies. La récupération de la fonction rénale a été observée suite à l'arrêt de la cloxacilline et la mise en route d'une corticothérapie (119).Dans l'autre cas, la NTIA a été observée chez un patient de 15 ans ayant reçu 3 g de cloxacilline par jour pendant 10 jours. Les signes cliniques sont apparus 3 mois après la fin du traitement. L'évolution de la fonction rénale a été favorable après 4 séances de dialyse péritonéale (20) (120).

Le risque de NIA immunoallergique est évoqué dans le RCP, sans que sa fréquence d'apparition ne soit déterminée (33).

- **L'oxacilline**

Deux cas de néphrotoxicité de l'oxacilline ont été décrits.

Une femme de 64 ans, ayant reçu 2 g par jour pendant 24 jours présentait une augmentation de la créatininémie, une albuminémie, une hématurie, une hyperéosinophilie. Les auteurs ont conclu à une NTIA. Elle fut réversible à l'arrêt du traitement et après dialyse péritonéale (121).

Dans un autre cas, une NIA a été diagnostiquée chez un patient recevant 9 g par jour d'oxacilline (122). L'évolution de la fonction rénale a été favorable après l'arrêt du traitement et une corticothérapie (122).

Le risque de NIA immunoallergique est évoqué dans le RCP, sans que sa fréquence d'apparition ne soit déterminée (33).

- **L'association pipéracilline + Tazobactam**

Sept cas de NIA suite à la prise de cette association d'antibiotique ont été décrits dans la littérature (20) (123-126). Dans 5 cas, une biopsie a été effectuée et a mise en évidence un mécanisme immunoallergique (125) (126).

Une étude a mis en évidence que le mode d'administration (intermittent ou continu) n'a pas d'influence (236). Par ailleurs, deux études ont montré que l'administration de pipéracilline/tazobactam chez des patients traités par vancomycine augmente le risque de néphrotoxicité (237) (238).

Le risque de NTIA est évoqué dans le RCP, sans que la fréquence d'apparition de cet effet indésirable ne soit déterminée (33).

1.1.2. Les céphalosporines

Toutes les céphalosporines sont susceptibles d'induire des NIA, même si la fréquence de cette atteinte est décrite comme rare sur le site GPR et le RCP (33) (34). Quelques cas de lithiases ont également été décrits (32).

Il existe également des données sur une potentialisation de la néphrotoxicité des aminosides par les céphalosporines (239).

- **La céfalexine**

Un cas de NTA a été décrit suite à la prise de céfalexine (32). Une patiente de 24 ans traitée par céfalexine pendant 4 jours a présenté des nausées, des vomissements, des diarrhées, une élévation de la créatinémie. La biopsie a confirmé une atteinte de type NTA. L'atteinte a été réversible. Il est à noter que cette patiente présentait une allergie aux pénicillines connue. Le site GPR ne référence pas ce cas (34).

Le risque d'insuffisance rénale est évoqué dans le RCP, sans que le mécanisme de néphrotoxicité ne soit décrit et la fréquence d'apparition de cet effet indésirable déterminée (33).

- **Le céfaclor**

Un cas a été rapporté en 1986 d'une NIA (127). Le diagnostic a été prouvé par biopsie rénale. L'évolution de l'atteinte rénale a été favorable à l'arrêt du traitement. Un mécanisme d'hypersensibilité a été proposé pour expliquer ce cas. Ce cas n'est pas référencé sur le site GPR (34).

Le RCP signale que de rares cas de NIA réversible ont été rapportés. Il évoque également des altérations de la fonction rénale lors d'association d'autres céphalosporines avec les aminosides et les diurétiques, il recommande donc une surveillance de la fonction rénale en cas d'association du céfaclor avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou à des diurétiques type furosémide ou acide étacrynique (33).

- **Le céfuroxime**

Trois cas de néphrotoxicité ont été décrits suite à la prise de céfuroxime, sans que le RCP ne mentionne ce type d'effet indésirable (33).

Tout d'abord, un homme de 29 ans a présenté un rash érythémateux et des ulcérations dans la bouche 2 jours après la prise de céfuroxime. Le rash s'est amélioré à l'arrêt du traitement. Au cours d'une analyse biologique, le diagnostic d'IRA a été posé. Un recours à la dialyse a été nécessaire (240).

Une femme ayant reçu 7 doses de céfuroxime en 4 jours a présenté une nécrose corticale bilatérale rénale objectivée par une biopsie rénale. Un recours à l'hémodialyse a été nécessaire au 3ème jour (241).

Un cas très probable de néphrite allergique a également été décrit. Le diagnostic a été posé car la prise de céfuroxime était concomitante à la dégradation de la fonction rénale et les symptômes se sont améliorés à l'arrêt du traitement (128).

L'évolution de ces cas n'est pas connue.

- **Le ceftriaxone**

Une vingtaine de cas d'anémie hémolytique sous ceftriaxone a été rapportée dont 41 % présentaient une atteinte rénale se manifestant par une IRA (242). Chez l'adulte, le délai d'apparition des signes de toxicité varie entre 1 et 34 jours (20). L'évolution est souvent défavorable : parmi 3 cas d'IRA, 2 patients sont décédés (243) (244).

De plus la ceftriaxone peut potentiellement induire des néphrolithiases (20) (39). Sa prévalence chez l'enfant a été estimée à 8% (39). Les quelques cas de précipitations rénales s'observent surtout chez des enfants de plus de 3 ans, traités par forte dose (> 80 mg/kg/j) ou recevant une dose totale supérieure à 10 g et présentant d'autres facteurs de risque (restriction hydrique, alimentaire). Une étude a pu mettre en évidence une néphrolithiase induite par l'augmentation de la sécrétion urinaire de calcium (40).

Deux cas de colique néphrétique chez l'adulte ont également été rapportés (41). Les patients ont pu retrouver leur fonction rénale suite à la mise en place d'une sonde double J (41).

Une étude in vitro a démontré que la ceftriaxone précipite les ions calcium de façon dose et temps dépendants. Les cristaux ainsi formés sont susceptibles d'adhérer à la surface des cellules tubulaires rénales (245). Les facteurs de risques sont : une dose élevée (4 g par jour) et une hypercalciurie. Une hydratation abondante est donc recommandée lors d'un traitement par ceftriaxone (20) (246).

Le RCP mentionne ce risque de lithiase, la fréquence de cet effet indésirable est considérée comme indéterminée compte tenu du fait que ces réactions ont été rapportées sur la base de déclaration spontanée et sont survenues dans une population de taille incertaine (33).

Quelques cas de NTIA ont également été rapportés suite à un traitement par ceftriaxone seul (132) ou associé à la vancomycine (131).

- **Le céfépime**

Dans une étude sur 138 patients ayant reçu soit de la céfépime soit de l'imipénem-cilastatine, une augmentation de la créatininémie chez 5 patients sous céfépime a été observée, conduisant à l'arrêt du traitement chez l'un d'entre eux. Une néphrite interstitielle a été suspectée chez l'un d'entre eux. Les auteurs estiment néanmoins que des investigations plus poussées seraient nécessaires pour conclure sur l'effet rénal du céfépime (129).

L'incidence de la néphrotoxicité du céfépime est estimée à 1% dans le RCP (33). Ce dernier mentionne également un risque peu fréquent d'augmentation transitoire de l'urémie et/ou de la créatininémie et de rares cas d'IRA (33).

- **Le ceftazidime**

Il existe peu de données sur une éventuelle néphrotoxicité du ceftazidime (34).

Dans une étude, il apparaît qu'un traitement par ceftazidime à la dose de 3 g toutes les 12 heures par voie IV pendant 3 jours consécutifs n'augmentait pas le taux de L-alanine aminopeptidase (AAP), indicateur de lésions tubulaires rénales. Cependant, l'activité de l'AAP était plus importante lors d'une association ceftazidime-tobramycine (247).

Par ailleurs, un cas de NTIA a été décrit chez un patient de 22 ans traité par ceftazidime et amikacine. Le rôle allergique du ceftazidime a été confirmé par un test de stimulation des basophiles (130). Ainsi, le ceftazidime, comme tous les médicaments en théorie et plus particulièrement les pénicillines, peut être à l'origine d'atteintes rénales de type immunoallergique (34).

Le RCP ne mentionne pas de risque d'atteintes rénales (33).

- **Le céfixime**

Il existe un seul cas rapporté de néphrotoxicité suite à la prise de céfixime.

Un enfant de 3 ans traité par céfixime et cotrimoxazole a déclenché une IRA, liée probablement à un mécanisme d'hypersensibilité. La responsabilité du céfixime n'a clairement pas pu être démontrée (248).

Le RCP mentionne dans les effets indésirables une IRA par NIA sans préciser la fréquence (33).

1.2. Les macrolides

En théorie, tous les macrolides peuvent induire une NIA (20). L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du médicament si le diagnostic est précoce (20) (34).

- **Azithromycine**

L'azithromycine peut être responsable de NIA (20). Plusieurs cas biopsiés ont été décrits (139-142).

Un patient de 43 ans a développé une NIA 6 semaines après l'arrêt de l'azithromycine (250 mg/j pendant 9 jours). Le patient n'a pas récupéré sa fonction rénale et est resté hémodialysé (142). Dans d'autre cas, la récupération a été complète (140) (141).

L'altération de la fonction rénale peut être retardée de 10 jours à 6 semaines après la fin du traitement. Ceci peut s'expliquer par la longue demi-vie du médicament. Aucun facteur de risque n'a été identifié (140).

Le traitement repose sur l'arrêt de l'azithromycine et une possible corticothérapie. La récupération n'est pas toujours complète et l'atteinte peut être irréversible (139) (142).

Le RCP mentionne dans les effets indésirables à fréquence indéterminée une IRA et des NIA (33).

- **Erythromycine**

Plusieurs cas de NIA immunoallergiques ont été décrits dans la littérature (134-137). Le RCP le confirme, cet effet indésirable ayant une fréquence indéterminée (33).

Elle se manifeste en général par une IRA, à diurèse conservée ou oligoanurique. L'atteinte rénale peut être isolée ou associée à des signes évoquant une allergie : fièvre, éruption cutanée, ictère, arthralgie, thrombopénie, hémolyse auto-immune et éosinophilie. Le délai d'apparition de la symptomatologie est très variable, mais généralement se situe entre le 8 et le 15ème jour.

L'histologie rénale montre une infiltration diffuse de l'interstitium essentiellement par des lymphocytes, un œdème interstitiel, une infiltration des cellules tubulaires pouvant être associée à des nécroses tubulaires.

L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement causal (20). L'amélioration est rapide et généralement observée dans les 4 à 8 semaines. La corticothérapie semble avoir un effet bénéfique sur la récupération sans qu'aucune étude ne le prouve (249).

- **Clarithromycine**

Un cas de NIA a été décrit chez un patient de 77 ans traité par clarithromycine (250 mg deux fois par jour). Les manifestations cliniques et biologiques sont apparues 5 jours après le début du traitement. L'atteinte rénale a été confirmée par biopsie. Un mécanisme immunoallergique a été suggéré devant la présence d'une éosinophilurie. L'évolution a été favorable suite à l'arrêt du traitement et à une corticothérapie (60 mg/jour) (138).

La clarithromycine pourrait également être responsable d'atteintes inflammatoires des petites artères et artères de moyen calibre (197).

Le RCP rapporte un risque peu fréquent d'augmentation de la créatininémie et de l'urémie ainsi qu'une IRA et NIA de fréquence indéterminée (33).

Par ailleurs, une étude a montré le rôle néphroprotecteur de la clarithromycine dans les néphropathies chez des patients diabétiques de type II (250). En effet, les néphropathies diabétiques seraient induites par des micro-inflammations et l'effet rénoprotecteur de la clarithromycine serait dû à ses effets anti-inflammatoires. Cette étude a été menée sur un petit effectif (16 patients), des investigations complémentaires semblent nécessaires.

1.3. Les lincosamides

Dans une analyse rétrospective de 50 cas d'IRA suite à la prise de clindamycine, les auteurs ont constaté que le délai d'apparition des symptômes était en moyenne de 1,5 jours après l'introduction du médicament (92). La biopsie révélait des atteintes rénales de type NIA ou NTA. Le mécanisme semble être une toxicité directe associée à une précipitation tubulaire de la clindamycine induisant une obstruction tubulaire (42). Le recours à la dialyse est parfois nécessaire. L'évolution semble favorable avec une récupération de la fonction rénale chez la majorité des patients (42) (92).

Par ailleurs, il apparaît également que la clindamycine peut potentialiser la néphrotoxicité de la gentamicine (251).

Le RCP ne mentionne aucune notion de néphrotoxicité induite par cette molécule (33).

1.4. Les quinolones

Ils induisent principalement des NIA (20) (150). Les fluoroquinolones induiraient également des NTI avec une incidence de 0,2 à 1,3 % (150). Quelques cas de lithiases ont également été décrits (32).

- **Ciprofloxacine**

La ciprofloxacine est potentiellement néphrotoxique. Dans la littérature, plusieurs atteintes sont décrites: une NIA (151), un SHU (187), une cristallurie (58) et une vascularité nécrosante (198) (252). Le RCP décrit également des IRA rares suite à une cristallurie ou une NTIA (33). Pour prévenir la cristallurie, il recommande alors une bonne hydratation des patients et d'éviter toute alcalinisation excessive des urines (33).

L'atteinte tubulo-interstitielle suite à une réaction immunoallergique se manifeste généralement dans les 3 à 10 jours suivant l'introduction de la ciprofloxacine. L'évolution est favorable dans la majeure partie des cas. La fonction rénale se normalise après arrêt du traitement et dans certain cas suite à une corticothérapie (151) (187).

- **Moxifloxacine**

Un cas rapporte une NTIA prouvée par biopsie. La symptomatologie est apparue 10 jours après l'arrêt du traitement par moxifloxacine. Une corticothérapie (prednisolone à 1 mg/kg) a été mise en place 14 jours après l'apparition de l'atteinte rénale. La récupération a été progressive sur 6 mois. L'évolution est partiellement favorable avec une persistance d'une protéinurie modérée. Les auteurs évoquent un mécanisme d'hypersensibilité (152).

Un cas rapporte également une NIA prouvée par biopsie. Le recours à la dialyse et à une corticothérapie (prednisolone à 1 mg/kg/j) a permis une récupération progressive mais complète en 2 mois (153).

Le RCP rapporte un risque peu fréquent de déshydratation et un risque rare d'altération de la fonction rénale et d'IRA (33).

- **Lévofloxacine**

La lévofloxacine peut potentiellement provoquer des NIA.

Trois cas ont rapporté une IRA apparue 2 à 16 jours après l'introduction du médicament. Dans un cas, la biopsie a objectivé une néphrite interstitielle granulomateuse associée à une vascularité nécrosante. Pour deux d'entre eux, l'arrêt de la lévofloxacine a été associé à une corticothérapie. La fonction rénale est revenue à la normale chez ces trois patients (154) (155) (156).

Le RCP mentionne un risque peu fréquent d'augmentation de la créatininémie et un risque rare d'IRA notamment de NIA (33).

- **Norfloxacine**

Des cas de NIA ont été rapportés.

Une femme de 38 ans recevant de la norfloxacine par voie orale à la dose de 300 mg 3 fois par jour a développé une NIA allergique 24 h après la première dose. L'évolution a été favorable après l'arrêt du traitement et hydratation par voie intraveineuse (143).

Deux autres cas de NIA ont également été rapportés, suite à une posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 6 et 7 jours (158).

Des cas de cristallurie suite à une prise de norfloxacine ont également été décrits (30).

Le RCP évoque un risque rare d'élévation de l'urée et de la créatinine et un risque exceptionnel de néphropathies dont des NIA et NGA (33).

- **Fluméquine**

La fluméquine peut induire des lithiases urinaires (32) (57).

1.5. Les sulfamides

Les sulfamides sont une classe médicamenteuse très allergisante et peuvent donc tous potentiellement induire des NIA immunoallergiques (20) (34).

- **Le cotrimoxazole : sulfaméthoxazole (SMX) + triméthoprime (TMP)**

Le cotrimoxazole a été impliqué dans plusieurs cas de néphrotoxicité, surtout chez des patients présentant une insuffisance rénale préexistante.

Le SMX est très allergisant et peut potentiellement induire des NIA immunoallergiques (20) (143). Un cas a été décrit chez un patient hypertendu et diabétique traité par cotrimoxazole pendant 5 jours à la dose de 1600/320 mg par jour en deux prises. Après corticothérapie, l'évolution a été favorable (143).

Une NTA a également été rapportée et était induite par le propylène glycol, excipient de la forme IV du cotrimoxazole (101).

Le cotrimoxazole peut également induire la formation de calculs rénaux. Même si ce phénomène est rare, il est assez bien documenté. Cette formation serait due au principal métabolite du SMX, le N4 acétylsulfaméthoxazole, moins soluble que la molécule mère. Les facteurs de risque de précipitation sont alors une forte posologie et une hydratation insuffisante (20) (54) (55). Il est recommandé de veiller à une bonne hydratation et à une alcalinisation des urines (20) (253).

Le RCP indique l'existence d'altération de la fonction rénale, de néphropathies interstitielles, d'augmentation isolée de la créatinine sérique et de cristallurie (33).

- **La sulfadiazine**

De nombreux cas d'IRA de type obstructif par précipitation de cristaux de sulfadiazine ont été rapportés dans la littérature (44-52). La N-acétylsulfadiazine, métabolite de la sulfadiazine est fortement éliminée par voie urinaire mais est faiblement soluble dans le milieu aqueux (47) (49). Une diminution du flux tubulaire ainsi qu'une acidification des urines favorisent la précipitation (47). Les IRA obstructives restent une complication rare, qui s'observe surtout chez des patients sidéens (48). Elle se manifeste généralement 10 à 21 jours après le début du traitement pour des doses cumulatives de 40 à 82 g en moyenne (48). Les facteurs favorisants sont une utilisation de forte dose (4 à 8 g/j), une diurèse diminuée et une stase veineuse (254). Les moyens préventifs et curatifs consistent en une hyperhydratation et une alcalinisation des urines favorisant la solubilisation ainsi qu'une bonne répartition du traitement tout au long de la journée (46) (47) (52). L'arrêt seul de la

sulfadiazine ne suffit pas à améliorer la fonction rénale. L'hémodialyse peut par un effet alcalinisant massif favoriser la solubilisation des calculs et la reprise de la diurèse (47).

Le RCP évoque des risques de calculs urinaires, de coliques néphrétiques et d'IRA (33). Il rappelle que ce risque peut être prévenu par une diurèse alcaline abondante (supérieure à 2 litres par jour) (33).

- **La sulfasalazine**

La sulfasalazine est métabolisée en acide N-acétyl-5-aminosalicylique (5-ASA) (255) (256). Le 5-ASA est potentiellement néphrotoxique : 0,5 % environ des patients recevant le 5-ASA développent une atteinte rénale iatrogène (257). Le mécanisme de la néphrotoxicité semble lié à une hypoxie médullaire rénale suite à une inhibition de la synthèse des prostaglandines (258) ainsi qu'à des réactions d'hypersensibilité.

L'atteinte rénale se manifeste dans la plupart des cas par une NIA ou chronique (144-149). Le délai d'apparition des lésions rénales est très variable suivant les publications : de moins de 1 mois à 80 mois (257). Dans de nombreux cas, un traitement par corticoïdes semble permettre la régression de cette néphrite interstitielle (147) (149).

Environ 10 % des patients présentant une néphrotoxicité à la sulfasalazine développeront une insuffisance rénale terminale (257). Le risque d'irréversibilité de l'insuffisance rénale augmente avec la durée de l'exposition. Il est donc indispensable de détecter précocement une éventuelle altération de la fonction rénale liée au 5-ASA. Il est recommandé de surveiller la créatininémie (33) selon le schéma suivant : une fois par mois pendant les trois premiers mois du traitement, une fois tous les trois mois pendant les 9 mois suivants, puis tous les 6 mois. Après 5 ans de traitement, la surveillance de la créatininémie s'effectue une fois par an (146).

Enfin, il existe un cas rapporté d'une patiente de 56 ans recevant 1g de sulfasalazine 3 fois par jour, qui a développé une néphrolithiase avec présence de cristaux de sulfasalazine à la biopsie. La fonction rénale de la patiente s'est améliorée après l'arrêt du traitement, une réhydratation et une corticothérapie (33) (56). Le risque de lithiase sous sulfasalazine reste rare (30).

Le RCP évoque le risque de néphrite tubulo-interstitielle et de cristallurie de fréquence indéterminée (33).

1.6. Les cyclines

Des cas de syndrome de Fanconi ont été décrits suite à la prise de tétracycline. Ces cas sont apparus dans un contexte de prise de comprimés de tétracycline périmés. Cette néphrotoxicité a été imputée à un excipient acide qui entraînait une dégradation rapide de la tétracycline en produits de dégradation néphrotoxiques. Cet excipient n'étant plus utilisé aujourd'hui, les cas de néphrotoxicité semblent devenus rares (34) (43).

Quelques cas d'IRA ont été décrits (174) (259) (260). Un cas de NIA prouvée par biopsie a été rapporté chez un homme de 22 ans, 2 jours après le début du traitement par tétracycline. La récupération de la fonction rénale a été complète suite à l'arrêt du traitement, une corticothérapie et une mise sous dialyse (174).

Le RCP n'évoque aucun effet néphrotoxique (33).

1.7. Les nitrofuranes

Le RCP n'évoque aucun potentiel néphrotoxique (33). Néanmoins, deux cas de NIA ont été décrits notamment celui d'une femme de 68 ans sans insuffisance rénale recevant 50 mg par jour de nitrofurantoïne qui a développé une NIA après 7 mois de traitement prophylactique (175). La

fonction rénale s'est améliorée suite à l'arrêt du traitement et à une corticothérapie. Cependant, elle n'est jamais retournée à son état initial (175).

Elle induirait également des lithiases (32) (57).

1.8. Les nitro-imidazolés

Des SHU ont été rapportés chez 6 enfants traités par métronidazole à des doses comprises entre 180 et 1200 mg/jour. Seulement 3 enfants ont récupéré, un enfant est resté insuffisant rénal (188). Le RCP ne mentionne aucun effet indésirable rénal (33).

1.9. Les aminosides

Plusieurs aminosides sont disponibles à l'officine, surtout sous forme de collyre, de solution auriculaire ou d'aérosol. Même s'il existe un petit passage systémique, ces formes restent des traitements locaux (261). Aucune néphropathie n'a été décrite suite à leur administration (33) (34).

1.10. Les antituberculeux

- **La rifampicine**

Les effets néphrotoxiques de la rifampicine sont beaucoup décrits dans la littérature.

Les atteintes rénales sont le plus souvent dues à un mécanisme immunoallergique, intervenant en particulier lors d'un traitement discontinu, intermittent et/ou interrompu (20) (90) 161) (262-265).

L'insuffisance rénale est le plus souvent associée à des signes extra-rénaux : un syndrome grippal, des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées), douleur lombaire, rash, œdèmes. Deux tiers des patients présentent également des troubles hématologiques : hyperéosinophilie, anémie hémolytique, thrombocytopénie (20).

Lorsqu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou de type 1 suite à une prise unique du médicament chez des patients déjà traités par rifampicine, la clinique est d'apparition brutale (263).

L'atteinte rénale se caractérise le plus souvent par une NIA immunoallergique et/ou une NTA (20). On peut également observer des atteintes du glomérule de type glomérulonéphrite rapidement progressive (265). Un cas de glomérulosclérose segmentaire et focale, associée à une NTIA a également été décrit (20) (161).

La NTA est secondaire à une hémolyse. En effet, la prise de rifampicine induit la formation d'anticorps dirigés contre les hématies et les cellules tubulaires rénales. Ceci entraîne une hypoxie rénale et donc une NTA (90).

L'atteinte rénale est parfois sévère, nécessitant souvent le recours à la dialyse. Mais l'IRA est habituellement réversible et l'évolution généralement favorable. La fonction rénale récupère généralement complètement en 1 à 3 mois. Cette récupération peut être spontanée à l'arrêt du traitement ou peut nécessiter parfois au recours à une corticothérapie. Une IRA sous rifampicine entraîne souvent un arrêt définitif du médicament (20).

L'atteinte rénale peut également avoir lieu lors d'un traitement continu, dans ce cas elle est généralement sous forme de néphrites tubulo-interstitielles (266) (267).

Il est recommandé d'effectuer un bilan rénal et hépatique avant l'introduction d'un traitement par rifampicine (20). Une surveillance rénale et hépatique doit être mise en place tout au long du traitement (20) (34).

Le RCP évoque, en cas de traitement intermittent, un risque d'IRA habituellement due à une NTA réversible et un cas de nécrose corticale (33).

- **L'isoniazide**

Un cas de glomérulonéphrite extra capillaire a été décrit dans la littérature (212). La symptomatologie est apparue 1 mois après le début du traitement. L'arrêt de l'isoniazide ainsi qu'un traitement par corticoïdes et cyclophosphamide a permis la récupération complète de la fonction rénale. Cependant, au vu de son ancienneté et du peu de cas rapportés dans la littérature, sa néphrotoxicité semble être négligeable (34). Le RCP n'évoque d'ailleurs aucun effet indésirable rénal (33).

- **L'éthambutol**

Son effet néphrotoxique est rare (20) (34). En effet, seulement quatre cas d'atteinte rénale de type immunoallergique ont été décrits (20). La symptomatologie apparaissait entre 1 jour (patient traité par quadrithérapie 5 ans avant) à 2 mois (20). La biopsie, réalisée chez 3 patients, a révélé une atteinte tubulaire et une infiltration lymphocytaire de l'interstitium (20). Le recours à la dialyse a été nécessaire dans un cas (20). L'évolution est généralement favorable, même si la récupération complète de la fonction rénale peut prendre plusieurs mois (20) (268).

Le RCP ne référence pas de risques d'atteintes rénales (33).

- **La pyrazinamide**

Deux cas de néphrotoxicité ont été observés (20) (269) (270).

Dans ces deux cas, l'atteinte rénale se caractérisait par une atteinte tubulo-interstitielle. L'évolution était favorable à l'arrêt du traitement (20) (269) (270).

Dans un des cas, l'atteinte rénale s'accompagnait (ou était la conséquence) d'une rhabdomyolyse (20) (269).

Le RCP ne mentionne aucun cas de néphrotoxicité (33).

2. Les antalgiques

Cette classe médicamenteuse serait responsable de 1 à 3 % des IRC aux USA, même s'il est difficile d'évaluer leur impact (271).

2.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS possèdent un potentiel néphrotoxique avéré.

La consommation d'AINS représenterait aux USA une augmentation de 58% du risque d'IRA (271). Dans l'étude du CHU d'Amiens (233), les AINS constituaient 5,4 % des cas d'IRA déclarés à la pharmacovigilance française en 2015, soit la cinquième cause iatrogène d'IRA dans cette étude.

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases ou COX, enzymes à deux isoformes (272) (273) :

- La COX 1 : exprimée dans la plupart des tissus :
    - Impliquée dans la synthèse du thrombaxane A2 intervenant dans l'agrégation plaquettaire
    - Impliquée dans la synthèse de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique
- La COX 2 : dont la synthèse est inductible par les interleukines :
    - Impliquée dans la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine E2 ayant une action dans l'inflammation
    - Impliquée dans la synthèse de prostaglandine I2 impliquée dans l'agrégation plaquettaire
    - Impliquée dans le développement du cortex rénal et dans le maintien de la fonction rénale.

En général, la prise d'AINS à doses thérapeutiques pendant une courte période n'est pas néphrotoxique (221). Cependant, chez des patients ayant un facteur de risque, des néphropathies très graves peuvent se développer même à dose thérapeutique (221).

2.1.1. Néphropathies induites par les AINS

- **IRA fonctionnelles**

Les COX permettent la synthèse de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique (19). Les AINS, inhibant les COX, entraînent donc une diminution de la synthèse de prostaglandines (272).

Ces dernières ont une action vasodilatatrice sur les artérioles rénales, contrebalançant les effets vasoconstricteurs d'autres substances (28). Les prostaglandines participent ainsi au maintien de la filtration glomérulaire (274).

Les AINS sont donc susceptibles de provoquer une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, essentiellement lors de situations où le maintien de la perfusion rénale est sous la dépendance de l'activité SRAA et prostaglandine (20) (272).

Au cours d'une déshydratation, l'association des AINS avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC, ARA II) favorise davantage l'effondrement de la pression de filtration glomérulaire (272).

L'IRA fonctionnelle survient 2 à 6 jours après le début du traitement (57). Elle se caractérise par une élévation isolée de l'urée et de la créatinine sanguine, sans protéinurie et d'anomalie du sédiment urinaire (272). Elle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement et ne nécessite un recours à l'EER qu'exceptionnellement (272). Les effets dépendent de la dose d'AINS administrée.

Afin de prévenir ces IRA fonctionnelles, il est recommandé d'éviter d'associer les AINS avec les diurétiques et les IEC / ARA II. Il est également recommandé d'éviter leur prescription en cas de déshydratation, de régime désodé, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique.

Chez des patients normovolémiques ayant une fonction rénale normale, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines n'entraîne pas de modification de la fonction rénale (57).

- **IRA obstructives**

Les AINS pourraient également précipiter dans les tubules rénaux. En effet, des cas de lithiases urinaires ont été décrits suite à la prise de sulindac et de l'acide méfénamique (30). Ces cas ne sont pas rapportés sur le site GPR (34).

- **IRA organiques**

Les AINS peuvent également induire des IRA organiques.

Les AINS sont la deuxième classe de médicaments impliqués dans les NIA immunoallergiques (221). Les néphrites sont dues à l'inhibition de la synthèse de prostaglandines et la stimulation de la synthèse de leucotriène, à l'origine de la réaction d'hypersensibilité (90). L'IRA s'accompagne de signes évoquant une réaction allergique : fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie (275) (276).

Les manifestations peuvent avoir lieu dès les premières semaines de traitement lors d'une première prise ou dans les 3 à 5 jours lors d'une deuxième prise.

Le traitement repose sur l'arrêt des AINS et une possible corticothérapie (90). L'évolution des NIA sous AINS est généralement réversible avec régression lente de l'IRA et de la protéinurie sur plusieurs mois (90) (277). Quelques cas d'IRC ont été décrits suite à une NIA sous AINS (90).

Un cas de SHU a aussi été décrit suite à un traitement par ibuprofène (278).

Les AINS pourraient également induire des NTA qui seraient la conséquence de l'aggravation de l'IRA fonctionnelle (26). Leur évolution est généralement favorable. Cependant, un tiers des patients ne retrouve pas leur taux de créatinine initial (84). Cet effet indésirable est décrit dans le RCP du diclofénac (33) et un cas est rapporté suite à la prise de naproxène (87).

- **IRC**

Après plusieurs années de consommation d'AINS, une atteinte rénale irréversible a été rapportée (277). Elle se caractérise par des nécroses papillaires rénales, une fibrose, une infiltration du cortex par des cellules inflammatoires et une atrophie (221) (277). Cependant, aucune étude n'a étudié le risque d'IRC associé à la prise prolongée d'AINS (2).

2.1.2. Conduite à tenir en cas de risque de néphrotoxicité sous AINS

Un suivi de la diurèse et de la fonction rénale est recommandé en début de traitement ou après augmentation de la posologie, chez les patients présentant des facteurs de risques.

Par ailleurs, les AINS à longue durée d'action sont plus néphrotoxiques que ceux à courte durée d'action. Ainsi, il vaut mieux privilégier des AINS de courte durée d'action comme le naproxène (2). Chez le patient à risque, il serait conseillé de privilégier le sulindac et la nabumétone, même si leur effet néphroprotecteur n'est pas prouvé (271).

En cas de DFG < 30 ml/min, il serait utile de remplacer les AINS par du paracétamol (21).

Enfin, les AINS sont à éviter en association avec d'autres médicaments néphrotoxiques, notamment avec les diurétiques, IEC et ARA II chez des patients ayant une déplétion volémique (271).

Ainsi, la NKF (National Kidney Foundation) a publié certaines recommandations (221). Un intervalle de deux jours doit être respecté entre la prise d'acide acétylsalicylique (aux doses analgésiques) et d'un autre AINS chez un patient ayant une fonction rénale normale. Les patients ayant une fonction rénale diminuée ou une glomérulonéphrite aiguë doivent éviter de prendre de l'acide acétylsalicylique à doses analgésiques. Les AINS ne devraient pas être pris de façon régulière et prolongée. Dans le cas contraire, la fonction rénale doit être étroitement surveillée. Enfin, les patients ayant une MRC ou une déplétion volémique devraient éviter de prendre un AINS.

2.1.3. Cas rapportant des effets néphrotoxiques de quelques AINS

La néphrotoxicité de certains AINS a été étudiée avec une plus grande attention.

- **L'ibuprofène**

L'ibuprofène, comme tous les AINS, peut induire des IRA fonctionnelles (279) (280).

Des cas de NIA ont également été décrits dans la littérature, sans que la fréquence de survenue de cet effet indésirable ne soit abordée (275) (276).

Un cas de SHU a enfin été décrit suite à un traitement par ibuprofène (278).

Le RCP évoque uniquement le risque d'IRA fonctionnelle (33).

- **Le naproxène**

Le naproxène, comme tous les AINS, peut induire une NIA : 2 cas sont décrits dans la littérature (87) (281) et le RCP évoque quelques cas isolés de NIA sous naproxène (33).

Un cas de syndrome néphrotique a également été rapporté. L'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement. 4 mois plus tard, suite à la reprise du naproxène, une récidive de syndrome néphrotique a été observée. Une biopsie rénale a mis en évidence une glomérulonéphrite (282). Le RCP n'évoque pas ce risque (33).

Le RCP évoque également des cas isolés de NTA et de nécroses papillaires (33).

- **Le diclofénac**

Des IRA fonctionnelles ont été rapportées suite à une prise de diclofénac.

Un cas de NIA a aussi été décrit dans la littérature (283). Le RCP confirme l'existence de cas isolés de NIA (33). Le RCP évoque également des cas isolés de NTA et nécroses papillaires (33).

- **Acide méfanamique**

Des cas de cristallurie ont été décrits dans la littérature sans qu'une notion de fréquence d'apparition de cet effet indésirable ne soit mentionnée (30).

Le RCP évoque également quelques cas de nécrose papillaire et NTIA chez des personnes âgées et déshydratées, sans précision sur le nombre de cas rapporté (33). Enfin, le RCP mentionne aussi de rares cas de NIA et de glomérulite (33).

- **Le kétoprofène**

Le RCP rapporte pour le kétoprofène les mêmes effets indésirables rénaux que pour les autres AINS : un risque d'IRA fonctionnelles de fréquence indéterminée chez des patients ayant des facteurs de risque et des cas isolés de NIA, NTA et nécrose papillaire (33).

Il est important de noter que les AINS administrés en local sur une courte période peuvent aussi avoir un effet rénal. En effet un cas d'IRA a été observé chez une patiente ayant une insuffisance rénale préexistante suite à application locale de kétoprofène (2 fois par jour pendant 5 jours) (284). On observe en effet un fort passage systémique pour le kétoprofène. Une étude a montré que le passage systémique était également important pour le diclofénac (285) (d'autant plus qu'il y a mise sous occlusion). Cependant, le passage systémique est moindre pour l'ibuprofène (286). La néphrotoxicité des AINS locaux dépend des facteurs classiques de durée, quantité et lieu d'application (20).

- **L'indométacine**

L'indométacine a également été beaucoup décrite, comme les AINS, dans l'induction d'IRA. Dans la plupart des cas, l'IRA se manifeste quelques jours à deux semaines suivant l'introduction du traitement. Elles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Cependant, le site GPR ne répertorie aucun cas de néphrotoxicité suite à la prise d'indométacine sous forme de collyre, mais rappelle qu'un risque de passage systémique existe lors de l'application d'un collyre. Un risque de néphrotoxicité via les collyres d'indométacine ne peut donc pas être écarté (34).

- **L'acide acétylsalicylique**

Tout comme les autres AINS, il peut induire des IRA fonctionnelles et des NIA (272) (275).

Seul et à dose thérapeutique, il ne semble pas entraîner d'augmentation du risque d'IRC (221). De même, aux doses préventives pour les maladies cardio-vasculaires, il n'entraîne pas de néphrotoxicité (221).

Cependant, à dose excessive, on peut observer une altération de la fonction rénale (221). Un cas d'une protéinurie associée à une glycosurie dans le cadre d'une atteinte tubulaire a été rapporté chez un patient empoissonné par 12,5 g d'acide acétylsalicylique (287).

De plus, une néphropathie peut apparaître lors d'une consommation au long court : plus de 1 g/j pendant au moins un an ou une dose cumulative de 2 ou 3 kg sur plusieurs années (33). Les conséquences sont une nécrose papillaire rénale ou une néphrite interstitielle chronique (221).

Le potentiel néphrotoxique n'est pas évoqué dans le RCP (33).

2.2. Les coxibs

Les coxibs sont des inhibiteurs sélectifs des COX 2 (2).

Ils sont également à éviter chez les patients à risque rénal car leur potentiel néphrotoxique est comparable à celui des AINS (33) (221) (272) (288). En effet, ils peuvent induire une baisse transitoire du DFG associée à une diminution du flux sanguin dès la première dose (288). Plusieurs cas d'IRA ou d'aggravation de la fonction rénale ont été décrits.

Le coxib le plus décrit dans la littérature est le célécoxib. Il a été mis en cause dans les atteintes rénales suivantes :

- 1 cas d'augmentation de la créatinine (289), effet indésirable classé comme peu fréquent dans le RCP (33)
- 1 cas de nécrose papillaire (290), effet indésirable non évoqué dans le RCP (33)
- 3 cas de NIA dont 1 cas de NIA allergique objectivée par biopsie (291-293), effet indésirable classé comme très rare dans le RCP (33)

- 1 cas de NTA (294), effet indésirable classé comme très rare dans le RCP (33)
- 1 cas de glomérulopathie membraneuse (293), effet indésirable classé comme très rare dans le RCP (33)

La surveillance et les précautions d'emploi doivent être les mêmes que pour les AINS. Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, en état d'hypovolémie ainsi que ceux recevant des diurétiques et/ou d'autres médicaments néphrotoxiques présentent un risque accru de néphrotoxicité. La fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées pendant les premières semaines de traitement (272).

2.3. Le paracétamol

Le paracétamol est avant tout connu pour ses effets hépatotoxiques lorsqu'il est ingéré en quantité toxique. Son potentiel néphrotoxique est moins connu, car a priori moins fréquent.

Il est difficile de donner son incidence exacte. Sur 1035 cas d'intoxication au paracétamol, Cobden et al (295) constatent des IRA dans 1 % des cas. Prescott et al (296) trouve un résultat similaire puisque sur 2060 patients, une IRA a été observée dans 1,6 % des cas. Quant à l'étude de Waring et al (297), elle estime à seulement 0,4 % l'incidence de l'IRA, soit 8 cas sur 2068 patients, l'IRA étant définie dans cette étude comme un doublement de la créatinémie ou une créatininémie > 150 µmol/l. Par ailleurs, une étude nationale taiwanaise rétrospective (298), comparant une cohorte de 2914 intoxications au paracétamol à 11656 témoins, a montré qu'il existait 2,41 fois plus de risque de développer une IRA suite à une intoxication au paracétamol. Cette étude présente néanmoins de nombreux biais de sélection et de confusion et un manque de données exploitables (103).

Une thèse française rapporte 9 cas d'IRA suite à des surdosages de paracétamol, sélectionnés parmi les cas notifiés au centre antipoison de Marseille entre le 01/01/2010 et le 31/06/2016 (103). L'auteur les a comparés avec 71 autres cas rapportés sur la base de données Medline (103). Les observations sont souvent les mêmes (103) et correspondent à celles rapportées sur le site GPR (34) ainsi, des généralités sur la néphrotoxicité induite par un surdosage en paracétamol peuvent être conclues.

Ainsi, les cas d'IRA suite à un surdosage au paracétamol apparaissent le plus souvent chez de jeunes femmes ayant pris une dose toxique supérieure à 150 mg/kg, consultant plus de 10 h après la prise (103). Dans plusieurs cas de la littérature, la dose toxique est également décrite autour de 15 g (12,5 à 75 g) mais peut descendre plus bas en fonction du patient (par exemple 4 g chez l'alcoolique) (104) (105) (170) (297) (299) (300).

L'IRA apparaît dans un délai de 2 à 5 jours, avec un pic au 7ème jour. L'oligurie est fréquente mais la diurèse peut être conservée (103). En général, l'atteinte rénale apparaît suite à l'atteinte hépatique : le pic d'ALAT et l'augmentation significative de la créatinine s'observent respectivement autour de 2,5 jours et de 5,5 jours après l'intoxication (297).

Lorsque la biopsie rénale est réalisée, l'atteinte rénale est le plus souvent de type NTA (103-106). Il existe également 2 cas de NIA (170) (171) et 1 cas de NTIA (172) dans la littérature. Ces atteintes rénales ne sont pas évoquées dans le RCP (33).

La sévérité de l'IRA est fonction de la dose absorbée et de la rapidité du traitement par NAC (103). Le plus souvent, l'IRA est résolutive en 5 à 7 jours (103). Cependant, il n'est pas rare de faire appel à l'EER (103). La fonction rénale récupère généralement sans séquelle dans le mois suivant l'intoxication (103) (105).

Les facteurs de risque d'atteintes rénales suite à une intoxication au paracétamol semblent être les suivants : utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques,

déshydratation liée aux vomissements, surdosage chronique en paracétamol, insuffisance rénale préexistante et atteinte hépatique préexistante (301).

Un lien existerait entre la sévérité de l'atteinte hépatique et la survenue d'atteinte rénale (103). Une étude rétrospective comparative menée dans un service d'urgence américaine sur 139 patients (302) l'a montré. Elle a comparé les caractéristiques clinico-biologiques d'un groupe de patients avec un score MELT modifié bas (score évaluant le degré de l'insuffisance hépatocellulaire) avec un groupe à score MELT modifié haut. Une IRA a été observée dans 26 % du groupe MELT bas versus 68 % du groupe MELT haut. L'IRA dure également plus longtemps dans le groupe MELT haut : l'absence de retour à la normale de la créatininémie lors du retour au domicile des patients est observée dans 44 % du groupe MELT haut versus 3 % du groupe MELT bas. Ainsi, plus la fonction hépatique est dégradée, plus le risque de développer une IRA est important (103).

Par ailleurs, l'IRA apparaît comme une complication fréquente de l'hépatite fulminante, toute étiologie confondue : son incidence est estimée à 55% dans une étude (303). Cependant, la néphrotoxicité est plus importante lors d'une hépatite fulminante induite par paracétamol que lors d'une hépatite fulminante non induite par paracétamol (103). Dans une étude menée sur 442 patients atteints d'hépatite fulminante (304), 76 % des hépatites fulminantes induites par paracétamol se compliquaient d'IRA versus 46 % des hépatites induites par d'autres étiologies. De plus, les auteurs y concluent que l'IRA au cours d'une hépatite fulminante non induite par paracétamol à un profil proche de celui du sepsis, ce qui n'est pas le cas des hépatites fulminantes induites par paracétamol. Ceci laisserait penser que l'IRA sous paracétamol a un mécanisme spécifique, différent de la néphrotoxicité induite par les hépatites fulminantes non induites par paracétamol (103).

Plusieurs cas rapportés dans la littérature font état d'IRA au paracétamol associée à des atteintes hépatiques mais sans insuffisance hépatocellulaire (305-308).

De plus, l'IRA sans atteintes hépatiques semble exceptionnelle, puisqu'il semblerait n'exister que quatre cas, tous les quatre apparaissant sur un terrain pédiatrique (299) (300) (309) (310).

Le mécanisme de néphrotoxicité semble commun à celui de l'hépatotoxicité (34) (311). A dose thérapeutique, le paracétamol est majoritairement conjugué dans le foie. A dose toxique, ces voies se retrouvent dépassées et le paracétamol est alors oxydé par les cytochromes P450 en un composé réactif cytotoxique pour les reins et le foie. Ce composé peut être neutralisé par le glutathion. Mais ce système de détoxification peut se retrouver submergé lors d'une prise massive.

Il n'est cependant pas exclu que d'autres mécanismes interviennent notamment la voie d'inhibition des cyclooxygénases (312) (313).

La prise en charge de l'intoxication au paracétamol se fait par lavage gastrique ou charbon actif et administration de N acétylcystéine (NAC) dans les premières heures. L'administration de NAC restaure le stock de glutathion, à condition qu'elle soit administrée dans les 10 h suivant l'intoxication (33) (170).

Aucune étude n'a démontré le rôle néphroprotecteur du NAC lors d'une administration retardée (314) (315). Cependant, dans l'étude de Stollings et al (302), les résultats font mention d'un délai d'administration de NAC plus élevé dans le groupe MELT haut (36,4h) que dans le groupe MELT bas (12,6h). Ces données n'ont pas été interprétées par les auteurs mais laisseraient penser que le NAC a bien un effet néphroprotecteur lors d'intoxications au paracétamol (103).

Même si les atteintes rénales induites par le paracétamol sont le plus souvent décrites dans un contexte de surdosage, une néphrotoxicité peut être observée aux posologies thérapeutiques

chez des patients ayant une déplétion en glutathion (alcoolisme, jeûn, cachexie) ou un traitement par molécules inducteur du cytochrome P450 (rifampicine, carbamazépine…) (104).

Par ailleurs, une néphropathie pourrait également apparaître lors de la consommation de paracétamol pris au long court (plus de 1 g/j pendant au moins un an ou une dose cumulative de 2 ou 3 kg sur plusieurs années) (221). Elle se caractérise par une nécrose papillaire rénale et une néphrite interstitielle chronique pouvant menée à une insuffisance rénale progressive (221). Il n'existe pas de preuves de néphrotoxicité lors d'une prise occasionnelle de paracétamol (221).

La NKF rappelle par ailleurs que le paracétamol est l'analgésique non narcotique de choix pour une utilisation épisodique par les patients ayant une MRC (221). La prise au long cours devra cependant être supervisée par un médecin (221).

2.4. Association d'antalgiques

Le NKF (221) évoque un risque de développer des néphropathies lors d'une prise d'au moins deux antalgiques sur le long terme (aspirine+paracétamol, aspirine+AINS, paracétamol+AINS) associée à une prise de codéine ou de caféine. Ces néphropathies se caractérisent par une nécrose papillaire et une néphrite interstitielle chroniques pouvant mener à une insuffisance rénale progressive (221).

Cependant, aucune étude n'a été effectuée sur le potentiel néphrotoxique d'un seul analgésique pris en association avec la codéine ou la caféine (221).

2.5. Les dérivés opiacés

- **Le tramadol**

Il existe un cas d'IRA d'un patient de 19 ans après ingestion de 4000 mg de tramadol dans le cadre d'une tentative de suicide. Cependant, il n'existe pas de données sur d'éventuels effets rénaux à doses usuelles (316). Ce risque n'est pas rapporté dans le RCP (33).

Par ailleurs, lors d'un traitement par tramadol chez des patients ayant un DFG < 30 ml/min, une majoration de la iatrogénie par augmentation de la demi-vie du tramadol est à envisager. Ainsi, il est recommandé de réduire la fréquence d'administration à deux ou trois prises par jour et la dose à 200 mg par jour (21). Il est également conseillé d'éviter les comprimés à libération prolongée lors d'insuffisance rénale sévère (33).

- **La morphine**

Il existe un cas d'insuffisance rénale liée à l'utilisation abusive et chronique (au moins pendant 2 ans) de morphine. La biopsie rénale montrait une néphrite glomérulaire diffuse. Une IRC terminale s'est développée en 6 mois et une hémodialyse chronique a été mise en place (317). Ce risque n'est pas évoqué dans le RCP (33).

Il n'existe aucune donnée sur des atteintes rénales à doses usuelles.

Par ailleurs, lors d'un traitement par morphine chez des patients ayant un DFG < 50 ml/min, une augmentation du métabolite actif est à prévoir. Ainsi, il est conseillé d'adapter la posologie à l'efficacité antalgique et à la survenue d'effets indésirables ou de remplacer par du fentanyl (21).

- **Le fentanyl**

Aucun cas d'atteinte rénale n'a été rapporté suite à la prise de fentanyl (34).

- **La buprénorphine**

La buprénorphine n'est probablement pas néphrotoxique (34).

3. Les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou la prévention cardio-vasculaire

Au vu de leur prescription fréquente, ces médicaments représentent une grosse part de l'étiologie des IRA médicamenteuses (63).

3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II)

L'étude amiénoise (233) estime que les IEC et ARA II représenteraient 16,3 % des causes iatrogènes déclarées en 2015 au CRPV en France mises en cause dans des cas d'IRA.

Comme étudié dans la partie I, l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I en angiotensine II. Cette dernière entraîne une vasoconstriction de l'artériole efférente et plus généralement permet d'augmenter la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) inhibent respectivement la synthèse et l'action de l'angiotensine II d'où leur action antihypertenseur et leur indication dans le traitement de l'HTA.

3.1.1. Néphroprotecteur ou néphrodélétère

Les IEC et ARA II sont à la fois néphroprotecteur et néphrodélétère (318) (319).

Les IEC et ARA II sont tout d'abord néphroprotecteurs.

Lors de la destruction des néphrons ayant lieu lors d'une insuffisance rénale, les néphrons sains restant compensent en hyperfonctionnant par un double mécanisme de vasoconstriction de l'artériole efférente par angiotensine II et la vasodilatation de l'artériole afférente (318). Cependant, l'hyperfiltration est à l'origine de lésions glomérulaires aggravant l'insuffisance rénale. Et les IEC et ARA II s'opposent à cette hyperfiltration (318).

Certains IEC et ARA II ont même cette indication dans leur RCP. C'est le cas du Bénazépril par exemple ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication « ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chez les patients atteints d'une néphropathie glomérulaire avec hypertension et protéinurie et ayant une clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min » (33).

L'utilisation des IEC ou ARA II seuls comme néphroprotecteur dans les néphropathies protéinuriques diabétiques ou non, comme le recommandait l'HAS en 2004 (320), est toujours d'actualité (présent dans le rapport de l'HAS sur la MRC de l'adulte de 2012 (209)). .

Cependant, les études plus récentes ONTARGET, ALTITUDE ou VA NEPHRON D montrent que le blocage complet du système SRAA par une association IEC et ARA II n'entraîne aucun bénéfice sur le plan cardiovasculaire et possède même des effets délétères, notamment en augmentant le nombre d'IRA (fonctionnelle et réversible) (321) (322).

Cependant, les IEC et ARA II peuvent aussi avoir un effet délétère sur le rein, lors de situation d'hypovolémie, car ils s'opposent à l'action de l'angiotensine II et donc à l'autorégulation des reins par le SRAA (63).

Ainsi, il est important ici de préciser qu'en absence de désordres hémodynamiques, la prescription d'IEC et ARA II est habituellement bien tolérée et efficace. Il serait donc inutile que le pharmacien d'officine s'alerte devant toute prescription d'IEC et ARA II.

Leur néphrotoxicité s'exerce uniquement dans certaines situations détaillées ci-dessous.

3.1.2. Néphrotoxicité des IEC et ARA II

Les IEC et ARA II sont des étiologies majeures des IRA médicamenteuses.

Les IEC et ARA II entraînent une vasodilatation de l'artériole efférente et donc une diminution du DFG, à l'origine d'une IRA fonctionnelle (323).

En pratique, une augmentation précoce de la créatininémie est à prévoir les premiers jours de traitement et ne doit pas être source d'inquiétude en deçà de 20 % d'augmentation (20) (323). Au-delà, un avis d'un spécialiste est préférable (323).

- **Situations à risque**

Les IEC et ARA II peuvent entraîner des IRA fonctionnelles dans les situations faisant intervenir le système SRAA pour le maintien de la perfusion rénale à savoir (20) (34) :

- Hypovolémie
- Déshydratation
- Sténose bilatérale des artères rénales ou sténose d'une artère rénale sur un rein fonctionnel unique
- Co-prescription de médicaments néphrotoxiques (surtout AINS, diurétique, PCI)
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance rénale préexistante
- Age

Leur néphrotoxicité est d'autant plus importante qu'ils sont souvent associés à un traitement diurétique dans la prise en charge de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque (318).

- **Evolution**

L'IRA est rapidement réversible (généralement 48 h) après l'arrêt du traitement ou la diminution de sa posologie et ne laisse pas de séquelle (20) (324).

- **Conduite à tenir**

En pratique, il est conseillé de mesurer la créatinine 3 à 5 jours après l'introduction du traitement, d'initier le traitement à dose minimale usuelle, puis d'augmenter la dose progressivement si le médicament est bien toléré (20).

Par ailleurs, certains signes doivent alerter : diminution brutale de la diurèse, apparition de signes (vertiges..) et/ou de causes (diarrhées, vomissements…), de déshydratation (34). Dans ce cas, il est recommandé de suspendre le traitement le temps que des mesures correctives puissent être appliquées (34).

Par ailleurs, des cas de glomérulonéphrite chronique sous captopril ont été rapportés. Les signes apparaissaient entre 3 et 9 mois après le début du traitement. Les facteurs de risque semblent être une association captopril-diurétique chez des patients présentant une sténose des artères rénales ou atteints d'ascite ou d'insuffisance cardiaque (211).

3.2. Les diurétiques

Ils représentent une étiologie majeure d'IRA. L'étude amiénoise (233) estime que les diurétiques représenteraient 18,5 % des causes iatrogènes rapportées aux CRPV mises en cause dans les cas d'IRA en 2015, soit la deuxième cause.

Les diurétiques inhibent dans chaque segment du néphron la réabsorption du sodium, ce qui augmente l'excrétion urinaire de sodium et d'eau (33). Les diurétiques sont prescrits pour réduire le volume de liquide extracellulaire chez des patients œdémateux ou hypertendus par exemple (33).

Ils peuvent entraîner des IRA fonctionnelles par diminution du volume extracellulaire, favorisées dans des situations d'hypovolémie (33) (63).

L'IRA survient lors d'un traitement excessif ou à forte dose (84). Le risque est augmenté lors de déshydratation ou lors d'association à d'autres médicaments modifiant l'autorégulation SRAA (AINS, IEC, ARA II) (84).

Les signes de déshydratation (asthénie inhabituelle, soif intense, pli cutané, sécheresse de la bouche) chez un patient traité par diurétique doivent alerter.

Ces IRA fonctionnelles sont souvent réversibles (84).

- **Furosémide**

Comme tous les diurétiques, le furosémide peut entraîner une diminution du débit sanguin rénal lorsque les mécanismes régulateurs sont dépassés. L'hypoperfusion alors induite peut, selon son intensité et sa durée, entraîner soit une IRA fonctionnelle immédiatement réversible lors de la restauration du débit sanguin rénal, soit une NTA non immédiatement réversible après restauration du débit sanguin rénal (34).

De plus, lors des essais cliniques, de rares cas de NIA ont été décrits (33). Le RCP évoque également un risque de fréquence indéterminée de néphrocalcinose et de lithiases intra-rénales (33).

Par ailleurs, le furosémide peut être utilisé pour son rôle néphroprotecteur dans la prévention de la néphrotoxicité de certains médicaments comme les PCI et cisplatine par exemple, en abaissant le volume plasmatique et augmentant l'excrétion de sodium et d'eau (325) (326).

- **Hydrochlorothiazide**

Comme tous les diurétiques, il peut potentiellement entraîner des IRA fonctionnelles, le RCP estimant cet effet indésirable comme peu fréquent (33).

Quatre cas de NIA ont été décrits dans la littérature, probablement la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité (327) (328). La symptomatologie est le plus souvent brutale : fièvre, éruption cutanée, hématurie, augmentation de la créatininémie, éosinophilie. L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement, à condition d'un diagnostic précoce (327) (328).

- **Spironolactone**

La spironolactone ne semble pas néphrotoxique, bien au contraire (34). La spironolactone a largement été étudiée pour son effet rénoprotecteur (329-333), en limitant la protéinurie, en association avec les IEC et/ou les ARA II, en particulier chez des patients insuffisants rénaux. Dans

une étude randomisée prospective réalisée chez 165 patients IRC recevant un IEC ou un ARA II, la spironolactone a été administrée chez 83 d'entre eux à la dose de 25 mg/jour afin d'évaluer son effet rénoprotecteur (334). Les auteurs rapportent une baisse de la protéinurie chez les patients recevant la spironolactone, sans qu'aucune modification n'ait eu lieu chez les patients n'ayant pas reçu ce traitement. De plus, dans cette même étude, à un an, le déclin du DFG a été plus lent et significativement moins important chez les patients recevant la spironolactone. En revanche, il est à noter que le risque d'hyperkaliémie liée à l'administration de spironolactone était plus important chez les patients dont le DFG était inférieur à 60 ml/min.

Ainsi, un suivi de la kaliémie ainsi qu'un contrôle des apports alimentaires en potassium sont essentiels chez les patients IRC recevant la spironolactone. La prescription d'AINS sera évitée. Il est conseillé d'associer un diurétique de l'anse afin de prévenir le risque d'hyperkaliémie (335).

Le RCP rappelle tout de même qu'un risque d'IRA existe (33).

- **Triamtérène**

Il peut induire des calculs urinaires composés de calcium, d'acide urique, de triamtérène et de ses métabolites. La découverte de la lithiase se fait entre 8 mois et 6 ans après le début de la prise de triamtérène, la dose quotidienne moyenne étant de 150 mg/jour. Cette précipitation est liée à la faible solubilité du médicament dans l'urine. En pratique, il serait plus prudent d'éviter l'utilisation de triamtérène chez des patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de lithiase et chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques (32). Ce risque est repris dans le RCP, indiquant de rare cas de lithiases rénales et des cas exceptionnels de lithiases urinaires contenant du triamtérène (33).

Le RCP évoque également un risque de déshydratation, de rares cas de néphrite interstitielle d'origine immuno-allergique réversibles à l'arrêt du traitement et de très rares cas de NIA (33).

3.3. Les statines

Les statines ne sont pas directement néphrotoxiques, elles peuvent cependant provoquer une IRA en cas de rhabdomyolyse sévère.

Les statines sont en effet la principale classe médicamenteuse à induire une rhabdomyolyse. Une rhabdomyolyse se caractérise par une lyse des cellules musculaires. Le contenu de la cellule (hème, myoglobine) se retrouve alors dans le milieu extracellulaire. Il y a également une production de radicaux libres. Lors d'une rhabdomyolyse, trois mécanismes interviennent dans l'apparition d'atteintes rénales :

- Vasoconstriction des artérioles glomérulaires afférentes et efférentes provoquée par une hypovolémie
- Obstruction des tubules
- Cytotoxicité directe de la myoglobine sur les cellules de la membrane tubulaire

La myoglobine diffuse facilement dans les cellules tubulaires. L'hème crée dans ces cellules un stress oxydant (80).

Un cas d'IRA fonctionnelle causée par une rhabdomyolyse a été décrit suite à la prise de fluvastatine, nécessitant le recours à la dialyse (96).

Quelques cas ont également été rapportés suite à l'utilisation de simvastatine (97) (98). Un cas d'une IRA suite à une rhabdomyolyse sévère a aussi été décrit suite à un traitement par simvastatine-sitagliptine (100). Il est important de rappeler que ce médicament comporte de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant entraîner des surdosages et donc des rhabdomyolyses.

Un cas d'IRA dans un contexte de rhabdomyolyse a été aussi rapporté suite à la prise d'atorvastatine (99).

Les RCP des statines n'évoquent pas de risque de néphrotoxicité (33).

4. Les produits de contraste iodés (PCI)

Les PCI sont prescrits pour la radiologie diagnostic et sont de plus en plus utilisés, d'où une augmentation du risque de néphrotoxicité (63).

Les PCI sont responsables de 13 % des IRA médicamenteuses. La néphrotoxicité due aux PCI est la troisième cause d'IRA acquise en milieu hospitalier (336 - 338).

4.1. Mécanismes

Le premier mécanisme expliquant la néphrotoxicité est une toxicité directe sur les cellules tubulaires (proximal principalement). Cette toxicité dépend de la durée d'exposition des cellules aux PCI. Elle fait intervenir des phénomènes de peroxydation lipidique aboutissant à la synthèse de radicaux libres oxygénés (80).

La toxicité est également indirecte, liée à une baisse de la perfusion rénale. En effet, les PCI induisent une vasoconstriction intra-rénale induite par l'endothéline ou l'adénosine, la zone la plus touchée étant la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Un phénomène d'obstruction intra-tubulaire est également décrit. Les PCI favorisent la précipitation de la protéine de Tamm Horsfall, des chaînes légères du myélome et de l'acide urique (339).

On note enfin une augmentation de la viscosité et de l'agrégation des hématies au niveau des capillaires péritubulaires suite à l'injection de PCI (80). Cet effet couplé à la vasoconstriction entraîne une ischémie, augmentant l'effet toxique des PCI (63) (339).

Ces mécanismes peuvent ainsi entraîner deux types d'IRA : des IRA obstructives (30) (63) et des IRA organiques de type NTA.

4.2. Facteurs de risque

Les patients à risque sont (34) :

- Les patients atteints de la maladie de Waldenstrom/Kahler
- Les patients dont le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 ml/min/1,73 m^2
- Les patients dont le débit de filtration glomérulaire est compris entre 45 et 60 ml/min/1,73m^2 avec un diabète associé ou deux autres facteurs de risque

Les facteurs de risque liés aux patients sont : (63) (90) (338) (340)

- Insuffisance rénale préexistente
- Diabète
- Sujet âgé (> 75 ans)
- Déshydratation, hypovolémie (insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique)
- Utilisation de médicaments néphrotoxiques notamment diurétique et/ou AINS (34) (338)
- Anémie (34) (338)
- Hypotension artérielle (34)
- Insuffisance hépatique (338)
- Immunoglobinopathie (338)

Les facteurs de risque liés aux PCI sont :

- Utilisation de PCI de haute osmolarité (338) : l'utilisation de PCI isoosmolaires réduirait le risque d'IRA (341)
- Utilisation d'un grand volume de PCI (> 100 ml) (338)

- Administration par voie artérielle (338)
- Répétition des injections
- Durée d'exposition

Les risques de néphrotoxicité lors de l'utilisation de PCI hypoosmolaires sont inférieurs à 2 % dans la population générale (342), de 5,5 % chez IRC (343) et de 12 à 50 % chez le diabétique insuffisant rénal (344) (345) (346).

Chez le sujet sain, le risque d'IRA est très faible s'il y a une hydratation correcte et en absence d'IC congestive (90).

La cytotoxicité tubulaire est liée à la durée d'exposition. Ainsi, l'injection de PCI nécessite un débit urinaire important pendant l'examen pour diminuer le temps de contact du produit avec les tubules rénaux (347).

4.3. Signes cliniques

La néphrotoxicité survient dans les 3 jours suivants l'injection et le risque culmine au 5ème jour. Le tableau clinique va de l'élévation modérée de la créatinine à l'IRA oligo-anurique nécessitant l'EER (63) (337). La NTA, généralement à diurèse conservée, est le plus souvent transitoire et régresse rapidement (63). L'évolution est généralement favorable, aboutissant à la guérison sans séquelle (340).

4.4. Prévention et traitement

Devant toute prescription de PCI, il faut prendre en compte le coût, le risque et le bénéfice pour le patient d'une injection PCI par rapport aux autres imageries médicales (63). Informer le patient des risques reste primordial (63) (116).

L'utilisation de PCI de faible osmolarité et des PCI isoosmolaires étant associée à une moindre néphrotoxicité, ces derniers doivent être privilégiés chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante ou un autre facteur de risque (348) (349). Il faut également privilégier l'injection de faible volume de PCI (63) (116). Il est également recommandé de respecter un intervalle d'au moins 48 h entre deux injections de PCI (idéalement 5 jours) (116) (350).

PCI haute osmolarité 1500 - 2200 mOsm/kg	**PCI de faible osmolarité 600 – 900 mOsm/kg**	**PCI isoosmolaire 300 mOsm/kg**
Telebrix Hystero ® 250 mg iode / ml Telebrix 30 Meglumine® 300 mg iode/ml Telebrix 35 ® 350 mg iode / ml	Telebrix 12 sodium® 120 mg iode / ml Hexabrix 320® 320 mg iode / ml Radioselectan urinaire 30 pour cent® 146 mg iode / ml Xenetix 300® 300 mg iode / ml Xenetix 350® 350 mg iode / ml Omnipaque 300® 300 mg iode/ml Omnipaque 350® 350 mg iode/ml Ioméron 350® 350 mg iode / ml Ioméron 400® 400 mg iode / ml Iopamiron 300® 300 mg iode / ml Iopamiron 370® 370 mg iode / ml Ultravist 300® 300 mg iode / ml Ultravist 370® 370 mg iode / ml Optiray 300® 300 mg iode / ml Optiray 350® 350 mg iode / ml Optiject 300® 300 mg iode / ml Optiject 350® 350 mg iode / ml	Visipaque 270® 270 mg iode / ml Visipaque 320® 320 mg iode /ml Ioméron 150® 150 mg iode / ml

Tableau 13 : Classification des PCI en fonction de leur osmolarité

Il est indispensable d'interrompre tous médicaments néphrotoxiques non indispensables (AINS, diurétiques) 24 h avant l'injection de PCI (63) (116). Il est nécessaire d'arrêter la metformine le jour de l'examen et de la reprendre 48 h après pour éviter la survenue d'acidose lactique (211). Les KDIGO indiquent que les données conflictuelles sont insuffisantes pour recommander systématiquement l'arrêt temporaire du traitement par IEC ou ARA II lors d'une injection de PCI (24). Il est recommandé d'attendre 7 jours après une cure de chimiothérapie néphrotoxique pour injecter un PCI (211).

Un dosage de la créatinémie est recommandé avant l'examen et 48 h après (63) (116).

Chez le patient à haut risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale préexistante, diabète), il est recommandé une hydratation avec une solution isotonique de chlorure de sodium (1 ml/kg/heure, 4 heures avant et 12 heures après l'injection du PCI) ou de bicarbonate de sodium (bolus 3 ml/kg en une heure avant l'examen et perfusion de 1 ml/kg pendant 6 heures après). Ceci permet une augmentation du volume extracellulaire de 500 ml à 1000 ml avec pour limite la tolérance cardiaque et l'insuffisance rénale sévère (351-353).

Par ailleurs, dans la littérature, plusieurs études ont testées d'autres méthodes de prévention mais qui manquent pour la plupart de force pour être utilisées à grande échelle et restent donc controversées : furosémide, dopamine, mannitol, inhibiteurs calciques, fénoldopam, facteurs atrial natriurétiques, théophylline, N-acétyl-cystéine. Au vu de son faible coût et de sa bonne tolérance, une administration de NAC en prévention peut tout de même être envisagée (350) (354) (355).

5. Les produits disponibles à l'officine sans ordonnance

5.1. Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Il est pertinent de traiter cette classe médicamenteuse, d'une part au vu du nombre de patient traité par IPP et d'autre part car certaines molécules (oméprazole, pantoprazole) sont dorénavant disponibles sans ordonnance.

Une centaine de cas de NIA sous IPP ont été rapportés dans la littérature (356-361). Le mécanisme est très certainement de type allergique (362). Cette atteinte peut être à priori causée par tous les IPP. Leur diagnostic est difficile car l'atteinte rénale peut être plus ou moins retardée par rapport à la prise (de quelques jours à quelques mois) et la clinique peut parfois être silencieuse (362). L'évolution est généralement favorable après l'arrêt du médicament en cause. Toutefois la récupération de la fonction rénale n'est pas complète pour de nombreux patients (363).

Même si la survenue de NIA reste rare chez les patients sous IPP, ces effets indésirables sont malgré tout significatifs car les IPP sont l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites (362). Par ailleurs, il est à noter que 25 à 70 % des prescriptions d'IPP sont jugées abusives (362).

Ces NIA sont à priori non dépendantes de la dose et imprévisibles. Dans de nombreux cas, c'est la réintroduction d'IPP qui est à l'origine d'une poussée d'IRA (362).

Par ailleurs, l'utilisation d'IPP a été associée à une augmentation du risque d'IRC dans deux études épidémiologiques (362) (364) (365). Une augmentation de l'incidence et la progression de l'IRC ainsi que du risque d'IRC terminale ont été mises en évidence chez les consommateurs d'IPP, avec une augmentation du risque corrélée à la durée du traitement. Ces résultats n'étaient pas retrouvés chez les consommateurs d'anti-sécrétoires anti-H2 (365).

Les principales hypothèses émises sont une évolution vers la chronicité des NIA non diagnostiquées, et par conséquent non soignées, ainsi que la récupération non complète de la fonction rénale chez de nombreux patients après un épisode de NIA (363). D'autres mécanismes ont

été évoqués : l'hypomagnésémie induite par les IPP aggraverait les calcifications vasculaires (366), les IPP accéléreraient la sénescence des cellules endothéliales vasculaires et notamment au niveau rénal (367), les IPP entraîneraient une augmentation de la sécrétion de p-crésol, néphrotoxique (368).

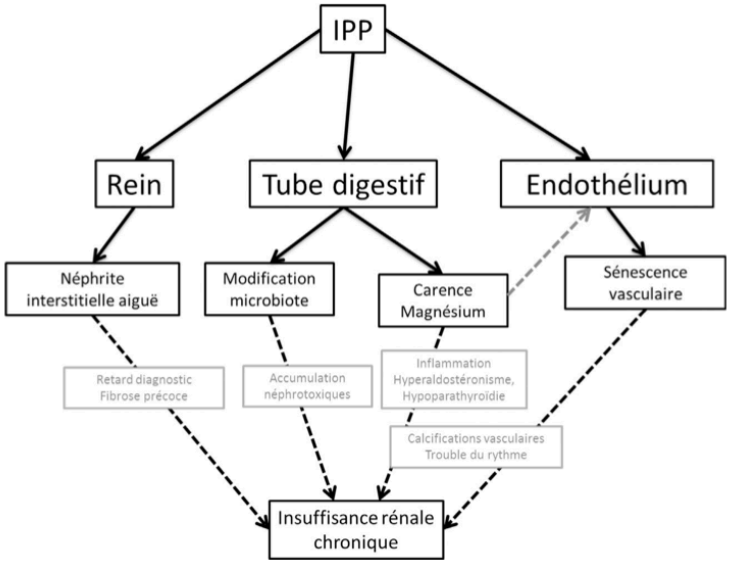


Figure 9 : Schéma représentant les mécanismes mis en cause dans l'IRC induite par les IPP (362)

Le lien de causalité entre IPP et IRC ne peut cependant pas être affirmé (362). Mais devant ces suspicions, il convient de limiter l'utilisation des IPP aux indications validées. En pratique, les prescriptions inappropriées doivent être proscrites (dyspepsie fonctionnelle sans RGO associé, prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque). Dans sa mise à jour 2015 des prescriptions inappropriées chez les patients de plus de 65 ans, l'American Geriatrics Society recommande d'éviter la prescription d'IPP sur des durées supérieures à 8 semaines sans justification (369).

Lors d'un traitement par IPP, la fonction rénale devra être surveillée (créatininémie et sédiment urinaire), et un avis néphrologique demandé en cas de suspicion de NIA. En cas de NIA diagnostiquée, l'IPP doit être arrêté et le traitement modifié si besoin par un anti-sécrétoire anti-H2, qui ne sont pas associés à un risque significatif d'IRC, même si leur posologie est à adapter en cas d'insuffisance rénale (33) (362) (363).

Il est à noter que d'autres antiacides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium sont également potentiellement néphrotoxiques (30).

5.2. Produits de phytothérapie

Des cas d'atteintes rénales ont été décrits suite à la prise de produits naturels notamment de phytothérapie. L'engouement pour ces thérapeutiques est grandissant, d'où l'intérêt de traiter leur potentiel néphrotoxique décrit dans la littérature.

De manière générale, les plantes ayant des propriétés diurétiques peuvent générer des troubles électrolytiques et des IRA : c'est le cas par exemple d'extrait de prêle, stevia, orthosiphon, guarana, ortie blanche, fragon, maté, pissenlit, piloselle (370). Par ailleurs, certaines plantes peuvent induire des lithiases : fucus, thé vert, rhubarbe, oseille (370). D'autres peuvent contenir des métaux lourds tels que le plomb ou le mercure sans que cela ne soit indiqué dans la composition du produit (370).

Quelques plantes peuvent avoir d'autres atteintes rénales et ont été décrites dans la littérature.

- ***Aristolochia Fangii***

En Belgique et en France, plus de cent cas de NIA suite à la prise de comprimés de phytothérapie pour amaigrissement ont été rapportés.

Ces cas ont pour cause une confusion entre deux plantes utilisées en médecine chinoise : l'*Aristolochia Fangii* avait été utilisée au lieu de *Strephania tetrandra*.

En effet, l'Aristolochia Fangii est composée d'acide aristolochique, substance néphrotoxique.

Cette confusion a eu des répercussions graves puisque la moitié des cas ont évolué vers l'IRC terminale. En 1994, ces plantes ont été interdites en France (116).

- ***Artemisia Absinthium,* Absinthe**

Cette plante, aux propriétés antiseptiques et antispasmodiques, est utilisée pour le traitement de l'inflammation gastro-intestinale et le diabète. Deux cas d'IRA par rhabdomyolyse ont été rapportés (116) (371-374).

- ***Harpagophytum Procumbens***

Cette plante est utilisée pour traiter les douleurs articulaires, lombaires ou musculaires. Des cas d'aggravation d'IRC en IRC terminales ont été décrits (116) (373) (374).

- ***Hypericum Perforatum*, Millepertuis**

Cette plante peut être utilisée dans une dépression légère. Du fait de l'inhibition qu'elle exerce sur le CYP 450, elle peut diminuer les taux plasmatiques de certaines molécules comme la ciclosporine, les statines et les contraceptifs hormonaux, entraînant un traitement médicamenteux inefficace.

Trois cas d'IRA ont été rapportés, ainsi que des rejets de greffe de rein en raison de faibles concentrations sanguines de ciclosporine (375) (376).

- ***Glycyrrhiza glabra,* Réglisse**

Des cas d'IRA anurique et de tubulopathies suite à une rhabdomyolyse hypokaliémique ont été décrits suite à la prise de réglisse, plante aux propriétés anti-inflammatoire, expectorante et adoucissante, utilisée dans les troubles digestifs, les inflammations du système respiratoire ou les maladies de peau (116) (373) (374).

5.3. Compléments alimentaires

- **Vitamine C**

Un cas d'IRA a été décrit chez un homme de 31 ans ayant pris une dose excédentaire de 5000 mg par jour pour une infection respiratoire (377). Par ailleurs, une néphrocalcinose et une IRC ont été observées chez un homme traité par vitamine C pour une hypoparathyroïdie (116) (373) (374) (378). Ce risque n'est pas évoqué par le RCP (33).

- **Vitamine D**

Cinq cas de néphrocalcinose et d'hypercalcémie ont été décrits suite à un traitement par vitamine D. Dans la majeure partie des cas, un défaut de fabrication ou une posologie excessive ont été mises en cause (379-382). Le risque de lithiase calcique en cas de surdosage de Vitamine D est évoqué par le RCP (33).

- **Vitamine A**

Une femme de 67 ans a développé une maladie rénale chronique suite à la prise de 7000 UI/jour de vitamine A (383).

Un cas de néphrocalcinose et de déficience rénale a été observé chez une fillette de 4 ans traitée par vitamine A pour une fibrose kystique avec insuffisance pancréatique (384).

- **Chlorella**

Un garçon de 11 ans a développé une NTIA suite à la prise de chlorella (385), algue possédant des propriétés détoxifiantes et stimulantes pour les défenses immunitaires.

- **Chrome**

33 cas de NIA et de NTA résolus ont été rapportés, tous les cas correspondaient à des femmes voulant perdre du poids et prenant une dose excessive de chrome (6 à 12 fois la dose recommandée soit 1200 à 2400 μg/jour pendant 4-5 mois) (373) (374) (386). Cet oligoélément aurait des effets sur la régulation du métabolisme des glucides et des lipides.

- **Créatine**

Un cas de NIA réversible a été rapporté chez un homme de 20 ans, prenant 20 g de créatine monohydratée pure (373) (374) (387). Des cas de rhabdomyolyse avec myoglobinurie ont également été rapportés (116) (373) (374).

- **Glucosamine**

Un cas de NTIA a été décrit chez un homme de 75 ans traité pour l'arthrose (388).

- **Hydrazine**

Un homme de 55 ans prenait de l'hydrazine pour traiter la perte d'appétit et la perte de poids associées à son cancer. Malheureusement, ce patient a déclaré une insuffisance rénale et est décédé (389).

- **Silice colloïdale**

La silice colloïdale est présente dans le Gelopectose®, épaississant du lait dans le traitement des régurgitations du nourrisson. Il a été mis en cause dans des lithiases urinaires chez l'enfant (30).

Ainsi, que ce soient des médicaments nécessitant une ordonnance ou des médicaments en automédication, nombres d'entre eux peuvent être potentiellement néphrotoxiques.

PARTIE III : Place du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité des médicaments

1. Considérations générales

1.1. Iatrogénie et néphrotoxicité : état des lieux

1.1.1. Iatrogénie en France

L'OMS définit la iatrogénie comme « toute réaction nocive et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'Homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement» (1).

La mortalité par iatrogénie est considérée comme la 4ème cause de mortalité aux États-Unis, avec une estimation de plus 100 à 200000 décès par an (390) (391), qui adaptée à la population française donnerait un équivalent de 15 à 30 000 décès.

La population la plus touchée serait les personnes âgées de 65 ans et plus. L'Assurance Maladie estime que cette population représentait plus de 115 000 patients hospitalisés pour iatrogénie en 2011. Le nombre de décès à l'hôpital était de 7 457 cette année-là (392). L'étude prospective EMIR menée en 2007 par le CRPV de Bordeaux (393) estime que 4,91 % des hospitalisations des plus de 65 ans et 5,50 % des hospitalisations des plus de 75 ans étaient motivées par un effet indésirable médicamenteux. L'Assurance Maladie et les médecins traitants ont donc décidé de mettre en place une prévention active des risques liés aux médicaments pour les personnes de plus de 65 ans (392). Les pharmaciens d'officine sont également impliqués d'autant plus que depuis début 2018, ils peuvent proposer un bilan de médication pour les patients âgés de 65 ans et plus en ALD et de 75 ans polymédiqués (plus de 5 médicaments par jours) (394).

Au moins un quart des effets indésirables sévères seraient en rapport avec une imprudence et seraient donc théoriquement évitables (395). En effet, les risques iatrogéniques peuvent être évitables dans la majorité des cas. Il s'agit par exemple d'une erreur dans la prise du médicament (mauvais horaire, double dose…) ou d'une interaction entre les différents médicaments (392). L'occurrence de certains effets indésirables est, en revanche, inévitable voire imprévisible, comme les effets indésirables liés au médicament lui-même ou les allergies des patients par exemple, si ils sont inconnus auparavant (392).

Toutes ces données montrent le coût important de la iatrogénie, à la fois humain, social et psychologique (395).

1.1.2. Iatrogénie rénale

L'étude menée au CHU d'Amiens (233) a relevé 1 254 cas d'IRA iatrogène soit 3,2 % des déclarations de pharmacovigilance rapportées en 2015.

En 2015, une étude descriptive prospective sur les effets indésirables des médicaments a été réalisée dans le service de néphrologie du CHU de Grenoble (396). Sur 511 hospitalisations non programmées, 147 étaient considérées comme potentiellement associées à un effet indésirable médicamenteux. 85 patients présentaient une IRA soit 51,2 %. Sur ces 85 cas d'IRA :

- 51 cas étaient liés à la prise d'IEC ou ARA II (29 cas en utilisation seule et 22 cas en association)
- 20 cas étaient liés à la prise de diurétiques (4 cas en utilisation seule et 16 cas en association)

21 % de ces IRA médicamenteuses auraient pu être évitées (396). En effet, l'IRA résultait d'une automédication inappropriée par notamment des AINS, de prescriptions inappropriées comme l'utilisation d'associations contre-indiquées, de l'absence d'adaptation de la posologie selon la fonction rénale, d'une durée de traitement inappropriée et d'une absence de considération de l'état clinique du patient comme par exemple l'état de déshydratation.

Par ailleurs, l'exposition à des médicaments potentiellement néphrotoxiques est fréquente. Une étude a été réalisée chez 808 patients hospitalisés dans des services de médecine interne et de rhumatologie. 25 % d'entre eux présentaient une insuffisance rénale modérée à terminale. Tous les patients sauf six prenaient au moins deux médicaments potentiellement dangereux pour le rein ou administrés à des posologies inadaptées à la fonction rénale (397).

1.1.3. Conséquences de la néphrotoxicité

Les IRA médicamenteuses sont de meilleur pronostic que les autres insuffisances. Suite à un épisode d'IRA médicamenteux, la majorité des patients récupère leur fonction rénale de base (398).

Cependant, dans quelques cas, les conséquences peuvent être dramatiques. Elles multiplieraient le risque de décès par 5,5 (399), nécessiteraient un recours à la dialyse dans 20 % à 60 % des cas et persisteraient en IRC dans 15 % des cas (400).

Dans une étude prospective observationnelle réalisée dans des services de réanimation et soins intensifs, plus de 60 % des patients ayant développé une IRA au cours de leur hospitalisation sont décédés. Le recours à la dialyse chronique concernait 13,8 % des patients survivants (401).

Outre l'augmentation de la mortalité constatée en cas d'IRA, il existe d'autres conséquences majeures. Les durées d'hospitalisation peuvent être prolongées, les thérapies utilisées peuvent être coûteuses et nombreuses du fait de l'impact de l'IRA sur les autres organes : utilisation de méthodes d'EER, de respirateurs. Il apparaît qu'il est plus difficile d'interrompre le recours à un respirateur chez les patients en IRA. Par ailleurs, une fois sortis de l'hôpital, les patients ayant fait une IRA nécessitent davantage de soins infirmiers du fait d'un temps de récupération prolongé (402).

De même, il a été montré que la récupération de la fonction rénale permettant l'arrêt de la dialyse intervient dans 60 à 70 % des cas pour les survivants à 90 jours, ce qui a des conséquences en termes de durée d'hospitalisation et du coût afférent (19).

Par ailleurs, l'IRA est un facteur de risque de développer une MRC. Chaque épisode d'IRA doublerait ce risque Selon une méta-analyse récente, le risque de développer une MRC voire une insuffisance rénale terminale augmente avec la sévérité de l'IRA (205).

De plus, même les patients ayant eu une récupération totale de leur fonction rénale après un épisode d'IRA sont plus à risque de développer une MRC de stade 3, par rapport aux patients n'ayant pas fait ce type d'épisode (206).

Enfin, les médicaments néphrotoxiques peuvent induire des IRA sur une IRC préexistante et ainsi l'aggraver en accélérant l'évolution de l'IRC vers l'IRC terminale (207).

Ainsi, la néphrotoxicité se positionne dans un contexte plus global, qui est celui de la prise en charge de la MRC en France. En effet, d'une part, elle augmente l'incidence de la MRC, d'autre part, les patients IRC sont plus à risque de développer une néphrotoxicité.

1.1.4. Epidémiologie de la MRC

Les IRA médicamenteuses s'inscrivent dans un contexte où la MRC ne cesse de croître.

En 2012, l'HAS estime la prévalence de la MRC en France à environ 3 millions de patients. Près des deux tiers des patients seraient en IRC modérée (209).

De plus, le nombre de nouveaux patients ne cesse de croître : l'HAS constate une augmentation de 9 % entre 2009 et 2014. Au vu du vieillissement de la population et de l'augmentation du nombre de diabétiques, ce chiffre va très certainement continuer d'augmenter (203).

Par ailleurs, les patients MRC sont des cibles privilégiées de la iatrogénie. Ils consommeraient en moyenne 6 à 8 médicaments par jour, parfois jusque 13. De plus, leur prise en charge est très souvent multidisciplinaire et fait appel à plusieurs prescripteurs, ne communiquant pas toujours ensemble (204) (403-405). Enfin, l'IRC induit un défaut d'élimination de certains médicaments et donc de potentiels surdosages si leurs posologies ne sont pas adaptées, augmentant alors le risque iatrogène.

1.1.5. Coût de la iatrogénie et de la néphrotoxicité des médicaments

Les coûts de la iatrogénie médicamenteuse peuvent être majeurs. Ils sont estimés aux États-Unis à 80 milliards de dollars par an, dont la moitié en frais d'hospitalisation, soit deux fois les coûts du diabète dans le même pays. Ils seraient en France de l'ordre de 2 à 3 milliards d'euros (390).

Il est difficile d'évaluer le coût de la néphrotoxicité. Tout d'abord, les IRA médicamenteuses sont très certainement sous évaluées au vu de la déclaration non systématique des effets indésirables. Par ailleurs, les conséquences des IRA médicamenteuses sont multiples :

- Une augmentation du nombre d'hospitalisation
- Une augmentation de la durée des hospitalisations
- Une augmentation du recours à l'EER
- Une augmentation du recours à des soins infirmiers après hospitalisation
- Une accélération de l'évolution vers IRC terminale d'IRC préexistante, l'IRC terminale nécessitant le recours à des thérapies coûteuses et/ou à l'EER et/ou à la transplantation rénale

Les coûts de ces conséquences sont difficiles à estimer, mais ils sont potentiellement très élevés comme l'atteste la prise en charge de l'IRC terminale évaluée par la Cour des comptes en 2015. En effet, en 2015, 41 000 patients nécessitaient le recours à la dialyse et 32 500 patients étaient transplantés. En 2013, le coût de leur prise en charge s'élevait à environ 3,8 millions d'euros. Entre 2010 et 2012, ce coût a augmenté de 4,9 % par an, correspondant environ au double de la progression de l'objectif national des dépenses de l'assurance maladie, sous l'effet principalement de l'augmentation du nombre de patients. Aux horizons 2025 et 2050, du seul fait du vieillissement de la population, l'assurance maladie estime que le coût de la prise en charge de la maladie rénale chronique devrait s'établir entre 5 et 6 milliards d'euros (406).

Voici donc l'enjeu humain, social et économique que représente la iatrogénie, et plus particulièrement ici la iatrogénie rénale dans nos pays modernes. De plus, il apparaît que le coût des accidents évitables, c'est-à-dire liés à une prescription médicale non-optimale, est largement supérieur à celui des accidents jugés inévitables (395).

1.2. Le pharmacien d'officine a-t-il un rôle à jouer ?

Le pharmacien d'officine, par ces connaissances en pharmacologie et pharmacocinétique, ainsi que sa proximité avec les patients et sa grande disponibilité sans rendez-vous aurait toute sa place dans la prévention de ces évènements iatrogènes et dans la prise en charge et l'accompagnement des patients à risque.

Depuis le 21 juillet 2009, date de la promulgation de la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST), le pharmacien d'officine dispose d'un cadre légal pour pouvoir organiser ce genre d'action. En effet, cette loi définit, pour la première fois, le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de santé. Avant cela, les missions du pharmacien d'officine étaient réduites à la dispensation au détail des médicaments et produits et à l'exécution de préparations magistrales et officinales. La loi HPST intègre le pharmacien d'officine dans l'offre de soin globale. Le pharmacien d'officine voit son rôle s'élargir à la participation aux soins de premier et second recours, à la permanence des soins, à l'éducation thérapeutique, aux actions d'accompagnement des patients, à la coopération entre les professionnels de santé, aux actions de veille et protection sanitaire organisée par les autorités de santé. Par ailleurs, il peut dorénavant être désigné par le patient comme correspondant au sein d'une équipe de soins (407).

Ainsi, cette loi donne aux pharmaciens d'officine la possibilité de jouer un rôle dans la prévention, notamment de la iatrogénie et l'éducation des patients.

Actuellement le pharmacien d'officine peut proposer de l'éducation thérapeutique aux patients asthmatiques et aux patients traités par AVK. Depuis 2018, il peut également proposer un bilan de médication aux personnes âgées.

Par ailleurs, dans le plan régional de gestion du risque 2010-2013 de l'Agence Régionale de Santé (ARS) du Nord-Pas de Calais, la MRC est citée comme faisant partie des dix programmes prioritaires (408).

Ceci montre une véritable volonté de la part des pouvoirs publics, d'une part de prendre en considération le rôle du pharmacien d'officine dans le parcours de santé et d'autre part de la problématique que posent les maladies rénales en France.

Ainsi, ne serait-il pas possible d'impliquer davantage le pharmacien d'officine dans la prévention des effets iatrogènes des médicaments sur le rein ?

En effet, le pharmacien d'officine pourrait avoir un rôle primordial à jouer dans la protection du capital rénal des patients (7).

2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité

2.1. Conseils et prévention lors de la délivrance de médicaments néphrotoxiques

2.1.1. Conseils généraux

Le pharmacien d'officine est au carrefour de toutes les prescriptions émanant de différents prescripteurs n'étant pas toujours en contact les uns avec les autres. Il peut ainsi identifier et éviter les associations de médicaments néphrotoxiques (409). De plus, le pharmacien d'officine peut veiller à l'absence d'interactions médicamenteuses pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments néphrotoxiques. Le pharmacien doit également veiller à ce que le médecin ait bien pris en compte la balance bénéfice/risque lors de sa prescription (409).

Le pharmacien est un des professionnels de santé le plus régulièrement au contact des patients. Il peut ainsi identifier certaines situations à risque de néphrotoxicité. Le pharmacien peut également surveiller l'état nutritionnel du patient et le maintien d'une tension artérielle adéquate pour la perfusion rénale (19).

Lorsqu'un médicament néphrotoxique est prescrit, le pharmacien pourra proposer au prescripteur un médicament moins néphrotoxique, lorsque cela est possible et une adaptation de posologie si la fonction rénale du patient est trop dégradée (2) (409). Il pourra également conseiller au patient le respect de la durée de traitement et de la posologie (409).

Lors de la prescription de collyre à base de molécules potentiellement néphrotoxiques, le pharmacien pourra rappeler les précautions à prendre lors de leur administration afin d'éviter un potentiel passage systémique.

Lors d'une manifestation de néphrotoxicité, le pharmacien d'officine pourra recommander au praticien un arrêt du médicament toxique (19) (116) (409). Il pourra également conseiller au patient de veiller à une bonne hydratation, notamment lors d'IRA fonctionnelle ou obstructive (2) (19) (409). Le suivi de la diurèse est aussi à prendre en compte lors de prescription de médicaments induisant des lithiases urinaires.

Les médicaments en vente libre ainsi que les produits naturels tels que la phytothérapie ou les compléments alimentaires peuvent également avoir un effet néphrotoxique. Il est donc important que le pharmacien informe le patient sur les nombreux risques que peut représenter l'automédication et sur l'importance de se renseigner auprès d'eux-mêmes ou du médecin avant toute utilisation (207). Notamment, le pharmacien d'officine proscrira les AINS chez des patients à risque (409).

Par ailleurs, le pharmacien d'officine pourrait devenir l'acteur de santé qui surveille la fonction rénale du patient, avant une prescription de médicament potentiellement néphrotoxique mais également pendant et après (2) (116) (409). Plus modestement, le pharmacien d'officine peut veiller à ce qu'une surveillance régulière de la fonction rénale soit prescrite par le médecin lors de la prescription de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Maintenant, que des conseils généraux ont été listés, il est intéressant d'étudier le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité de quelques molécules, afin d'observer la nécessité de son rôle mais également le fait qu'il ne peut prévenir tout seul dans la prévention de la néphrotoxicité de certaines molécules. En effet, nombre d'entre elles sont délivrées et administrées dans l'enceinte de l'hôpital.

2.1.2. Ciclosporine, Tacrolimus

Ces deux molécules sont souvent prescrites suite à une transplantation rénale, situation augmentant le risque de néphrotoxicité. De plus, ces deux molécules sont potentiellement néphrotoxiques. Il est donc important que le pharmacien d'officine connaisse quelques moyens pour prévenir leur néphrotoxicité.

Tout d'abord, la prévention passe par le dosage de la créatininémie avant le traitement et une surveillance régulière de la fonction rénale lors d'une utilisation au long cours (33).

De plus, leur néphrotoxicité dépend du taux sérique. D'une part, le pharmacien d'officine doit donc veiller aux interactions médicamenteuses qui peuvent augmenter les taux sériques de ciclosporine et tacrolimus (Tableaux 15 et 16). D'autre part, une dose quotidienne inférieure ou égale

à 5 mg/kg de ciclosporine et un taux sérique inférieur à 200 ng/ml préviennent le risque d'IRA (116). Le seuil de toxicité (5 mg/kg/j) est très proche du seuil d'efficacité clinique (4 mg/kg/j), confirmant la marge thérapeutique étroite de ce médicament (191). Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) prend ici toute son importance. Il permet une surveillance précise des substances pharmacologiquement actives ayant une fenêtre thérapeutique étroite. Le STP vise à adapter pour un patient donné les posologies médicamenteuses en fonction des taux sériques. Le STP est effectué à l'hôpital.

Par ailleurs, une étude a montré que le switch Prograf® (tacrolimus, 2 prises par jour) par Advagraf® (tacrolimus, 1 prise par jour) améliorait la fonction rénale (410).

Il est à noter que l'IRA fonctionnelle régresse spontanément à l'arrêt des médicaments (90), même s'il est toujours délicat d'arrêter un immunosuppresseur.

Les tableaux ci-dessous rassemblent les médicaments augmentant les taux sériques de ciclosporine et de tacrolimus, ainsi que les associations augmentant leur néphrotoxicité par un autre mécanisme. Ces données ont été relevées à partir du Thésaurus des interactions médicamenteuses édité par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (411).

ASSOCIATION DECONSEILLEE			
Amiodarone		Ezétimibe	
ASSOCIATION A PRECAUTION D'EMPLOI			
Azithromycine	Danazol	Lercanidipine	Roxithromycine
Chloroquine	Josamycine	Midécamycine	Vérapamil
ASSOCIATION A PRENDRE EN COMPTE			
Acide Ursodésoxycholique		Méthylprednisolone	
ASSOCIATION AUGMENTANT LA NEPHROTOXICITE DE LA CICLOSPORINE PAR UN AUTRE MECANISME			
Aminosides	Evérolimus	Pitavastatine (contre indiqué)	
Amphotéricine B IV	Fénofibrate	Rosuvastatine	
AINS	Méthotrexate	Sirolimus (209)	

Tableau 14 : Médicaments pouvant augmenter le taux sérique de la ciclosporine et donc sa néphrotoxicité

ASSOCATION DECONSEILLEE				
Josamycine				
ASSOCIATION A PRECAUTION D'EMPLOI				
Amiodarone	Danazol	Lansoprazole	Oméprazole	Vérapamil
ASSOCIATION AUGMENTANT LA NEPHROTOXICITE DU TACROLIMUS PAR UN AUTRE MECANISME				
Aminosides	Amphotéricine B IV	AINS		

Tableau 15 : Médicaments pouvant augmenter le taux sérique du tacrolimus et donc sa néphrotoxicité

2.1.3. Anticancéreux

L'étude amiénoise (233) estime que les anticancéreux représentent la quatrième cause iatrogène d'IRA, soit 8,4 % des médicaments incriminés dans les déclarations de pharmacovigilance de 2015.

De manière générale, la prévention de la néphrotoxicité des chimiothérapies anticancéreuses s'accompagne des mesures suivantes (412) :

- Avant la chimiothérapie : évaluation de la fonction rénale et vérification de l'état d'hydratation du patient
- Pendant la chimiothérapie : hydratation, prévention des complications digestives (anti émétique), contrôle de la biologique (créatininémie, ionogramme), surveillance de la diurèse et de la pression artérielle et éviter les médicaments néphrotoxiques associés (aminoside, AINS, diurétique, PCI, Biphosphonate (zolédronate surtout))

- Après la chimiothérapie : contrôle biologique à distance (5 à 8 jours)
- Avant la cure suivante : vérifier que la fonction rénale est restée normale ou redevenue normale et noter l'augmentation de créatininémie induite par la cure antérieure pour éventuellement adapter la dose suivante

Le cisplatine est une des chimiothérapies les plus néphrotoxiques. Elle peut d'ailleurs être remplacée par le carboplatine, moins toxique et à l'efficacité comparable (116). Le but ici n'est pas de lister toutes les méthodes mises en place à l'hôpital pour prévenir sa néphrotoxicité. En effet, l'hydratation IV, le suivi des concentrations plasmatiques de cisplatine, le contrôle de la vitesse et de la durée de la perfusion ainsi que l'administration de molécules pouvant réduire sa néphrotoxicité sont effectués à l'hôpital.

Néanmoins, le pharmacien d'officine pourra conseiller aux patients traités par cette molécule et non-hospitalisés de s'hydrater par voie orale et idéalement avec une eau riche en sodium (Vichy Célestin® ou Vichy Saint-Yorre®) la veille et le lendemain de la chimiothérapie (2 à 3 litres par jour) (412). Il est également recommandé d'effectuer une supplémentation en magnésium (40 à 80 mmol par cycle) et de surveiller la magnésémie (412) (413).

Le pharmacien d'officine peut également avoir un rôle à jouer dans le contrôle de certains facteurs de risque. Nous pouvons citer notamment l'association du cisplatine avec des médicaments modifiant l'hémodynamie du glomérule (AINS, IEC, ARA II). Il peut également accompagner le patient vers un arrêt du tabac, le tabac étant un facteur de risque de néphrotoxicité sous cisplatine (414).

2.1.4. Produits de contraste iodés (63) (211)

De même, les protocoles d'injection des PCI à l'hôpital prennent en compte leur potentiel néphrotoxique.

Le pharmacien peut néanmoins accompagner la délivrance de PCI à l'officine de plusieurs conseils. Tout d'abord, il peut conseiller au patient une bonne hydratation (1 à 2 l/j) par voie orale 24h avant l'injection et jusque 24 h après. Il est recommandé de favoriser des eaux riches en sodium et bicarbonates (Vichy Célestin® ou Vichy Saint-Yorre®).

Il doit également veiller à la non association d'une injection de PCI avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Il faut cependant noter qu'en cas d'insuffisance cardiaque sévère, ou de cirrhose, les diurétiques peuvent être conservés et l'hydratation est à adapter selon la fonction cardiaque. Le pharmacien devra également expliquer l'arrêt nécessaire de la metformine le jour de l'injection et jusque 48 h après.

Le pharmacien d'officine a également un rôle de contrôle sur la fréquence des injections de PCI et il devra veiller que les injections soient au moins séparées de 48 h (idéalement 5 jours).

Le pharmacien pourra également vérifier que le dosage de la créatininémie afin d'évaluer la fonction rénale ait bien été réalisé par le patient.

Enfin, afin de prévenir les lithiases uriques suite à une injection de PCI, le pharmacien d'officine pourra conseiller au patient de suivre un régime alimentaire pauvre en protéines et purine : supprimer cervelle, ris de veau, gibier, charcuterie, viandes fumées et faisandées, foie gras, poisson, caviar, crustacés, fromages forts, vins purs, alcool. Il est également recommandé de favoriser une alimentation riche en fruits et en légumes avec des quantités limitées de viande.

2.1.5. AINS (33) (415)

Dans la délivrance des AINS, le pharmacien d'officine a un rôle primordial, que ce soit suite à une prescription ou en automédication.

Le pharmacien devra veiller à ce que la prescription soit limitée dans le temps si possible et à dose minimale efficace, que les AINS ne soient pas associés avec des antagonistes du SRAA ou

d'autres médicaments néphrotoxiques. Si l'association est indispensable, il faudra alors surveiller la tolérance : rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie.

Par ailleurs, les AINS sont à éviter dans la mesure du possible chez la personne âgée et chez la personne déshydratée.

Les AINS sont contre indiqués si le DFG est inférieur à 30 ml/min et leur prescription est limitée de 3 à 5 jours sous surveillance si le DFG est entre 30 et 60 ml/min.

2.1.6. Préviscan®

Il est responsable de NIA immunoallergique. En cas d'atteintes rénales, il est recommandé d'arrêter le médicament et de changer le Préviscan® par un AVK de type coumarinique, plus rarement associé à des réactions d'hypersensibilité (34).

Ainsi, le rôle du pharmacien d'officine peut être très variable en fonction de la molécule incriminée et le mécanisme de la néphrotoxicité. Ci-dessous, seront étudiées quelques missions apparaissant comme essentielles dans la prévention de la néphrotoxicité des médicaments par le pharmacien d'officine.

2.2. Identifier les situations à risque

Un certain nombre de facteurs de risque augmente la probabilité de développer une néphrotoxicité. Le pharmacien d'officine se doit de les connaître (416).

En effet, tous les patients recevant un traitement potentiellement néphrotoxique, ne développent pas nécessairement une insuffisance rénale. La néphrotoxicité survient principalement dans des situations particulièrement à risque.

- **Facteurs de risque liés aux patients**

L'ensemble des facteurs de risque est regroupé dans le tableau 16. Le pharmacien d'officine doit être particulièrement vigilant sur certains points.

Tout d'abord, l'âge du patient est à évaluer. En effet, les personnes âgées (> 65 ans) ont une fonction rénale et une capacité de régénération des cellules diminuées, elles sont donc plus sensibles qu'une autre classe de population aux médicaments potentiellement néphrotoxiques. Les femmes sont également plus sensibles à la néphrotoxicité. En effet, les patientes ont une masse musculaire et une volémie réduite. La concentration sérique du médicament est alors augmentée, donc également le risque de néphrotoxicité (417).

Bien entendu, les patients ayant des pathologies rénales préexistantes sont des patients pour lesquels le pharmacien d'officine doit redoubler de vigilance. Cela concerne les patients IRC, ainsi que les transplantés rénaux. De plus, il est à noter que comme vu précédemment, les transplantés rénaux ont très souvent un traitement antirejet à base de ciclosporine ou tacrolimus, médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Une des situations où le pharmacien d'officine doit être particulièrement vigilant est l'hypovolémie. En effet, c'est un facteur de diminution de la pression de perfusion rénale et donc de filtration glomérulaire.

Le risque de néphrotoxicité peut également être plus élevé lors de situation d'infection, d'acidose, de perturbations métaboliques, de cancers et de diabète.

Le tabac est également un facteur de risque de développer une néphrotoxicité. Le pharmacien d'officine peut ainsi accompagner le patient dans son sevrage tabagique.

Ainsi, plusieurs facteurs de risque ne peuvent être évités notamment ceux liés au patient (âge, sexe) et à leur pathologie (IRC, diabète, cirrhose….). Cependant, certains troubles métaboliques peuvent par contre être pris en charge en amont ainsi que l'état d'hydratation du patient (19).

- **Facteurs de risque liés aux traitements**

Un autre axe d'action du pharmacien d'officine se focalise davantage sur le médicament. En effet, un certain nombre de facteurs de risque liés aux médicaments, à leur administration ou leur association est à avoir à l'esprit au moment de la délivrance afin de prévenir au mieux la néphrotoxicité.

Tout d'abord, il est nécessaire de connaître les principaux médicaments potentiellement néphrotoxiques (Cf. III.2.4.). Une consultation du dossier pharmaceutique ainsi que le récit du patient sur une éventuelle chimiothérapie ou infection à l'hôpital doivent être pris en compte.

Une prescription de diurétique ou d'AINS constitue à eux seuls un facteur de risque de néphrotoxicité. Le pharmacien d'officine doit donc être très vigilant chez des patients traités par ces classes médicamenteuses.

Par ailleurs, une association de médicaments néphrotoxiques doit également alerter le pharmacien, ainsi qu'une utilisation rapprochée de deux médicaments néphrotoxiques. L'étude amiénoise (233) a ainsi estimé qu'une association d'au moins deux médicaments était mentionnée dans 616 notifications de pharmacovigilance en 2015, soit 62,2 % des notifications. Une étude de 2013 a montré que la triple association AINS + IEC ou ARA II + diurétique augmentaient le risque d'IRA (418). Une autre étude, réalisée quant à elle en 2015, a confirmé qu'une association entre deux médicaments des trois classes médicamenteuses citées ci-dessus augmentait également ce risque (419). Par ailleurs, une étude semble même montrer qu'une administration de deux médicaments cardio-vasculaires (antihypertenseur, anti-arythmique, diurétiques, digoxine, anti-agrégeant plaquettaire) était associée à un risque supérieur de développer une IRA (233).

De plus, le pharmacien, de par sa formation pharmacologique, doit prendre en compte les interactions médicamenteuses qui pourraient augmenter la concentration d'un médicament néphrotoxique ou en modifier sa solubilité (Cf. III.2.5.).

Les autres facteurs de risque concernent davantage l'administration des médicaments : la posologie, la voie et la vitesse d'administration, l'intervalle séparant deux administrations ainsi que la durée de traitement. Plusieurs administrations par jour sont plus néphrotoxiques qu'une seule administration par jour (cas du tacrolimus Cf. III.2.1.2.).

Il est à noter que tous les médicaments sont susceptibles d'être néphrotoxiques, s'ils sont ingérés en quantité toxique (2) (21). Par ailleurs, certains excipients peuvent également être néphrotoxiques. Cela est souvent le cas d'excipient de la forme intraveineuse. Nous pouvons citer l'exemple du sulfobutyléther**b**etacyclodextrine (SBECD) excipient du voriconazole IV (420).

Ici, le pharmacien d'officine a donc plusieurs axes d'intervention possibles tels que : l'adaptation de la posologie, de la durée de traitement ou de la gestion des coadministrations de médicaments néphrotoxiques.

Facteurs de risque liés aux patients	Facteurs de risque liés aux traitements
Âge > 65 ans Sexe féminin **Insuffisance rénale chronique préexistante** Transplantation rénale **Hypovolémie** : **déshydratation**, insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique Infection, choc septique Perturbation métabolique : hypokaliémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, hyperuricémie, acidose Leucémie, cancer Diabète non insulinodépendant Pharmacogénétique favorisant les effets rénaux des médicaments Tabac, plus de 20 cigarettes/jour Comorbidités (obésité, HTA) (20) (421)	Effet **néphrotoxique** direct du médicament ou de ses métabolites **Non solubilité** d'une molécule mère ou de ses métabolites et précipitation de cristaux intra-tubulaires **Diurétique** **AINS** **Association** de plusieurs médicaments néphrotoxiques **Utilisation rapprochée** de molécules néphrotoxiques **Interactions médicamenteuses** Compétition au niveau des transporteurs membranaires et accumulation de médicaments au niveau tubulaire **Posologie** administrée non adaptée **Voie** et **vitesse** d'administration **Intervalle** séparant 2 administrations (63) Temps **d'exposition prolongé** au médicament Expositions **répétées**

Tableau 16 : Facteurs de risque de néphrotoxicité que le pharmacien d'officine doit savoir identifier (2) (12) (21) (416) (422) (423)

2.3. Prévenir la déshydratation

Une étude réalisée à Lille (424) montre que 53 % des patients concernés par une IRC ne connaissent pas les situations responsables de déshydratation et que 52 % d'entre eux ne connaissent pas la conduite à tenir en cas de situation à risques. Or cette situation est responsable d'une grande part des IRA, notamment fonctionnelles, évitables. Et le rôle de prévention du pharmacien d'officine peut prendre ici toute sa dimension.

Tout d'abord, le pharmacien d'officine a un rôle de détection de situations présentant un risque de déshydratation et de détection de signes évoquant une déshydratation. Il doit donc être en mesure d'évaluer ces situations et d'en interpréter les signes, tels que résumés dans le tableau 17.

Situations favorisant la déshydratation	Signes évoquant une déshydratation (211)
Personnes âgées	Perte de poids
Hémorragie	Sécheresse cutanée et des muqueuses, pli cutané
Diarrhées, vomissements, occlusion	Soif
Diabète	Dysfonctionnement dans le système de rafraichissement du corps (sueurs excessives et inhabituelle mais sans fièvre)
Hyperthermie, fièvre, infection	Fatigue intense et inhabituelle, pâleur
Brûlure étendue	Hypotension artérielle
Coup de chaleur, sueurs	Tachycardie, polypnée
Ascite	Turgescence jugulaire
Choc septique	Hémo-concentration (augmentation de l'hématocrite, des protides sanguins)
Etat de choc anaphylactique	Cyanose et marbrure, altération des fonctions cognitives
Médicaments favorisant l'hypovolémie (AINS, IEC, ARA II, diurétiques)	

Tableau 17 : Situations favorisant la déshydratation et signes évoquant une déshydratation que le pharmacien d'officine doit savoir identifier

Le pharmacien d'officine conseillera aux patients la surveillance de leur poids : la perte de 1 à 2 kg en 1 journée reflète une déshydratation importante et doit être signalée au médecin (84).

Par ailleurs, lors d'une telle situation, l'association IEC/ARA II, diurétiques et AINS doit être évitée au maximum. Avant de délivrer, le pharmacien doit s'assurer que le prescripteur a évalué la balance bénéfice/risque (84). Le pharmacien devra déconseiller au patient la prise d'AINS sans ordonnance.

Le pharmacien doit éduquer le patient à la reconnaissance et à la gestion de situations à risque telles que (207) :

- Les fortes chaleurs, voire la canicule
- Les vomissements et/ou diarrhées abondantes
- L'incapacité à s'alimenter et à boire
- Les infections avec forte fièvre

Il est alors important que le patient compense les pertes en eau et en sel en buvant plus d'un litre et demi d'eau par jour (207).

De plus, lorsque la déshydratation est présente, le pharmacien aura un rôle de conseil.

En effet, en cas de déshydratation mineure, le pharmacien d'officine peut conseiller à ses patients de :

- Boire beaucoup (au moins 1,5 l par jour)
- Se rafraîchir avec de l'eau
- Prendre des douches, des bains, aller à la piscine
- Se protéger de la chaleur, aller dans une pièce fraîche ou à l'ombre
- Porter des vêtements légers
- Augmenter sa ration sodée ou passer à un régime normal si le patient suivait une alimentation restreinte

Si les signes persistent, le patient devra consulter son médecin. Le traitement éventuel par IEC/ARA II ou diurétique pourra être arrêté le temps de l'amélioration de l'état du patient, mais cette décision ne doit être prise uniquement que par le prescripteur.

Si la déshydratation est majeure et la personne inconsciente, le pharmacien d'officine conseillera de mettre le patient en position latérale de sécurité et d'appeler les urgences afin qu'une réhydratation IV soit effectuée (84).

2.4. Eviter les associations de médicaments néphrotoxiques (411)

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les principaux médicaments potentiellement néphrotoxiques cités par le Thésaurus sont (411) :

- les **AINS**
- les **diurétiques**, **IEC**, **ARA II** : attention ces médicaments peuvent aussi être néphroprotecteurs d'où leur prescription chez des IRC. Ils sont néphrodélétères surtout dans des situations de déshydratation.
- Les **antibiotiques** et notamment ceux délivrés à l'hôpital :
  - Les aminosides : amikacine, gentamicine, nétilmicine, spectinomycine, streptomycine, tobramycine
  - Vancomycine
- **L'amphotéricine B**
- Certains **antiviraux** (notamment ceux utilisés dans le traitement du **VIH**) : foscarnet, aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, adéfovir, ténofovir disoproxil,
- Les **produits de contraste iodés** : acide amidotrizoïque, acide ioxaglique, acide ioxitalamique, iobitridol, iodixanol, iohexol, ioméprol, iopamidol, iopromide, ioversol
- Certaines **chimiothérapies** et notamment les **agents alkylants** : cisplatine, ifosfamide, oxaliplatine, streptozocine,
- Le **méthotrexate** à fortes doses

- Les **anticalcineurines** : ciclosporine, tacrolimus
- La **pentamidine**
- Les **biphosphonates** : acide clodronique notamment
- La **colistine**

Pour détecter ces associations de médicaments néphrotoxiques, le pharmacien d'officine dispose du dossier pharmaceutique. Il doit également prêter attention au récit du patient. En effet, si ce dernier évoque, une chimiothérapie ou une infection ayant eu lieu à l'hôpital, il se peut alors que le patient soit traité par un médicament néphrotoxique hospitalier.

2.5. Prévenir les interactions médicamenteuses

Ainsi, le pharmacien d'officine doit veiller à éviter une association de médicaments néphrotoxiques. Mais, il doit également veiller à éviter les interactions qui augmentent les taux sériques des médicaments néphrotoxiques. Le tableau 18 présente ces principales interactions et a été réalisé à partir des données du Thésaurus (411).

ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUEES			
Ciclosporine + Pitavastatine	Ciclosporine + Rosuvastatine		
Méthotrexate > 20 mg / semaine+ Acide acétylcystéine utilisée à des doses antipyrétiques, antalgiques ou anti-inflammatoire	Méthotrexate + Probénécide	Méthotrexate + Triméthoprime	
Aminosides + Ataluren			
Eplérénone + Inhibiteurs puissants du CYP3A4			
ASSOCIATIONS DECONSEILLEES			
Ciclosporine + Amiodarone	Ciclosporine + Ezétimibe		
Tacrolimus + Josamycine			
Méthotrexate > 20 mg / semaine+ AINS	Méthotrexate > 20 mg / semaine+ IPP	Méthotrexate + Ciprofloxacine	Méthotrexate + pénicillines
Aminosides + Polymyxine B			
ASSOCIATIONS A PRECAUTION D'EMPLOI			
Ciclosporine + Azithromycine	Ciclosporine + Danazol	Ciclosporine + Lercanidipine	Ciclosporine + Roxithromycine
Ciclosporine + Chloroquine	Ciclosporine + Josamycine	Ciclosporine + Midécamycine	Ciclosporine + Vérapamil
Ciclosporine + Evérolimus	Ciclosporine + Fénofibrate	Ciclosporine + Sirolimus (209)	
Tacrolimus + Amiodarone	Tacrolimus + Danazol	Tacrolimus + Lansoprazole	Tacrolimus + Oméprazole	Tacrolimus + Vérapamil
Méthotrexate > 20 mg / semaine + Acide acétylcystéine utilisé à des doses antiagrégantes plaquettaires	Méthotrexate < 20 mg / semaine+ Acide acétylcystéine utilisé à des doses antipyrétiques, antalgiques ou anti-inflammatoire	Méthotrexate < 20 mg / semaine + AINS	
Ténofovir Disoproxil + Lédipasvir			
Aminosides + Céfalotine			
ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE			
Ciclosporine + Acide Ursodésoxycholique	Ciclosporine + Méthylprednisolone		
Méthotrexate < 20 mg / semaine+ IPP			
Ifosfamide + vémurafénib			
PCI + Aldesleukine			

Tableau 18 : Interactions médicamenteuses pouvant potentialiser les effets néphrotoxiques des principales molécules néphrotoxiques que le pharmacien d'officine doit savoir identifier

2.6. Sécurisation de l'automédication

L'automédication est connue pour être une source non négligeable de la iatrogénie.

Une étude réalisée au Canada (425) au sein d'une clinique de néphrologie a évalué l'automédication chez des patients IRC, donc à risque de développer une néphrotoxicité. 83 % des patients atteints d'IRC modérée et 68 % atteints d'IRC sévère déclarent avoir pris au moins un médicament en ventre libre. Dans 9 % des cas, le médicament en automédication était contre-indiqué avec leur pathologie rénale. 22 % des patients en IRC modérée et 29 % en IRC sévère avouent avoir consommé au moins un produit naturel en automédication. 3 % des produits naturels alors consommés étaient contre-indiqués avec leur IRC. Dans une étude américaine également réalisée au sein d'une clinique de néphrologie (426), 29 % des patients prenaient un produit naturel et leurs effets indésirables ont conduit à l'abandon du produit pour 7 % des patients. Selon ces études, l'automédication concerne essentiellement les médicaments dans deux situations : la douleur et les problèmes ORL.

Une étude française (207) a interrogé 130 pharmaciens d'officine de l'Isère sur leur pratique officinale. Elle estime que 95 % des pharmaciens ont conscience du risque que représente l'automédication chez les patients IRC. 66 % des pharmaciens d'officine interrogent le patient sur la présence d'une IRC lorsqu'ils conseillent ces médicaments au comptoir (207). Et en effet, 65,7 % des patients IRC estiment avoir été questionnés parfois à souvent sur leur maladie et 60 % déclarent que les conseils donnés par leur pharmacien lors de ce type d'achat tiennent très souvent compte de leur MRC (207).

Ainsi, l'encadrement de l'automédication par le pharmacien semble satisfaisant (207).

Cependant ces études, présentant des biais de sélection ou un faible taux de réponse, permettent uniquement d'avoir une idée sur l'ampleur de l'automédication chez les patients IRC.

2.7. Adaptation des posologies

Jusqu'à présent, a surtout été étudiée la néphrotoxicité due aux molécules elles-mêmes. Mais la néphrotoxicité peut également être due à une fonction rénale altérée lors d'une IRC principalement mais également lors de situations décrites en III.2.2. modifiant la pharmacocinétique des médicaments (21).

Par ailleurs, les médicaments néphrotoxiques augmentent le risque d'évolution de l'IRC vers l'IRC terminale. La prévention de cette évolution passe par un respect de la posologie en fonction de la clairance rénale (116).

Plusieurs études, notamment espagnoles (403) et américaines (404), tendent à montrer que l'adaptation de posologie est insuffisamment pratiquée chez les patients IRC. Les médicaments les plus souvent mis en cause sont les antibiotiques, les médicaments du système cardiovasculaire, les antidiabétiques et l'allopurinol. Or une erreur d'ajustement peut être la cause d'iatrogénie médicamenteuse sur le rein, mais aussi sur le reste de l'organisme.

Les patients IRC présentent une altération de la fonction rénale. Leur capacité d'élimination est donc altérée, modifiant ainsi la pharmacocinétique des médicaments éliminés par le rein (370) (427). La demi-vie de ces médicaments est donc augmentée. Le médicament sera donc présent plus longtemps et à une plus grande concentration dans l'organisme (370) (427). Si la posologie n'est pas adaptée, le patient est exposé à un risque de surdosage (370) (427).

Ce sont surtout les médicaments majoritairement éliminés par voie rénale (> 50%) sous forme inchangée et active qui sont concernés. L'adaptation posologique est également nécessaire pour certains médicaments à métabolisme hépatique et dont les métabolites actifs ou toxiques sont éliminés par le rein, comme la digoxine par exemple (427). Par ailleurs, il faut particulièrement être

vigilant sur les médicaments à marge thérapeutique étroite, éliminés par le rein ou non, car le risque de surdosage est maximal en cas d'insuffisance rénale. Les principaux médicaments à marge thérapeutique étroite sont : digoxine, lévothyroxine, anti-épileptiques, anticoagulants oraux, lithium (21).

Le réseau Néphronor propose un tableau rassemblant les « médicaments et adaptation posologique dans l'insuffisance rénale ». Cet outil est utilisé dans le service de Néphrologie au CHU d'Amiens et est présenté dans l'annexe 1.

L'adaptation posologique des médicaments concernés s'effectue selon 3 méthodes :

- Méthode de la dose : réduire la dose unitaire tout en conservant la fréquence des administrations, utilisée lorsque l'efficacité du traitement nécessite le maintien de la concentration plasmatique au-dessus d'un certain seuil ou lorsque le médicament a une demi-vie courte
- Méthode de l'intervalle : espacer les fréquences des administrations sans modifier la dose unitaire, utilisée lorsque l'efficacité du traitement est liée au pic plasmatique (Cmax) ou lorsque le médicament a une demi-vie longue
- Méthode mixte : diminuer la dose unitaire et la fréquence des administrations

(370) (409) (427).

Le calcul de l'adaptation varie selon que le médicament est totalement ou partiellement éliminé sous forme active par le rein.

Si le médicament est à élimination rénale exclusive, on peut réduire la quantité administrée de manière proportionnelle à l'insuffisance rénale. Par exemple, si l'insuffisance rénale entraîne une réduction de 50 % de la fonction rénale, il faut soit réduire les doses de 50 %, soit doubler les intervalles de prise.

En cas d'élimination rénale partielle, le pharmacien peut trouver l'information dans les RCP du Vidal, sur le site internet du GPR ou sur le tableau présenté en annexe 1 (207).

2.8. Déclarer les effets indésirables

Depuis 1984, la déclaration d'effets indésirables aux CRPV est obligatoire pour les médecins, elle l'est depuis 1995 pour les pharmaciens.

Ceci peut paraître anecdotique, mais la prévention des effets iatrogènes débutent par le recensement de cas d'effets indésirables afin d'augmenter nos connaissances sur les médicaments.

La déclaration peut se faire classiquement via le formulaire disponible sur le site de l'ANSM et présenté en annexe 2. Ce formulaire est à envoyer au CRPV de notre région, ici Amiens.

Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé disposent également d'une plateforme internet où ils peuvent signaler en quelques clics aux autorités sanitaires tout événement indésirable sur le site signalement-sante.gouv.fr (428).

2.9. Conseils hygiéno-diététiques

Quelques conseils hygiéno-diététiques ont été cités dans cette thèse.

Tout d'abord, le pharmacien d'officine peut conseiller de boire une eau riche en sodium comme Vichy® Célestin ou Vichy® Saint-Yorre pour prévenir la néphrotoxicité de deux médicaments :

- Le cisplatine : 2 à 3 litre par jour, la veille et le lendemain de la chimiothérapie
- Les PCI : 1 à 2 litres par jour, la veille, le jour même et le lendemain de l'injection

De plus, le pharmacien, dans le cas d'une hyperkaliémie conséquence de l'IRA, pourra conseiller d'arrêter tout apport alimentaire en oxyde de potassium, présent notamment dans les fruits et légumes (banane, avocat, chocolat, kiwi…).

Afin de prévenir les lithiases uriques suite à une injection de PCI, le pharmacien d'officine pourra conseiller au patient de suivre un régime alimentaire pauvre en protéines et purine : supprimer cervelle, ris de veau, gibier, charcuterie, viandes fumées et faisandées, foie gras, poisson, caviar, crustacés, fromages forts, vins purs, alcool. Il est également recommandé de favoriser une alimentation riche en fruits et en légumes avec des quantités limitées de viande.

3. Propositions d'amélioration du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité

3.1. Etat des lieux

Une étude française (207) sur l'implication du pharmacien d'officine dans l'IRC, certes réalisée sur une petite cohorte (130 pharmaciens d'officine interrogés), permet d'avoir néanmoins une vision des pratiques officinales sur ce sujet. Il est intéressant de comparer ces chiffres recueillis en France avec ceux obtenus dans une étude réalisée au Canada (429).

Incertitude des pharmaciens d'officine dans :	Etude française	Etude canadienne
Identification des médicaments nécessitant une adaptation de posologie	69 %	26 %
Réalisation de l'adaptation de posologie	75 %	37 %
Identification des médicaments néphrotoxiques	50 %	33 %

Tableau 19 : Comparaison du degré d'incertitude des pharmaciens d'officine en France et au Canada

Les pharmaciens français semblent majoritairement peu ou pas confiants sur ces sujets et notamment sur l'identification des médicaments néphrotoxiques. Les pharmaciens canadiens semblent, quant à eux, plus confiants.

Malgré tout, 94 % des pharmaciens interrogés dans l'étude française sont d'accords et intéressés pour être davantage impliqués dans la prise en charge de ce type de patients : 34 % le sont fortement, 28 % de temps en temps et 32 % à la demande du clinicien (207).

Par ailleurs, une étude japonaise (430) a comparé les pratiques officinales et hospitalières. L'adaptation de posologie est réalisée par 54,2 % des pharmaciens d'officines et par 91,5 % des pharmaciens hospitaliers. Cette différence de pratique est expliquée par trois facteurs. Les pharmaciens d'officine sont moins conscients de la nécessité d'analyser la posologie des médicaments éliminés par le rein. Ils délivrent moins régulièrement des prescriptions de néphrologues. Par ailleurs, les pharmaciens hospitaliers semblent avoir plus l'expérience d'événements indésirables dus à un dosage inapproprié et souvent de sévérité plus élevée qu'à l'officine. Les pratiques officinales et hospitalières restent difficiles à comparer, les pharmaciens hospitaliers disposant d'un plus grand nombre d'informations via le dossier patient.

Ainsi, ces différentes études ont permis d'identifier plusieurs obstacles à la mise en œuvre de l'adaptation de la posologie des médicaments par les pharmaciens d'officine :

- L'absence de connaissances de la fonction rénale de leur patient
- La difficulté d'obtenir des informations sur cette fonction rénale
- Le manque de compétences spécifiques des pharmaciens d'officine se traduisant par leur manque de confiance sur les sujets rénaux
- Le manque de temps

Par ailleurs, l'étude française (207) s'est également intéressée à l'opinion des patients sur les conseils et sur l'accompagnement de leur pharmacien d'officine. Les patients IRC estiment que les pharmaciens délivrent majoritairement des conseils sur leurs traitements en cas de changement (32,7 %) ou de temps en temps (30,6 %). Cependant, 22,4 % des patients ont déclaré n'avoir reçu aucune information et aucun conseil de leur pharmacien. 58,3 % des patients estiment avoir reçu de leur pharmacien d'officine des informations sur les éventuels effets indésirables de leur traitement et 22,4 % sur les conseils hygiéno-diététiques liés à leur pathologie (207).

3.2. Améliorer les outils à la disposition des pharmaciens d'officines

L'amélioration du rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité passe par une amélioration des outils dont ils disposent.

3.2.1. Le dossier pharmaceutique

Pour prévenir la néphrotoxicité, il est essentiel de prendre en compte tous les médicaments consommés par le patient. En effet, cela permet de mettre en évidence de potentielles interactions médicamenteuses pouvant augmenter une toxicité rénale, mais également d'identifier des co-prescriptions de médicaments néphrotoxiques.

De plus, lorsque l'état rénal du patient n'est pas connu, certains médicaments peuvent nous donner des indices sur une IRC préexistante. Par exemple, certains médicaments peuvent évoquer une dialyse comme les patchs anesthésiques en grande quantités chaque mois (2 par jour 3 fois par semaine), le furosémide dosé à 500 mg pour diminuer la surcharge hydrique, les chélateurs de phosphore (Renagel®, Renvela®, Fosforenol®) ou de potassium (Kayexalate®, Resikali®) ou les injections d'EPO (Aranesp®, Neorecormon®, Mircera®).

Pour cela, le pharmacien dispose :

- De l'historique sur son logiciel si le patient est habituel
- Du Dossier Pharmaceutique (DP) si le patient vient pour la première fois ou s'il est itinérant

Le DP recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien. Il a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé (431).

A l'origine le DP permettait aux seuls pharmaciens d'officine de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. Il est maintenant accessible aux pharmaciens et médecins exerçant dans les hôpitaux. Il améliore donc la coordination entre professionnels de santé, le décloisonnement ville-hôpital, et favorise l'amélioration de la couverture vaccinale (431).

Figure 10 : Objectifs du dossier pharmaceutique (431)

Il constitue un véritable outil pour lutter contre la iatrogénèse médicamenteuse.

Le DP est bien alimenté par l'officine (99 %). Cependant, il n'est pas encore adopté en milieu hospitalier (6,2 %) alors que les médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que chimiothérapies sont délivrés majoritairement par les pharmacies à usage intérieur (409).

Dans de nombreux cas, le pharmacien d'officine ne peut compter que sur le récit du patient pour avoir connaissance d'une éventuelle chimiothérapie potentiellement néphrotoxique administrée à l'hôpital.

Une autre piste peut être la création d'un dossier patient sur le logiciel de chaque officine. Le pharmacien d'officine pourrait alors regrouper les antécédents familiaux et personnels du patient ainsi que son âge, son poids, ses valeurs tensionnelles, ses valeurs biologiques (ionogramme, créatininémie), ses habitudes alimentaires et les possibles traitements ayant été administrés à l'hôpital (211).

3.2.2. L'accès aux analyses biologiques

Afin de permettre au pharmacien d'être mieux informé et de remplir son rôle de prévention, l'HAS recommande au patient IRC de se présenter à la pharmacie avec ses résultats d'analyse médicale (209). Cette habitude pourrait être étendue à d'autres patients non IRC mais possédant des facteurs de risque de néphrotoxicité.

Cependant, 98 % des pharmaciens exerçant en Isère affirment que les patients IRC ne présentent pas leur résultat d'analyse au comptoir lors de la dispensation (207).

Une étude canadienne a mis en évidence que 75 % des pharmaciens d'officine estiment qu'ils seraient capables de fournir de meilleurs soins s'ils connaissaient la fonction rénale actuelle (429).

Les pharmaciens français ont majoritairement (68 %) choisi l'inscription de la clairance rénale sur l'ordonnance comme moyen le plus pertinent pour recevoir l'information (207).

En France, un certain nombre d'éléments doivent être obligatoirement mentionnés sur une ordonnance. Malheureusement, la clairance de la créatinine ou le DFG n'en font pas partie. Au Pays-Bas, depuis 2013, tous les médecins sont obligés par la loi d'inscrire sur l'ordonnance l'indication thérapeutique et la clairance (estimée par la formule MDRD) du patient pour 23 médicaments à marge thérapeutique étroite ou à risque de toxicités graves (432).

Une thèse réalisée par un interne de médecine français (433) s'est intéressée à ce sujet. 12 entretiens ont été réalisés auprès de médecins. Cette étude a relevé le grand intérêt des médecins interrogés pour l'inscription de la fonction rénale sur l'ordonnance. Selon eux, elle permettrait de sécuriser les prescriptions médicamenteuses par le contrôle du pharmacien d'officine, de réduire la iatrogénie et de replacer le patient au cœur du soin. Cependant, l'intégration de la clairance rénale sur l'ordonnance n'a pas amélioré les pratiques des médecins de façon notable et aucun retour des pharmaciens n'a été effectué. De plus, cette étude a relevé que certains pharmaciens ont été perplexes face à l'utilité d'une telle pratique ainsi que sur son application et sur son amélioration dans la pratique officinale actuelle. Ces conclusions ont été faites à partir de l'observation d'un petit nombre de médecins et de pharmaciens d'officine, la pertinence de cette étude peut donc être remise en cause.

Mais cette étude prouve bien que l'inscription de la fonction rénale sur l'ordonnance serait réalisable en pratique. Cependant, une sensibilisation des professionnels de santé, médecin et pharmacien d'officine, doit être menée.

3.2.3. Les RCP du Vidal

La consultation du Vidal peut fournir des informations sur une possible néphrotoxicité détectée lors des essais cliniques. Par ailleurs, 84,8 % des pharmaciens utilisent le Vidal comme outil principal pour vérifier l'adaptation de la posologie lors de la délivrance de médicaments à des patients IRC (207). Cependant, tous les médicaments ne sont pas présents dans le format papier du Vidal, puisque l'inscription des médicaments au Vidal est un acte payant et volontaire de la part du demandeur de l'AMM. L'application du Vidal téléchargeable sur les Smartphones contient quant à elle tous les RCP des médicaments et semble donc constituer une source d'information plus complète.

Par ailleurs, concernant les adaptations de posologie selon la fonction rénale du patient, les RCP sont bien souvent incomplets (370).

3.2.4. Le Site GPR

L'utilisation du site Guide des Prescriptions et Rein pour adapter les posologies de médicaments est encore peu fréquente (207). Pourtant, ce site propose plusieurs services utiles aux pharmaciens d'officine dans leur pratique.

Le site GPR est un site sur le bon usage clinique du médicament, réalisé par des médecins et pharmaciens et parrainé par 15 sociétés savantes. Son accès est gratuit pour tous les professionnels de santé exerçant en France (370).

Tout d'abord, il met à disposition un logiciel estimant la fonction rénale des patients adultes en fonction des trois formules indiquées en partie I. L'interface de calcul est présentée ci-dessous.

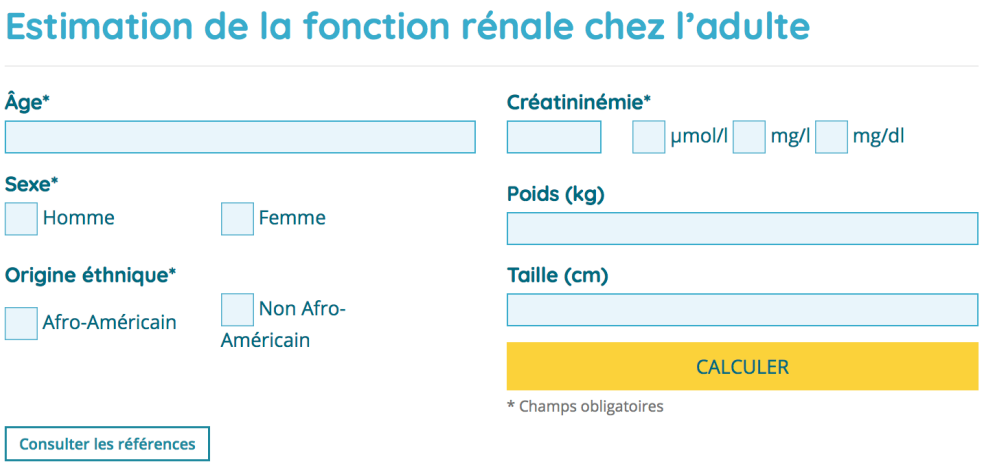


Figure 11 : Interface du site GPR permettant l'estimation de la fonction rénale chez l'adulte (34)

Les résultats ordonnés selon l'interface présentée dans la figure 12 sont présentés en fonction des différentes formules, corrigées ou non.

Figure 12 : Interface du site GPR présentant les résultats du DFG en fonction des différentes formules d'expression (34)

L'onglet « adaptation posologique » permet d'accéder directement aux posologies à adapter pour le patient en fonction des différentes molécules.

Le site GPR est également un bon outil pour adapter les posologies. En effet, il présente une interface proposant pour chaque molécule une conduite à tenir lorsque le patient est en hémodialyse, en dialyse péritonéale continue ambulatoire, en hémodialyse vénoveineuse continue (HDVVC) ou en fonction du DFG du patient s'il est non dialysé. Il indiquera alors si la molécule est contre-indiquée ou s'il faut procéder à une adaptation de posologie ainsi qu'un commentaire et le risque en cas de non adaptation de la posologie.

Figure 13 : Interface du site GPR permettant d'adapter les posologies à la fonction rénale (34)

Enfin, le site propose un avis sur le potentiel néphrotoxique des molécules. Il présente l'intérêt de fournir des informations « issues d'une analyse et d'une synthèse des données disponibles dans les résumés des caractéristiques du produit des médicaments, mais aussi et surtout des données de la littérature internationale. Ces analyses et synthèses sont réalisées par les médecins et pharmaciens de l'équipe du service ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale). Elles sont revues régulièrement et validées, dans le cadre des activités de conseil du service ICAR, de la rédaction de GPR et de la mise à jour des fiches du site GPR » (409).

Ainsi, ce site régulièrement actualisé, dont l'inscription est gratuite, est un outil essentiel pour le pharmacien d'officine afin de prévenir les effets toxiques des médicaments sur le rein.

3.2.5. L'évolution de nos logiciels de dispensation

Une étude aux Pays Bas (434) a permis d'évaluer le conseil pharmaceutique des pharmaciens d'officine ayant un système d'alerte des médicaments basé sur la fonction rénale. Ceci a permis des alertes pour 15,9 % des médicaments.

Ceci permet de s'interroger sur une possible évolution des logiciels de délivrance qui pourraient dans le futur intégrer la fonction rénale du patient et alerter le pharmacien d'officine de la présence d'un médicament contre-indiqué ou dont la posologie n'est pas adaptée à la fonction rénale du patient.

Par ailleurs, ces logiciels pourraient également intégrer dans un futur proche, une messagerie sécurisée permettant la communication entre professionnel de santé.

3.2.6. Le Développement professionnel continu (DPC)

Le besoin de formations des pharmaciens sur la maladie rénale semble évident.

Une grande majorité des pharmaciens d'officine de l'Isère (99 %) se dit intéressée par la formation qui cible principalement l'adaptation de la posologie des médicaments, la néphrotoxicité des médicaments et l'éducation thérapeutique du patient IRC (207).

Dans le cadre de la loi HPST, la formation continue DPC est dorénavant une obligation. De nombreux organismes proposent donc des formations à destination des pharmaciens d'officine. Le thème de la iatrogénie est abordé chez tous les formateurs sous la bannière « Iatrogénie chez les personnes âgées ». Les pathologies rénales sont certainement abordées. Mais ces formations se déroulent sur quelques heures, on imagine donc le peu de temps consacré à la néphrotoxicité (435-440). L'organisme ODPC (439) propose une formation sur la iatrogénie médicamenteuse à l'officine. Le plan de formation est présenté dans l'annexe 3. Les patients IRC ne sont pas cités comme patients à risque. Cependant, la déshydratation est abordée.

Il serait donc nécessaire de proposer aux pharmaciens d'officine une formation sur le thème de la néphrotoxicité. Une proposition de formation DPC est présentée en annexe 4.

Des modèles d'atelier de formation sont proposés dans deux études canadiennes.

Dans l'étude de Lalonde et al (441), 4 buts principaux étaient recherchés, être capable de :

- Identifier les médicaments néphrotoxiques et de proposer des alternatives à leurs utilisations
- Ajuster la posologie des médicaments chez les patients MRC
- Rédiger des opinions pharmaceutiques
- Fournir des conseils sur les médicaments en vente libre

Pour cela, le programme comprenait un atelier de formation, un programme de réseau de communication et un service de consultation.

L'atelier formait, pendant 3 heures, les pharmaciens d'officine sur la maladie rénale chronique, la gestion des problèmes liés aux médicaments, la rédaction d'opinions pharmaceutiques et l'examen de deux études de cas.

Le programme de réseau de communication consistait à envoyer par fax aux pharmaciens d'officine la liste des médicaments du patient prescrits par le néphrologue et des informations complémentaires comme les antécédents médicaux et les résultats d'analyse.

Le service de consultation permettait aux pharmaciens d'officine d'avoir un contact avec des pharmaciens hospitaliers, répondant à leurs éventuelles questions durant la période de l'étude.

Le programme dans l'étude de Legris et al (442) avait pour but de donner aux pharmaciens d'officine les outils pour prévenir, détecter et gérer les problèmes liés aux médicaments. Le programme comprenait une formation de 60 minutes en ligne interactive et réaliste sous forme de deux cas cliniques. Le pharmacien avait accès à un guide clinique expliquant une méthode d'approche en 8 étapes de ce type de patient et apportant des avis pharmaceutiques pour aider les pharmaciens à formuler des recommandations aux patients et/ou au médecin. De plus, les pharmaciens avaient à leur disposition des informations cliniques comme la clairance de la créatinine et la liste des médicaments prescrits par le néphrologue. Les pharmaciens pouvaient poser des questions au patient et contacter un pharmacien de liaison.

Dans les deux études, une évaluation par un questionnaire pré et post formation portant sur les connaissances et la satisfaction a été réalisée.

Lalonde L. et al (2008)	Legris ME et al (2011)
Augmentation des connaissances de 52 à 88 % Satisfaction : - Pour 82 % : amélioration de la qualité de la prise en charge des patients - Ils jugent comme « excellent »/ « très bon » : l'atelier de formation (95 %), le système de communication (82 %) et le service de consultation (59 %)	Augmentation significatives des : - Connaissances : score augmenté de 22 % - Compétences : score augmenté de 24 % Plus de 85 % des pharmaciens ont jugés chaque aspect du programme comme « excellent » ou « très bon ».

Tableau 20 : Evaluation de deux plans de formation canadiens

Ces études montrent donc que les programmes de formation sur les MRC permettent d'augmenter la connaissance et les compétences des pharmaciens d'officine afin d'améliorer leurs pratiques officinales. La formation par internet a été bien accueillie et a connu un plus grand succès, même si son impact sur la pratique officinale à long terme reste à évaluer.

Ainsi, la création d'une formation en e-learning en France serait pertinente.

3.3. Que manque-t-il au pharmacien d'officine pour s'impliquer davantage ?

3.3.1. Manque d'un cadre légal : modèle du Canada

Le rôle du pharmacien d'officine manque parfois d'un cadre légal, comme c'est le cas par exemple au Canada.

En effet, au Canada, le rôle du pharmacien d'officine dans la protection de la fonction rénale est clairement défini : « ralentir la progression de la maladie rénale (éviter les néphrotoxiques), éviter les effets indésirables par accumulation des médicaments éliminés par voie rénale (ajuster la posologie des médicaments concernés) » (409). Une loi québécoise va même jusqu'à donner l'autorisation aux pharmaciens d'officine d'« ajuster l'ordonnance d'un médecin en modifiant la forme, la dose, la quantité ou la posologie d'un médicament prescrit » (409).

Ainsi, au Canada, le pharmacien d'officine a un rôle défini et central dans le parcours de soin.

En France, de nombreuses publications montrent l'intérêt d'intégrer un pharmacien clinicien au sein d'une équipe médicale des services hospitaliers (409). En ville, cette implication est plus difficile car le pharmacien d'officine n'a pas d'accès aussi facile aux résultats biologiques des patients (409).

3.3.2. Manque de sensibilisation des médecins au rôle du pharmacien

La sensibilisation des médecins au rôle fondamental du pharmacien dans la prise en charge des patient IRC mais aussi de la néphrotoxicité est indispensable afin d'améliorer l'acceptabilité de leur intervention.

Les interventions des pharmaciens d'officine sur les prescriptions, principalement celles des médecins généralistes, montrent un réel intérêt dans plusieurs études.

Une étude de cohorte prospective (443) a été menée sur 181 demandes de renouvellement d'ordonnance. Les demandes de renouvellement de médicaments ont été transmises au pharmacien les jours où il travaillait (groupe d'intervention). Le pharmacien a évalué les problèmes liés aux médicaments qui pourraient empêcher une prescription sûre et efficace du médicament. Le pharmacien et le médecin ont ensuite pris une décision en collaboration. Lorsque le pharmacien ne

travaillait pas, les médecins ont géré les demandes de renouvellement de façon indépendante (groupe contrôle). Cette étude a montré de manière significative l'existence de :

- Un plus grand nombre de problèmes liés aux médicaments dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle (26 vs 10)
- Un plus grand nombre de changements de médicaments dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle (24 vs 10)
- Une augmentation du nombre d'orientation des patients vers un rendez-vous de suivi avec leur médecin dans le groupe d'intervention (31 vs 21)

Dans une étude française (405), les pharmaciens d'officine ont identifié 40 % des problèmes liés aux médicaments.

Ainsi, ces études montrent que le pharmacien d'office peut émettre des recommandations au médecin concernant des adaptations de posologies ou l'arrêt/substitution d'un médicament néphrotoxique. Le pharmacien d'officine permet également la réorientation des patients vers leur médecin généraliste.

Des études se sont également penchées sur le taux d'acceptation des recommandations des pharmaciens d'officine par les médecins généralistes.

Dans l'étude néerlandaise (434), le taux d'acceptation était de 49,7 %, quand ce taux n'est que de 31,4 % dans une étude espagnole (403). Dans une étude française (405), 33,3 % des recommandations ont conduit à la modification immédiate de la prescription.

Le taux d'acceptation varie entre ces études. Ceci peut s'expliquer par l'hétérogénéité des patients étudiés, par les variabilités dans le mode d'acceptation des recommandations (immédiate ou plus tardive) mais également par la collaboration médecin/pharmacien différente dans chaque pays. Les deux études, espagnole (403) et française (405), présentant les deux taux d'acceptation les plus bas ont souligné la même limite : les résultats de l'étude seraient améliorés s'il existait une meilleure collaboration entre médecins et pharmaciens. Dans l'étude française (405), sur 11 médecins, 6 étaient plutôt insatisfaits et refusaient la discussion avec les pharmaciens car « les pharmaciens ne sont pas autorisés à parler de MRC » alors que 5 médecins étaient satisfaits et les encourageaient à poursuivre.

3.3.3. Manque de moyen de communication entre médecin/pharmacien

Ces études ont également permis de mettre en lumière qu'il est essentiel de trouver un moyen de communication entre les professionnels efficient et permettant de donner les informations pertinentes et essentielles aux pharmaciens pour optimiser leurs interventions (207).

Dans l'étude française (207), les pharmaciens d'officine ont sélectionné la clairance de la créatinine sur l'ordonnance comme la méthode la plus adaptée pour recevoir l'information, suivie par le mail puis le courrier de sortie post hospitalisation. Le fax est la méthode de transfert d'information jugée utile par le moins de pharmaciens.

Actuellement, en France, le moyen le plus utilisé pour communiquer avec le médecin est le téléphone. Cependant, le médecin n'étant pas toujours disponible à ce moment-là ou en pleine consultation, ne présente pas toujours d'attention aux propos du pharmacien. Au cours d'un appel au médecin, le pharmacien d'officine ne doit jamais croire qu'il sait mieux que lui, remettre en question ou en cause une prescription ou dénigrer le prescripteur. Il faut accepter ses décisions sauf si la sécurité du patient est en jeu et alors dans ce cas, le pharmacien d'officine peut refuser la délivrance.

Par ailleurs, dans les autres pays, divers moyens de communication entre médecin et pharmacien ont été étudiés.

L'étude des Pays Bas (434) a permis d'évaluer la communication par voie électronique entre médecin et pharmacien. Ainsi, le pharmacien pouvait émettre des propositions d'avis thérapeutique aux médecins via mail. Ce procédé a permis des conseils de la part du pharmacien d'officine pour 31 médicaments et la formulation de 143 recommandations pour 13,7 % des patients.

En France, en 2012, l'ASIP (Agence française de la santé numérique) a travaillé sur l'élaboration de messageries sécurisée MSSanté destinées aux professionnels de santé en ville ou à l'hôpital. Seuls les professionnels de santé identifiés par leur carte CPS peuvent se connecter et échanger entre eux. En 2016, 610 établissements de santé sont en capacité d'envoyer des mails dans l'espace sécurisé, dont 150 sont en contact avec les professionnels de santé libéraux. 30 000 boites aux lettres sécurisées ont été ouvertes par les professionnel de ville : 70 % des médecins, 8 % des infirmiers et seulement 5 % de pharmaciens (444). En effet, même si le concept est simple, sa mise en application est complexe. Ce système n'est pas adapté à la pratique officinale : ils sont construits sur la base d'un seul professionnel de santé travaillant sur un seul ordinateur. Les quatre éditeurs de logiciels travaillant avec ASIP santé se sont engagés à intégrer MSSanté dans leur logiciel durant 2016 : c'est le cas des logiciels Cegedim/Smart RX et Pharmagest/LGPI. Malheureusement, aucun chiffre n'existe sur une augmentation de l'utilisation de la messagerie sécurisée en pharmacie d'officine durant 2017 (444).

Lors du bilan de médication proposé depuis 2018, l'avenant signé entre l'Assurance Maladie et les syndicats de pharmaciens titulaires prévoit la transmission des informations entre pharmacien et médecin via cette messagerie sécurisée. Ainsi, il devient nécessaire que ces messageries sécurisées en ville se développent.

3.3.4. Augmentation du temps passé par ordonnance

Un aspect important à prendre en considération est l'augmentation du temps nécessaire aux pharmaciens d'officine pour effectuer ces interventions.

Une étude canadienne (443) a souligné l'impact sur la charge de travail des pharmaciens. En effet, les pharmaciens d'officine ont passé en moyenne 10 minutes par demande de renouvellement avec une durée variant de 5 à 25 minutes suivant les ordonnances, représentant environ 4,5 heures de travail supplémentaire par semaine.

Dans une étude française (405), les pharmaciens ont passé un temps moyen de 8,3 minutes par ordonnance pour collecter la mesure de créatinine sérique et calculer le DFG puis entre 2 à 15 minutes pour faire l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance.

Ce temps supplémentaire est à prendre en compte dans la pratique officinale.

22 % des pharmaciens canadiens (429) estiment manquer de temps pour examiner les médicaments. Ce manque de temps peut être un des principaux écueils empêchant le pharmacien d'officine de s'impliquer davantage dans la prévention.

Cela s'inscrit dans la nécessité de repenser la pharmacie de demain, une pharmacie davantage tournée vers la prévention et l'éducation. En effet, le pharmacien d'officine voit son rôle de plus en plus se diversifier. Ces nouvelles missions s'accompagnent néanmoins de nouvelles sources de revenus pour le pharmacien d'officine.

3.4. Amélioration de l'implication du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique (ETP) est l'avenir de la profession de pharmacien d'officine. Au-delà de la délivrance de médicaments et de conseils, le pharmacien d'officine va de plus en plus s'impliquer dans la prévention et donc dans l'éducation des patients quant à la bonne utilisation des médicaments. Le pharmacien d'officine a déjà en charge l'éducation des patients asthmatiques et sous AVK. Prochainement, il aura à sa charge le bilan de médication afin d'évaluer la compréhension et l'adhésion des personnes âgées ainsi que le risque iatrogène chez ces patients à risque. Les patients âgés sont particulièrement à risque face à la néphrotoxicité. Ainsi, il serait intéressant dans un premier temps d'y intégrer une analyse pharmaceutique sur l'effet de leur polymédication sur les reins.

Dans un second temps, il serait intéressant d'étendre cette étude aux autres sujets à risque.

Des plans d'éducation thérapeutique à destination des patients IRC sont d'ores et déjà proposés.

L'ETP est une des priorités nationales inscrite dans la loi HPST. Le Code de la Santé Publique définit l'éducation thérapeutique : « L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. » (445).

L'ETP du patient atteint de MRC a pour objectif général de donner aux patients et à son entourage les compétences pour parvenir à autogérer sa maladie (445). Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie (445).

L'HAS nomme le pharmacien comme le professionnel pouvant réaliser cette ETP, à condition qu'il soit formé (209). Un des thèmes de l'ETP qui pourraient être abordés par le pharmacien d'officine est la néphrotoxicité médicamenteuse.

Conclusion

Ainsi, de nombreux médicaments peuvent induire des néphropathies. Par ailleurs, il est important d'avoir à l'esprit que, théoriquement, tous les médicaments sont potentiellement néphrotoxiques.

Cette néphrotoxicité, comme tout effet indésirable, a un coût humain, social et économique pouvant être dramatique. Même si les IRA induites par les médicaments sont généralement réversible à l'arrêt du traitement, d'autres peuvent nécessiter un recours à la dialyse afin de retrouver une fonction rénale normale. De plus, certaines atteintes rénales aiguës peuvent se chroniciser, augmentant ainsi le nombre de patient IRC. Enfin, une IRA iatrogène survenant sur une IRC préexistante, peut favoriser l'évolution de cette IRC en IRC terminale.

Il est donc primordial de pouvoir prévenir la néphrotoxicité, tant elle peut être lourde de conséquences. Le pharmacien d'officine a toute sa place dans cette prévention. En effet, il est le professionnel de santé au carrefour de toutes les prescriptions. Par ailleurs, les politiques de santé lui donnent une place de plus en plus importante au sein de l'offre de soin globale. A première vue, il semble donc complètement armé pour jouer un rôle dans la prévention de la néphrotoxicité et des effets iatrogènes de manière générale.

Il peut donc être le professionnel de santé pourvoyeur de conseils auprès des patients mais également auprès des médecins. Ainsi, il peut identifier certains patients ou situations à risque de néphrotoxicité, comme la déshydratation. Il peut également éduquer les patients à quelques conseils hygiéno-diététique (boire au minimum 1,5 litre d'eau par jour par exemple) ou au risque de certains médicaments en automédication (les AINS notamment). De plus, il peut par exemple recommander au prescripteur d'adapter une posologie non adéquate pour la fonction rénale du patient ou lui conseiller la prescription d'un autre médicament potentiellement moins néphrotoxique pour un patient à risque. Son intervention peut donc être tout à fait pertinente et très diversifiée.

Cependant, plusieurs écueils empêchent actuellement le pharmacien d'officine de jouer le rôle de prévention qu'il pourrait avoir. Les outils dont il dispose pourraient être améliorés. Par exemple, le dossier patient est très bien alimenté par les officines mais non suffisamment par l'hôpital ; or les principales molécules néphrotoxiques sont délivrés et administrés dans leurs enceintes. Par ailleurs, l'absence de connaissance de la fonction rénale des patients par le pharmacien d'officine est un réel handicap, alors qu'il nécessiterait simplement de mentionner la clairance rénale systématiquement sur les ordonnances.

La principale raison limitant l'implication du pharmacien d'officine est le manque de connaissance sur ce sujet. En effet, lors de ses études, le pharmacien d'officine est très peu sensibilisé sur le potentiel néphrotoxique des médicaments. Depuis la loi HPST, la formation continue est devenue obligatoire pour les pharmaciens. Cependant, même les organismes de formation proposant les DPC ne semblent pas traiter ce sujet. Or la connaissance des mécanismes de néphrotoxicité, des principaux médicaments potentiellement néphrotoxiques ainsi que des conseils de prévention mais également d'adaptation de posologie sont des connaissances à absolument acquérir afin de prévenir la néphrotoxicité.

L'éducation thérapeutique des patients IRC va tendre à se développer ces prochaines années. Les pouvoirs publics semblent vouloir impliquer le pharmacien d'officine dans cette nouvelle mission. Cependant, la mise en place d'une telle activité devra s'accompagner d'une formation plus adéquate des pharmaciens.

Ainsi, impliquer davantage le pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité est possible mais nécessitera de la volonté. Tout d'abord, cela nécessitera la volonté des

pharmaciens de se former sur ce sujet, de s'ouvrir à ces nouvelles missions et de devenir un des acteurs fondamentaux de la prévention, afin de remettre le patient au centre de son activité et de le protéger contre la iatrogénie. De plus, les politiques de santé devront également avoir la volonté de mettre en application leur désir d'impliquer davantage le pharmacien d'officine dans l'offre de soin et pour ce faire de lui proposer des formations adéquates et de nouveaux modes de rémunération convenables. Enfin, la volonté des médecins d'intégrer les pharmaciens dans le parcours de soin apparait également primordiale. Ceux sont des confrères ayant des connaissances complémentaires et cela au service des patients. Il est nécessaire que ces deux professions apprennent à travailler davantage en collaboration et que des méthodes de communication entre professionnels de santé soient mises en place pour permettre une meilleure circulation des informations.

La pharmacie d'officine se tourne davantage vers la prévention et l'accompagnement des patients ces dernières années. De plus, la possible implication du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique des patients IRC donnera lieux, très certainement, à des formations sur ce sujet, qui traiteront notamment du potentiel néphrotoxique des médicaments. Enfin, le système de santé tend à se moderniser et utilisera de plus en plus les outils connectés. Ces derniers pourraient être utiles aux professionnels de santé afin d'améliorer la circulation des données sur les patients et donc leur prise en charge.

Cette présente thèse ne traite que des effets néphrotoxiques des médicaments chez les adultes hors dialysés. Elle n'étudie pas le cas des enfants, des femmes enceintes prenant des médicaments potentiellement toxiques pour le rein de leur enfant et des patients dialysés. Elle se concentre uniquement sur les néphropathies induites par les médicaments, ainsi les désordres hydro-électrolytiques potentiellement induits par les traitements médicamenteux n'ont pas été traités. Le potentiel néphrotoxique des huiles essentielles et des médicaments hospitaliers n'a pas été détaillé. Enfin, la pharmacocinétique des médicaments et les interactions médicamenteuses sont mentionnées, mais nécessiteraient un travail plus approfondi. Ainsi, tous ces thèmes devraient être étudiés afin de traiter le sujet de la néphrotoxicité dans son ensemble.

Annexe 1 : Médicaments et adaptation posologique dans l'insuffisance rénale

MÉDICAMENTS ET ADAPTATION POSOLOGIQUE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE

Remerciements :

Dr Raymond Azar
Chef de service Néphrologie Hémodialyse du CH de Dunkerque

Dr Jean-Pierre Résibois
Responsable du service Pharmacie du CH de Dunkerque

Julie Fulcrand
Interne en Pharmacie

Mise en page et Impression
Santélys Association

Édition 2013

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage.
Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil.
Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données présentées dans ce guide.

MÉDICAMENTS ET ADAPTATION POSOLOGIQUE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE

Nous remercions le Dr Raymond Azar pour l'exhaustivité de ce travail concernant ce livret du médicament en insuffisance rénale chronique.

Ce livret concerne non seulement l'ensemble des médecins (spécialistes, en médecine générale, ou autres) mais également le personnel soignant qui, au contact des patients, sont confrontés à la prescription médicamenteuse et son suivi chez ces patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Il faut se rappeler que les médicaments ou les interactions médicamenteuses ne concernent pas seulement le problème de l'aggravation de la fonction rénale chez un patient (néphrotoxicité) mais également les conséquences extra-rénales chez un patient dont la fonction rénale est altérée de façon définitive ou non.

L'un des objectifs de NEPHRONOR est de rendre service à l'ensemble de la communauté grâce à l'action de quelques-uns, au service de tous et notamment des patients.

Pr Christian NOËL

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 / 60 / 50 / 40 / 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 / 15 / 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Acarbose (GLUCOR®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	CONTRE-INDIQUÉ	CONTRE-INDIQUÉ	GPR
Acébutolol (SECTRAL®) IV :	pas d'adaptation	0,165 à 0,5 mg/kg / 0,0825 à 0,25 mg/kg	0,0825 à 0,25 mg/kg (après la séance)	ND	GPR
per os :	pas d'adaptation	400 mg/24h / 300 mg/24h	300 mg/24h (après la séance)	ND	
Acétazolamide (DIAMOX®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	CONTRE-INDIQUÉ	CONTRE-INDIQUÉ	GPR
Acidovir (ZOVIRAX®) IV : infections HSV	pas d'adaptation / 5 mg/kg toutes les 12h	5 mg/kg toutes les 24h / 2,5 mg/kg toutes les 24h	2,5 mg/kg toutes les 24h	2,5 mg/kg toutes les 24h	GPR
infections VZV et méningo-encéphalite	pas d'adaptation / 10 mg/kg toutes les 12h	10 mg/kg toutes les 24h / 5 mg/kg toutes les 24h	5 mg/kg toutes les 24h	5 mg/kg toutes les 24h	
per os : prévention des récidives oculaires à HSV	pas d'adaptation / 600 mg/jour en 1 prise	400 mg/jour en 1 prise / 200 mg/jour en 1 prise	200 mg/jour en 1 prise	200 mg/jour en 1 prise	
traitement des infections oculaires à HSV	1600 mg/jour en 4 prises / 1200 mg/jour en 3 prises	800 mg/jour en 2 prises / 800 mg/jour en 2 prises	800 mg/jour en 2 prises	800 mg/jour en 2 prises	
infections cutanéo-muqueuses	800 mg/jour / 600 mg/jour	400 mg/jour / 200 mg/jour	200 mg/jour	200 mg/jour	
Acide acétylsalicylique (ASPEGIC®) Antalgique	pas d'adaptation / 2 g/jour	2 g/jour / Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	GPR
Acide alendronique (FOSAMAX®)	pas d'adaptation	Ne pas administrer	ND	ND	DDKD
Acide clodronique (CLASTOBAN®)	pas d'adaptation	per os : 800 à 1600 mg/jour IV : 150 mg/jour / per os : 800 à 1600 mg/jour IV : 150 mg/jour	per os : 800 à 1600 mg/jour IV : 150 mg/jour	per os : 800 à 1600 mg/jour IV : 150 mg/jour	GPR
Acide ibandronique (BONVIVA®)	pas d'adaptation	per os : ND IV : 3 mg tous les 3 mois	per os : ND IV : 3 mg tous les 3 mois	ND	GPR
Acide niflumique (NIFLURIL®)	En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	VIDAL
Acide pamidronique (OSTEPAM®) dans l'hypercalcémie :	pas d'adaptation	15 à 60 mg/cure	15 à 60 mg/cure	ND	GPR
dans la maladie de Paget :	ND	ND	ND	ND	
autres indications oncologiques :	pas d'adaptation / 60 à 90 mg toutes les 3 à 4 semaines	60 mg toutes les 3 à 4 semaines	60 mg toutes les 3 à 4 semaines	ND	
Acide valproïque (DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE®, DEPAKOTE®)	Associer à une surveillance de la fraction libre d'acide valproïque. Administrer les doses d'entretien en fonction des résultats de ces dosages plasmatiques.	Associer à une surveillance de la fraction libre d'acide valproïque. Administrer les doses d'entretien en fonction des résultats de ces dosages plasmatiques.	après la séance de dialyse		GPR
Acide zolédronique (ZOMETA®) prévention des complications :	pas d'adaptation / 3,5 mg toutes les 3 à 4 semaines / 3,3 mg toutes les 3 à 4 semaines / 3 mg toutes les 3 à 4 semaines	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	GPR
hypercalcémie :	pas d'adaptation / 3,5 mg / 3,3 mg / 3,0 mg	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	
maladie de Paget :	pas d'adaptation / ND	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	
Alfuzosine (XATRAL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Alginate de Na, Bicarbonate de Na (GAVISCON®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Éviter	Éviter	Avis spécia-liste

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Aliskiren (RASILEZ®)	Recommandation CHMP - Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 8 mars 2012 Contre-indication de l'aliskiren chez les patients diabétiques de type 2 ou chez les patients insuffisants rénaux traités par deux autres classes d'anti-hypertenseurs : IEC ou ARAII. Prudence en cas d'association avec un IEC ou un ARAII chez tous les patients.	Recommandation CHMP - Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 8 mars 2012 Contre-indication de l'aliskiren chez les patients diabétiques de type 2 ou chez les patients insuffisants rénaux traités par deux autres classes d'anti-hypertenseurs : IEC ou ARAII. Prudence en cas d'association avec un IEC ou un ARAII chez tous les patients.	ND	ND	ANSM
Allopurinol (ZYLORIC®)	200 mg/jour / 100 mg/jour	100 mg toutes les 24h à 48h	100 mg toutes les 24h à 48h	100 mg toutes les 48h	GPR
Alprazolam (XANAX®) posologie initiale	pas d'adaptation / 0,25 mg/jour	0,25 mg/jour	0,25 mg/jour	ND	GPR
Amikacine (AMIKLIN®) posologie initiale :	20 à 30 mg/kg / 5 à 7,5 mg/kg	5 à 7,5 mg/kg / 5 à 7,5 mg/kg	5 à 7,5 mg/kg À administrer post séance	5 à 7,5 mg/kg	CAI Tour-coing 2013 /GPR
posologie d'entretien :	à ajuster en fonction des taux sériques - Utiliser les posologies les moins élevées possibles	à ajuster en fonction des taux sériques - Utiliser les posologies les moins élevées possibles			
Amiloride (MODAMIDE®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	GPR
Amiodarone (CORDARONE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Amisulpride (SOLIAN®)	pas d'adaptation / 50% de la dose	33% de la dose / Surveillance particulière	ND	ND	VIDAL
Amitriptyline (LAROXYL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Amlodipine (AMLOR®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Amoxicilline (CLAMOXYL®) Angine	pas d'adaptation	500 mg toutes les 12h / 500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h (après la séance)	250 mg toutes les 12h	GPR
Pneumopathie	pas d'adaptation	500 mg toutes les 8h / 750 mg toutes les 24h	750 mg toutes les 24h (après la séance)	750 mg toutes les 24h	
Maladie de Lyme	pas d'adaptation	2 à 3 g/jour / 1 à 1,5 g/jour	1 à 1,5 g/jour (après la séance)	500 à 750 mg toutes les 12h	
Eradiction Helicobacter pylori	pas d'adaptation	500 mg toutes les 12h / 500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h (après la séance)	500 mg toutes les 24h	
Infection sévère : endocardite, septicémie IV :	pas d'adaptation	1 à 6 g/jour / 500 mg à 3 g/jour	500 mg à 3 g/jour (après la séance)	500 mg à 3 g/jour	
per os :	pas d'adaptation	1 à 3 g/jour / 500 à 1500 mg/jour	500 à 1500 mg/jour (après la séance)	500 à 1500 mg/jour	
Amoxicilline + Acide Clavulanique (AUGMENTIN®) IV :	pas d'adaptation	1 à 6 g/jour / 500 mg à 3 g/jour	500 mg à 3 g/jour (après la séance)	500 mg à 3 g/jour	GPR
per os :	pas d'adaptation	500 mg toutes les 8 à 12h / 500 à 750 mg toutes les 24h	500 à 750 mg toutes les 24h (après la séance)	500 à 750 mg toutes les 24h	
Apixaban (ELIQUIS®) Chirurgie orthopédique (PTG/PTH)	pas d'adaptation 2,5 mg deux fois/jour	Précaution d'emploi / Non recommandé	ND	ND	VIDAL
Aripiprazole (ABILIFY®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	ND	VIDAL
Aténolol (TENORMINE®)	pas d'adaptation	50 mg/jour	25 mg/jour (après la séance)	ND	GPR
Atorvastatine (TAHOR®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Azithromicine (ZITHROMAX®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 – 60 – 50 – 40	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 30 – 20 – 15 – 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Baclofène (LIORESAL®) per os	débuter par 5 mg/jour puis augmenter progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité	débuter par 5 mg/jour puis augmenter progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité		ND	GPR
Bétahistidine (SERC®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	ND	Avis spécia-liste
Bisoprolol (DETENSIEL®, CARDENSIEL®)	pas d'adaptation	5 mg/jour Commencer à 1,25 mg/jour, puis augmenter en fonction de la réponse thérapeutique	Commencer à 1,25 mg/jour, puis augmenter en fonction de la réponse thérapeutique (après la séance)	Commencer à 1,25 mg/jour, puis augmenter en fonction de la réponse thérapeutique	GPR
Bromazépam (LEXOMIL®)	pas d'adaptation (posologie max à 18 mg/jour)	pas d'adaptation (posologie max à 18 mg/jour)			GPR
Bromocriptine (BROMO-KIN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Candésartan (ATACAND®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Captopril (LOPRIL®) posologie initiale	pas d'adaptation 25 mg/jour	12,5 mg/jour 6,25 mg/jour	6,25 mg/jour	6,25 mg/jour	GPR
posologie maximale	pas d'adaptation 100 mg/jour	75 mg/jour 37,5 mg/jour	37,5 mg/jour	37,5 mg/jour	
Carbamazépine (TEGRETOL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Carvédilol (KREDEX®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Caspofungine (CANCIDAS®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Céfadroxil (ORACEFAL®)	pas d'adaptation	500 mg toutes les 12h 500 mg/jour	500 mg/jour	ND	GPR
Céfalexine (KEFORAL®)	pas d'adaptation 500 mg toutes les 12h	500 mg/jour 250 mg toutes les 12 à 24h	250 mg toutes les 12 à 24h (après la séance)	ND	GPR
Céfazoline (CEFACIDAL®) dose de charge : 500 mg infection légère ou peu sévère :	pas d'adaptation 125 à 250 mg toutes les 12h	125 à 250 mg toutes les 24h 125 à 250 mg trois fois par semaine	125 à 250 mg trois fois par semaine (après la séance)	ND	GPR/ DDKD
infection sévère ou très sévère :	pas d'adaptation 250 mg toutes les 6h ou 500 mg toutes les 12h	250 mg toutes les 12h ou 500 mg toutes les 24h 500 mg trois fois par semaine	500 mg trois fois par semaine (après la séance)	50% de la dose ou 1g toutes les 24h	
Céfépime (AXEPIM®) infection légère :	pas d'adaptation 1 g toutes les 24h	500 mg toutes les 24h 250 à 500 mg toutes les 24h	250 à 500 mg toutes les 24h	1 g toutes les 48h	GPR
infection sévère :	pas d'adaptation 2 g toutes les 24h	1 g toutes les 24h 500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	2 g toutes les 48h	
épisode fébrile chez le patient neutropénique :	pas d'adaptation 1 g toutes les 8h	1 g toutes les 12h 500 mg à 1 g toutes les 24h	500 mg à 1 g toutes les 24h	1 g toutes les 24h	
Céfixime (OROKEN®)	pas d'adaptation	200 à 400 mg toutes les 24h 200 mg toutes les 24h	200 mg toutes les 24h	200 mg toutes les 24h	GPR
Céfotaxime (CLAFORAN®)	pas d'adaptation 1 g toutes les 12h, max 2 g toutes les 6h	750 mg toutes les 12h, max 2 g toutes les 8h 750 mg toutes les 24h, max 3 g toutes les 24h	750 mg toutes les 24h, max 3 g toutes les 24h	1 g toutes les 24h, max 2 g toutes les 12h	GPR
Céfoxitine	pas d'adaptation 1-2 g toutes les 8-12h	1-2 g toutes les 8-12h 1-2 g toutes les 24-48h	1 g (après la séance)	1g/jour	DPRF
Cefpodoxime (ORELOX®)	pas d'adaptation 100 à 200 mg toutes les 12 à 24h	100 à 200 mg toutes les 24h	100 à 200 mg toutes les 24h	100 à 200 mg toutes les 24h	GPR
Ceftazidime (FORTUM®) infection peu sévère :	pas d'adaptation 1 à 2 g toutes les 24h	1 g toutes les 24h 1 g toutes les 24-48h	1 g (après la séance)	0,5 g /jour	GPR/ DPRF
infection sévère : dose initiale dose d'entretien	pas d'adaptation 2 g 1 à 3 g toutes les 24h	2 g 1 g toutes les 24h 2 g 1 g toutes les 24-48h	2 g 2 g après chaque séance	2 g 2 g toutes les 48h	

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 — 60 — 50 — 40 — 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 — 15 — 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Ceftriaxone (ROCEPHINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	1 à 2 g après chaque séance de dialyse	250 à 500 mg toutes les 24h	GPR
Céfuroxime (ZINNAT®) IM, IV	pas d'adaptation	750 à 1000 mg /jour — 750 à 1000 mg toutes les 24 à 48h	750 à 1000 mg toutes les 24 à 48h (après la séance)	750 à 1000 mg toutes les 24 à 48h	GPR
per os	pas d'adaptation	250 à 500 mg toutes les 24h — 250 à 500 mg toutes les 48h	250 à 500 mg toutes les 48h	250 à 500 mg toutes les 48h	
Céliprolol (CELECTOL®)	pas d'adaptation	100 à 300 mg / jour — ND	ND	ND	GPR
Cétirizine	pas d'adaptation — 5 mg une fois / jour	5 mg une fois / jour	5 mg/jour	5 mg/jour	DPRF
Chlorpromazine (LARGACTIL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			DPRF
Chlorure de trospium (CERIS®)	pas d'adaptation — 20 mg toutes les 12 à 24h	20 mg toutes les 24 à 48h — ND	ND	ND	GPR
Cibenzoline (CIPRALAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation — 66% de la dose par 24h	Ne pas administrer	Ne pas administrer	DPRF
Cidétanine (TENSTATEN®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	CONTRE-INDIQUÉ		GPR
Cilazapril (JUSTOR®)	pas d'adaptation	0,5 mg/jour	0,5 mg (après la séance)	ND	GPR
Cimétidine (STOMEDINE®)	pas d'adaptation — 200 mg toutes les 6h	200 mg toutes les 8h — 200 mg toutes les 12h	200 mg/prise, en fin de dialyse	200 mg toutes les 12h	Thé-riaque /DPRF
Ciprofibrate (LIPANOR®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	CONTRE-INDIQUÉ		DDKD
Ciprofloxacine (CIFLOX®) IV :	pas d'adaptation — 200 à 400 mg toutes les 12h	200 à 400 mg toutes les 24h	200 à 400 mg toutes les 24h	200 à 400 mg toutes les 24h	GPR
per os : infection urinaire basse non compliquée :	pas d'adaptation	250 mg toutes les 24h	250 mg toutes les 24h	250 mg toutes les 24h	
autres infections (y compris prostatites) :	pas d'adaptation	500 à 750 mg toutes les 24h	500 à 750 mg toutes les 24h	500 à 750 mg toutes les 24h	
Clarithromycine (ZECLAR®) infection à mycobactérium avium chez le patient VIH+ :	pas d'adaptation	< 50kg : 750 mg toutes les 24h > 50kg : 1 g toutes les 24h	< 50kg : 750 mg toutes les 24h > 50kg : 1 g toutes les 24h	ND	GPR
autres infections :	pas d'adaptation	250 à 500 mg toutes les 24h	250 à 500 mg toutes les 24h	ND	
éradication H. pilori :	pas d'adaptation	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	ND	
Clindamycine (DALACINE®)	pas d'adaptation	Mettre en place un dosage des taux sériques et une surveillance de l'apparition des effets indésirables			GPR
Clobazam (URBANYL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		5 mg/jour	GPR
Clomipramine (ANAFRANIL®) IV, IM :	pas d'adaptation — Débuter le traitement à la posologie minimale puis augmenter si nécessaire en fonction de la tolérance et de l'efficacité IV : 25 mg/jour, IM : 100 mg/jour	Débuter le traitement à la posologie minimale puis augmenter si nécessaire en fonction de la tolérance et de l'efficacité IV : 25 mg/jour, IM : 100 mg/jour	IV : 25 mg/jour, IM : 100 mg/jour	IV : 25 mg/jour, IM : 100 mg/jour	GPR
per os :	Débuter le traitement à la posologie minimale puis augmenter si nécessaire en fonction de la tolérance et de l'efficacité	Débuter le traitement à la posologie minimale puis augmenter si nécessaire en fonction de la tolérance et de l'efficacité			
Clonazépam (RIVOTRIL®)	pas d'adaptation — per os : 0,05 mg/kg/jour IV, IM : 0,25 mg toutes les 4 à 6h	per os : 0,05 mg/kg/jour IV, IM : 0,25 mg toutes les 4 à 6h	per os : 0,05 mg/kg/jour IV, IM : 0,25 mg toutes les 4 à 6h	ND	GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	**DFG (mL/min)** Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40	**DFG (mL/min)** Débit de Filtration Glomérulaire 30 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Clonidine (CATAPRESSAN®)	pas d'adaptation per os : 1 à 3 comprimés/jour (0,15 à 0,45 mg) IV : 1 à 3 ampoules/jour (0,15 à 0,45 mg)	per os : 1 à 3 comprimés/jour (0,15 à 0,45 mg) IV : 1 à 3 ampoules/jour (0,15 à 0,45 mg)	per os : 1 à 3 comprimés/jour IV : 1 à 3 ampoules/jour	per os : 1 à 3 comprimés/jour IV : 1 à 3 ampoules/jour	GPR
Clopidogrel (PLAVIX®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Clorazépate dipotassique (TRANXENE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	pas d'adaptation	DPRF
Cloxacilline (ORBENINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Codéine (+ paracétamol) (DAFALGAN CODÉINÉ®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation Ne pas dépasser 4 comprimés/jour, soit 2 g de paracétamol/jour	Ne pas dépasser 4 comprimés/jour soit 2 g de paracétamol/jour	ND	GPR
Colchicine prophylaxie et accès aigu de goutte :	pas d'adaptation 0,5 mg toutes les 24h	0,5 mg toutes les 24h	0,5 mg toutes les 24h	ND	GPR
Colestyramine (QUESTRAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Dabigatran (PRADAXA®) Chirurgie orthopédique (PTG / PTH)	pas d'adaptation 2 x 110 mg / jour 2 x 75 mg / jour	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	VIDAL
Fibrillation auriculaire non valvulaire	pas d'adaptation 150 mg deux fois / jour 150 mg, deux fois /jour ou 110 mg, deux fois /jour, en fonction des facteurs de risques hémorragiques	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	
Danaparoïde (ORGARAN®)	Adaptation posologique individuelle en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique	CONTRE-INDIQUÉ sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique	ND	ND	GPR/ VIDAL
Daptomycine (CUBICIN®)	pas d'adaptation 100% de la dose toutes les 24-48h	100% de la dose toutes les 24-48h 100% de la dose toutes les 48h	100% de la dose toutes les 48h	100% de la dose toutes les 48h	DPRF
Démédocycline (ALKONATREM®)	pas d'adaptation 600 mg toutes les 24-48h	CONTRE-INDIQUÉ	600 mg toutes les 48h	600 mg toutes les 48h	DDKD
Desloratadine (AERIUS®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	ICAR
Dexaméthasone	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	Ne pas administrer	GPR/ DPRF
Dexchlorpheniramine (POLARAMINE®) inj	Réduire empiriquement par précaution la dose initiale usuelle per os ou IV de 25 %. Cette posologie pourra être par la suite ajustée, si nécessaire, en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique. Une surveillance attentive de l'apparition des effets indésirables doit également être mise en place.	Réduire empiriquement par précaution la dose initiale usuelle per os ou IV de 25 %. Cette posologie pourra être par la suite ajustée, si nécessaire, en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique. Une surveillance attentive de l'apparition des effets indésirables doit également être mise en place.	ND	ND	ICAR
Diazépam (VALIUM®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Digoxine (DIGOXINE®, HEMIGOXINE®)	pas d'adaptation per os : 0,0625 à 0,75 mg/jour puis 0,03125 à 0,1875 mg/jour IV : 0,0125 à 0,75 mg/jour puis 0,00625 à 0,375 mg/jour	per os : 0,0625 à 0,75 mg/jour puis 0,03125 à 0,1875 mg/jour IV : 0,0125 à 0,75 mg/jour puis 0,00625 à 0,375 mg/jour per os : 0,025 à 0,25 mg/jour puis 0,0125 à 0,0625 mg/jour IV : 0,005 à 0,25 mg/jour puis 0,0025 à 0,125 mg/jour	per os : 0,025 à 0,25 mg/jour puis 0,0125 à 0,0625 mg/jour IV : 0,005 à 0,25 mg/jour puis 0,0025 à 0,125 mg/jour	ND	GPR
Diltiazem (TILDIEM®, BI-TILDIEM®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Dipyridamole (PERSANTINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Dompéridone (MOTILUM®)	pas d'adaptation	max 10 mg trois fois par jour	ND	ND	DDKD
Donézepil (ARICEPT®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Doxycycline	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Dropéridol (DROLEPTAN®)	pas d'adaptation / réduire les posologies	Ne pas administrer	Ne pas administrer	ND	DDKD
Duloxétine (CYMBALTA®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	DDKD/ VIDAL
Enoxaparine (LOVENOX®) (valable pour toutes les HBPM) dose CURATIVE :	pas d'adaptation / CONTRE-INDICATION relative	CONTRE-INDICATION absolue	ND	ND	GPR/ VIDAL
dose PREVENTIVE :	pas d'adaptation	CONTRE-INDICATION relative	ND	ND	
Entacapone (COMTAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Enzymes pancréatiques (CREON®, EURO-BIOL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			Avis spécia-liste
Ertapénem (INVANZ®)	pas d'adaptation	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h (après la séance)	ND	DPRF
Erythromycine (ERYTHROCINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation / per os : 500 à 750 mg toutes les 8 à 12h IV : 1 g toutes les 8 à 24h	per os : 500 à 750 mg toutes les 8 à 12h IV : 1 g toutes les 8 à 24h	per os : 500 à 750 mg toutes les 8 à 12h IV : 1 g toutes les 8 à 24h	GPR
Escitalopram (SEROPLEX®)	pas d'adaptation	À éviter en l'absence de données	ND	ND	DDKD/ VIDAL
Esoméprazole (INEXIUM®)	pas d'adaptation	À éviter en l'absence de données	ND	ND	DDKD/ VIDAL
Ethambutol (MYAMBUTOL®)	pas d'adaptation	15 à 20 mg/kg toutes les 48h	15 à 20 mg/kg toutes les 48h	15 à 20 mg/kg toutes les 48h	GPR
Exenatide (BYETTA®)	pas d'adaptation / L'augmentation de dose de 5 µg à 10 µg devra être effectuée avec prudence	Non recommandé	ND	ND	DDKD/ VIDAL
Ezetimibe (EZETROL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Fenofibrate (LIPANTHYL®)	pas d'adaptation / 67 mg micronisé/jour / posologie initiale recommandée (augmentation ultérieure possible en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique)	67 mg micronisé/jour / 67 mg micronisé/semaine / posologie initiale recommandée (augmentation ultérieure possible en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique)	67 mg micronisé/ semaine	ND	GPR
Fentanyl dispositif trans. : (DUROGESIC®, MATRIFEN®)	pas d'adaptation / ND	ND / au maximum 1 patch de 25 µg/h sur 72h	au maximum 1 patch de 25 µg/h sur 72h	ND	GPR
per os : (ACTIQ®, EFFENTORA®)	pas d'adaptation / débuter à 200 µg/jour	ND / débuter à 200 µg/jour toutes les 48h	débuter à 200 µg/jour toutes les 48h	ND	
Fibrinogène (CLOTTAFACT®, RIASTAP®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			Avis spécia-liste
Finastéride (CHIBRO-PROSCAR®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Flécaïnide (FLECAÏNE®) per os :	pas d'adaptation	50 mg toutes les 12h ou 100 mg toutes les 24h puis ajuster en fonction des taux plasmatiques	50 mg toutes les 12h ou 100 mg toutes les 24h puis ajuster en fonction des taux plasmatiques		GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 / 60 / 50 / 40 / 30 / 20 / 15 / 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Fluconazole (TRIFLUCAN®) candidose oropharyngée ou buccale :	pas d'adaptation / 50 mg toutes les 48h ou 25 mg/jour / 50 mg toutes les 48h ou 25 mg/jour / 50 mg 3 fois/semaine	50 mg 3 fois/semaine	50 mg/jour	GPR
candidose oesophagienne :	pas d'adaptation / 100 mg toutes les 48h ou 50 mg/jour / 100 mg toutes les 48h ou 50 mg/jour / 100 mg 3 fois/semaine	100 mg 3 fois/semaine	100 mg/jour	
candidose urinaire :	pas d'adaptation / 100 à 200 mg toutes les 48h ou 50 à 100 mg/jour / 100 à 200 mg toutes les 48h ou 50 à 100 mg/jour / 100 à 200 mg 3 fois/semaine	100 à 200 mg 3 fois/semaine	100 à 200 mg/jour	
candidose systémique ou prévention :	pas d'adaptation / 400 mg toutes les 48h ou 200 mg/jour / 400 mg toutes les 48h ou 200 mg/jour / 400 mg 3 fois/semaine	400 mg 3 fois/semaine	100 mg/jour	
cryptococcose Attaque (A) / Entretien (E) :	pas d'adaptation / A : 400 mg toutes les 48h ou 200 mg/jour E : 200 mg toutes les 48h ou 100 mg/jour / A : 400 mg toutes les 48h ou 200 mg/jour E : 200 mg toutes les 48h ou 100 mg/jour / A : 400 mg 3 fois/semaine E : 200 mg 3 fois/semaine	A : 400 mg 3 fois/semaine E : 200 mg 3 fois/semaine	A : 100 mg/jour E : 50 mg/jour	
Flunitrazépam (ROHYPNOL®)	pas d'adaptation / réduire la posologie de moitié / réduire la posologie de moitié	ND	ND	DDKD/ VIDAL
Fluoxétine (PROZAC®)	pas d'adaptation / posologie initiale : 20 mg/jour, augmentation possible en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques / posologie initiale : 20 mg/jour, augmentation possible en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques	20 mg/jour	20 mg/jour	GPR
Fluvastatine (FRACTAL®, LESCOL®)	pas d'adaptation / pas d'adaptation		ND	GPR
Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)	pas d'adaptation / pas d'adaptation			GPR
Fondaparinux (ARIXTRA®)	pas d'adaptation / CONTRE-INDIQUÉ			GPR
Fosfomycine (FOSFOCINE®)	pas d'adaptation / 4 g toutes les 12 à 24h / 4 g toutes les 36 à 48h / 2 g (après la séance)		2 g toutes les 48h	GPR
Fosphénytoïne (PRODILANTIN®)	La vitesse de transformation de la fosphénytoïne en phénytoïne peut être augmentée et le taux d'albumine diminué générant ainsi des concentrations en phénytoïne libre élevées... / ...Surveiller les concentrations plasmatiques en phénytoïne libre . L'administration d'une dose d'entretien sera effectuée en fonction des résultats de ces dosages plasmatiques.			GPR
Furosémide (LASILIX®)	pas d'adaptation / Les doses nécessaires peuvent être très élevées, la posologie doit être discutée avec un spécialiste en fonction du contexte clinique			GPR
Gabapentine (NEURONTIN®)	pas d'adaptation / 400 - 1400 mg toutes les 12h / 200 - 700 mg toutes les 24h / 100 - 300 mg toutes les 48h	100 - 300 mg toutes les 48h (après la séance)	ND	GPR
Gadolinium (DOTAREM®)	Respecter les mesures préventives / Seul PCI utilisable dans l'insuffisance rénale sévère	ND	ND	Et. Pro-FINEST
Galantamine (REMINYL®)	pas d'adaptation / posologie initiale : 4 mg/jour posologie d'entretien : 8 mg/jour	posologie initiale : 4 mg/jour posologie d'entretien : 8 mg/jour	ND	GPR
Gentamicine (GENTALLINE®)	5 à 8 mg/kg/jour pas d'adaptation, puis ajuster en fonction des taux sériques / 1,5 à 2 mg/kg/jour, puis ajuster en fonction des taux sériques / 1,5 à 2 mg/kg/jour, puis ajuster en fonction des taux sériques	1,5 à 2 mg/kg/jour, puis ajuster en fonction des taux sériques	1,5 à 2 mg/kg/jour, puis ajuster en fonction des taux sériques	CAI Tour-coing 2013 /GPR
	à ajuster en fonction des taux sériques - Utiliser les posologies les moins élevées possibles / à ajuster en fonction des taux sériques - Utiliser les posologies les moins élevées possibles			
Glibenclamide (DAONIL®)	pas d'adaptation / ND / CONTRE-INDIQUÉ			GPR
Gliclazide (DIAMICRON®)	pas d'adaptation / CONTRE-INDIQUÉ			GPR
Glimépiride (AMAREL®)	pas d'adaptation / CONTRE-INDIQUÉ			GPR
Halopéridol (HALDOL®)	pas d'adaptation / éviter les doses répétées, préférer l'administration d'une dose unique	ND	ND	DDKD
Héparine calcique (CALCIPARINE®)	pas d'adaptation / pas d'adaptation			GPR
Héparine sodique	pas d'adaptation / pas d'adaptation			GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Hexa-iode iso osmolaire non ionique (VISIPAQUE®)	Respecter les mesures préventives	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	VIDAL
Hydrochlorothiazide (ESIDREX®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	GPR
Hydrocortisone	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	Ne pas administrer	GPR/ DPRF
Hydromorphone (SOPHIDONE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR/ DPRF
Hydroquinidine (SERECOR®)	La surveillance électrolytique doit être renforcée (l'hyperkaliémie majore les effets de l'hydroquinidine). En cas de besoin, la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques.	La surveillance électrolytique doit être renforcée (l'hyperkaliémie majore les effets de l'hydroquinidine). En cas de besoin, la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques.	ND	ND	VIDAL
Hydroxyzine (ATARAX®)	pas d'adaptation / 50% de la dose		50% de la dose	50% de la dose	DPRF
Ibuprofène	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Imipénème + cilastatine (TIENAM®)	pas d'adaptation	250 à 500 mg toutes les 8 à 12h / 250 à 500 mg toutes les 12h	250 à 500 mg toutes les 12h	250 à 500 mg toutes les 12h	GPR
Indapamide (FLUDEX®) (+ périndopril : PRETERAX®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	GPR
Irbésartan (APROVEL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Isosorbide dinitrate (RISORDAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Isosorbide mononitrate (MONICOR®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Itraconazole (SPORANOX®) IV :	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ			GPR
per os :	pas d'adaptation	pas d'adaptation / 100 à 200 mg/jour	100 à 200 mg/jour	100 à 200 mg/jour	
Ivabradine (PROCORALAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation / ND	ND	ND	VIDAL
Josamycine (JOSACINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Kétoprofène (PROFENID®)	pas d'adaptation	ND	Ne pas administrer	Ne pas administrer	GPR/ DPRF
Labétolol (TRANDATE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Lacosamide (VIMPAT®)	pas d'adaptation	ne pas dépasser 250 mg/jour en 2 prises	ne pas dépasser 250 mg/jour en 2 prises (après la séance)	ND	GPR
Lamivudine (ZEFFIX®) HBV :	pas d'adaptation / posologie initiale : 100 mg/jour, posologie d'entretien : 50 mg/jour	posologie initiale : 100 mg/jour, posologie d'entretien : 25 mg/jour / posologie initiale : 35 mg/jour, posologie d'entretien : 10-15 mg/jour	posologie initiale : 35 mg/jour, posologie d'entretien : 10-15 mg/jour (après la séance)	posologie initiale : 35 mg/jour, posologie d'entretien : 10 mg/jour	GPR
VIH : (dose initiale = 150 mg), dose d'entretien :	pas d'adaptation / 150 mg/jour	100 mg/jour / 25 à 50 mg/jour	25 à 50 mg/jour (après la séance)	25 à 50 mg/jour	
Lamivudine + Zidovudine (COMBIVIR®)					
Lamotrigine (LAMICTAL®)	La dose minimale usuelle sera employée afin de limiter l'accumulation du métabolite	La dose minimale usuelle sera employée afin de limiter l'accumulation du métabolite		ND	GPR
Lanreotide (SOMATULINE®)	pas d'adaptation	Doubler l'intervalle d'administration ou réduire de 50% la dose initiale	ND	ND	Barbanoj et al, 1999

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Lercanidipine (LERCAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation / non recommandé	ND	ND	GPR/ DDKD
Lévétiracétam (KEPPRA®)	500 à 1000 mg 2 fois/jour / 250 à 750 mg 2 fois/jour	250 à 500 mg 2 fois/jour	250 à 500 mg 2 fois/jour	ND	GPR
Lévocétirizine (XYZALL®)	pas d'adaptation / 5 mg tous les 2 jours	5 mg tous les 3 jours / CONTRE-INDIQUÉ		ND	VIDAL
Levodopa + bensérazide (MODOPAR®)	Il est recommandé de débuter progressivement le traitement afin d'éviter un pic toxique ou une accumulation des métabolites de la lévodopa	Il est recommandé de débuter progressivement le traitement afin d'éviter un pic toxique ou une accumulation des métabolites de la lévodopa		ND	GPR
Levodopa + carbidopa (SINEMET®)	Il est recommandé de débuter progressivement le traitement afin d'éviter un pic toxique ou une accumulation des métabolites de la lévodopa.	Il est recommandé de débuter progressivement le traitement afin d'éviter un pic toxique ou une accumulation des métabolites de la lévodopa		ND	GPR
Levofloxacine (TAVANIC®) pneumonie communautaire :	pas d'adaptation / 250 mg toutes les 12h	250 mg toutes les 24h / 250 mg toutes les 48h	250 mg toutes les 48h (après la séance)	250 mg toutes les 48h	GPR
sinusite, bronchite, prostatite :	pas d'adaptation / 250 mg toutes les 24h	250 mg toutes les 48h / 250 mg toutes les 48h	250 mg toutes les 48h (après la séance)	250 mg toutes les 48h	
Linagliptine (TRAJENTA®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			EMA-EPAR
Liraglutide (VICTOZA®)	pas d'adaptation / Non recommandé	Non recommandé	ND	ND	VIDAL
Lisinopril (ZESTRIL®) dose initiale :	pas d'adaptation / 5 à 10 mg/jour	2,5 à 5 mg/jour / 2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	GPR
Lisuride (AROLAC®,DOPERGINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Lopéramide (IMODIUM®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	ND	DDKD/ VIDAL
Lopinavir (KALETRA®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Lorazépam (TEMESTA®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Losartan (COZAAR®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Loxapine (LOXAPAC®)	pas d'adaptation / réduire les posologies	éviter	ND	ND	DDKD
Manidipine (IPERTEN®)	Prudence lors de l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois / jour	Prudence lors de l'augmentation de la posologie de 10 à 20 mg une fois / jour / CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	VIDAL
Mémantine (EBIXA®)	pas d'adaptation	posologie initiale : 5 mg puis augmenter par palier de 5 mg et de 14 jours posologie d'entretien : 10 mg		ND	VIDAL
Meropénème (MERONEM®)	pas d'adaptation / 1 dose unitaire toutes les 12h	1/2 dose unitaire toute les 12h / 1/2 dose unitaire toute les 24h	(après la séance)	ND	VIDAL
Metformine (GLUCOPHAGE®, STAGID®)	pas d'adaptation Surveillance régulière (12 mois) / Pour des débits compris entre 60 et 45 mL Surveillance stricte (3 - 6 mois) / Pour des débits compris entre 45 et 30 mL, réduire les posologies de 50%. Surveillance stricte (3 mois)	CONTRE-INDIQUÉ			Lipska et al, Diabetes Care 2011
Méthylprednisolone (MEDROL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		Ne pas administrer	GPR/ DPRF
Métopimazine (VOGALENE®)	Précaution d'emploi : risque de surdosage éventuel	Précaution d'emploi : risque de surdosage éventuel	ND	ND	VIDAL
Métoprolol (SELOKEN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40	30 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Métronidazole (FLAGYL®) infections à germes anaérobies :	pas d'adaptation	pas d'adaptation	250 mg toutes les 8 à 12h	250 mg toutes les 8 à 12h	GPR
amibiase :	pas d'adaptation	pas d'adaptation	250 mg toutes les 8h	250 mg toutes les 8h	
trichomonase :	pas d'adaptation	pas d'adaptation	250 mg toutes les 24h	250 mg toutes les 24h	
lambliase :	pas d'adaptation	pas d'adaptation	375 à 500 mg toutes les 24h	375 à 500 mg toutes les 24h	
vaginites :	pas d'adaptation	pas d'adaptation	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	
Midodrine (GUTRON®)	Surveiller la fonction rénale pendant les traitements au long cours.	CONTRE-INDIQUÉ	5 mg toutes les 8h	ND	DPRF/ VIDAL
Mirtazapine (NORSET®)	pas d'adaptation / posologie initiale à 50% de la dose, augmentaton possible en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques	posologie initiale à 50% de la dose, augmentaton possible en fonction de la tolérance et de l'efficacité diniques / à éviter	ND	ND	DDKD
Moclobemide (MOCLAMINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Morphine (ACTISKENAN®, SKENAN®, ORAMORPH®)	pas d'adaptation / dose initiale : 15-19 mg toutes les 4h (75% de la dose)	dose initiale : 15-19 mg toutes les 4h (75% de la dose) / dose initiale : 10-12,5 mg toutes les 4h (50% de la dose)	Ne pas administrer	ND	DPRF
Naproxène (APRANAX®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Nefopam (ACUPAN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Nelfinavir (VIRACEPT®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Névirapine (VIRAMUNE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Nicardipine (LOXEN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Nicorandil (IKOREL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Nitrofurantoïne (FURADANTINE®)	pas d'adaptation / Éviter	Éviter	ND	ND	DPRF
Norfloxacine (NOROXINE®)	pas d'adaptation	400 mg toutes les 24h / 200 mg toutes les 24h ou 400 mg toutes les 48h	200 mg toutes les 24h ou 400 mg toutes les 48h (après la séance)	400 mg toutes les 24h	GPR
Octréotide (SANDOSTATINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Ofloxacine (OFLOCET®) infection urinaire :	pas d'adaptation	200 mg toutes les 24h / 200 mg toutes les 48h	200 mg toutes les 48h	200 mg toutes les 48h	GPR
infection sévère :	pas d'adaptation	per os : 400 mg toutes les 24h IV : 100 mg toutes les 8h / per os : 200 mg toutes les 24h ou 400 mg toutes les 48h IV : 150 mg toutes les 24h	per os : 200 mg toutes les 24h ou 400 mg toutes les 48h IV : 150 mg toutes les 24h	per os : 200 mg toutes les 24h ou 400 mg toutes les 48h IV : 150 mg toutes les 24h	
Olanzapine (ZYPREXA®)	Une dose initiale plus faible (5 mg/jour) doit être envisagée	Une dose initiale plus faible (5 mg/jour) doit être envisagée	ND	ND	VIDAL
Olmésartan (ALTEIS®)	pas d'adaptation / posologie max : 20 mg/jour en une prise	Déconseillé	Ne pas administrer	10 mg/jour	VIDAL/ DPRF
Ondansétron (ZOPHREN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	Ne pas administrer	DPRF

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Oxacilline (BRISTOPEN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Oxazépam (SERESTA®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	Ne pas administrer	DPRF
Oxcarbazépine (TRILEPTAL®)	pas d'adaptation	150 mg toutes les 12h et augmentation par palier d'au moins une semaine	150 mg toutes les 12h et augmentation par palier d'au moins une semaine	ND	GPR
Oxitriptan (LEVOTONINE®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ	ND	ND	VIDAL
Oxybutinine (DITROPAN®,DRIPTANE®)	pas d'adaptation : à éviter	à éviter	ND	ND	DDKD
Oxycodone (OXYCONTIN®, OXYNORM®)	pas d'adaptation : 0,0375-0,15 mg/kg toutes les 4 à 6h	0,0375-0,15 mg/kg toutes les 4 à 6h : 0,025-0,1 mg/kg toutes les 4 à 6h	0,025-0,1 mg/kg toutes les 4 à 6h	0,025-0,1 mg/kg toutes les 4 à 6h	DPRF
Paracétamol (DALFALGAN®, DOLIPRANE®)	pas d'adaptation : 500 à 1000 mg toutes les 6h dose max : 3 g/jour	500 à 1000 mg toutes les 6h dose max : 3 g/jour : 500 à 1000 mg toutes les 8h dose max : 2 g/jour	500 à 1000 mg toutes les 8h dose max : 2 g/jour	ND	GPR
Paroxétine (DEROXAT®)	pas d'adaptation : débuter le traitement à 10 mg/jour	débuter le traitement à 10 mg/jour	débuter à 10 mg/jour	débuter à 10 mg/jour	GPR
Périndopril (COVERSYL®)	4 mg/jour : 2 mg/jour	2 mg tous les 2 jours	2 mg (après la dialyse)	ND	GPR
Phénoxyméthylpenicilline (ORACILLINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation : ND	ND	ND	GPR
Phenobarbital (GARDENAL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation : toutes les 12-16h	dose pleine avant la dialyse, 50% de la dose après la dialyse	50% de la dose	DPRF
Phenytoïne (DI HYDAN®)	Mettre en place une surveillance des concentrations plasmatiques en phénytoïne libre	Mettre en place une surveillance des concentrations plasmatiques en phénytoïne libre			GPR
Phloroglucinol (SPASFON®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			Avis spécialiste
Phosphate d'aluminium (PHOSPHALUGEL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ		Avis spécialiste
Pindolol (VISKEN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Pipéracilline + tazobactam (TAZOCILLINE®)	pas d'adaptation	4 g toutes les 8h : 4 g toutes les 12h	4 g toutes les 12h (après la séance)	3 g toutes les 12h	GPR
Piroxicam (CYCLADOL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Posaconazole (NOXAFIL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Pramipexole (SIFROL®) maladie de parkinson :	pas d'adaptation : débuter à 0,088 mg (1/2 cp) 2 fois/jour max 1,1 mg (6 cp) 3 fois/jour	débuter à 0,088mg (1/2cp) 1 fois/jour max 1,1 mg (6 cp) 1 fois/jour : ND	ND	ND	GPR
syndrome des jambes sans repos :	pas d'adaptation	pas d'adaptation : ND	ND	ND	
Pramipexole (SIFROL®) syndrome des jambes sans repos :	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Prasugrel (EFIENT®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	ND	VIDAL
Pravastatine (ELISOR®,VASTEN®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Prazépam (LYSANXIA®)	50% de la dose	50% de la dose	ND	ND	VIDAL
Prednisolone (SOLUPRED®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		Ne pas administrer	GPR/ DPRF

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Prednisone (CORTANCYL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	Ne pas administrer	GPR/ DPRF
Prégabaline (LYRICA®)	pas d'adaptation | 75 mg/jour en 2 ou 3 prises, max 300 mg/jour	25 à 50 mg/jour en 1 prise, max 150 mg/jour | 25 mg/jour en 1 prise, max 75 mg/jour en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise, max 75 mg/jour en 1 prise	ND	GPR
Pristinamycine (PYOSTACINE®)	pas d'adaptation | ND	ND	ND	ND	GPR
Propafénone (RYTHMOL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Propranolol (AVLOCARDYL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Propythiouracile (PRORACYL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	Ne pas administrer	DPRF
Raltégravir (ISENTRESS®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Ramipril (TRIATEC®)	pas d'adaptation | posologie initiale : 2,5 mg/jour posologie max : 10 mg/jour	posologie initiale : 1,25 mg/jour posologie max : 5 mg/jour	posologie initiale : 1,25 mg/jour posologie max : 5 mg/jour	posologie initiale : 1,25 mg/jour posologie max : 5 mg/jour	GPR
Ranélate de strontium (PROTELOS®)	pas d'adaptation	Déconseillé			GPR
Ranitidine (AZANTAC®)	112,5 à 225 mg toutes les 24h | 150 mg toutes les 12-24h	150 mg toutes les 12-24h | 75-150 mg toutes les 24h	dose après dialyse	75-150 mg toutes les 24h	DPRF
Rasagiline (AZILECT®)	pas d'adaptation	ND	ND	ND	GPR
Rémifentanyl (ULTIVA®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			VIDAL
Répaglinide (NOVONORM®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation | posologie initiale : 0,5 à 1 mg/jour posologie max : en fonction de la tolérance clinique et biologique	posologie initiale : 0,5 à 1 mg/jour posologie max : en fonction de la tolérance clinique et biologique	posologie initiale : 0,5 à 1 mg/jour posologie max : en fonction de la tolérance clinique et biologique	GPR
Ribavirine (COPEGUS®) cible concentration plasmatique = 10 nmol/L :	400 mg/jour | 400 mg 3 fois/semaine ou 200 mg 4 fois/semaine	400 mg 3 fois/semaine ou 200 mg 4 fois/semaine | 200 mg 3 fois/semaine	200 mg 3 fois/semaine	ND	GPR
cible concentration plasmatique = 14 nmol/L :	800 mg/jour | 600 mg/jour | 400 mg/jour	400 mg/jour | 200 mg 3 fois/semaine	200 mg 3 fois/semaine	ND	
Rifampicine (RIFADINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR
Rilménidine (HYPERIUM®)	1 mg par jour	1 mg par jour	1 mg (après la séance)	ND	GPR
Rispéridone (RISPERDAL®)	les posologies initiale et d'entretien doivent être divisées par deux et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente	les posologies initiale et d'entretien doivent être divisées par deux et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente	ND	ND	VIDAL
Rivaroxaban (XARELTO®) Chirurgie orthopédique (PTG/PTH)	pas d'adaptation 10 mg, une fois /jour	Précaution d'emploi | Non recommandé	ND	ND	VIDAL
Fibrillation auriculaire non valvulaire	pas d'adaptation 20 mg, une fois /jour | 15 mg une fois/jour	15 mg une fois/jour | Non recommandé	ND	ND	
Thrombose Veineuse Profonde	pas d'adaptation 15 mg, 2 fois /jour pendant 3 semaines puis 20 mg, une fois /jour | 15 mg, 2 fois /jour pendant 3 semaines puis 15 mg, une fois /jour	Précaution d'emploi | Non recommandé	ND	ND	
Rivastigmine (EXELON®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Ropinirole (REQUIP®) maladie de Parkinson :	pas d'adaptation	ND	ND	ND	GPR

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 30 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Ropinirole (ADARTREL®) syndrome des jambes sans repos :	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Rosuvastatine (CRESTOR®)	5 à 20 mg/jour ; 5 à 10 mg/jour (dose initiale 5 mg/jour)	CONTRE-INDIQUÉ	5 à 10 mg/jour (dose initiale 5 mg/jour)	CONTRE-INDIQUÉ	GPR
Roxithromycine (RULID®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation ; 150 mg toutes les 24h	150 mg toutes les 24h	150 mg toutes les 24h	GPR
Saquinavir (INVIRASE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Saxagliptine (ONGLYZA®)	pas d'adaptation ; 2,5 mg/jour	2,5 mg/jour ; non recommandé	Éviter	Éviter	DDKD/ VIDAL
Sertraline (ZOLOFT®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation ; 50 à 100 mg/jour	50 à 100 mg/jour	ND	GPR
Sitagliptine (JANUVIA ®)	pas d'adaptation ; 50 mg/jour	25 mg/jour	25 mg/jour	ND	GPR
Sotalol (SOTALEX®)	80 à 320 mg/jour	40 à 160 mg/jour ; ND	ND	ND	GPR
Spiramycine (ROVAMYCINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Spironolactone (ALDACTONE®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ			GPR
Spironolactone + altizide (ALDACTAZINE®)	pas d'adaptation	CONTRE-INDIQUÉ			GPR
Stavudine (ZERIT®)	pas d'adaptation ; ≥ 60 kg : 20 mg toutes les 12h <60 kg : 15 mg toutes les 12h	≥ 60 kg : 20 mg toutes les 24h <60 kg : 15 mg toutes les 24h	≥ 60 kg : 20 mg toutes les 24h <60 kg : 15 mg toutes les 24h	ND	GPR
Sucralfate (KEAL®)	Éviter les traitements répétés ou prolongés, risque d'encéphalopathie	Éviter les traitements répétés ou prolongés, risque d'encéphalopathie	ND	ND	VIDAL
Sufentanil (SUFENTA®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	ND	VIDAL/ DPRF
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (BACTRIM®) infections à P. carinii :	pas d'adaptation	800 mg toutes les 8h ; 400 mg toutes les 8h	400 mg toutes les 8h	400 mg toutes les 8h	GPR
autres infections :	pas d'adaptation	800 mg toutes les 24h	800 mg (après la séance)	800 mg toutes les 48h	
prévention des infections à Pneumocystis carinii : ‣patients VIH +	pas d'adaptation	400 mg toutes les 48h ; 400 mg toutes les 96h ou 2 fois/semaine	400 mg toutes les 96h ou 2 fois/semaine	400 mg toutes les 48h	
‣patients greffés de moelle osseuse	pas d'adaptation	800 mg toutes les 24h, 2 jours consécutifs/semaine ; 400 mg toutes les 24h 2 jours consécutifs/semaine	400 mg toutes les 24h 2 jours consécutifs/ semaine	400 mg toutes les 24h 2 jours consécutifs/ semaine	
‣receveurs de greffe d'organe	pas d'adaptation	800 mg toutes les 48 à 96h ; 400 mg 2 fois/semaine	400 mg 2 fois/semaine	400 mg 2 fois/semaine	
Sulfasalazine (SALAZOPYRINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Sulfate de baryum (MICROPAQUE®)	Respecter les mesures préventives	CONTRE-INDIQUÉ			Avis spécia-liste
Sulpiride (DOGMATIL®)	Réduire la posologie et renforcer la surveillance	Prescrire des cures discontinues	ND	ND	VIDAL
Tamsulosine (JOSIR®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation ; ND	ND	ND	GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40 30	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 20 15 10	HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Teicoplanine (TARGOCID®) infection peu sévère : J1 à J3 : 400 mg (6 mg/kg) toutes les 24h	à partir de J4 : 200 mg (3 mg/kg) toutes les 24h à partir de J4 : 200 mg (3 mg/kg) toutes les 48h ou 100 mg (1,5 mg/kg) toutes les 24h	à partir de J4 : 200 mg (3 mg/kg) toutes les 72h ou 60 mg (1 mg/kg) toutes les 24h	à partir de J4 : 200 mg toutes les 72h ou 60 mg toutes les 24h	à partir de J4 : 200 mg toutes les 72h ou 60 mg toutes les 24h	GPR
septicémie, infections ostéo-articulaire, endocardites, pneumopathie grave et autres infections sévères : J1 à J3 : 400 mg (6 mg/kg) toutes les 12h	à partir de J4 : 400 mg (6 mg/kg) toutes les 24h à partir de J4 : 400 mg (6 mg/kg) toutes les 48h ou 200 mg (3 mg/kg) toutes les 24h	à partir de J4 : 400 mg (6 mg/kg) toutes les 72h ou 130 mg (2 mg/kg) toutes les 24h	à partir de J4 : 400 mg toutes les 72h ou 130 mg toutes les 24h	à partir de J4 : 400 mg toutes les 72h ou 130 mg toutes les 24h	
Télithromycine (KETEK®)	pas d'adaptation	400 mg toutes les 24h	400 mg toutes les 24h	ND	GPR
Ténofovir (VIREAD®)	pas d'adaptation | 300 mg toutes les 48h	300 mg toutes les 72 à 96h ou 300 mg 2 fois/semaine | 300 mg/semaine	300 mg/semaine	ND	GPR
Térazosine (DYSALFA®, HYTRINE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation | ND	ND	ND	GPR
Tianeptine (STABLON®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation | 12,5 mg toutes les 12h	12,5 mg toutes les 12h	ND	GPR
Tiapride (TIAPRIDAL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation | 50% de la dose | 25% de la dose	ND	ND	VIDAL
Ticagrélor (BRILIQUE®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	ND	ND	GPR
Ticarcilline (TICARPEN®)	pas d'adaptation	IM : 1 g toutes les 8h IV : 5 g/12h ou 2,5 g/6h | IM : 1 g toutes les 12h IV : 2 g/24h ou 1 g/12h	IM : 1 g toutes les 12h IV : 2 g/24h ou 1 g/12h	IM : 1 g toutes les 12h IV : 2 g/24h ou 1 g/12h	GPR
Ticarcilline + acide clavulanique (CLAVENTIN®) hors immunodéprimés	pas d'adaptation	3 g toutes les 12h | 3 g toutes les 24h	3 g toutes les 24h	1,5 g toutes les 12h	GPR
Tipranavir (APTIVUS®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Tirofiban (AGRASTAT®)	pas d'adaptation	0,2 µg/kg/min pendant 30 minutes puis 0,05 µg/kg/min | ND	ND	ND	GPR
Tobramycine (NEBCINE®) posologie initiale :	2 à 3 mg/kg/jour | 1,5 à 2 mg/kg/jour	1,5 à 2 mg/kg/jour	1,5 à 2 mg/kg/jour	1,5 à 2 mg/kg/jour	GPR
posologie d'entretien :	Ajuster en fonction des taux sériques	Ajuster en fonction des taux sériques	Ajuster en fonction des taux sériques	Ajuster en fonction des taux sériques	
Topiramate (EPITOMAX®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation		ND	GPR
Tramadol (CONTRAMAL®) IV :	pas d'adaptation | ND	ND	ND	ND	GPR
Libération Prolongée (LP) :	pas d'adaptation | 50 à 200 mg/jour	50 à 200 mg/jour | 50 à 100 mg/jour	50 à 100 mg/jour (après la séance)	ND	
Trandolapril (ODRIK®)	pas d'adaptation	0,5 mg à 1 mg/jour | 0,5 mg/jour	0,5 mg/jour	0,5 mg/jour	GPR
Triamcinolone (KENACORT®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation	Ne pas administrer	Ne pas administrer	GPR/ DPRF
Trimébutine (DEBRIDAT®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			Avis spécia-liste
Trimétazidine (VASTAREL®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			Avis spécia-liste
Trinitrine (NATISPRAY®, NITRIDERM®)	pas d'adaptation	pas d'adaptation			GPR

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

Dci (SPÉCIALITÉ®)	DFG (mL/min) Débit de Filtration Glomérulaire 80 60 50 40		30 20 15 10		HEMODIALYSE	DIALYSE PÉRITONÉALE	Données
Triode de hte osmolalité pour voie urinaire (RADIOSELECTAN®)	Respecter les mesures préventives		CONTRE-INDIQUÉ				Avis spécialiste
Triode hydrosoluble (TELEBRIX GASTRO®)	Respecter les mesures préventives		CONTRE-INDIQUÉ				
Triode non ionique de basse osmolalité (OMNIPAQUE®)	Respecter les mesures préventives		CONTRE-INDIQUÉ				
Urapidil (EUPRESSYL®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation		ND	ND	GPR
Valaciclovir (ZELITREX®) infection à VZV :	pas d'adaptation	1000 mg toutes les 12h	1000 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	GPR
prévention Infection à HSV :	pas d'adaptation		pas d'adaptation	250 mg toutes les 24h	250 mg toutes les 24h	250 mg toutes les 24h	
traitement Infection à HSV :	pas d'adaptation		pas d'adaptation	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	500 mg toutes les 24h	
prévention Infection à CMV :	1500 mg toutes les 6h	1500 mg toutes les 8h	1500 mg toutes les 12h	1500 mg toutes les 24h	1500 mg toutes les 24h	1500 mg toutes les 24h	
Valpromide (DEPAMIDE®)	Mettre en place une surveillance des concentrations plasmatiques en acide valproïque. L'administration de doses d'entretien sera effectuée en fonction des résultats de ces dosages plasmatiques.		Mettre en place une surveillance des concentrations plasmatiques en acide valproïque. L'administration de doses d'entretien sera effectuée en fonction des résultats de ces dosages plasmatiques.				GPR
Valsartan (NISIS®,TAREG®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation			ND	GPR
Vancomycine administration intermittente Dose Charge : 20-30 mg/kg, Taux résiduels cibles : 15-20 mg/L	15-20 mg/kg toutes les 12h	10-30 mg/kg toutes les 24h	7-10 mg/kg toutes les 24h	10 mg/kg toutes les 48h	10 mg/kg toutes les 48h	10 mg/kg toutes les 48h	GPR
Vancomycine administration continue	Dose de charge : 10-15 mg/kg, concentrations plasmatiques à l'équilibre cibles : 20-25 mg/L		Dose de charge : 10-15 mg/kg, concentrations plasmatiques à l'équilibre cibles : 20-25 mg/L				
Venlafaxine (EFFEXOR®)	pas d'adaptation		Libération Immédiate (LI) : 25 à 175 mg/jour Libération Prolongée (LP) : 37,5 à 112,5 mg/jour		LI : 25 à 175 mg/jour LP : 37,5 à 112,5 mg/jour	ND	GPR
Vérapamil (ISOPTINE®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation				GPR
Vigabatrin (SABRIL®)	pas d'adaptation	0,5 à 1 g/jour puis augmentation possible par paliers de 0,5 g à intervalles d'1 semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance	0,5 à 1 g/jour puis augmentation possible par paliers de 0,5 g à intervalles d'1 semaine en fonction de la réponse clinique et de la tolérance			ND	GPR
Vildagliptine (GALVUS®)	pas d'adaptation	Éviter	Éviter		Éviter	Éviter	DDKD
Voriconazole (VFEND®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation				GPR
Zidovudine (RETROVIR®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation	IV : 1 à 2 mg/kg toutes les 8h per os : 100 mg toutes les 8h	IV : 1 à 2 mg/kg toutes les 8h per os : 100 mg toutes les 8h	IV : 1 à 2 mg/kg toutes les 8h per os : 100 mg toutes les 8h	GPR
Zolpidem (STILNOX®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation		ND	ND	Thériaque
Zonisamide (ZONEGRAN®)	pas d'adaptation		pas d'adaptation	posologie d'entretien : 4 à 8 mg/kg le soir en 1 prise	4 à 8 mg/kg le soir en 1 prise	ND	GPR
Zopidone (IMOVANE®)	réduire la posologie de moitié soit 3,75 mg		réduire la posologie de moitié soit 3,75 mg		ND	ND	Thériaque
Zuclopentixol (CLOPIXOL®)	Précaution d'emploi		CONTRE-INDIQUÉ		ND	ND	VIDAL/ Thériaque

Ce recueil ne peut en aucun cas se substituer aux mentions légales (Autorisation de Mise sur le Marché - AMM) des médicaments listés dans cet ouvrage. Toutes les utilisations hors AMM doivent être tracées dans le recueil des utilisations Hors Référentiels des Médicaments de l'établissement. Les références utilisées sont répertoriées dans ce même recueil. Chaque utilisateur doit s'assurer de la mise à jour des données.

LEXIQUE

ANSM : Agence Nationale de Sécurité, des Médicaments et des produits de santé

GPR : Guides de Prescription et Rein

DDKD : Drug Dosage in Kidney Disease

CAI Tourcoing : Commission des Anti-Infectieux – Centre Hospitalier de Tourcoing

DPRF : Drug Prescribing in Renal Failure

VIDAL : recueil de monographies rédigées d'après les données publiées par l'ANSM et l'EMA ; contient les RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

THERIAQUE : base de données sur les médicaments du Centre National Hospitalier d'Information sur le médicament

ICAR : Information Conseil Adaptation Rénale

Nephronor

Hôpital Calmette
Boulevard du Pr. Jules Leclerc
59037 Lille Cedex

Santélys

351 rue Ambroise Paré
59120 Loos
www.santelys.asso.fr

Annexe 2 : Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, ***le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration.*** *Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.*

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV DONT VOUS DEPENDEZ GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité

Nom (3 premières lettres) ⌊_⌊_⌊_

Prénom (première lettre) ⌊_

Sexe F M

Poids ⌊_⌊_

Taille ⌊_⌊_

Date de Naissance

Jour mois année

Ou

Age ⌊_⌊_

Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :

par le nouveau-né
- directement
- via l'allaitement

par la mère durant la grossesse lors du ⌊_⌊_ *trimestre(s)*

si disponible, indiquer la date des dernières règles

par le père

Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

	Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication Préciser si ATU ou RTU le cas échéant
1						
2						
3						
4						
5						
6						

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** *préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot*

Déclaration d'hémovigilance : oui non

Effet

Département de survenue ⌊_⌊_

Date de survenue

Jour mois année

Durée de l'effet ⌊_⌊_

Nature et description de l'effet :
Utiliser le cadre ci-après

Gravité

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Incapacité ou invalidité permanente

Mise en jeu du pronostic vital

Décès

Anomalie ou malformation congénitale

Autre situation médicale grave

Non grave

Evolution

Guérison
- sans séquelle
- avec séquelles
- en cours

Sujet non encore rétabli

Décès
- dû à l'effet
- auquel l'effet a pu contribuer
- sans rapport avec l'effet

Inconnue

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple *:*
- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens bioloqiques, comptes rendus d'hospitalisation etc …)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 3 : Plan de formation sur le thème « Iatrogénie médicamenteuse à l'officine » de l'organisme de formation ODPC

PROGRAMME

1 journée = 7 heures (9h-17h30)

I - A propos de l'iatrogénie

- Définition
- Epidémiologie
- Le modèle de Reason
- Les principales causes d'iatrogénie

II - Situations officinales et risque iatrogène médicamenteux

- Patients à risque
  - Enfant/nourrisson, personne âgée, femme enceinte ou allaitante
  - Cas pratiques : antibiotiques chez l'enfant, déshydratation chez la personne âgée, demande spontanée d'AINS, d'antiémétique…

- Médicaments à risque
  - Médicaments à marge thérapeutique étroite
  - Déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques
  - Inhibition enzymatique et induction enzymatique
  - Principales classes thérapeutiques à risque
  - Confusions médicamenteuses

- Médicaments à risque (suite)
  - Médicaments à marge thérapeutique étroite
  - Prescriptions illisibles
  - Erreurs de prescription
  - Automédication
  - Cas pratiques : réflexion autour d'ordonnances comportant un risque iatrogène lié au médicament, recommandations pour la pratique comptoir

- Situations à risque
  - Déshydratation
  - Inobservance
  - Instauration de traitement

III - La gestion du risque iatrogène à l'officine

- Limiter les risques
- Attitudes à éviter
- Attitudes à encourager

OBJECTIFS PROFESSIONNELS VISÉS

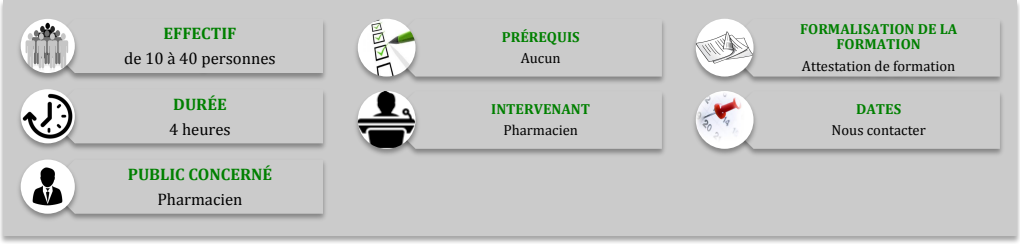
- **Optimiser ses connaissances** face au risque iatrogène
- **Maîtriser et prioriser les effets secondaires** des principales classes thérapeutiques délivrées à l'officine
- **Faciliter l'observance du patient** par rapport à son traitement et inviter à la maîtrise de l'environnement
- **Renforcer son rôle d'acteur de santé** en matière de prévention et conseils
- **Adopter une attitude active** face à une ordonnance et à une demande spontanée

MODALITÉS PÉDAGOGIQUES UTILISÉES

- Apprentissage par phases successives théoriques avec validation des acquis tout au long de la journée
- Méthodes participative, démonstrative et magistrale
- Travail en sous-groupes à partir de quiz, de cas de comptoir et d'ordonnances
- Restitution individuelle et collective des connaissances

Annexe 4 : Proposition de formation sur le thème de la néphrotoxicité des médicaments

Prévention de la néphrotoxicité à l'officine



OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Reconnaître les médicaments potentiellement néphrotoxiques
- Identifier les patients et situations à risque
- Connaitre la conduite à tenir pour prévenir la néphrotoxicité
- Evaluer la fonction rénale d'un patient
- Adapter les posologies à la fonction rénale

PROGRAMME

Reins et ses pathologies

- Rappels sur le rein
- IRA : étiologies, clinique et traitements
- IRC : étiologies, clinique et traitements

Mécanismes de néphrotoxicité

- IRA fonctionnelle : AINS, IEC, ARA II, diurétiques
- IRA obstructive : aciclovir
- IRA organique : aminosides, pénicillines
- IRC : lithium, anticalcineurines
- Autres : syndrome néphrotique, rhabdomyolyse, effet antidiurétique, diabète insipide, troubles hydroélectrolytiques.

Rôles du pharmacien d'officine

- Identifier les associations de médicaments néphrotoxiques
- Identifier les interactions médicamenteuses pouvant augmenter la néphrotoxicité
- Identifier les patients et situations à risque
- Sécuriser l'automédication
- Adapter les posologies à la fonction rénale
- Autres rôles

Outils à sa disposition

- Dossier pharmaceutique
- Site GPR, Néphronor
- MSSantée

ATELIER

- Estimation de la fonction rénale du patient en fonction des différentes formules
- Manipulation du site GPR : application à la recherche de toxicité et d'adaptation de posologies
- Manipulation de la messagerie sécurisée MSSanté
- Réalisation d'opinion pharmaceutique
- Rédaction de déclaration de pharmacovigilance

Bibliographie

(1) Annexe II.7 de l'avenant n°12 à la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie signé à Paris le 21 novembre 2017. Guide d'accompagnement des patients. Le Bilan partagé de médication chez le patient âgé polymédiqué. [En ligne]. <http://www.fspf.fr/system/files/documents/circ_2017-141c-avenant_conventionnel_n_12_fspf.pdf>. Consulté le 5 mars 2018.

(2) Lord A, Ménard C. La néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter les dégâts ? Le Médecin du Québec 2002 ; 37 (6) : 55-9.

(3) Marieb E et Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 8ème ed. Montreuil : Pearson ; 2010.

(4) Moore K et Dalley A. Anatomie médicale – Aspect fondamentaux et applications cliniques. 2ème ed. Buxelles : de Boeck ; 2007.

(5) Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN. Néphrologie et troubles hydroélectriques. 2ème ed. Paris : Elsevier Masson ; 2001.

(6) Cohen BJ. Structure et fonctions du corps humain : anatomie et physiologie. Paris : Maloine ; 2008.

(7) Boudet L. Pharmacologie rénale : le rein comme cible des médicaments, site d'interactions médicamenteuses et de toxicité Th. : Pharm. : Limoges : 2017 ; 3338.

(8) Kamina P. Anatomie clinique. Tome 4. 2ème ed. Poitiers : Maloine ; 2008.

(9) Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN et al. Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques. 3ème ed. Paris : Elsevier Masson ; 2015.

(10) Ophys, site traitant de la physiologie humaine. Néphron. [En ligne]. (Mise à jour 25 mai 2017). <https://blogglophys.wordpress.com/category/rein/>. Consulté le 5 mars 2018.

(11) Gougoux A. La physiologie du rein et des liquides corporels. Québec : Gaëtan Morin ; 1998.

(12) Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1275-83.

(13) Berland Y, Dussol B. Néphrologie pour l'interne. Tome 3. Faculté de médecine de Marseille : Elsevier ; 2003.

(14) Le système rénine angiotensine-aldostérone. [En ligne]. <http://nezvet.n.e.pic.centerblog.net/ebkf3pcx.png>. Consulté le 5 mars 2018.

(15) Katzung B. Pharmacologie fondamentale et clinique. 9ème ed. San Franscisco : Piccin ; 2004.

(16) Serrano F, Vidal-Petiot E et Flamant M. Evaluer la fonction rénale. La revue du praticien médecine générale 2015 ; 29 (945) : 2-4.

(17) Société de néphrologie. Calculateurs MDRDs – CKD-EPI – Cockcroft. [En ligne]. <http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>. Consulté le 5 mars 2018.

(18) HAS-santé. Rapport d'évaluation technologique : Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. [En ligne]. (Mise à jour Décembre 2011). <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/rapport_dfg_creatininemie.pdf>. Consulté le 5 mars 2018.

(19) Zimner-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. Revue Francophone des Laboratoires 2013 ; 455 : 75-82.

(20) Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Drugs renal toxicity. Néphrologie & Thérapeutique 2010 ; 6 : 58-74.

(21) Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actualités pharmaceutiques 2016 ; 557 : 23-30.

(22) Institut national de la santé et de la recherche médical (Inserm). Insuffisance rénale. [En ligne]. <Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.>. Consulté le 5 mars 2018.

(23) Lacour B, Massy Z. L'insuffisance rénale aiguë. Revue francophone des laboratoires. 2013 ; 451 : 59-73.

(24) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Supp 2013 : 1-150.

(25) Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Drug-associated acute renal failure: a prospective multicenter report. Proc EDTA-ERA 1988 ; 22 : 1002.

(26) Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Revue francophone des laboratoires 2013 ; 451 : 59-73.

(27) Marc B, Miroux P, Piedade I, Benveniste. Guide infirmier des urgences. 1er ed. Paris : Masson ; 2008 : 100-3.
(28) Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult : recognition and prevention strategies. Crit Care Med 2010 ; 38 : 169-74.

(29) Collège Universitaire des Enseigants de Nephrologie. Iatrogénie en néphrologie. Diagnostic et prévention. 7ème ed. [En ligne]. (Mise à jour Aout 2016). <http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/24_item_s_318_et_326_iatrogenie_en_nephrologie_ellipses_7e_ed.pdf>. Consulté le 5 mars 2018.

(30) Daudon M, Traxer O, Jungers P. Lithiase urinaire. 2ème ed. Paris : Lavoisier ; 2012 : 608-17.

(31) Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. Am J Med 1999 ; 106 (4) : 459-65.

(32) Jungers P, Daudon M, Le Duc A. Lithiase urinaire. 1ère ed. Paris : Flammarion ; 1989 : 408-16.

(33) Vidal 2018

(34) Site GPR Guide des Prescription et Rein. [En ligne]. (Mise à jour 2 mars 2018). <http://sitegpr.com/fr/>. Consulté le 5 mars 2018.

(35) Potter JL et Silvidi AA. Xanthine lithiasis, nephrocalcinosis, and renal failure in a leukemia patient treated with allopurinol. Clin Chem 1987 ; 33 : 2314 - 6.

(36) Band PR, Silverberg DS et Henderson JF. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. N Engl J Med 1970 ; 283 : 354 - 7.

(37) Boffa JJ, De Preneuf H, Bouadma L et al. Acute renal failure after amoxicillin crystallization. Presse Med 2000 ; 29 (13) : 699-701.

(38) Boursas M, Benhassine L, Kempf J et al. Obstructive renal insufficiency caused by amoxicillin crystalluria. Ann Fr Anesth Reanim 1997 ; 16 (7) : 908-10.

(39) Avci Z, Koktener A, Uras N et al. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. Arch Dis Child 2004 ; 89 (11) : 1069-72.

(40) Kimata T, Kaneko K, Takahashi M, Hirabayashi M, Shimo T, Kino M. Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone : possible association with urolithiasis. Pediatr Nephrol 2012 ; 27 (4) : 605-9.

(41) Lu X, Wu R, Huang X, Zhang Y. Noncontrast multidetector-row computed tomography scanning for detection of radiolucent calculi in acute renal insufficiency caused by bilateral ureteral obstruction of ceftriaxone crystals. J Xray Sci Technol 2012 ; 20 (1) : 11-6.

(42) Xie H, Chen H, Hu Y, Xu S, He Q, Liu J, Hu W, Liu Z. Clindamycin-induced acute kidney injury : large biopsy case series. Am J Nephrol. 2013 ; 38 (3) : 179-83.

(43) Izzedine H, Svetlana K, Launay-Vacher V, Derray D. Néphrotoxicité des médicaments : veille bibliographique janvier 2003-décembre 2005. Néphrol Ther. 2006 ; 2 (6) : 368-78.

(44) McGettigan BD, Hew M, Phillips E, McLean-Tooke A. Sulphadiazine-induced renal stones in a 63-year-old HIV-infected man treated for toxoplasmosis. BMJ Case Rep 2012 ; 2012.

(45) Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy : an update. Expert Opin Drug Saf 2008 ; 7 (2) : 147-58.

(46) de la Prada Alvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A et al. Acute renal failure due to sulfadiazine crystalluria. An Med Interna 2007 ; 24 (5) : 235-8.

(47) Hyvernat H, de Swardt P, Mondain V, Bernardin G. Acute obstructive kidney failure during sulfadiazine treatment. Presse Med 2006 ; 35 (3 Pt 1) : 423-4.

(48) Díaz F, Collazos J, Mayo J, Martínez E. Sulfadiazine-induced multiple urolithiasis and acute renal failure in a patient with AIDS and Toxoplasma encephalitis. Ann Pharmacother 1996 ; 30 (1) : 41-2.

(49) Daudon M, Jungers P. Drug-induced renal calculi : epidemiology, prevention and management. Drugs 2004 ; 64 : 245-75.

(50) Becker K, Jablonowski H, Haussinger D. Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Medicine 1996 ; 75 : 185-94.

(51) Guitard J, Kamar N, Mouzin M et al. Sulfadiazine-related obstructive urinary tract lithiasis : an unusual cause of acute renal failure after kidney transplantation. Clin Nephrol 2005 ; 63 (5) : 405-7.

(52) Allinson J, Topping W, Edwards SG, Miller RF. Sulphadiazine-induced obstructive renal failure complicating treatment of HIV-associated toxoplasmosis. Int J STD AIDS 2012 ; 23 (3) : 210-2.

(53) Schwarz A, Perez-Canto A. Nephrotoxicity of anti-infective drugs. Int J Clin Pharmacol Ther 1998 ; 36 (3) : 164-7.

(54) Siegal WH. Unusual complication of therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim. J Urol 1977 ; 117 : 397.

(55) Floris-Moore MA, Amodio-Groton MI, Catalano MT. Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole in AIDS. Ann Pharmacother 2003 ; 37 (12) : 1810-3.

(56) DeMichele J, Rezaizadeh H, Goldstein JI. Sulfasalazine crystalluria-induced anuric renal failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2012 ; 10 (2) : A32.

(57) Fries D, Druet P, Fournier A, Paillard M. Maladies rénales. Paris : Hermann édtiteurs des siences et des arts ; 1992 : 644.

(58) Chopra N, Fine PL, Price B, Atlas I. Bilateral hydronephrosis from ciprofloxacin induced crystalluria and stone formation. J Urol 2000 ; 164 (2) : 438.

(59) Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, et al. Renal aspects of therapy for human immunode ciency virus and associated opportunistic infections. J Am Soc Nephrol 1991 ; 1 : 1061-80.

(60) Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. Am J Med 1988 ; 84 (6) : 1067-71.

(61) Obada EN, Level G, Mathieu P, Parent X, Gilson B, Bindi P. Acute renal failure following a treatment with acyclovir. Nephrol Ther. 2010 ; 6 (2) : 125-7.

(62) Bean B, Aeppli D. Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. J Infect Dis 1985 ; 151 : 362-5.

(63) Liotier J, Souweine B, Deteix P. Drug-induced acute renal failure. EMC-Néphrologie 2004 ; 1 : 137-42.

(64) Izzedine H, Laney-Vacher V, Deray G. Guide des prescriptions des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Antiviraux. Paris : Broché ; 2003 :199.

(65) The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group, Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of alloge- neic bone marrow transplants. N Engl J Med 1991 ; 324 : 1005-11.

(66) Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000 ; 9 : 473-6.
(67) Szeto CC, Chow KM. Nephrotoxicity related to new therapeutic compounds. Ren Fail 2005 ; 27 (3) : 329-33.

(68) Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. Nat Rev Nephrol. 2009 ; 5 (10) : 563-73.

(69) Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. AIDS Res Treat. 2011 : 562790.

(70) Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2158-9.

(71) Deray G, Martinez F, Katlama C, Levaltier B, Beaufils H, Danis M, et al. Foscarnet nephrotoxicity : mechanism, incidence and prevention. Am J Nephrol 1989 ; 9 : 316-21.

(72) Maurice-Estepa L, Daudon M, Katlama C et al. Identification of crystals in kidneys of AIDS patients treated with foscarnet. Am J Kidney Dis 1998 ; 32 (3) : 392-400.

(73) Deray G, Bochet M, Katlama C et al. Néphrotoxicité du ritonavir. Presse Med 1998 ; 27 : 1801-11.

(74) Kalorin CM, Bauer R, White MD. Phenytoin metabolite renal calculus: an index case. J Endourol. 2008 ; 22 (8) : 1665-8.

(75) Waness A, Bahlas S, Al Shohaib S. Simvastatin-induced rhabdomyolysis and acute renal injury. Blood Purif 2008 ; 26 : 394-8.

(76) Klisnick A, Fourcade J, Ruivard M. Combined idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis with pericardial involvement. Clin Nephrol 1999 ; 52 (1) : 51-5.

(77) Kains JP, Hardy JC, Chevalier C, Collier A. Retroperitoneal fibrosis in two patients with Parkinson's disease treated with bromocriptine. Acta Clin Belg 1990 ; 45 (5) : 306-10.

(78) Noël LH. Atlas de pathologie rénale. Paris: Flammarion Médecine Science ; 2008.

(79) Cochat P et Dubourg L. Rein et médicaments. EMC-Pédiatrie. 2004 ; 1 (2) : 171-85.

(80) Jacob L et al. L'insuffisance rénale aigue. Paris : Springer, 2007.

(81) Marsh SJ, Dolson GM. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy. Ren Fail 1995 ; 17 (4) : 475-8.

(82) Linares LA, Golomb BA, Jaojoco JA, Sikand H, Phillips PS. The modern spectrum of rhabdomyolysis : drug toxicity revealed by creatine kinase screening. Curr Drug Saf. 2009 ; 4 (3) : 181-7.
(83) Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Requiring Dialysis as a Result of Concomitant Use of Atypical Neuroleptics and Synthetic Cannabinoids. Case Rep Nephrol. 2015 ; 2015 : 235982.

(84) Richard M. Médicaments néphrotoxiques pouvant entrainer une insuffisance rénale aigüe Th. : Pharm. : Rennes : 2006 ; 15.

(85) Lattanzio MR, Kopyt NP. Acute kidney injury : new concepts in de nition, diagnosis, pathophysiology, and treatment. J Am Osteopath Assoc 2009 ; 109 : 13-9.

(86) Meyrier A. Maladie rénale de l'adulte. Paris : Editeur des préparation grandes écoles médecine ; 1993 : 479.

(87) Kovacevic L, Bernstein J, Valentini RP, Imam A, Gupta N, Mattoo TK. Renal papillary necrosis induced by naproxen. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 (8) : 826-9.

(88) Becker BN, Fall P, Hall C, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir : case report and review of the literature. Am J Kidney Dis 1993 ; 22 : 611-5.

(89) Alexandridis G, Liberopoulos E, Elisaf M. Aminoglycoside-indu- ced reversible tubular dysfunction. Pharmacology 2003 ; 67 : 118-20.

(90) Berland Y, Dussol B. Néphrologie pour l'interne. Tome 3. Faculté de médecine de marseille : Elsevier ; 2000 : 391.

(91) Longstreth KL, Robbins SD, Smavatkul C, Doe NS. Cephalexin-induced acute tubular necrosis, Pharmacotherapy. 2004 ; 24 (6) : 808-11.

(92) Wan H, Hu Z, Wang J, Zhang S, Yang X, Peng T. Clindamycin-induced Kidney Diseases : A Retrospective Analysis of 50 Patients. Intern Med. 2016 ; 55 (11) : 1433-7.

(93) Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure : resolution following cyclosporine treatment. Clin Nephrol 2005 ; 64 : 155-8.

(94) Wu CY, Wang JS, Chiou YH, Chen CY, Su YT. Biopsy proven acute tubular necrosis associated with vancomycin in a child : case report and literature review. Ren Fail 2007 ; 29 (8) : 1059-61.

(95) Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco PM, Rossert J. Cidofovir-induced end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 148-9.

(96) Baek SD, Jang SJ, Park SE, Ok TJ, Leem J, Lee HS, Park SJ, Kim TH. Fatal rhabdomyolysis in a patient with liver cirrhosis after switching from simvastatin to fluvastatin. J Korean Med Sci. 2011 ; 26 (12) : 1634-7.

(97) Waness A, Bahlas S, Al Shohaib S. Simvastatin-induced rhabdomyolysis and acute renal injury. Blood Purif 2008 ; 26 (4) : 394-8.

(98) Qari FA. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to use of simvastatin in undiagnosed hypothyroidism. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009 ; 20 (1) : 127-9.

(99) Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. Ann Pharmacother 2006 ; 40 (7-8) : 1466-9.

(100) Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. Diabet Med 2008 ; 25 (10) : 1229-30.

(101) Hayman M, Seidl EC, Ali M, Malik K. Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole. Pharmacotherapy 2003 ; 23 (9) : 1190-4.

(102) Berns JS, Haghighat A, Staddon A et al. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients. Cancer 1995 ; 76 (3) : 497-500.

(103) Domangé B. Néphrotoxicité sous-estimée du paracétamol : à propos de 9 observations Th. : Med. : Aix-Marseille : 2016.

(104) Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. J Am Soc Nephrol 1995 ; 6 (1) : 48-53.

(105) Davenport A, Finn R. Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without hepatic coma. Nephron 1988 ; 50 (1) : 55-6.

(106) Gabriel R, Caldwell J, Hartley RB. Acute tubular necrosis, caused by therapeutic doses of paracetamol? Clin Nephrol 1982 ; 18 (5) : 269-71.

(107) Shapiro M, Ward KM, Stern JJ. A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir: case report and literature review. AIDS Read 2001 ; 11 (4) : 222-6.

(108) Crowther MA, Callaghan W, Hodsman AB, Mackie ID. Dideoxyinosine-associated nephrotoxicity. AIDS 1993 ; 7 : 131-2.

(109) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Fanconi syndrome associated with didanosine therapy. AIDS 2005 ; 19 : 844-5.
(110) Dubois-Laforgue D, Boutboul D, Lévy DJ, Joly D, Timsit J. Severe acute renal failure in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Res Clin Pract. 2014 ; 103 (3) : e53-5.

(111) Barracca A, Ledda O, Michittu B, Pili GF, Manca O, Pani A, Altieri P. Acute renal failure after massive ingestion of gliclazide in a suicide attempt. Ren Fail 1998 ; 20 (3) : 533-7.

(112) Pozzi S, Raje N. The role of bisphosphonates in multiple myeloma : mechanisms, side effects, and the future. Oncologist 2011 ; 16 (5) : 651-62.

(113) Jubert P, Almirall J, Casanovas A, Garcia M. Carbamazepine-induced acute renal failure. Nephron. 1994 ; 66(1) : 121.

(114) Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubuloin- terstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 8-11.

(115) Nortier J, Depierreux M, Bourgeois V, et al : Progression of a naproxen and amoxicillin induced acute interstitial nephritis with nephrotic syndrom: case report. Clin Nephrol 1991 ; 35 : 187-9.

(116) Stengel B, Simon P. Insuffisance rénale chronique : étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ? Paris : Les éditions Inserm ; 1998 : 141-56.

(117) Bell GM, Thomson D. Acute interstitial nephritis associated with gentamicin and lincomycin therapy. Postgrad Med J 1980 ; 56 (656) : 445-7.

(118) Appel GB, Garvey G, Silva F et al. Acute interstitial nephritis due to amoxicillin therapy. Nephron 1981 ; 27 (6) : 313-5.

(119) Billip-Tomecka Z, Wlodarczyk D, Gellert R, Wardyn K, Ostrowski K. Reversible renal failure in female patients with acute interstitial nephritis caused by cloxacillin. Pol Tyg Lek 1992 ; 47 (49-50) : 1113-4.

(120) Garcia-Ortiz R, Espinoza RS, Silva GR, Alonso RK, Opazo HS, Houghton DC. Cloxacillin-induced acute tubulo interstitial nephritis. Ann Pharmacother 1992 ; 26 (10) : 1241-2.

(121) Burton JR, Lichtenstein NS, Colvin RB, et al : Acute interstitial nephritis from oxacillin. Johns Hopkins Med J 1974 ; 134 (1) : 58-61.

(122) Tillman D, Oill PA, Gurze LB: Oxacillin nephritis. Arch Intern Med 1980 ; 140 (11) : 1552.

(123) Tanaka H, Waga S, Kakizaki Y, Tateyama T, Koda M, Yokoyama M. Acute tubulointerstitial nephritis associated with piperacillin therapy in a boy with glomerulonephritis. Acta Paediatr Jpn 1997 ; 39 (6) : 698-700.

(124) Pill MW, O'Neill CV, Chapman MM, Singh AK. Suspected acute interstitial nephritis induced by piperacillin-tazobactam. Pharmacotherapy 1997 ; 17 (1) : 166-9.

(125) Dörner O, Piper C, Dienes HP, Berg PA, von Egidy H. Acute interstitial nephritis following piperacillin. Klin Wochenschr. 1989 ; 67 (13) : 682-6.

(126) Pratt JA, Stricherz MK, Verghese PS, Burke MJ. Suspected piperacillin-tazobactam induced nephrotoxicity in the pediatric oncology population. Pediatr Blood Cancer. 2014 ; 61 (2) : 366-8.

(127) Pommer W, Krause PH, Berg PA, Neumayer HH, Mihatsch MJ, Molzahn M. Acute interstitial nephritis and non-oliguric renal failure after cefaclor treatment. Klin Wochenschr. 1986 ; 64 (6) : 290-3.

(128) Goddard JK, Janning SW, Gass JS, Wilson RF. Cefuroxime-induced acute renal failure. Pharmacotherapy. 1994 ; 14 (4) : 488-91.

(129) Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, Romand JA, Bille J, Aymon D, Stratchounski L, Krawczyk L, Rubinstein E, Schaller MD, Chiolero R, Glauser MP, Cometta A; Cefepime Study Group. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47 (11) : 3442-7.

(130) Ladagnous JF, Rousseau JM, Gaucher A, Saïssy JM, Pitti R. Acute interstitial nephritis. Role of ceftazidime. Ann Fr Anesth Reanim 1996 ; 15 (5) : 677-80.

(131) Plakogiannis R, Nogid A. Acute interstitial nephritis associated with coadministration of vancomycin and ceftriaxone: case series and review of the literature. Pharmacotherapy 2007 ; 27 (10) : 1456-61.

(132) Demirkaya E, Atay AA, Musabak U, Sengul A, Gok F. Ceftriaxone-related hemolysis and acute renal failure. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 (5) : 733-6.

(133) al Shohaib S, Satti MS, Abunijem Z. Acute interstitial nephritis due to cefotaxime. Nephron 1996 ; 73 (4) : 725.

(134) Ding SL, Bailey RR, Gardner J. Acute interstitial nephritis and acute renal failure following erythromycin treatment : case report. N Z Med J 1996 ; 109 (1028) : 322.

(135) van der Sande FM, Hoorntje SJ. Acute interstitial nephritis with septicemia and erythromycin. Nephron 1994 ; 67 (2) : 244.
(136) Enriquez R, Berisa F, Sanz Moreno C, Salva M, Sanz Guajardo D, Fernandez et al. Acute interstitial nephritis caused by erythromycin. Med Clin (Barc). 1984 ; 82 (4) : 182-3.

(137) Rosenfeld J, Gura V, Boner G, Ben-Bassat M, Livni E. Interstitial nephritis with acute renal failure after erythromycin. Br Med J (Clin Res Ed) 1983 ; 286 (6369) : 938-9.

(138) Baylor P, Williams K. Interstitial nephritis, thrombocytopenia, hepatitis, and elevated serum amylase levels in a patient receiving clarithromycin therapy. Clin Infect Dis 1999 ; 29 (5) : 1350-1.

(139) Soni N, Harrington JW, Weiss R, Chander P, Vyas S. Recurrent acute interstitial nephritis induced by azithromycin. Pediatr Infect Dis J 2004 ; 23 : 965-6.

(140) Woodruff AE, Meaney CJ, Hansen EA, Prescott GM. Azithromycin-Induced, Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis in an Adult Successfully Treated with Low-Dose Corticosteroids. Pharmacotherapy. 2015 ;35 (11) : 169-74.

(141) Persico C, Rocchi A, Edefonti A, Milani GP, Mazzoni MB, Fossali EF. The acute interstitial nephritis induced by azithromycin. NDT Plus. 2011 ; 4 (3) : 218.

(142) Mansoor GA, Panner BJ, Ornt DB. Azithromycin-induced acute interstitial nephritis. Ann Intern Med. 1993 ; 119 (7 Pt 1) : 636-7.

(143) Cryst C, Hammar SP. Acute granulomatous interstitial nephritis due to co-trimoxazole. Am J Nephrol 1988 ; 8 : 483-8.

(144) Agharazii M et al. Chronic interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid. Am J Nephrol 1999 ; 19 (3) : 373-6.

(145) Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2000 ; 14 (1) : 1-6.

(146) Dwarakanath AD, Michael J, Allan RN. Sulphasalazine induced renal failure. Gut 1992 ; 33 (7) : 1006-7.

(147) Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault JM, Cousin M, Subra JF. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 (9) : 2940-2.

(148) Arend LJ, Springate JE. Interstitial nephritis from mesalazine : case report and literature review. Pediatr Nephrol 2004 ; 19 (5) : 550-3.

(149) Alivanis P, Aperis G, Lambrianou F, Zervos A, Paliouras C, Karvouniaris N, Arvanitis A. Reversal of refractory sulfasalazine-related renal failure after treatment with corticosteroids. Clin Ther 2010 ; 32 (11) : 1906-10.

(150) Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles : a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis. 1999 ; 28 (2) : 352-64.

(151) Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. Am J Nephrol 1992 ; 12 (4) : 271-3.

(152) Argirov M, Ricken G, Zecher D, Fischereder M. Acute interstitial nephritis associated with moxifloxacin use. Clin Ther 2005 ; 27 (8) : 1260-3.

(153) Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. BMC Nephrol. 2010 ; 11 :19.

(154) Famularo G, De Simone C. Nephrotoxicity and purpura associated with levofloxacin. Ann Pharmacother 2002 ; 36 (9) : 1380-2.

(155) Ramalakshmi S, Bastacky S, Johnson JP. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 (2) : 7.

(156) Solomon NM, Mokrzycki MH. Levofloxacin-induced allergic interstitial nephritis. Clin Nephrol 2000 ; 54 : 356.

(157) Nakamura M, Ohishi A, Aosaki N, Hamaguchi K. Norfloxacin-induced acute interstitial nephritis. Nephron. 2000 Oct ; 86 (2) : 204-5.

(158) Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. Drug Saf. 2000 Jun ; 22 (6) : 479-85.

(159) Bergman MM, Glew RH, Ebert TH. Acute interstitial nephritis associated with vancomycin therapy. Arch Intern Med 1988 ; 148 : 2139-40.

(160) Kallel H, Hamida CB, Ksibi H, Bahloul M, Hergafi L, Chaari A, Chelly H, Bouaziz M. Suspected acute interstitial nephritis induced by colistin. J Nephrol 2005 ; 18 (3) : 323-6.

(161) Rosati S, Cherubini C, Iacomi F, Giannakakis K, Vincenzi L, Ippolito G, Palmieri F. Acute rifampicin-associated interstitial tubulopathy in a patient with pulmonary tuberculosis : a case report. J Med Case Rep 2013 ; 7 (1) : 106.

(162) Krishnan M, Nair R, Haas M, Atta MG. Acute renal failure in an HIV-positive 50-year-old man. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 1075-8.

(163) Lee MS, Lau AK, Crosland G, Caterson R. Renal impairment associated with oral terbinafine. Br J Dermatol 1996 ; 134 (2) : 374-5.

(164) Abadin JA, Duran JA, & Perez de Leon JA : Probable diltiazem-induced acute interstitial nephritis. Ann Pharmacother 1998 ; 32 : 656-8.
(165) Ejaz AA, Fitzpatrick PM, Haley WE, et al. Amlodipine besylate induced acute interstitial nephritis. Nephron 2000 ; 85 : 354-6.

(166) Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors : experience from a single UK renal unit. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 1441–6.

(167) Martinez-Vea A, Herranz MJ, Llorente A, et al. Acute renal failure with chronic lymphocytic leukaemia. Postgrad Med J 1996 ; 72 : 763-5.

(168) Dantec A, Virot JS, Filancia A, Angonin R, Nefti H. Néphrite tubulo-interstitielle au RIVAROXABAN (XARELTO). La presse médicale 2017 ; 46 (5) : 541-2.

(169) Eguchi E, Shimazu K, Nishiguchi K, Yorifuji S, Tanaka A, Kuwahara T. Granulomatous interstitial nephritis associated with atypical drug-induced hypersensitivity syndrome induced by carbamazepine. Clin Exp Nephrol. 2012 ; 16 (1) : 168-72.

(170) Fruchter LL, Alexopoulou I, Lau KK. Acute interstitial nephritis with acetaminophen and alcohol intoxication. Ital J Pediatr 2011 ; 37 : 17.

(171) Jickling G, Heino A, Ahmed SN. Acetaminophen toxicity with concomitant use of carbamazepine. Epileptic Disord. 2009 ; 11 (4) : 329-32.

(172) Szp6e B, Trinn C, Toth T, Brasch H, Nagy J. Paracetamol-induced tubulointerstitial nephritis in a chronic alcoholic patient. Orv Hetil 1998 ; 139 (40) : 2385-7.

(173) Martinez F, Mommeja-Marin H, Estepa-Maurice L, Beaufils H, Bochet M, Daudon M, et al. Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy. Nephrol Dial Trans- plant 1998 ; 13 : 750-3.

(174) Bihorac A, Ozener C, Akoglu E, Kullu S. Tetracycline-induced acute interstitial nephritis as a cause of acute renal failure. Nephron. 1999 ; 81 (1) : 72-5.

(175) Namagondlu G, Low SE, Seneviratne R, Banerjee A. Acute renal failure from nitrofurantoin-induced acute granulomatous interstitial nephritis. QJM 2010 ; 103 (1) : 49-52.

(176) Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 81-4.

(177) Curry E, Thomas M, Yehia M. Renal impairment and hypersensitivity reaction due to efavirenz. Nephrology (Carlton). 2008 ; 13 (6) : 541.

(178) Hill PA, Prince HM, Power DA. Tubulointerstitial nephritis following high-dose ifosfamide in three breast cancer patients. Pathology 2000 ; 32 (3) : 166-70.

(179) Janssen van Doorn K, Van der Niepen P, van Tussenbroeck F, Verbeelen D. Acute tubulo-interstitial nephritis and renal infarction secondary to ergotamine therapy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (11) : 1877-9.

(180) Estébanez C, Fernández Reyes MJ, Sánchez Hernández R, Mon C, Rodríguez F, Alvarez-Ude F, Mampaso F. Acute interstitial nephritis caused by clozapine. Nefrologia 2002 ; 22 (3) : 277-81.

(181) Parekh R, Fattah Z, Sahota D, Colaco B. Clozapine induced tubulointerstitial nephritis in a patient with paranoid schizophrenia. BMJ Case Rep. 2014 20 ; 2014.

(182) Chan SY, Cheung CY, Chan PT, Chau KF. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. Hong Kong Med J. 2015 ; 21 (4) : 372-4.

(183) Kanofsky JD, Woesner ME, Harris AZ, Kelleher JP, Gittens K, Jerschow E. A case of acute renal failure in a patient recently treated with clozapine and a review of previously reported cases. Prim Care Companion CNS Disord 2011 ; 13 (3).

(184) Elias TJ, Bannister KM, Clarkson AR, Faull D, Faull RJ. Clozapine-induced acute interstitial nephritis. Lancet. 1999 ; 354 (9185) : 1180-1.

(185) An NY, Lee J, Noh JS. A Case of Clozapine Induced Acute Renal Failure. Psychiatry Investig 2013 ; 10 (1) : 92-4.

(186) Fraser D, Jibani M. An unexpected and serious complication of treatment with the atypical antipsychotic drug clozapine. Clin Nephrol 2000 ; 54 (1) : 78-80.

(187) Allan DS, Thompson CM, Barr RM, Clark WF, Chin-Yee IH. Ciprofloxacin-associated hemolytic-uremic syndrome. Ann Pharmacother 2002 ; 36 (6) : 1000-2.

(188) Powell HR, Davidson PM, McCredie DA, et al. Haemolytic-uraemic syndrome after treatment with metronidazole. Med J Aust 1988 ; 149 (4) : 222-3.

(189) Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol 2001 ; 8 : 286-93.

(190) Canpolat C, Pearson P, Jaffe N. Cisplatin-associated hemolytic uremic syndrome. Cancer 1994 ; 74 : 3059-62.

(191) Snanoudj R, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noel LH, Legendra C. Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors : presentation, diagnostic problems and risk factors. Néphrologie & Thérapeutique 2009 ; 5 : 365-70.

(192) Product Information: ZORTRESS(R) oral tablets, everolimus oral tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per FDA), East Hanover, NJ, 2015.

(193) Pallet N, Thervet E, Legendre C, Anglicheau D. Sirolimus nephrotoxicity : experimental and clinical data. Néphrologie & Thérapeutique 2006 ; 2 : 183-90.

(194) Larochelle C, Grand'maison F, Bernier GP, Latour M, Cailhier JF, Prat A. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on high-dose interferon β. Mult Scler. 2014 ; 20 (13) : 1783-7.

(195) Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000 ; 342 (24) : 1773-7.

(196) Feriozzi S, Muda AO, Gomes V, Montanaro M, Faraggiana T, Ancarani E. Cephotaxime-associated allergic interstitial nephritis and MPO-ANCA positive vasculitis. Ren Fail 2000 ; 22 (2) : 245-51.

(197) Borrás-Blasco J, Enriquez R, Amoros F et al. Henoch-Schönlein purpura associated with clarithromycin. Case report and review of literature. Int J Clin Pharmacol Ther 2003 ; 41 (5) : 213-6.

(198) Shih DJ, Korbet SM, Rydel JJ, Schwartz MM. Renal vasculitis associated with ciprofloxacin. Am J Kidney Dis 1995 ; 26 (3) : 516-9.

(199) Logan SA, Brown M, Davidson RN. Teicoplanin-induced vasculitis with cutaneous and renal involvement. J Infect 2005 ; 51 (3) : 185-6.

(200) Ben Salem C, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis. Ann Pharmacother 2006 ; 40 (9) : 1685-7.

(201) Hannedouche T. Insuffisance rénale chronique. Epidémiologie et causes. [En ligne]. (Mise à jour 8 mai 2008). <https://www.nephrohus.org/spip.php?article194>. Consulté le 5 mars 2018.

(202) Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F et al. Vieillissement rénal : facteurs de risque et néphroprotection. La Presse Médicale. 2009 ; 38 (11) : 1667-79.

(203) Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). Rapport annuel 2014. [En ligne]. (Mise à jour 2014). <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(204) Laliberté M-C, Normandeau M, Lord A, Lamarre D, Cantin I, Berbiche D, et al. Use of over- the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2007 ; 49 (2) : 245- 56.

(205) Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int 2012 ; 81 : 442-8.

(206) Jones J, Holmen J, De Graauw J, et al. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. Am J Kidney Dis 2012 ; 60 : 402-8.

(207) Grapinet A. Place du pharmacien d'officine dans le parcours de soins du patient atteint de maladie rénale chronique : revue de la littérature et étude descriptive auprès des pharmaciens d'officine et du patient Th. : Pharm. : Grenoble : 2017

(208) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Septembre 2002. [En ligne]. (Mise à jour 2002). < https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf>. Consulté le 5 mars 2018.

(209) HAS (Haute Autorité de Santé). Guide du parcours de soins : Maladie Rénale Chronique de l'Adulte [En ligne]. (Mise à jour février 2012). < https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(210) Legendre C. Maladie rénale chronique. La revue du praticien. 2012 ; 62 (1) : 27-75.

(211) Ahakoun A. Le rôle de l'iatrogénie médicamenteuse dans l'insuffisance rénale et la prévention par le pharmacien Th. : Pharm. : Reims : 2009 ; P025.

(212) Brik R, Magen D, Ben-Yzhak O, Grin J. Isoniazid-induced crescentic glomerulonephritis in a child with a positive tuberculin skin test. Am J Nephrol 1998 ; 18 : 430-2.

(213) Shin GT, Yim H, Park J, Kim H. Membranous nephropathy associated with fluconazole treatment. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 318-22.

(214) Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, et al. Penicillamine and nephrotic syndrome. Eur J Intern Med 2006 ; 7 : 343-8.
(215) Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR et al. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. Med Pediatr Oncol 1996 ; 27 (3) : 149-55.

(216) Kaneko K, Nanki T, Hosoya T, Mizoguchi F, Miyasaka N. Etanercept-induced necrotizing crescentic glomerulonephritis in two patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2010 ; 20 (6) : 632-6.

(217) Tholl U, Anlauf M, Helmchen U. Clopidogrel and membranous nephropathy. Lancet 1999 ; 354 (9188) : 1443-4.

(218) Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity : a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000 ; 11 (8) : 1439-48.

(219) Thariat J, Janus N, Barrière J, et al. Renal tolerance of targeted therapies. Bull Cancer (Paris) 2012 ; 99 : 317-22.

(220) He L, Peng Y, Fu X, Chen X, Liu H. Dibenzodiazepine derivative quetiapine- and olanzapine-induced chronic interstitial nephritis. Ren Fail. 2013 ; 35 (5) : 657-9.

(221) National Kidney Foundation Position Paper. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc com- mittee of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1996 ; 27 (1) : 162-5.

(222) Lalande L, Charpiat B, Leboucher G, Tod M. Consequences of renal failure on non-renal clearance of drugs. Clin Pharmacokinet 2014 ; 53 : 521–32.

(223) Naud J, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Current understanding of drug disposition in kidney disease. J Clin Pharmacol 2012 ; 52(1) : 10–22.

(224) Huang ZH, Murakami T, Okochi A , Yumoto R, Nagai J, Takano M.Expressionand function of P-glycoprotein in rats with glycerol-induced acute renal failure. Eur J Pharmacol 2000 ; 406 : 453–60.

(225) Murakami T, Yumoto R, Nagai J, Takano M. Factors affecting the expressionand function of P-glycoprotein in rats: drug treatments and diseased states. Pharmazie 2002 ; 57 : 102–7.

(226) Naud J, Michaud J, Boisvert C, Desbiens K, Leblond FA, Mitchell A, et al. Down-regulation of intestinal drug transporters in chronic renal failure in rats. J Pharmacol Exp Ther 2007 ; 320 : 978–85.

(227) Liabeuf S, Villain C, Massy ZA. Protein-bound toxins : has the Cinderella of uraemic toxins turned into a princess ? Clin Sci 2016 ; 130 (23) : 2209-16.

(228) Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Drug pharmacokinetics in renal failure : What's new ? Néphrologie & Therapeutique 2015 ; 11 : 144-51.

(229) Velenosi TJ, Fu AY, Luo S, Wang H, Urquhart BL. Down-regulation of hepatic CYP3A and CYP2C mediated metabolism in rats with moderate chronic kidney disease. Drug Metab Dispos 2012 ; 40 : 1508–14.

(230) Tsujimoto M, Kinoshita Y, Hirata S, Otagiri M, Ohtani H, Sawada Y. Effects of uremic serum and uremic toxins on hepatic uptake of digoxin. Ther Drug Monit 2008 ; 30 : 576–82.

(231) Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. J Nephrol 2013 ; 26 : 55-60.

(232) Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu TC, Strong JM, et al. Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications. Clin Pharmacol Ther 2009 ; 85 : 305-11.

(233) Marchandise MP, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, Choukroun G, Kamel M, Liabeuf S. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury : a case-non-case study of a pharmacovigilance database. British Journal of Clinical Pharmacology 2017 : 83 (6) : 1341-9.

(234) ANSM. Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries - Point d'information. [En ligne]. (Mise à jour 28 février 2018).
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-du-bon-usage-de-l-amoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries-Point-d-information>. Consulté le 5 mars 2018.

(235) Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges.Compte rendu de la réunion VIGIMED (départements 19, 23, 36 et 87). Limoges : VIGIMED, 25 septembre 2017. Pp 10-15.

(236) McCormick H, Tomaka N, Baggett S, Heierman T, LaFosse J, Gilbert S, Imhof K. Comparison of acute renal injury associated with intermittent and extendedinfusion piperacillin/tazobactam. Am J Health Syst Pharm. 2015 1 ; 72 (11 Suppl 1) : 25-30.

(237) Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, Xue W, Easley K, Anderson AM. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. BMC Res Notes. 2015 ; 8 : 579.

(238) Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. Pharmacotherapy. 2014 ; 34 (7) : 670-6.

(239) Silverblatt F. Pathogenesis of nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides: a review of current concepts. Rev Infect Dis 1982 ; 4 : 360-5.

(240) Leong CL, Thiruventhiran T. Cefuroxime-induced acute renal failure. Nephron 2000 ; 84 (2) : 185.

(241) Manley HJ, Bailie GR, Eisele G. Bilateral renal cortical necrosis associated with cefuroxime axetil. Clin Nephrol ; 49 (4) : 268-70.

(242) Kapur G, Valentini RP, Mattoo TK, Warrier I, Imam AA. Ceftriaxone induced hemolysis complicated by acute renal failure. Pediatr Blood Cancer 2008 ; 50 (1) : 139-42.

(243) Seltsam A, Salama A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. Intensive Care Med 2000 ; 26 (9) : 1390-4.

(244) Punar M, Ozsut H, Eraksoy H, Calangu S, Dilmener M. An adult case of fatal hemolysis induced by ceftriaxone. Clin Microbiol Infect 1999 ; 5 : 585-6.

(245) Chutipongtanate S, Thongboonkerd V. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. Biochem Biophys Res Commun. 2011 ; 406 (3) : 396-402.

(246) Dalton BR, Zuege DJ, Shahpori R, Laupland KB. Concomitant ceftriaxone and high-concentration intravenous calcium therapy in adult critical care patients: a matched cohort study. Ann Pharmacother 2010 ; 44 (7-8) : 1158-63.

(247) Mondorf AW, Heynold FT, Scherberich JE, Hess H, Schoeppe W. Assessment of the nephrotoxic potential of ceftazidime and a ceftazidime/tobramycin combination in volunteers. Infection 1983 ; 11 (1) : 57-62.

(248) Garnier A, El Marabet el H, Kwon T, Peuchmaur M, Mourier O, Baudouin V, Deschênes G, Loirat C. Acute renal failure in a 3-year-old child as part of the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome following hepatitis A. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 (4) : 667-9.

(249) Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. Am Fam Physician 2003 15 ; 67 (12) : 2527-34.

(250) Tone A, Shikata K, Nakagawa K, Hashimoto M, Makino H. Renoprotective effects of clarithromycin via reduction of urinary MCP-1 levels in type 2 diabetic patients. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 (1) : 79-85.

(251) Butkus DE, de Torrente A, Terman DS. Renal failure following gentamicin in combination with clindamycin. Nephron 1976 ; 17 (4) : 307-13.

(252) Storsley L, Geldenhuys L. Ciprofloxacin-induced ANCA-negative cutaneous and renal vasculitis resolution with drug with drawal. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 660-1.

(253) Shrishrimal K, Wesson J. Sulfamethoxazole crystalluria. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 (3) : 492-3.

(254) Hyvernat H, De Swardt P, Mondain V, Bernardin G. Insuffisance rénale aiguë obstructive lors d'un traitement par sulfadiazine. Press Med. 2006 ; 35 (3, Part 1) : 423 – 4.

(255) Das KM, Eastwood MA, McManus JP et al. The metabolism of salicylazosulfapyridine in ulcerative colitis II. The relationship between metabolites and progress of the disease in outpatients. Gut 1973 ; 14 : 637-41.

(256) Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5 aminosalicylic acid. Clin Pharmacokinet 1985 ; 10 : 285-302.

(257) Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis 2007 ; 13 (5) : 629-38.

(258) Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998 ; 93 (4) : 504-14.

(259) Smythe WR, Bavaria JE. Tetracycline pleurodesis associated acute renal failure. Chest. 1993 ; 104 (4) : 1274-6

(260) Miller CS, McGarity GJ. Tetracycline-induced renal failure after dental treatment. J Am Dent Assoc. 2009 ; 140 (1) : 56-60.

(261) Rougier F, Claude D, Maurin M et al. Aminoglycoside Nephrotoxicity : Modeling, Simulation ; and control. Antimicrobial agents and chemotherapy 2003 ; 47 (3) : 1010-6.

(262) Covic A, Golea O, Segall L et al. A clinical description of rifampicin-induced acute renal failure in 170 consecutive cases. J Indian Med Assoc 2004 ; 102 (1) : 22-5.

(263) Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin : a study of 25 patients. Am J Kidney Dis 2002 ; 40 (4) : 690-6.

(264) De Vriese An S, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure : pathophysiology, immunologic and clinical features. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 108-15.

(265) Wen YK, Chen ML. Crescentic glomerulonephritis associated with rifampicin in a patient co-infected with tuberculosis and human immunodeficiency virus. Clin Nephrol 2006 ; 65 (4) : 284-9.

(266) Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. Clin Nephrol 2010 ; 73 (6) : 413-9.

(267) Min HK, Kim EO, Lee SJ et al. Rifampin-associated tubulointersititial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis. BMC Nephrol 2013 ; 14 : 13.

(268) Garcia-Martin F, Mampaso F, de Arriba G, Moldenhauer F, Martin-Escobar E, Saiz F. Acute interstitial nephritis induced by ethambutol. Nephron 1991 ; 59 (4) : 679-80.
(269) Namba S, Igari T, Nishiyama K, Hashimoto K, Takemura T, Kimura K. A case of pyrazinamide-associated myoglobinuric renal failure. Jpn J Med 1991 ; 30 (5) : 468-72.

(270) Sanwikarja S, Kauffmann RH, te Velde J, Serlie J. Tubulointerstitial nephritis associated with pyrazinamide. Neth J Med 1989 ; 34 (1-2) : 40-6.

(271) Schoepp G.Medication forum:Which patients are at the highest risk for NSAID-induced renal toxicity, and how can the risk be minimized? Pharmacy Practice 2001 ; 17 (6) : 30-1.

(272) Deray G. Effets rénaux et cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des coxib. Presse Med 2004 ; 33 (7) : 483-9.

(273) Collège national de pharmacologie médicale. Anti-inflammatoires non stéroidiens. PHARMACOmédicale.org. [En ligne]. (Mise à jour 31 mai 2017). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>. Consulté le 5 mai 2018.

(274) Lefebvre Y. Les prostaglandines. Canadian family physician 1975 ; 21 (8) : 103-5.

(275) Stoves J, Rosenberg K, Harnden P, Turney JH. Acute interstitial nephritis due to over-the-counter ibuprofen in a renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13 (1) : 227-8.

(276) Tolins JP, Seel P. Ibuprofen-induced interstitial nephritis and the nephrotic syndrome. Minn Med 1987 ; 70 (9) : 509-11.

(277) Martin C, Nicolas Bruder N, Pourriat J. Pratique de la réanimation et de la médecine d'urgence. Paris : Arnette ; 2002.

(278) Schoenmaker NJ, Weening JJ, Krediet RT. Ibuprofen-induced HUS. Clin Nephrol 2007 ; 68 (3) : 177-8.

(279) Sivarajan M, Wasse L. Perioperative acute renal failure associated with preoperative intake of ibuprofen. Anesthesiology 1997 ; 86 (6) : 1390-2.

(280) Sheiner PA, Mor E, Chodoff L et al. Acute renal failure associated with the use of ibuprofen in two liver transplant recipients on FK506. Transplantation 1994 ; 57 (7): 1132-3.

(281) Becker-Cohen R, Frishberg Y. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. Eur J Pediatr 2001 ; 160 (5) : 293-5.

(282) Schwartzman M, D'Agati V. Spontaneous relapse of naproxen-related nephrotic syndrome. Am J Med 1987 ; 82 (2) : 329-32.

(283) Revai T, Harmos G. Nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis associated with the use of diclofenac. Wien Klin Wochenschr 1999 ; 111 (13) : 523-4.

(284) Krummel T, Dimitrov Y, Moulin B, Hannedouche T. Drug points: Acute renal failure induced by topical ketoprofen. BMJ 2000 ; 320 (7227) : 93.

(285) Riess W, Schmid K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, et al. The percutaneous absorption of diclofenac. Arznei-mittelforschung 1986 ; 36 : 1092-6.

(286) Berner G, Engels B, Vogtle-Junkert U. Percutaneous ibuprofen therapy with Trauma-Dolgit gel: bioequivalence studies. Drugs Exp Clin Res 1989 ; 15 : 559-64.

(287) Tsimihodimos V, Psychogios N, Kakaidi V, Bairaktari E, Elisaf M. Salicylate-induced proximal tubular dysfunction. Am J Kidney Dis 2007 ; 50 (3) : 463-7.

(288) Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. Am J Med 1999 ; 107 (6A) : 65-71.
(289) Clifford TM, Pajoumand M, Johnston TD. Celecoxib-induced nephrotoxicity in a renal transplant recipient. Pharmacotherapy 2005 ; 25 (5) : 773-7.

(290) Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S. Celecoxib-related renal papillary necrosis. Arch Intern Med 2003 ; 163 (1) : 114-5.

(291) Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. Am J Kidney Dis 2002 ; 40 (5) : 1086-90.

(292) Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K. Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. Am J Kidney Dis 2002; 39 (6) : 1313-7.

(293) Markowitz GS, Falkowitz DC, Isom R, Zaki M, Imaizumi S, Appel GB, D'Agati VD. Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. Clin Nephrol 2003; 59 (2) : 137-42.

(294) Almansori M, Kovithavongs T, Qarni MU. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. Clin Nephrol 2005 ; 63 (5) : 381-4.

(295) Cobden I, Record CO, Ward MK, Kerr DN. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminante liver damage. Br Med J (Cin Res Ed) 1982 ; 284 (6308) : 21-2.

(296) Prescott LF, Proudfoot AT, Cregeen RJ. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. Br Med J (Clin Res Ed). 1982 ; 284 (6313) : 421-2.

(297) Waring WS, Jamie H, Leggett GE. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose : A case series. Hum Exp Toxicol. 2010 ; 29 (1) : 63-8.

(298) Chen YG, Lin CL, Dai MS, Chang PY, Chen JH, Huang TC et al. Risk of acute kidney injury and long-term outcome in patients with acetaminophen intoxication : a nationwide population-based retrospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2015 ; 94 (46) : e2040.

(299) Campbell NR, Baylis B. Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. Postgrad Med J 1992 ; 68 (796) : 116-8.

(300) Ozkaya O, Genc G, Bek K, Sullu Y. A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature. Ren Fail. 2010 ; 32 (9) : 1125-7.

(301) von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, Hengstler JG, Lauterbach M, Kaes J, Weilemann LS. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. Clin Toxicol (Phila) 2005 ; 43 (1) : 1-7.

(302) Stollings JL, Wheeler AP, Rice TW. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. J Crit Care 2016 ; 35 : 191-4.

(303) Moore K. Renal failure in acute liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 ; 11 (9) : 967-75.

(304) Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. Gut. 2009 ; 58 (3) : 443-9.

(305) Curry RW, Robinson JD, Sughrue MJ. Acute renal failure after acetaminophen ingestion. JAMA. 1982 ; 247 (7) : 1012-4.

(306) Dabbagh S, Chesney RW. Acure renal failure related to acetaminophen (paracetamol) overdose without fulminant hepatic disease. Int J Pediatr Nephrol. 1985 ; 6 (3) : 221-4.

(307) Stegeman-Castelen G, van Hattum J, Koomans HA, de Vries J, van Heijst AN. {Acute kidney insufficiency following paracetamol poisoning}. Ned Tijdschr Geneeskd. 1983 ; 127 (24) : 1052-4.

(308) Kedzierska K, Myslak M, Kwiatkowska E, Bober J, Rozanski J, Domanski L, et al. Acute renal failure after paracetamol (acetaminophen) poisoning-report of two cases. Wiad Lek. 2003 ; 56 (11-12) : 587-90.

(309) Ammenti A, Ferrante R, Spagne A. Renal impairment without hepatic damage after acetaminophen overdose. Pediatr Nephrol. 1999 ; 13 (3) : 271-2.

(310) Kher K, Makker S. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion without concurrent hepatotoxicity. Am J Med. 1987 ; 82 (6) : 1280-1.

(311) Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther. 1973 ; 187 (1) : 185-94.

(312) Waring WS, Stephen AFL, Malkowska AM, Robinson ODG. Acute acetaminophen overdose is associated with dose-dependent hypokalaemia : a prospective study of 331 patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 ; 102 (3) : 325-8.

(313) Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in man. FASEB J. 2008 ; 22 (2) : 383-90.
(314) Eguia L, Materson BJ. Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. Pharmacotherapy 1997 ; 17 (2) : 363-70.

(315) Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion : a case report and review of the literature. J Am Soc Nephrol. 1995 ; 6 (1) : 48-53.

(316) Afshari R, Ghooshkhanehee H. Tramadol overdose induced seizure, dramatic rise of CPK and acute renal failure. J Pak Med Assoc. 2009 ; 59 (3) : 178.

(317) Kleinknecht D, Kourislky O, Morel-Maroger L, et al. Dense deposit disease with rapidly progressive renal failure in a narcotic addict. Clin Nephrol 1980 ; 14 : 309-12.

(318) Zaoui P, Bourmeyester N, Cordonnier D. Le système rénine-angiotensine et la progression de l'insuffisance rénale. Collection pathologie science formation. Paris : édition John Libbey Eurotext ; 1997 : 154.

(319) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl. J. Med. 2001 ; 345 : 861-9.

(320) Anaes. Recommandations pour la pratique clinique : Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. [En ligne]. (Mise à jour Septembre 2004). <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(321) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. N Engl J Med. 2013 ; 369(20) : 1892-903.

(322) Krummel T, Faller AL, Bazin D, Hannedouche T. Les promesses de la néphroprotection à l'épreuve des faits. Presse Med. 2011 ; 40 : 1037-42.

(323) Denton KM, Fennessy PA, Alcorn D, Anderson WP. Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. Am J Physiol. 1992 ; 262 (3 Pt 2) : 367-72.

(324) Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. Kidney Int 1995 ; 47 (6) : 1726-31.

(325) Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol 2003 ; 52 (1) : 13-8.

(326) Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, Veglia F, Fabbiocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2012 ; 5 (1) : 90-7.

(327) Enriquez R, Cabezuelo JB, Gonzalez C, Lacueva J, Teruel A, Fernandez J, Arenas MD.Granulomatous interstitial nephritis associated with hydrochlorothiazide/amiloride. Am J Nephrol 1995 ; 15 (3) : 270-3.

(328) Magil AB, Ballon HS, Cameron EC, Rae A. Acute interstitial nephritis associated with thiazide diuretics. Clinical and pathologic observations in three cases. Am J Med 1980 ; 69 (6) : 939-43.

(329) Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M et al. The effects of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. Diabetes Med 2004 ; 21 : 471-5.

(330) Sato A, Hayashi K, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. Hypertension 2003 ; 41 : 64-8.

(331) Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 45-51.

(332) Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD : Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 2641-50.

(333) Edwards NC, Steeds RP, Chue CD, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol 2012 ; 73 (3) : 447-54.

(334) Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2006 ; 70 (12) : 2116-23.

(335) Bomback AS, Klemmer PJ. Mineralocorticoid Receptor Blockade in Chronic Kidney Disease. Blood Purif 2012 ; 33 (1-3) : 119-124.

(336) Grenier N. Prévention de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Feuillets de Radiologie 2005 ; 45 (3) : 13-6.

(337) Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 (5) : 930-6.
(338) Laroussi L, Triki M, Ibn Elhaj Z, Ben Halima A, Boukhris M, Ben Amara W et al. Vitamine C + sérum bicarbonaté versus sérum bicarbonate seul dans la prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2017 ; 66 : 190-6.

(339) Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. L'épuration extra-rénale est-elle efficace en prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés ? Presse Med 2005 ; 34 (11) : 803-8.

(340) Deray G. Prévention de la toxicité des produits de contraste iodés. Bull Soc Toxicol Clin 2001 ; 12 : 6.

(341) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso- osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med 2003 ; 348 : 491-9.

(342) Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. Scand J Urol Nephrol 2000 ; 34 : 317–22.

(343) Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. Kidney Int 1989 ; 36 : 730–40.

(344) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circula- tion 2002 ; 105 : 2259–64.

(345) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1 196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995 ; 47 : 254–61.

(346) Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med 1989 ; 320 : 149–53.

(347) Amet S, Zimner-Rapuch. Toxicité rénale des produits de contraste chez le patient insuf sant rénal Quelles options en pratique ? Onko Plus 2010 ; 2 : 209-16.

(348) Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolarity iodinated contrast media. Radiology 1993 ; 188 : 171-8.

(349) Katholi RE, Taylor DJ, Woods WT et al. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolarity versus ionic high-osmolarity contrast media : A prospective double-blind randomized comparison in human beings. Radiology 1993 ; 186 : 183-7.

(350) Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention : What do we really know from evidence-based findings? J Nephrol 2009 ; 22 (3) : 333-51.

(351) Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity-the story so far. Clin Radiol 2004 ; 59 (5) : 381-9.

(352) Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate : a randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291 (19) : 2328-34.

(353) ten Dam MA, Wetzels JF. Toxicity of contrast media: an update. Neth J Med 2008 ; 66 (10) : 416-22.

(354) Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. Am J Med 1989 ; 86, : 649-52.

(355) Tu Duy Khiem A, Gairard-Dory AC, Alt M, Beretz L. Néphrotoxicité induite par les produits de contraste iodés et prévention par la N-acétylcystéine. Journal de Pharmacie Clinique 2004 ; 23 (1) : 19-23.

(356) Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review : Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007 ; 26 (4) : 545-53.

(357) Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. Nephrology (Carlton) 2006 ; 11 (5) : 381-5.

(358) Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. Br J Clin Pharmacol 2007 ; 64 (6) : 819-23.

(359) Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors : experience from a single UK renal unit. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 (6) : 1441-6.

(360) Geevasinga N, Coleman PL, Roger SD. Rabeprazole-induced acute interstitial nephritis. Nephrology (Carlton). 2005 ; 10 (1) : 7-9.

(361) Ra A, Tobe SW. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. Ann Pharmacother 2004 ; 38 (1) : 41-5.

(362) Desbuissons G, Deray G, Mercadal L. Inhibiteurs de la pompe à proton et rein. Néphrologie & Thérapeutiques 2017 ; https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.06.005.

(363) Moledina DG, Perazella MA. Proton Pump Inhibitors and CKD. J Am Soc Nephrol. 2016 ; 27 (10) : 2926-8.
(364) Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton pump inhibitors and the risk of chronic kidney disease. JAMA Intern Me 2016, 176 : 238-46.

(365) Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016 ; 27 (10) : 3153-63.

(366) Fusaro M, Giannini S, Gallieni M. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors in Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016 ; 176 (6) : 866.

(367) Yepuri G, Sukhovershin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. Circ Res. 2016 10 ; 118 (12) : 36-42.

(368) Poesen R, Meijers B, Evenepoel P. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors in Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016 ; 176 (6) :867-8.

(369) De beers By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015 ; 63 (11) : 2227-46.

(370) Aloy B, Desplanques PY, Gurgel S, Deray G, Launay-Vacher V. Médicaments et insuffisances rénale. Actualités pharmaceutiques 2018 ; 572 : 33-6.

(371) Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Poison on lineeacute renal failure caused by oil of wormwood purchased through the Internet. N. Engl. J. Med 1997 ; 337 (12) : 825-7.

(372) Aloui S, Skhiri H, Ltaief A, Elmay M. An exceptional case of acute renal failure: is there a renal toxicity of Artemisia herba-alba? Ren. Fail. 2010 ; 32 (8) : 1009-11.

(373) Dori O, Humbert A, Burnier M et al. Risques rénaux des compléments alimentaires : une cause ignorée. Revue Médicale Suisse. 2014 ; 10 : 498-503.

(374) Gabardi S, Munz K, Ulbricht C. A review of dietary supplement-indiced renal dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2007 ; 2 : 757-65.

(375) Ernst E. St John's Wort supplements endanger the success of organ trans- plantation. Arch. Surg. 2002 ; 137 (3) : 316-9.

(376) Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul- Ezz SR. St John's wort: a hidden risk for transplant patients. Prog. Transpl 2001 ; 11 (2) : 116-20.

(377) Mashour S, Turner Jr JF, Merrell R. Acute renal failure, oxalosis, and vitamin C supplementation: a case report and review of the literature. Chest 2000 ; 118 (2) : 561-3.

(378) Allen SH, Shah JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. A case report and review. Horm. Res. 1992 ; 37 (1e2) : 68-77.

(379) Anık A, Çatlı G, Abacı A, Dizdarer C, Bober E. Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2013 ; 5 (2) : 136-9.

(380) Conti G, Chirico V, Lacquaniti A, Silipigni L, Fede C, Vitale A, Fede C. Vitamin D intoxication in two brothers: be careful with dietary supplements. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2014 ; 27 (7e8) : 763-7.

(381) Granado-Lorencio F, Rubio E, Blanco-Navarro I, Perez-Sacrista B, Rodríguez-Pena R, García Lopez FJ. Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi- 25-OH-D3 levels after consumption of an “over the counter” vitamin D remedy. a case report. Food Chem. Toxicol. 2012 ; 50 (6) : 2106-8.

(382) Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N. Engl. J. Med. 2001 ; 345 (1) : 66-7.

(383) Hammoud D, El Haddad B, Abdallah J. Hypercalcaemia secondary to hypervitaminosis a in a patient with chronic renal failure. West Indian Med. J. 2014 ; 63 (1) : 105-8.

(384) Safi KH, Filbrun AG, Nasr SZ. Hypervitaminosis A causing hypercalcemia in cystic fibrosis. Case report and focused review. Ann. Am. Thorac. Soc. 2014 ; 11 (8) : 1244-7.

(385) Yim HE, Yoo KH, Seo WH, Won NH, Hong YS, Lee JW. Acute tubulointerstitial nephritis following ingestion of Chlorella tablets. Pediatr. Nephrol. 2007 ; 22 (6) : 887-8.

(386) Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. Ann. Pharmacother. 1998 ; 32 (4) : 428-31.

(387) Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. N. Engl. J. Med. 1999 ; 340 : 814-5.

(388) Audimoolam VK, Bhandari S. Acute interstitial nephritis induced by glucosamine. Nephrol. Dial. Transpl. 2006 ; 21 (7) : 2031.

(389) Hainer MI, Tsai N, Komura ST, Chiu CL. Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. Ann. Intern Med. 2000 ; 133 (11) : 877-80.

(390) Queneau P, Grandmottet P. Prévention de la iatrogénie évitable : le devoir de vigilance. Presse Med 1998 ; 27 : 1280-2.

(391) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998 ; 279 : 1200-5.

(392) Ameli. Prévention de la iatrogénie médicamenteuse. [En ligne]. (Mise à jour 28 mars 2017). <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-prevention/prevention-iatrogenie-medicamenteuse>. Consulté le 4 mars 2018.

(393) Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. AFSSAPS. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments: résultats d'une étude nationale [En ligne]. (Mise à jour 25 septembre 2008). < http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(394) Pouzaud F, Tranthimy L. La convention déploie de nouvelles fonctions. Le moniteur des pharmacie 2017 ; 3187 : 15-7.

(395) Labetoulle M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? Journal français d'ophtalmologie 2009 ; 32 : 79-82.

(396) Chittaro C. Effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisation : étude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble Th. : Pham. : Grenoble : 2015.

(397) Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function - an underestimated problem? Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 3164-71.

(398) Ponte B, Saudan P. Acute renal failure in 2008. Rev Méd Suisse 2008 ; 4 : 568, 570-2, 574-5.

(399) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA 1996 ; 275 : 1489–94.

(400) Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet 1995 ; 346 : 1533–40.

(401) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. JAMA 2005 ; 294 : 813-8.

(402) Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury : global health alert. Transplantation 2013 ; 95 : 653-7

(403) Via-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment--a comparative study. BMC Family Practice 2013 ; 14 : 96.

(404) Barnes KD, Tayal NH, Lehman AM, Beatty SJ. Pharmacist-driven renal medication dosing intervention in a primary care patient-centered medical home. Pharmacotherapy 2014 ; 34 (12) : 1330-5.

(405) Pourrat X, Sipert AS, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F, et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. Int J Clin Pharm. 2015 ; 37 (6) : 1172-9.

(406) Cour des comptes. Chapitre X. L'insuffisance rénale chronique terminale : favoriser des prises en charge plus efficientes. Sept 2015.

(407) Ministère de la santé et des sports. La loi HPST, les clés pour comprendre. [En ligne]. < http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(408) ARS Nord Pas de Calais. Plan de gestion des risques 2010-2013. [En ligne]. < https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/PPRGDR_NPDC_jv02.pdf > Consulté le 5 mars 2018.

(409) Leriverend H, Rabillet J, Faure S. Connaissance de la fonction rénale lors de la délivrance de médicaments : une avancée dans la prise en charge. Actualités pharmaceutiques 2016 ; 557 : 31-4.

(410) Valente G, Rinaldi L, Sgambato M, Piai G. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in stable liver transplant patients : effectiveness in a real-world setting. Transplant Proc 2013 ; 45 (3) : 1273-5.

(411) ANSM, Thésaurus des interactions médicamenteuses. [En ligne]. (Mise a jour septembre 2016). <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(412) Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, et al. European society of clinical pharmacy special interest group on cancer care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European society of clinical pharmacy special interest group on cancer care. Cancer Chemother Pharmacol 2008 ; 61 : 903-9.

(413) Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol 2007 ; 18 (8) : 1314-21.

(414) Ying Z, Guan C, Huang N. Single high-dose and fractionated low dose cisplatin in the EP protocol for advanced NSCLC - a prospective randomized trial on 72 patients. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1995 ; 17 (3) : 226-8.

(415) Deray G, Baumelou A. La prévention de la néphrotoxicité aigue médicamenteuse. Est ce possible ? Presse Med. 1988 ; 17 : 1607-8.

(416) Thatte L, Vaamonde CA. Drug-induced nephrotoxicity : the crucial role of risk factors. Postgrad Med 1996 ; 100 : 83-4.

(417) Pazhayattil G et Shirali A. Drug-induced impairment of renal function, International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 12 decembre 2014 ; 7 : 457-68.

(418) Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury : nested case-control study. BMJ 2013 ; 346 : 1-11.

(419) Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. Kidney Int. 2015 ; 88 (2) : 396-403.

(420) Frank DW, Gray JE, Weaver RN. Cyclodextrin nephrosis in the rat. Am J Pathol 1976 ; 83 : 367-82.

(421) Hugues FC. Les facteurs de risques d'accidents médicamenteux chez l'adulte. J Pharm Clin. 1997 ; 16 (3) : 157-64.

(422) Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemothera- peutic agents. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 1713-21.

(423) Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with speci c consideration given to their nephro-toxic risk. Drug Saf 2013 ; 36 : 217-30.

(424) Belaiche S, Mercier E, Cuny D, Kambia N, Wierre P, Bertoux É, et al. Community pharmacists' interventions to prevent and screen chronic kidney disease patients. Nephrologie & Thérapeutique 2017 ; 13 : 87-92.

(425) Laliberté MC, Normandeau M, Lord A, Lamarre D, Cantin I, Berbiche D, et al. Use of over- the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. American Journal of Kidney Diseases 2007 ; 49(2) : 245- 56.

(426) Grabe DW, Garrison GD. Comparison of natural product use between primary care and nephrology patients. Ann Pharmacother. 2004 ; 38 (7-8) : 1169-72.

(427) Zimner-Rapuch S, Launay-Vacher V. Adaptation posologique des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. J Pharm Clin 2011 ; 30 (4) : 223-8.

(428) ANSM, Déclaration des effets indésirables [En ligne]. <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#effet >. Consulté le 5 mars 2018.

(429) Zhu L, Fox A, Chan YC. Enhancing collaborative pharmaceutical care for patients with chronic kidney disease: survey of community pharmacists. Can J Hosp Pharm 2014 ; 67 (4) : 268-73.

(430) Kondo Y, Ishitsuka Y, Shigemori E, Irikura M, Kadowaki D, Hirata S, et al. Awareness and current implementation of drug dosage adjustment by pharmacists in patients with chronic kidney disease in Japan: a web-based survey. BMC Health Services Research 2014 ; 14 : 615.

(431) Ordre des pharmaciens. Dossier pharmaceutique. [En ligne]. (Mise à jour mars 2017). < http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP >. Consulté le 5 mars 2018.

(432) Reden van voorschrijven op recept en labwaarden uitwisselen. [En ligne]. <https://www.knmg.nl/actualiteit-opinie/nieuws/nieuwsbericht/reden-van-voorschrijven- op-recept-en-labwaarden-uitwisselen.htm>. Consulté le 5 mars 2018.

(433) Lefevre L. Déterminants de l'intégration de la fonction rénale sur les ordonnances médicamenteuses par les médecins en France : étude qualitative par entretiens semi- dirigés Th. : Med. : Nantes : 2017.

(434) Geerts AFJ, Scherpbier-de Haan ND, de Koning FHP, van der Sterren TMJW, van Weel C, Vervoort GMM, et al. A pharmacy medication alert system based on renal function in older patients. Britich Journal of General Practice 2012 ; 62 (601) : 525-29.

(435) CFO. [En ligne]. < http://www.formation-officine.fr/ >. Consulté le 5 mars 2018.

(436) Form'UTIP. [En ligne]. <https://www.formutip.fr/course/index.php?categoryid=13 >. Consulté le 5 mars 2018.

(437) Kamedis formation. [En ligne]. <http://www.kamedisinstitut.com/wp-content/uploads/2014/04/Catalogue-Kamedis-Institut-janv-2017.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(438) OCP Formation. [En ligne]. <https://www.maformationofficinale.com/boutique/catalogue >. Consulté le 5 mars 2018.

(439) ODPC Formation. [En ligne]. <http://www.anticip.fr/fr/42/iatrogenie-medicamenteuse-a-l-officine.html >. Consulté le 5 mars 2018.

(440) Ospharm Formation. [En ligne]. < http://www.ospharm.com/wp-content/uploads/2017/03/plaquette2017.pdf >. Consulté le 5 mars 2018.

(441) Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D, Lord A, Berbiche D, Corneille L, et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. Pharm World Sci 2008 ; 30 (6) : 924-33.

(442) Legris MÈ, Séguin NC, Desforges K, Sauvé P, Lord A, Bell R, et al. Pharmacist Web-based training program on medication use in chronic kidney disease patients: impact on knowledge, skills, and satisfaction. J Contin Educ Health Prof. 2011 ; 31 (3) :140-50.

(443) McKinnon A, Jorgenson D. Pharmacist and physician collaborative prescribing: for medication renewals within a primary health centre. Canadian Family Physician 2009 ; 55 (12) : 86-91.

(444) Clausener M. Communication: 2017, année des messageries sécurisées. Le moniteur des pharmacies 2017 : 1 (3158) ; 16-7.

(445) Code de la Santé Publique. Article L 1161-1. [En ligne]. (Mise à jour 21 juillet 2009). < https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000020891758&dateTexte=&categorieLien=cid >. Consulté le 5 mars 2018.

MABILEAU Julie

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
Université Picardie Jules Verne
Année universitaire 2017/2018

RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ DES MÉDICAMENTS CHEZ L'ADULTE

Mots clés : pharmacien, officine, prévention, néphrotoxicité, rein, iatrogénie, médicaments, effets indésirables

---

RÉSUMÉ

Les médicaments peuvent induire des néphropathies, le plus souvent aiguës mais pouvant se chroniciser. Ils peuvent entraîner des atteintes au niveau de toutes les structures du rein : tubule, interstitium, glomérule ou artère.

Les principales classes médicamenteuses potentiellement néphrotoxiques sont les antalgiques (AINS notamment), les antibiotiques, les médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension (IEC, ARA II et diurétiques notamment), les anticancéreux et les produits de contraste iodé. Les médicaments d'automédication comme les produits de phytothérapie, les compléments alimentaires mais aussi les inhibiteurs de la pompe à proton peuvent également entraîner des néphropathies. Mais la littérature décrit des cas de néphrotoxicité pour beaucoup d'autres molécules. Ainsi, potentiellement beaucoup de médicaments peuvent être néphrotoxiques.

Les effets indésirables des médicaments et notamment ceux affectant le rein peuvent avoir des conséquences humaines, sociales et économiques dramatiques. Il est donc important de les prévenir. Le pharmacien d'officine possède un rôle à jouer dans cette prévention. Il est en effet le professionnel de santé au carrefour de toutes les prescriptions. Il peut donc notamment identifier les associations de médicaments néphrotoxiques, conseiller au prescripteur des médicaments moins néphrotoxiques ou une adaptation de posologie selon la fonction rénale du patient. Le pharmacien d'officine est également le professionnel de santé pouvant identifier les situations et les patients à risque de développer une néphropathie médicamenteuse.

Pour détecter le potentiel néphrotoxique ainsi qu'adapter les posologies à la fonction rénale des patients, le pharmacien d'officine peut se reposer sur le site GPR.

Il apparaît que les principaux écueils à l'intégration du pharmacien d'officine dans la prévention de la néphrotoxicité sont le manque d'information sur la fonction rénale des patients, l'absence de formation sur ce sujet et une insuffisance de communication entre médecins et pharmaciens d'officine.

Membres du jury :
Présidente :
Madame le Docteur Catherine VILPOUX
Maître de conférence des Universités

Membres du jury :
Madame le Docteur Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ
Pharmacien – Maître de conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Monsieur le Docteur Jean-François ARTHAUD
Pharmacien d'officine