



**HAL**  
open science

# **Insuffisance rénale chronique à l'officine : prévention et prise en charge**

Coralie Fournaux

## ► **To cite this version:**

Coralie Fournaux. Insuffisance rénale chronique à l'officine : prévention et prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2020. <dumas-02945337>

**HAL Id: dumas-02945337**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02945337v1>**

Submitted on 22 Sep 2020

**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.



HAL Authorization

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT  
LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 21 Septembre 2020

**PAR Mlle FOURNAUX Coralie**

Née le 30 Juillet 1996 à GASSIN

EN VUE D'OBTENIR

**LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE A L'OFFICINE :  
PREVENTION ET PRISE EN CHARGE**

**JURY :**

Président : F.GRIMALDI

Membres : E.LAMY

M.MOUTON

## PROFESSEURS

### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

**ATER**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

## REMERCIEMENTS

### *Au Professeur Madame Grimaldi,*

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous prie de trouver en ces quelques lignes l'expression de ma sincère reconnaissance.

### *Au Professeur Monsieur Lamy,*

Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accompagnée dans sa réalisation. Merci de m'avoir orientée, aidée et conseillée, avec tant de minutie et de perfectionnisme. Merci également pour les enseignements que vous nous avez apporté, aux autres étudiants et à moi-même, tout au long de notre scolarité.

### *A Marion,*

Une belle rencontre, merci d'avoir accepté d'être membre du jury.

### *A mes parents et ma sœur,*

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'apportez et votre soutien durant ces six années. Je vous dédie cette thèse.

### *A ma Marraine,*

Je ne pourrais pas rêver mieux comme marraine, merci à toi je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

### *A toutes mes copines pharmaciennes,*

Toutes ces années passées ensemble depuis notre premier jour de L2 pour les plus anciennes, Mathilde, Hélène, Marie qu'est-ce qu'on aura bien profité et fait les quatre-cents coups. Et ma plus belle rencontre en officine, Morgane, nos moments ont rendu les deux dernières années encore meilleures.

### *A mes meilleures amies,*

Mon trio présent du début jusqu'à la fin, Alex, Kate et Amandine.

### *A Flo,*

Mon binôme.

**PROFESSEURS..... 2**

**REMERCIEMENTS..... 9**

**Introduction..... 12**

**I. Insuffisance Rénale Chronique : Des rappels physiologiques à la prise en charge 14**

1.	PHYSIOLOGIE DU RIEN .....	14
1.1	Anatomie .....	14
1.1.1	Anatomie Macroscopique.....	14
1.1.2	Anatomie Microscopique .....	16
1.2	Fonctions endocrines et métaboliques .....	17
2.	INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....	25
2.1	Définition et épidémiologie.....	25
2.2	Étiologies.....	26
2.2.1	Hypertension artérielle.....	27
2.2.2	Le diabète.....	28
2.2.3	Glomérulopathies .....	30
2.2.4	Polykystose rénale.....	30
2.3	Incidence et prévalence au sein de la population française.....	31
2.4	Population à risque, facteurs de risque .....	32
2.5	Histoire clinique.....	33
2.5.1	Stades de l'Insuffisance Rénale Chronique .....	33
2.5.2	Signes cliniques et biologiques .....	34
2.5.3	Complications de l'IRC .....	35
2.5.3.1	Les complications cardio-vasculaires .....	35
2.5.3.2	Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux : l'ostéodystrophie rénale .....	36
2.5.3.3	Désordres acido-basiques et hydro-électrolytiques .....	39
2.5.3.4	Dénutrition protéino-énergétique .....	40
2.5.3.5	Les complications hématologiques. ....	41
2.5.3.6	Autres complications.....	42
2.6	Facteurs de risque de progression et facteurs de risques cardio-vasculaires .....	43
2.7	Diagnostic de l'Insuffisance Rénale Chronique .....	43
3.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	46
3.1	Stratégie thérapeutique .....	46
3.2	Règles hygiéno-diététiques .....	48
3.3	Nutrition .....	48
3.3.1	Les protéines.....	49
3.3.2	Calcium, phosphore et vitamine D .....	51
3.3.3	L'eau, le sel et le potassium .....	52
3.3.4	Les graisses .....	55
3.3.5	Les sucres.....	56
3.3.6	Le fer .....	56
3.3.7	Les supports nutritionnels .....	57
3.3.7.1	Supplémentation orale.....	57
3.3.7.2	Nutrition entérale.....	58
3.3.7.3	Nutrition parentérale .....	58
3.3.8	Le supermarché de l'insuffisant rénal.....	58
3.4	Traitements médicamenteux (49) .....	63
3.4.1	Traitement de l'hypertension et de la protéinurie .....	63
3.4.2	Traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique .....	65
3.4.3	Traitement de l'équilibre acido-basique .....	66
3.4.4	Traitement des troubles hématologiques .....	67
3.5	Traitements de suppléance de la fonction rénale .....	68
3.5.1	Hémodialyse.....	68
3.5.2	Dialyse Péritonéale.....	69

<b>II.</b>	<b><i>Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.....</i></b>	<b>71</b>
1.	CONTEXTE .....	71
1.1	<i>Une pathologie en pleine recrudescence .....</i>	71
1.2	<i>Une maladie chronique nécessitant de nombreuses thérapeutiques.....</i>	71
1.3	<i>Les problèmes d'ajustements thérapeutiques : risque d'iatrogénie médicamenteuse.....</i>	72
1.4	<i>Un dépistage tardif alourdissant le coût du traitement.....</i>	74
2.	MISSIONS DU PHARMACIEN .....	76
2.1	<i>Prévention primaire.....</i>	76
2.2	<i>Sécuriser l'automédication .....</i>	78
2.3	<i>Sécuriser les traitements.....</i>	86
2.3.1	<i>Prévention de la néphrotoxicité des médicaments .....</i>	86
2.3.2	<i>Éviter les surdosages médicamenteux : l'adaptation posologique .....</i>	89
2.4	<i>Éducation thérapeutique du patient atteint de maladie rénale chronique.....</i>	96
2.4.1	<i>Définition .....</i>	96
2.4.2	<i>Pourquoi proposer une démarche d'ETP aux patients insuffisants rénaux ? .....</i>	97
2.4.3	<i>Déroulement de l'éducation thérapeutique, l'exemple du Service de Néphrologie Dialyse de Centre Hospitalier de Cannes (89) .....</i>	99
2.4.4	<i>Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient atteint de maladie rénale chronique .....</i>	100
2.4.5	<i>Problématique de l'éducation thérapeutique par le pharmacien d'officine .....</i>	102
2.5	<i>Entretien pharmaceutique.....</i>	103
2.6	<i>Bilan Partagé de Médication .....</i>	103
<b>III.</b>	<b><i>Enquête auprès des patients insuffisants rénaux .....</i></b>	<b>104</b>
1.	INTRODUCTION .....	104
2.	QUESTIONNAIRE .....	105
3.	ANALYSE DE L'ENQUETE .....	107
	<b><i>Conclusion.....</i></b>	<b>111</b>
	<b><i>Annexe.....</i></b>	<b>112</b>
	<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>119</b>

## Introduction

L'Insuffisance Rénale Chronique est une pathologie en pleine recrudescence de par son incidence et sa prévalence, ce qui la place dans la liste des principaux enjeux de Santé Publique. En effet en France, est estimé près de 3 millions de personnes souffrant d'une maladie rénale et jusqu'à 600 millions dans le monde. Le vieillissement de la population et la qualité des techniques de traitements sont les causes majeures de l'augmentation du nombre de patients atteints de pathologie chronique.

En 2002, Bernard Kouchner, ministre délégué à la santé lance le plan insuffisance rénale avec huit objectifs. Parmi ces derniers, il est important de prévenir l'insuffisance rénale chronique, de mieux connaître la situation et les besoins des personnes en insuffisance rénale chronique terminale ou encore améliorer l'accès à la greffe rénale. Malgré les années passées depuis le lancement de ce plan, des difficultés sont toujours présentes dans la prise en charge de ces patients. Dix-huit ans après, l'Insuffisance Rénale Chronique est toujours une priorité de Santé Publique. On peut également constater un manque de connaissance des patients sur leur maladie, son évolution ainsi que sa prise en charge nutritionnelle et médicamenteuse. Le pharmacien est le professionnel de santé de premier recours, de par sa proximité avec le patient et sa rapide accessibilité. Il est donc confronté au quotidien à des patients atteints d'une maladie rénale avérée ou de comorbidités telles que l'hypertension, le diabète. D'autre part, le nombre d'erreurs de posologie ou d'ajustement thérapeutique retrouvés chez ces patients reste important et peut conduire à des événements iatrogéniques graves et accélérer la progression de la maladie vers le stade de l'insuffisance rénale terminale. Le pharmacien a donc une place centrale dans la prévention, la sensibilisation, le dépistage des personnes à risque, dans le suivi de ces patients, ainsi que l'adaptation posologique, du fait de ses connaissances sur les médicaments et de son contact privilégié avec le malade. Aujourd'hui, des nouveaux outils sont développés tels que l'éducation thérapeutique et les entretiens pharmaceutiques, et de nouvelles missions depuis la loi Hôpital-Santé-Patient-Territoire de 2009 sont confiées aux pharmaciens leur permettant d'être présents tout au long du parcours de santé du patient.

Dans une première partie, nous évoquerons des rappels physiologiques du rein en s'intéressant tout particulièrement à l'Insuffisance Rénale Chronique et à sa prise en charge thérapeutique. Ensuite le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale sera développé, avec différentes missions qu'il peut mettre en place. Enfin la dernière partie portera sur l'analyse d'un cas pratique qui a été réalisé sous la forme d'un questionnaire remis à différents patients insuffisants rénaux.

# I. Insuffisance Rénale Chronique : Des rappels physiologiques à la prise en charge

## 1. Physiologie du rein

### 1.1 Anatomie

#### 1.1.1 Anatomie Macroscopique

Le rein a la forme d'un haricot de couleur rouge-brun, ferme à la palpation.

Le rein présente deux faces convexes : une face ventro-latérale et une face dorso-médiale. Le bord latéral est convexe. Le bord médial est creusé d'une échancrure : le hile ou sinus rénal. Il présente un pôle crânial et un pôle caudal.

Il mesure 12 centimètres de long, 6 centimètres de large, pour une épaisseur de 3 centimètres et un poids de 150 grammes.

Il est orienté dans le grand axe en caudal et latéral, dans le sens transversal en ventral et médial. Le rein droit est plus bas que le gauche : le rein droit va du bord inférieur de la 11<sup>ème</sup> cote au bord inférieur du processus transverse de L3, le rein gauche va du bord supérieur de la 11<sup>ème</sup> cote au bord supérieur de L3.(1)

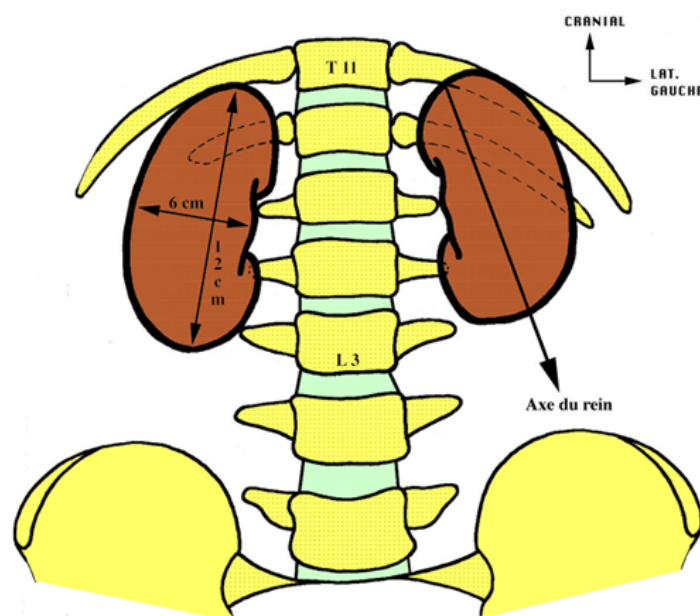


Figure 1 : Vue antérieure des reins (2)

L'examen à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales : la capsule rénale, la médullaire et la corticale.

La capsule conjonctive périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinnet.

La définition de cortex et de médullaire n'est pas uniforme pour tous les auteurs. Certains utilisent une définition purement anatomique dans laquelle le cortex représente la région périphérique du rein et la médullaire la région centrale, et ceci quelle que soit leur structure histologique. D'autres auteurs restreignent la région corticale au parenchyme rénal qui contient les corpuscules de Malpighi. La région médullaire est alors représentée par les pyramides de Malpighi et les pyramides de Ferrein.

La médullaire, située profondément, est constituée par les pyramides de Malpighi. Le nombre de pyramides de Malpighi est variable et est compris entre 8 et 18 selon Bloom et Fawcett (1975). Ainsi, plus qu'un nombre exact, il est important de connaître un ordre de grandeur. Chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein.

La corticale, correspondant au reste du parenchyme rénal, est située en périphérie et entre les pyramides de Malpighi (colonnes de Bertin).(3)

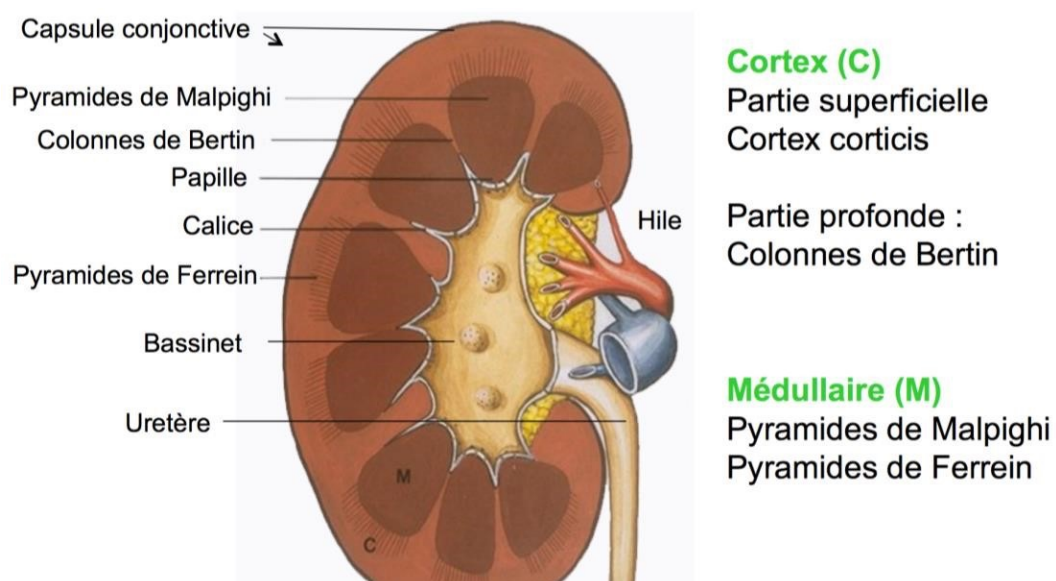


Figure 2 : Coupe sagittale d'un rein (4)

### 1.1.2 Anatomie Microscopique

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein en contient environ 400 à 800 000. Il s'étend du cortex rénal à la médullaire. Chaque néphron comporte un corpuscule rénal ou malpighien (glomérule et capsule de Bowman), auquel fait suite un tube urinaire constitué de plusieurs segments qui se distinguent par les caractéristiques histologiques de l'épithélium tubulaire, et leur position dans le rein. Ainsi on distingue le tube proximal et le tube distal, qui sont connectés par l'anse de Henlé. Les tubules, selon les segments, ont un diamètre et une longueur variable. Les différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire (par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires), aboutissent à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

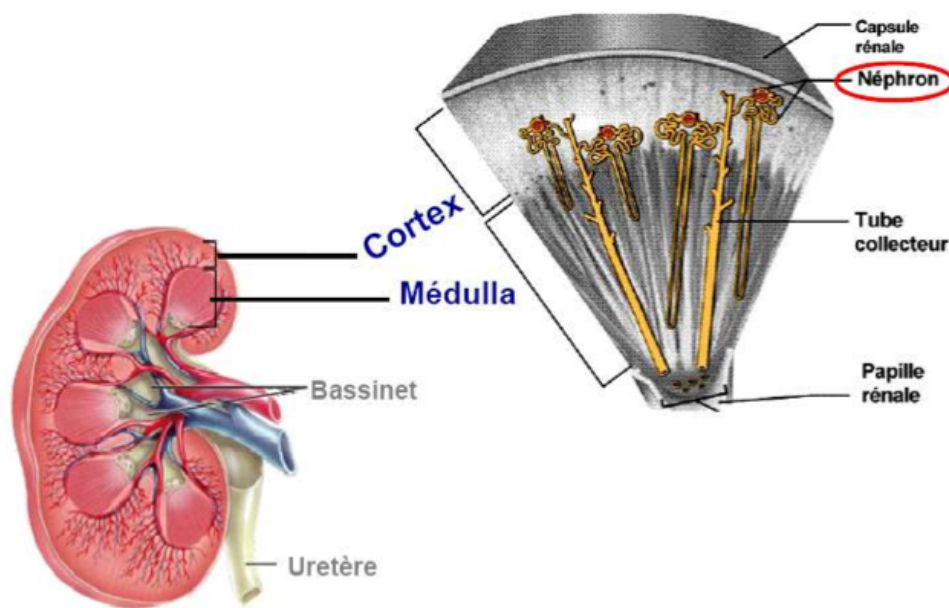


Figure 3 : Structure microscopique du rein (2)

Chaque rein est alimenté en sang par une artère rénale qui se ramifie pour donner l'artériole afférente. Cette dernière se divise en nombreux capillaires très fins qui forment un peloton ; le glomérule, qui occupe l'intérieur de la capsule et où a lieu la filtration. Ces capillaires fusionnent pour former une artériole efférente par laquelle le sang quitte le glomérule. L'artériole efférente se divise ensuite en capillaires péri-tubulaires nourriciers pour le tissu rénal et est le siège d'échanges entre le sang et l'urine tubulaire. Ils se réunissent ensuite pour former des veinules et des veines qui ramènent le sang à la circulation générale par la veine rénale qui se jette dans la veine cave inférieure.(5)

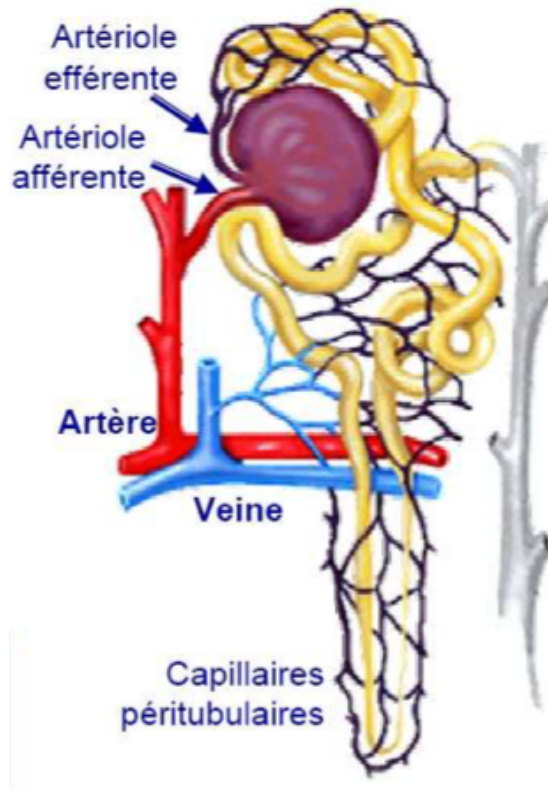


Figure 4 : Apports sanguins aux néphrons (2)

## 1.2. Fonctions endocrines et métaboliques

Les reins exercent trois fonctions essentielles à l'organisme de l'Homme :

- Exocrine (production d'urine, élimination des déchets)
- Régulation (équilibre hydro-électrolytique, acido-basique)
- Endocrine (rénine, érythropoïétine, activation de la vitamine D) (6)

### La fonction exocrine

La plus importante est la régulation de l'eau et des électrolytes en maintenant constants le volume, l'osmolarité et la composition des liquides corporels. En fonction des apports et des besoins de l'organisme, les reins vont ajuster l'élimination d'eau et la concentration de ses différents minéraux ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ) indépendamment les uns des autres. Un déséquilibre de la fonction rénale peut entraîner une rétention d'eau et/ou une hyperkaliémie.

Le principe de cette fonction est de filtrer le plasma, de le modifier de façon sélective afin de récupérer les substances nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et d'éliminer les substances indésirables ou en excès. Ceci formant alors l'urine qui est un liquide jaune, en général acide avec pH entre 4.6 et 8, et une diurèse de 1,5L/j.(7) Sa production se fait en 3 étapes :

- La filtration glomérulaire
- La réabsorption tubulaire
- La sécrétion tubulaire

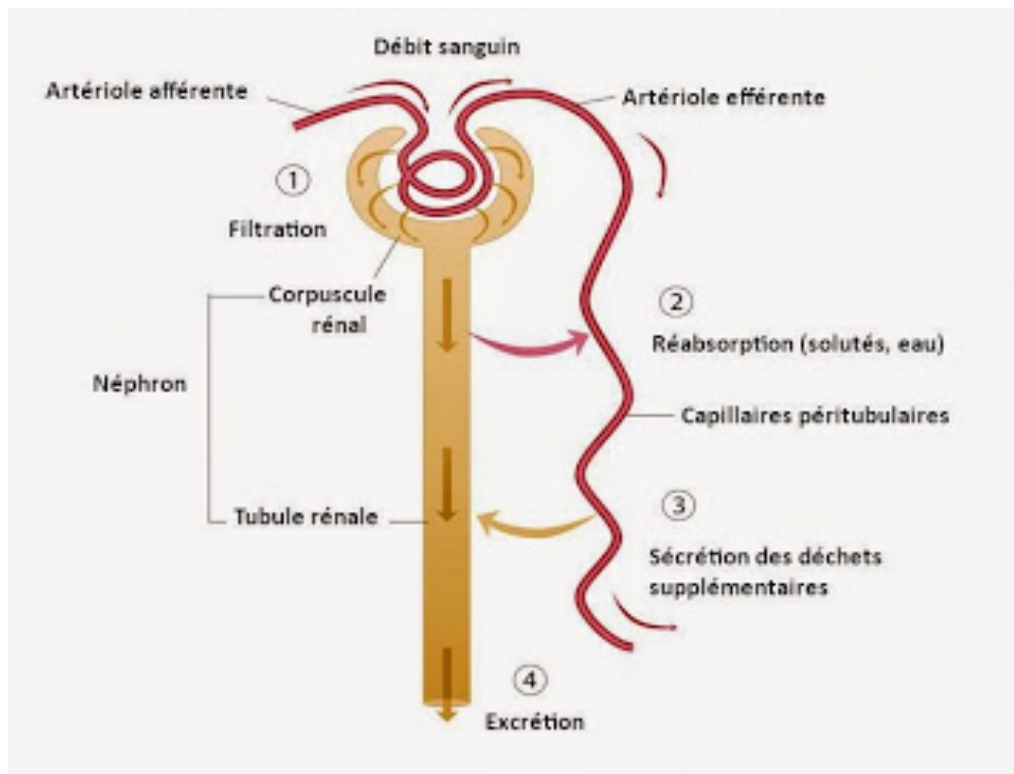


Figure 5 : Étapes de la formation de l'urine au niveau des reins(6)

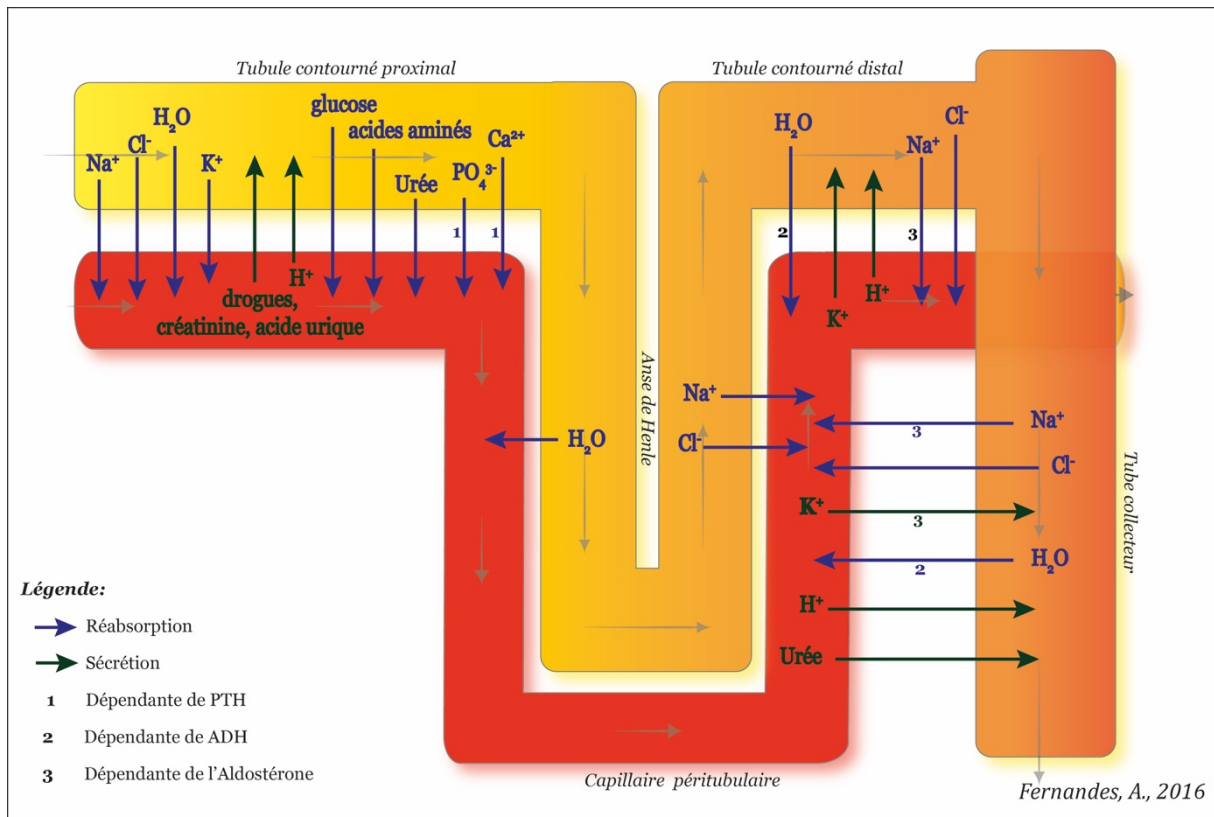


Figure 6a : Principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal (8)

## 1/ La filtration glomérulaire

C'est un mécanisme passif. Le sang artériel qui pénètre les reins par l'artère rénale passe par l'artériole afférente pour finir par rejoindre l'unité élémentaire de la machinerie rénale : le glomérule. Le sang est filtré par un phénomène osmotique à travers la paroi vasculaire et la capsule de Bowman.

C'est une filtration peu sélective. Tous les éléments plasmatiques, eau, substances dissoutes (sauf les éléments figurés du sang et les grosses molécules) diffusent pour former l'urine primitive (filtrat glomérulaire). Cette filtration est sous la dépendance de la tension artérielle car la pression de filtration est fonction de la pression exercée sur les parois de la capsule par la pression artérielle. Lorsque la pression artérielle est élevée, le débit de filtration augmente (la diurèse est plus importante) et inversement lorsque la pression artérielle diminue, le débit de filtration diminue (la diurèse diminue (oligurie ou anurie).

Le débit urinaire du glomérule est de 180 litres par jour.

## 2/ La réabsorption tubulaire

Ce processus est un mécanisme passif et actif. Il y a réabsorption de la quasi-totalité de l'urine primitive à différents niveaux du néphron.

- **Ions Sodium ( $\text{Na}^+$ )** : Des transporteurs spécifiques comme les pompes  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ( $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase), favorisent sa réabsorption. La réabsorption du  $\text{Na}^+$  est essentiel dans le mécanisme de la réabsorption d'autres substances comme l'eau, le  $\text{Cl}^-$ , le glucose, ou les acides aminés.

Environ 25% du  $\text{Na}^+$  est réabsorbé dans l'anse de Henlé, principalement dans la portion ascendante puisque la portion descendante est imperméable au chlorure de sodium. Dans le tubule contourné distal et dans le tube collecteur, la réabsorption de  $\text{Na}^+$  est dépendante d'une hormone produite par les glandes surrénales, l'aldostérone. Cette réabsorption contrôlée dépendant des réserves en  $\text{Na}^+$  de l'organisme. En cas de manque en  $\text{Na}^+$  la réabsorption dans la portion distale du tube rénal, est stimulée de manière à conserver le  $\text{Na}^+$  dans l'organisme.

- **Eau ( $\text{H}_2\text{O}$ )** : 80% de l'eau est réabsorbée par osmose dans le tubule contourné proximal (65%) et dans la branche descendante de l'anse de Henle (15%). Cette quantité réabsorbée est fixe et indépendante de la quantité d'eau présente dans l'organisme. La branche ascendante de l'anse de Henle est imperméable à l'eau qui sera donc conservée dans cette partie. Enfin, une quantité variable est réabsorbée dans le tubule contourné distal et le tube collecteur sous contrôle de l'hormone antidiurétique (ADH), selon les besoins de l'organisme.
- **Ions chlorure ( $\text{Cl}^-$ )** : La réabsorption de  $\text{Cl}^-$  se produit passivement en raison du gradient électrochimique créé par la réabsorption de  $\text{Na}^+$ . La quantité de  $\text{Cl}^-$  réabsorbée est donc dépendante de la quantité de  $\text{Na}^+$  réabsorbée.
- **Glucose, acides aminés, vitamines** : 100% du glucose, des acides aminés et des vitamines sont réabsorbés dans le tubule contourné proximal par transport actif : co-transport avec du  $\text{Na}^+$ .

- **Ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ )** : La réabsorption de nombreux électrolytes se passe sous le contrôle de l'hormone produite par les glandes parathyroïdes, la parathormone (PTH), en les adaptant aux besoins de l'organisme.
- **Ions potassiques ( $\text{K}^+$ )** : la réabsorption du  $\text{K}^+$  se déroule au niveau du tube contourné proximal via un cotransport  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$
- **Urée** : L'urée est un résidu azoté qui est partiellement réabsorbé. La réabsorption de l'eau par osmose fait que des substances comme l'urée sont de plus en plus concentrées tout au long du tubule. Cette différence de concentration entre l'intérieur et l'extérieur du tubule provoque la réabsorption passive de l'urée. Toutefois, la membrane du tubule est perméable à ce résidu, et de ce fait, au moins 50% retourne vers la circulation sanguine.(8)

### 3/ La sécrétion tubulaire

Le processus de sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif, qui utilise des transporteurs spécifiques, des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule rénal.(8)

- **Ions hydrogène ( $\text{H}^+$ )** : La sécrétion de  $\text{H}^+$ , dans les tubules contournés proximal et distal et dans le tube collecteur, est essentiel dans la régulation du pH de l'organisme (homéostasie acide-base). En cas d'acidité excessive, la sécrétion de  $\text{H}^+$  augmente et diminue dans le cas contraire.
- **Ions potassium ( $\text{K}^+$ )** : La sécrétion de  $\text{K}^+$  est dépendante de la réabsorption de  $\text{Na}^+$ , par le biais du fonctionnement des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Dans le tubule contourné distal et le tube collecteur, elle est variable et dépend de l'aldostérone. L'augmentation de la concentration de  $\text{K}^+$  dans le plasma stimule la production d'aldostérone par les glandes surrénales qui va stimuler la sécrétion de  $\text{K}^+$  et la réabsorption de  $\text{Na}^+$ .
- **Urée, créatinine, acide urique, médicaments** : Les résidus du métabolisme et xénobiotiques non filtrés ou réabsorbés passivement sont également sécrétés et excrétés dans l'urine.

Au niveau du tube contourné distal, le volume d'urine définitive produite est de 1,5L/j (9)

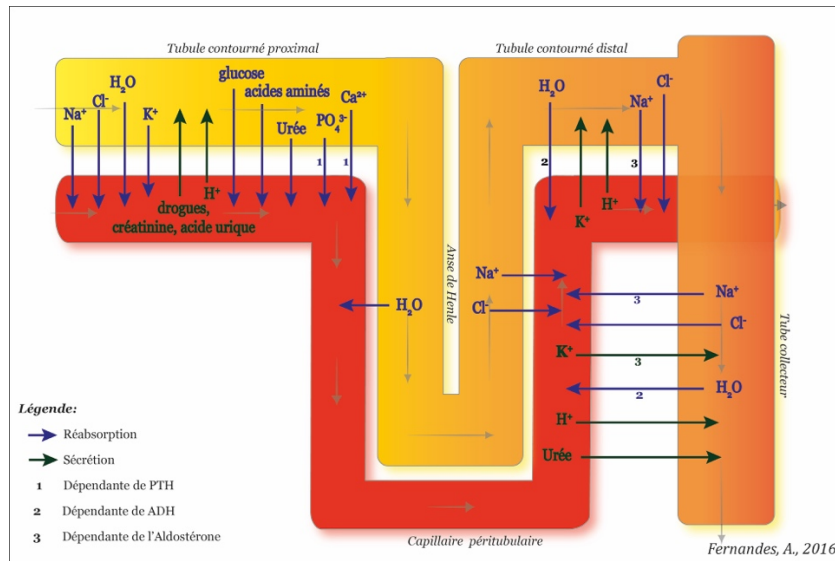


Figure 6b : Absorption et sécrétion tubulaire (8)

#### 4/ Composition de l'urine

L'urine est composée de différents éléments :

- Eau = 95%
- Urée (catabolisme des protéines)
- Acide urique (catabolisme des acides nucléiques)
- Créatinine (catabolisme de la créatine musculaire)
- Pigment = urobiline (catabolisme de l'hémoglobine)
- Ions et minéraux = K, Na, Cl, Ca, ions ammonium...
- Éventuellement : des toxiques à élimination rénale (médicaments), produits dopants, drogues.

#### Fonction régulatrice

Elle correspond à la régulation hydrique, hydro électrolytique et acido-basique.

##### 1/ Régulation hydrique

Le rein maintient le capital hydrique de l'organisme. L'élimination de l'eau est sous le contrôle de l'hormone anti-diurétique (ADH). Lors d'une restriction hydrique, il y a sécrétion d'ADH par l'hypothalamus, ce qui entraîne une réabsorption tubulaire accrue de l'eau et donc une diminution de la diurèse.

## 2/ Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique

Le rein maintient constante la composition ionique du plasma. L'aldostérone (hormone sécrétée par la corticosurrénale) augmente la réabsorption du sodium en augmentant en même temps l'élimination du potassium ou de l'hydrogène (échange d'un ion  $K^+$  ou d'un ion  $H^+$ ). Une augmentation de la concentration en potassium dans le liquide extra-cellulaire, stimule la libération d'aldostérone qui stimule la réabsorption du sodium et donc l'élimination du potassium. Une hypocalcémie provoque la stimulation des glandes parathyroïdes qui libèrent de la parathormone (PTH) dans le sang. Cette PTH agit sur les os, ce qui augmente l'activité des ostéoclastes et en libérant du calcium, sur les intestins en réabsorbant le calcium alimentaire et sur les reins en activant la synthèse de vitamine D et en augmentant la réabsorption du calcium. Dès lors que la concentration sanguine en calcium augmente, la libération de PTH est inhibée. A l'inverse, la calcitonine est produite par la thyroïde lorsque le taux de calcium sanguin est élevé. Ceci inhibe la libération de calcium par les os et la réabsorption du calcium par l'intestin et les reins. L'augmentation de la concentration d'aldostérone dans le sang favorise l'excrétion du magnésium par le rein.

## 3/ Régulation de l'équilibre acido-basique

Le rein maintient un pH normal avec :

- La sécrétion des ions  $H^+$  (formés continuellement par le métabolisme cellulaire) échangés contre des ions sodium (alcalins) ;
- La réabsorption des bicarbonates alcalins ;
- La sécrétion d'ammoniac permet l'élimination des acides forts en fixant les  $H^+$  par du chlorure d'ammonium).

## Fonction endocrinienne

### 1/ Sécrétion de rénine

Cette enzyme a un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle (PA). Elle permet la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, puis en angiotensine II par l'enzyme de conversion. C'est le système rénine-angiotensine.

Ceci a pour conséquences :

- Vasoconstriction artérielle et augmentation la PA ;
- Augmentation de la sécrétion d'aldostérone et baisse de l'élimination urinaire du sodium.

Toute augmentation de la pression artérielle provoque une ischémie rénale puis une sécrétion de rénine afin de rétablir une PA normale.(10)

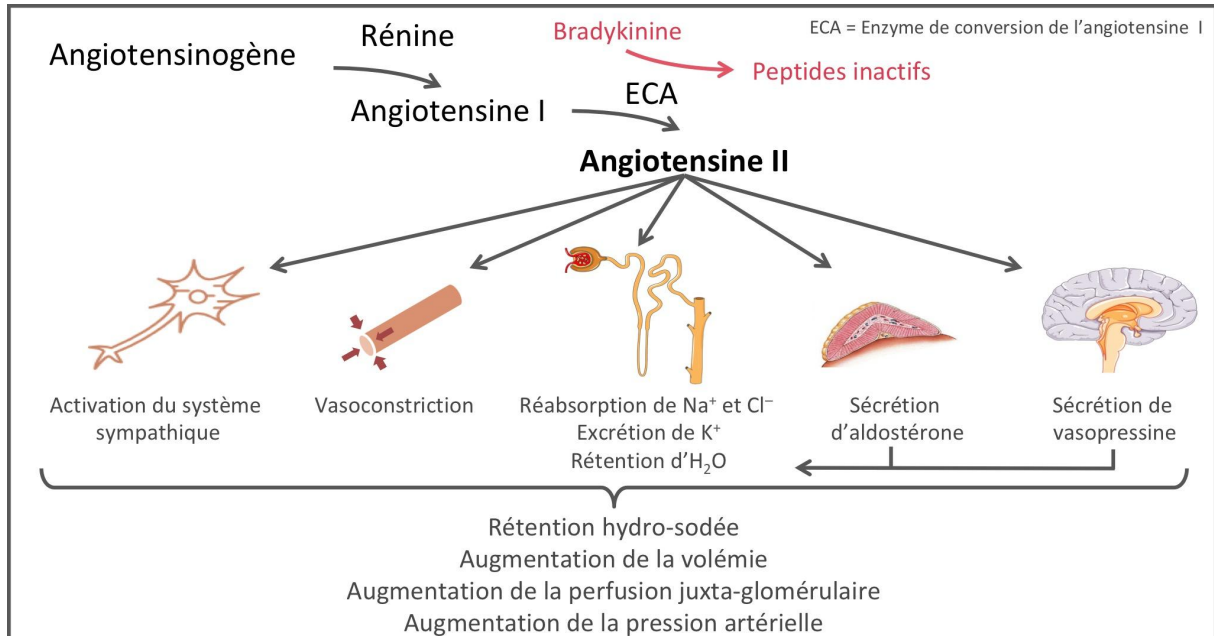


Figure 7 : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (10)

ECA : Enzyme de Conversion

## 2/ Sécrétion d'érythropoïétine (EPO)

Il s'agit d'une glycoprotéine (facteur de croissance) qui stimule l'érythropoïèse (fabrication des érythroblastes à partir des cellules souches de moelle osseuse). Cette sécrétion est déclenchée par l'hypoxie.

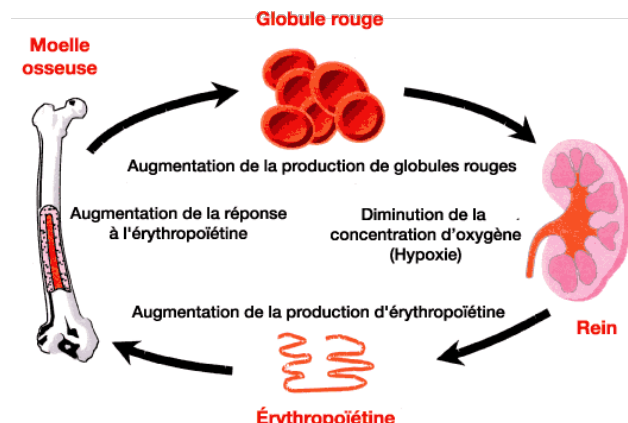


Figure 8 : Sécrétion de l'érythropoïétine (6)

Le rein permet également l'activation de la vitamine D et la sécrétion de prostaglandines et d'autres agents vaso-actifs.

Fonctions du rein	Conséquences d'une IRC
Régulation de l'eau et des électrolytes	Rétention d'eau et Hyperkaliémie
Régulation de l'équilibre acido-basique	Acidose
Élimination des déchets	Accumulation et toxicité
Régulation de la Pression artérielle	Hypertension artérielle
Synthèse de l'érythropoïétine	Anémie
Synthèse de la vitamine D	Ostéoporose

Tableau 1 : Les différentes fonctions du rein et les conséquences de l'IRC sur ces dernières

## 2. Insuffisance Rénale Chronique

### 2.1 Définition et épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Il s'agit de la diminution progressive et irréversible de la capacité des reins à assurer leurs fonctions de filtration du sang, de régulation de sa composition et de sécrétion d'hormones. Elle résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC), soit de la non-récupération après une insuffisance rénale aiguë. Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois :

- D'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ;
- Et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique, à condition qu'elle soit cliniquement significative ;
- Et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Cette lente détérioration du fonctionnement des reins conduit à diverses complications, dont l'accumulation des déchets du métabolisme et de l'eau, une anémie et des troubles cardiovasculaires. (11)

Les MRC peuvent aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) et au décès. Chez la plupart des patients en France, l'IRT peut être traitée par la transplantation rénale et/ou l'épuration extrarénale (hémodialyse ou dialyse péritonéale).

Depuis 5 ans, l'IRC au sein de la population française évolue. La prévalence de l'IRT ne cesse d'augmenter, se rapprochant de 85 000 patients en 2015. L'incidence globale de l'IRT qui était stable de 2009 à 2011, tendait à augmenter jusqu'en 2015, de 2,3% par an, dans toutes les tranches d'âge au-dessus de 45 ans. Cette augmentation de l'incidence porte essentiellement sur l'IRT associée au diabète de type 2. Le nombre de nouveaux patients, qui avait continué d'augmenter de 10 % entre 2012 et 2015, baisse pour la première fois de 2,4 % entre 2015 et 2016. Si l'augmentation du nombre de ces patients entre 2012 et 2015 est entièrement expliquée par le vieillissement et l'augmentation de taille de la population pour l'IRT non liée au diabète de type 2, elle ne l'est pas pour l'IRT liée au diabète de type 2, dont l'accroissement persistant est directement lié à l'augmentation des complications rénales du diabète dans la population, quelles qu'en soient les raisons. Cette première diminution de l'incidence de l'IRT traitée en France est à comparer avec la tendance à la baisse dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux États-Unis depuis le milieu des années 2000. (12) Limitée à l'IRT liée au diabète de type 2, elle reflète une insuffisance de détection et de prise en charge des complications rénales du diabète, comme cela a été souligné dans l'étude ENTRED. (13)

## 2.2 Étiologies

En France, les deux causes principales de l'insuffisance rénale chronique sont le diabète (de type 1 et de type 2) et l'hypertension artérielle. Ces deux maladies altèrent les vaisseaux sanguins qui distribuent le sang vers les cellules tubulaires chargées de l'élimination de l'eau et des déchets du métabolisme. Privées d'oxygène, ces cellules meurent et leur nombre diminue progressivement, ce qui réduit la capacité de filtration globale des reins.

D'autres maladies agissent de manière similaire en perturbant la microcirculation sanguine des reins : les maladies auto-immunes (par exemple, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la maladie de Berger, le purpura rhumatoïde), ou l'excès de cholestérol sanguin.(14) L'obésité et le tabagisme augmentent également le risque d'insuffisance rénale chronique.

D'autres maladies peuvent être à l'origine d'insuffisance rénale chronique : la maladie polykystique des reins (une maladie héréditaire) ou les infections urinaires hautes (pyélonéphrites) à répétition, par exemple. Enfin, dans certains cas, l'insuffisance rénale chronique peut-être liée à la prise au long court de médicaments toxiques pour les reins, par exemple certaines chimiothérapies anticancéreuses, certains antibiotiques, certains antihypertenseurs, ainsi que le lithium (pour le traitement des troubles bipolaires).

Selon le rapport annuel 2016 du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (15) les néphropathies hypertensive et vasculaire (25 %) et la néphropathie diabétique (23 %) représentent près de la moitié des cas, et les glomérulonéphrites primitives, 12 %. Toutefois, la nature de la maladie rénale initiale est inconnue pour 16 % des patients à l'initiation du traitement de suppléance, ce qui tend à sous-estimer la part et l'incidence réelle de ces quatre types de néphropathie. La distribution des néphropathies initiales diffère chez les hommes et chez les femmes La proportion de néphropathie hypertensive est plus importante chez les hommes.

### 2.2.1 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle peut être associée à l'insuffisance rénale par plusieurs mécanismes (16) :

- Effet délétère direct de l'hyperpression à l'intérieur de la circulation rénale, qui entraîne une atteinte vasculaire et glomérulaire
- Effet indirect de l'hypertension artérielle surtout si elle est associée à d'autres facteurs de risque en tant que facteur favorisant l'athérosclérose avec ses localisations aortiques et rénales. L'athérosclérose est pourvoyeur d'insuffisance rénale par le biais de l'occlusion et des embolies.

- Une atteinte de la fonction rénale, quelle qu'en soit la cause, peut entraîner une élévation secondaire de la pression artérielle

Ces deux dernières associations peuvent amener à surestimer la prévalence de l'insuffisance rénale au cours de l'hypertension artérielle essentielle. Cependant une notion importante est que l'abaissement de la pression artérielle dans ces circonstances est capable de ralentir la dégradation de la fonction rénale, ce qui unifie le concept thérapeutique de prévention de l'insuffisance rénale terminale par le traitement antihypertenseur. (17)

### 2.2.2 Le diabète

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique est complexe et influencée par de multiples facteurs métaboliques, hémodynamiques, inflammatoires et génétiques. Environ 30% des personnes diabétiques sont à risque de néphropathie diabétique, qui se caractérise le plus souvent par l'apparition d'une microalbuminurie, qui évolue vers une protéinurie et un déclin progressif de la fonction rénale. Dans 30% des cas, un déclin de la fonction rénale est observé en l'absence de protéinurie, en particulier chez les personnes sous traitement bloqueur du système rénine-angiotensine.

L'hyperglycémie chronique est directement responsable d'une atteinte microvasculaire rénale : le glucose disponible en excès va entrer de façon non-régulée et en trop grande quantité dans les cellules des vaisseaux sanguins (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et autres) et va en perturber le fonctionnement, ce qui va élever la pression à l'intérieur des glomérules : pression intraglomérulaire. (18). Ce flux dans la voie de la glycolyse aboutit à la perturbation de la mitochondrie, dont les systèmes de protection dans les transferts d'électrons (mécanismes antioxydants) sont inondés et insuffisants. Des espèces oxygénées réactives (ROS) sont générées et vont aléatoirement réagir avec telle ou telle molécule, la modifiant définitivement : c'est le stress oxydant lié à l'hyperglycémie. La cellule va être modifiée, ne pouvant assurer correctement sa fonction (dysfonction endothéliale, par exemple), voire disparaître. Les conséquences ultérieures dépendent du vaisseau et du tissu dans lesquels elle se trouve.

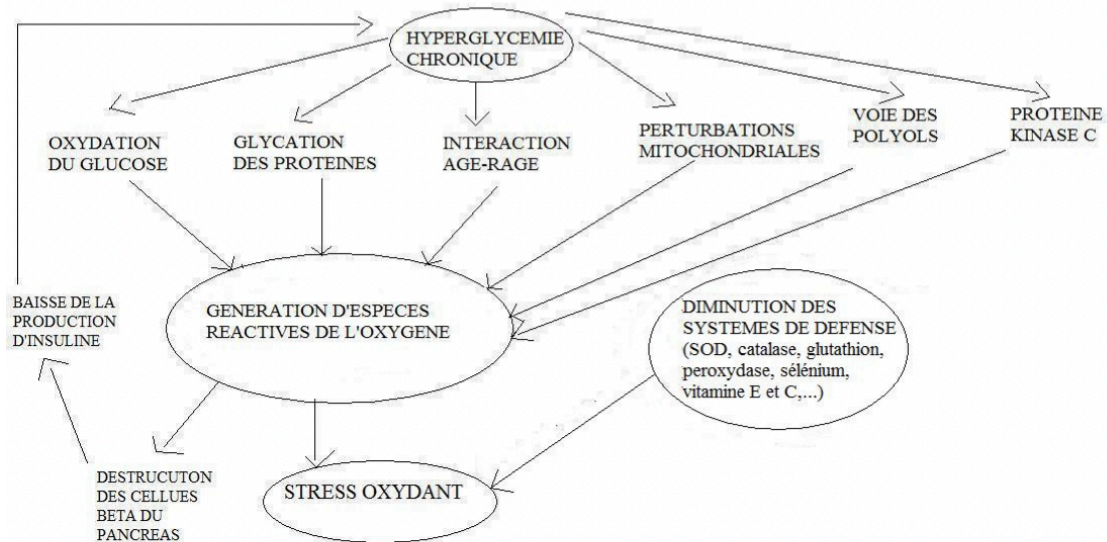


Figure 9 : Mécanismes de production des radicaux libres suite à une hyperglycémie chronique.

En résumé, le vaisseau va avoir une paroi épaissie mais anormalement perméable aux cellules et à diverses protéines et lipoprotéines. L'albumine plasmatique a une charge électrostatique négative. Son diamètre est à peu près égal à celui des "pores" de la membrane de filtration des glomérules rénaux. Cette membrane est chargée négativement et s'oppose à la filtration des anions protéiques. Très peu d'albumine passe dans l'urine primitive et l'essentiel de l'albumine filtrée est réabsorbée dans le tubule proximal par un processus actif fonctionnant au maximum de sa capacité. Dans le cas du diabète les anomalies primitivement glomérulaires incluent une altération qualitative du filtre glomérulaire, en particulier de la membrane basale (MB). Ces anomalies biochimiques sont précoces et secondaires à la glycosylation des composants de cette MB. Ces changements se traduisent, d'abord, par une modification de la sélectivité de charge vis à vis des macromolécules. Une augmentation de la taille des "pores", c'est à dire une augmentation de la perméabilité glomérulaire survient plus tard dans l'évolution de la ND. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins des diabétiques sont plus gros) et vont, à court terme, mieux filtrer (les diabétiques ont initialement une « hyperfiltration »). Mais au fil des ans, les glomérules vont réagir par l'épaississement de leur membrane de filtration et, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire vont s'altérer : le glomérule va laisser passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules vont se scléroser et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, va s'abaisser. Ce point d'inflexion constitue le seuil définissant le passage de petites quantités d'albumine dans les urines (« albuminurie ») : c'est la microalbuminurie. Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de macroalbuminurie ou protéinurie.

### 2.2.3 Glomérulopathies

Les glomérulonéphrites (GN) sont responsables d'environ 10% des insuffisances rénales terminales (IRT) et entraînent une importante morbidité. La dénomination de glomérulonéphrite primitive (GNP) ou idiopathique s'oppose à celle de GN secondaire, où l'atteinte glomérulaire s'inscrit dans le contexte d'une maladie systémique (diabète, lupus érythémateux systémique, dysprotéïnémie, amyloïdose ou vasculite), d'une infection (bactérienne, virale ou parasitaire) ou encore d'une néoplasie. Nous ne parlerons ici que des atteintes primitives.

Les atteintes glomérulaires peuvent se présenter dans différents contextes cliniques, avec des degrés variables de gravité. Les signes suivants peuvent être présents de façon isolée ou combinée : protéinurie, œdème(s), hématurie glomérulaire (microscopique ou macroscopique), diminution de la fonction rénale et hypertension artérielle. Le diagnostic de GN est rendu plus facile en regroupant ces symptômes et signes cliniques en syndrome néphrotique (protéinurie et œdèmes) ou néphritique (protéinurie, hématurie, diminution de la fonction rénale).(19)

La réduction de la fonction rénale aboutit à une adaptation des néphrons restants qui contribue à son tour à l'installation d'une hyperfiltration avec hyperpression intraglomérulaire. Cette dernière aboutit à la perte des néphrons restants et à la progression de l'IRC.

### 2.2.4 Polykystose rénale

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie héréditaire fréquente avec une prévalence de 1/1 000 dans la population générale. C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires : elle est la cause de 8 à 10 % des insuffisances rénales terminales. La transmission de la maladie se fait sur le mode autosomique dominant. La PKRAD est génétiquement hétérogène : deux gènes sont impliqués dans la grande majorité des cas, PKD1 et PKD2. Environ 5 % des patients ont une mutation de novo, c'est-à-dire non transmise par un parent. L'insuffisance rénale chronique est la complication sévère la plus fréquente au cours de la PKRAD.(20) L'atteinte rénale est secondaire au développement progressif de multiples kystes dans les deux reins, responsables d'une compression et d'une fibrose progressive du parenchyme rénal non-kystique. Les kystes se développent aux dépens de n'importe lequel des segments des tubules rénaux : la PKRAD est par conséquent une néphropathie tubulo-interstitielle chronique.

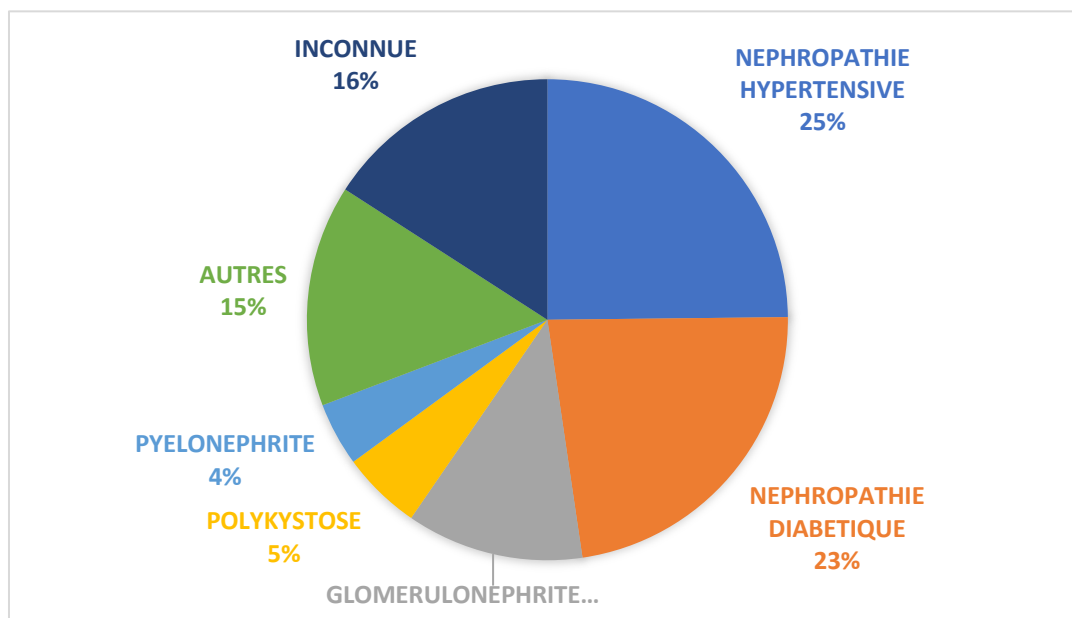


Figure 10 : Répartition des étiologies de l'IRC selon Francerein (46)

### 2.3 Incidence et prévalence au sein de la population française

Selon la Haute Autorité de Santé(21), l'IRC comprend cinq stades de sévérité croissante définie par le débit de filtration glomérulaire.

Stade IRC	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Population française
<b>1 et 2</b>	>60	3 000 000
<b>3A</b>	45-59	2 000 000
<b>3B</b>	30-44	665 000
<b>4</b>	15-29	225 000
<b>5 sans épuration extra-rénale</b>	14-10	40 000
<b>5 avec épuration extra-rénale</b>	0-9	70 000

Tableau 2 : Les différents stades de l'Insuffisance Rénale Chronique selon HAS (21)

D'après la Fondation du rein (22), 10 % de la population adulte a une maladie rénale et près de 600 millions de personnes dans le monde souffrent d'une insuffisance rénale chronique. Cette situation reflète la place prépondérante des maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension artérielle et les affections cardiovasculaires, qui constituent plus de 2/3 des charges de santé publique chez l'adulte, et vont continuer à augmenter en particulier dans les pays en voie de développement. La maladie rénale chronique, même chez les patients non dialysés, augmente le risque cardiovasculaire.

Peu de données épidémiologiques concernant l'IRC en France sont à notre disposition. L'IRC terminale est davantage documentée par le Réseau Épidémiologie, Information, Néphrologie qui établit un rapport annuel sur cette pathologie en France (incidence et prévalence des traitements de suppléance, modalités de prise en charge, caractéristiques de la population traitée, mortalité, transplantation rénale et survie). Dans le tableau ci-dessous sont regroupées les données épidémiologiques du REIN de 2009 à 2016. (15)

Rapport du REIN	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Prévalence <i>(nombre de patients)</i>	62739	67271	70700	73491	76187	79355	82 295	84 683
Incidence <i>(par millions d'habitants)</i>	150	149	149	154	160	163	166	165

Tableau 3 : Données épidémiologiques du REIN de 2009 à 2016 (15)

Chaque année le nombre de patient insuffisants rénaux en stade terminal augmente. Le vieillissement de la population, les progrès de la médecine avec l'hémodialyse et le nombre de patients diabétiques et hypertendus ne cessent de croître.

#### 2.4 Population à risque, facteurs de risque

Afin de réaliser un diagnostic efficace, il faut tout d'abord identifier les personnes à risque de développer une IRC. Pour ces personnes, il est important de réaliser un dépistage annuel et d'évaluer le DFG ainsi que l'albuminurie à partir d'un échantillon de leur urine et l'exprimer sous la forme d'un ratio albuminurie/créatininurie.

Les sujets à risque sont les suivants (23) :

- Hypertendus traités ou non ;
- Diabétiques ;

- Âgés de plus de 60 ans ;
- Obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- Ayant des infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires récidivantes ou un obstacle sur les voies excrétrices ;
- Ayant une diminution (congénitale ou acquise) de leur capital néphronique ;
- Exposés à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques) ;
- Ayant des antécédents de néphropathie aiguë ;
- Ayant des antécédents familiaux de maladie rénale ;
- Ayant une maladie auto-immune ;
- Ayant des infections systémiques ;
- Ayant une maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
- Ayant une insuffisance cardiaque.

## 2.5 Histoire clinique

### 2.5.1 Stades de l'Insuffisance Rénale Chronique

Le stade d'évolution de la maladie rénale chronique repose sur l'évaluation du DFG. Il existe 5 stades dont le troisième, qui fait référence à l'insuffisance rénale modérée, intègre deux niveaux de sévérité (stade 3A et 3B). Il est conseillé, à partir du stade 3B, d'avoir recours à un co-suivi partagé néphrologue-médecin généraliste.(24)

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

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

Tableau 4 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (21)

Il est important d'évaluer la progressivité de la maladie. La maladie rénale chronique est considérée comme évolutive, c'est-à-dire à risque de progression vers l'IRCT, dans les situations suivantes :

- Déclin annuel rapide du DFG, il est calculé par la formule :

*DFG année n – DFG année n+1 et évalué avec les repères suivants :*

- déclin annuel « physiologique » observé après 40 ans :  $< 2 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$
- déclin annuel « modéré » :  $\geq 2$  et  $< 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$
- déclin annuel « rapide » :  $\geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$
- Présence d'albuminurie : le risque d'évolution vers le stade d'IRCT est dépendant de sa présence et de sa concentration
- Absence de contrôle de la pression artérielle/Non atteinte de l'objectif thérapeutique.

Chaque stade de la MRC nécessite une prise en charge particulière d'où l'intérêt de cette classification et d'une bonne évaluation du stade auquel se situe le patient.

### 2.5.2 Signes cliniques et biologiques

La capacité de travail des reins est nettement supérieure aux besoins physiologiques de l'organisme. Ceci explique que nous pouvons vivre avec un rein unique, et qu'ils arrivent à compenser une perte de fonction progressive. C'est pour cela que les symptômes cliniques et biologiques n'apparaissent pas de façon immédiate mais plusieurs années après le début de la maladie.

Les premiers à apparaître sont les signes biologiques lorsque que les reins ne sont plus qu'à 50% de leur capacité, tandis que les signes cliniques apparaissent uniquement lorsque cette dernière est à 25% de sa valeur normale. Ces deux points expliquent que l'IRC soit diagnostiquée tardivement. La prévention et le dépistage des patients à risque d'IRC sont donc une priorité en santé. D'une manière générale, en dehors d'une rétention d'urée et de créatinine, ces fonctions sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Avec la progression de l'IRC, les signes cliniques apparaissent (25):

- Une hypertension artérielle et des troubles cardio-vasculaires ;
- Des troubles du métabolisme phosphocalcique ;
- Une acidose métabolique ;
- Une anémie ;
- Une hyperkaliémie ;
- Une dénutrition.

De plus, certains signes cliniques de l'IRC sont peu spécifiques :

- Fatigue anormale à l'effort ;
- Envies d'uriner fréquentes ;
- Urines foncées, troubles, mousseuses, peu abondantes ;
- Nausées, vomissements, perte d'appétit et de poids ;
- Mauvais goût dans la bouche et mauvaise haleine ;
- Troubles du sommeil et somnolence pendant la journée ;
- Crampes musculaires, impatiences dans les jambes ;
- Gonflements des pieds, des chevilles et des jambes (œdème) ;
- Démangeaisons persistantes.

### 2.5.3 Complications de l'IRC

#### 2.5.3.1 Les complications cardio-vasculaires

##### L'hypertension artérielle

C'est un facteur de risque de progression de l'IRC qui précède bien souvent l'insuffisance rénale, tout particulièrement dans les cas des néphropathies glomérulaires et vasculaires ou de polykystoses. Elle est majoritairement volo-dépendante, et à raison d'une rétention hydro-sodée expliquant le régime pauvre en sel prescrit ainsi que la prescription de diurétiques dans l'HTA de l'IRC.

##### Athérosclérose et artériosclérose :

Le risque vasculaire des IRC est davantage élevé que dans la population générale. Ceci s'explique par formation de lésions artérielles (athérosclérose et artériosclérose) beaucoup plus rapides.

Les accidents vasculaires représentent plus de 50% des décès des insuffisants rénaux :

- Cardiopathie ischémique ;
- Accident vasculaire cérébral ;
- Artériopathie des membres inférieurs.

Des facteurs plus ou moins spécifiques participent au développement de ces lésions et donc aux accidents qui en découlent (26) :

- Des facteurs de risque vasculaire communs : hypertension artérielle, dyslipidémie (augmentation du LDLc surtout en cas de protéinurie néphrotique), tabagisme, diabète, âge ;
- Des facteurs spécifiques à l'IRC : troubles du métabolisme phosphocalcique, hyperhomocystéinémie, anémie, insulino-résistance, toxines urémiques.

#### Atteintes cardiaques :

Nous retrouvons trois types d'atteintes cardiaques qui découlent des points précédents :

- L'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire essentiellement à l'HTA et à l'anémie ;
- Une cardiopathie urémique d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques) ;
- Les calcifications valvulaires et coronariennes.

#### 2.5.3.2 Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux : l'ostéodystrophie rénale

La maladie rénale chronique (MRC) induit des troubles du métabolisme des minéraux conduisant à des lésions osseuses et des calcifications vasculaires qui grèvent son pronostic vital et fonctionnel. L'atteinte osseuse est caractérisée par des lésions histologiques regroupées sous le nom d'ostéodystrophie rénale (ODR) : altération du turnover qui peut être élevé/remodelage osseux rapide (ostéite fibreuse) ou effondré/remodelage osseux lent (ostéopathie adynamique), troubles de la minéralisation (ostéomalacie) et perte osseuse.

L'ostéopathie à remodelage osseux rapide résulte principalement d'une élévation de la parathormone, responsable d'une stimulation ostéoblastique et ostéoclastique, qui explique l'augmentation intense du remodelage osseux. L'ostéopathie à remodelage osseux lent, associée à un taux de parathormone normal ou bas, survient chez certains patients qui ne développent pas d'hyperparathyroïdie secondaire et présentent un faible remodelage osseux. Il s'agit le plus souvent d'une ostéopathie adynamique, parfois d'une ostéomalacie.

L'étiologie principale de l'ostéopathie adynamique était il y a quelques années l'ostéopathie aluminique (os aplastique), liée à une intoxication osseuse avec inhibition des dépôts de calcium sur la matrice ostéoïde. Elle était due à la présence d'aluminium dans les

bains d'hémodialyse ou l'utilisation de gels d'alumine. L'intoxication est actuellement rare depuis l'introduction des chélateurs calciques non aluminiques et non calciques du phosphore. L'accumulation de fer dans les os est responsable d'un turnover osseux bas et d'une parathormone basse. Les facteurs de risque de l'ostéopathie adynamique sont actuellement l'âge, la corticothérapie, le diabète, la dialyse péritonéale, une suppression excessive de la sécrétion de la parathormone par les sels de calcium, les dérivés 1-alpha hydroxylés de la vitamine D et une restriction phosphorée sévère. La suppression du turnover osseux est principalement en rapport avec une hypoparathyroïdie fonctionnelle, développée chez les insuffisants rénaux qui présentent une résistance osseuse à la parathormone et dont les concentrations de parathormone circulante active sont basses ou modérément élevées. L'ostéopathie adynamique s'associe à un risque accru d'hypercalcémie et de calcifications vasculaires. (27)

L'hyperparathyroïdie secondaire liée à la rétention précoce de phosphate (qui induit une augmentation de la synthèse de FGF23 par l'os), de la diminution de la synthèse rénale de calcitriol et de l'hypocalcémie est associée à l'Ostéite fibreuse. Le FGF 23 (Fibroblast Growth Factor 23) est une protéine synthétisée par les ostéoblastes et surtout par les ostéocytes. Comme la parathormone (PTH), le FGF23 est responsable de l'augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate. Sa concentration sérique est rapidement augmentée par des apports de phosphate alimentaire selon des mécanismes encore mal connus. Sa synthèse est augmentée par la vitamine D et des données suggèrent que la PTH aurait une action similaire. Au cours de la MRC, la concentration sérique de FGF23 augmente à mesure que la filtration glomérulaire diminue (cela est dû à la fois à une augmentation de synthèse et à une rétention liée à l'insuffisance rénale), et elle corrèle positivement avec la phosphatémie. Des données suggèrent que l'augmentation de la sécrétion de FGF23 par l'os accroît l'excrétion urinaire de phosphate par les néphrons restants, ce qui devrait permettre à la phosphatémie de rester normale au début de la MRC. Par un processus de rétro-contrôle négatif, le FGF23 aurait aussi une action inhibitrice sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes. Enfin, le FGF23 diminue les concentrations sériques de calcitriol en inhibant la 1-alpha-hydroxylase rénale et en stimulant la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase.

De plus, la MRC diminue progressivement la synthèse rénale de calcitriol, et ce malgré l'augmentation croissante de la PTH sérique qui, elle, stimule, en temps normal, la formation de calcitriol. Il s'ensuit une diminution de l'absorption digestive du calcium et donc une réduction de l'effet freinateur du calcium sur les récepteurs sensibles au calcium des cellules

parathyroïdiennes, CaSR. Cependant, la concentration de calcitriol sérique peut se maintenir, bien qu'à des taux inférieurs à la normale, du fait de capacités de synthèse par des tissus autres que le rein. Le phosphate en excès, induit également par la suite une aggravation du déficit en calcitriol par diminution de l'efficacité de la 1-alpha-hydroxylase rénale. Au niveau des glandes parathyroïdes, l'augmentation de la concentration intracellulaire en phosphate accroît la durée de vie des ARNmessagers de la PTH. On assiste également dans ces glandes à une réduction de l'expression du récepteur sensible au calcium, ce qui perturbe les relations entre calcémie et freination de la PTH, et à une prolifération accrue des cellules parathyroïdiennes, ce qui augmente la masse glandulaire et entretient ainsi l'hyperparathyroïdie (HPT). D'autres récepteurs voient également diminuer leur expression parathyroïdienne : celui de la vitamine D, du FGF23 (FGFR1) et de son corécepteur Klotho. L'ensemble de ces troubles conduit au développement de lésions glandulaires à type d'hyperplasie, puis d'adénomes qui aboutiront à une hyperparathyroïdie réfractaire qui éventuellement nécessitera un traitement chirurgical.(28)

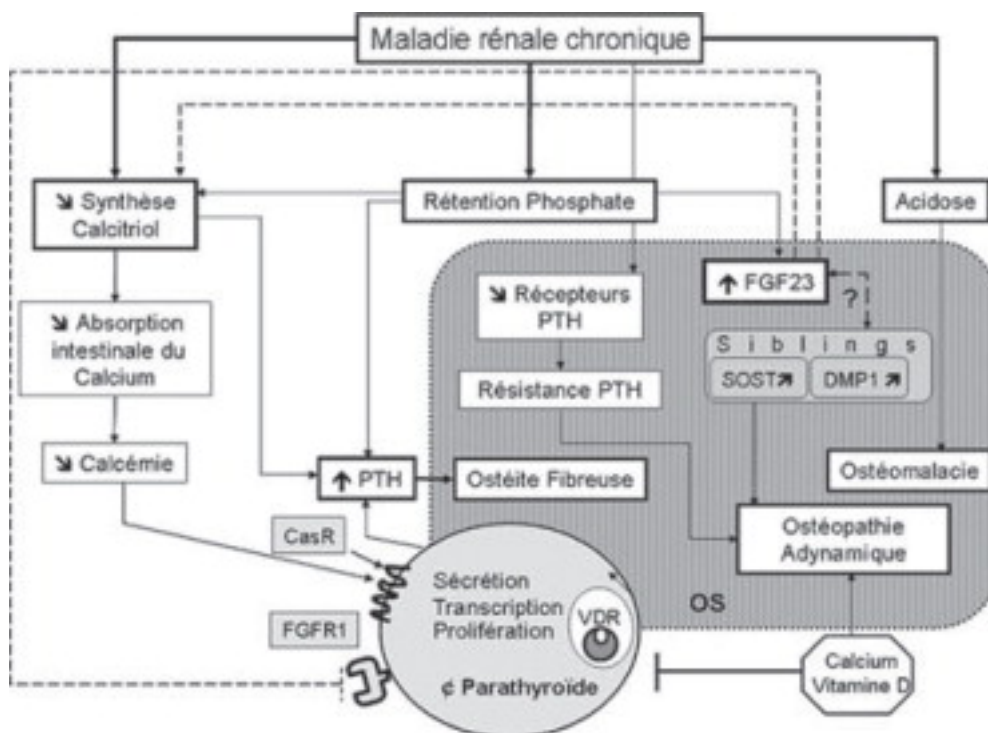


Figure 11 : Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale :

I : inhibe, → : stimule. La zone gris foncé représente le compartiment osseux. Les traits (-----) représentent les actions du FGF23.  $\phi$  : cellule. PTH : parathormone, FGF23 : Fibroblast growth factor23 ; Le récepteur sensible au calcium (CaSR), le récepteur de la vitamine D (VDR) et le récepteur du FGF23 (FGFR1) voient leur expression par les cellules parathyroïdiennes ( $\phi$ ) diminuer au cours de l'IRC. La dentin matrix protein 1 (DMP1) et la sclérostine (SOST) sont exprimées par les ostéocytes. (27)

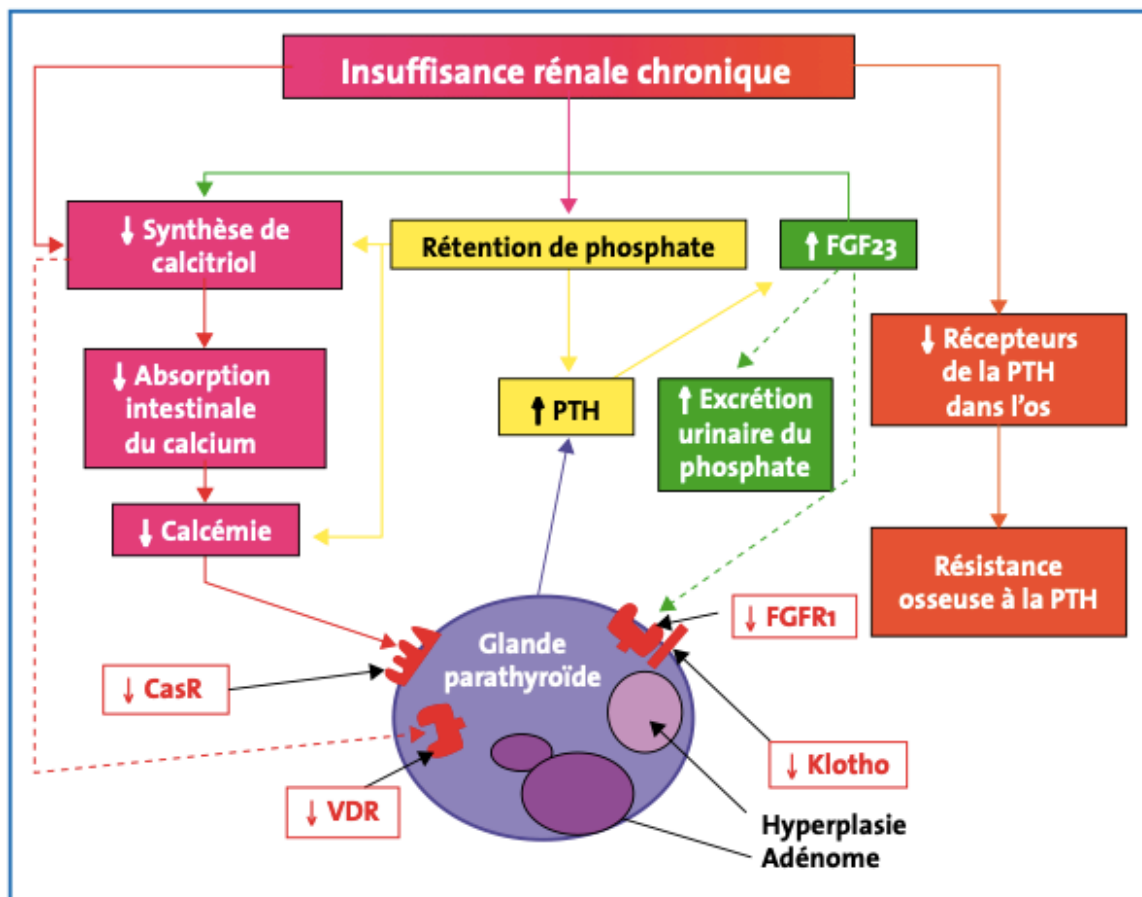


Figure 12 : Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale.

Les pointillés représentent la perte de la fonction liée à l'insuffisance rénale chronique. PTH : parathormone, FGF23 : Fibroblast growth factor 23. L'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR), du récepteur de la vitamine D (VDR) du récepteur du FGF23 (FGFR1) et de son co-récepteur Klotho par les cellules parathyroïdiennes diminue au cours de l'IRC. (28)

### 2.5.3.3 Désordres acido-basiques et hydro-électrolytiques

Dans l'insuffisance rénale chronique, le bilan d'ion  $H^+$  est positif bien avant le stade terminal, en raison de la réduction de l'ammoniogenèse rénale qui est proportionnelle à la réduction néphronique. Une rétention d'acides, principalement phosphorique et sulfurique, dépendant aussi de la réduction de la filtration glomérulaire, est également présente. L'acidose est cependant compensée par une augmentation du tamponnement des  $H^+$  par l'os, en fixant les ions  $H^+$  sous forme de phosphates acides et en libérant du carbonate de calcium osseux. L'abaissement du pH systémique est donc freiné mais ce mécanisme favorise l'ostéomalacie. Un défaut de l'élimination de la charge acide entraîne une acidose métabolique chez l'insuffisant rénal. Cette acidose a plusieurs conséquences dont le catabolisme des protéines musculaire en excès, une majoration du risque d'hyperkaliémie (par l'apport externe ou certains

médicaments tels que les IEC) ainsi qu'une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénales. (29). Les patients présenteront également des anomalies électrolytiques avec des hyponatrémies, hyperkaliémies et rétention urinaire hydro-sodée. Ces troubles apparaîtront davantage tardivement.

#### 2.5.3.4 Dénutrition protéino-énergétique

Différents évènements peuvent engendrer une dénutrition protéino-énergétique au cours de l'IRC. Il y a tout d'abord une réduction des apports alimentaires souvent proportionnelle au degré de l'IRC ainsi qu'une augmentation du catabolisme protéique, en particulier du fait de l'acidose, et enfin une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline.

De nombreux patients arrivent dénutris au stade terminal de l'IRC. Les marqueurs nutritionnels tels que l'albumine sont des facteurs prédictifs majeurs de mortalité chez ces patients.(30)

Réduction des apports alimentaires	Autres facteurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restrictions en boissons, phosphore, sodium, potassium</li> <li>- Anémie non contrôlée</li> <li>- Dysgueusie</li> <li>- Dialyse inadéquate</li> <li>- Inflammation</li> <li>- Déséquilibre de l'amino-acidogramme</li> <li>- Accumulation de toxines urémiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidose métabolique</li> <li>- Déperdition per dialytique de nutriments (glucose, acides aminés, vitamines hydrosolubles)</li> <li>- Défaut d'action des facteurs de croissance et de l'insuline, hypogonadisme, hyperparathyroïdie</li> <li>- Défaut de synthèse de la forme active de vitamine D</li> <li>- Augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol, glucagon, adrénaline, parathormone</li> </ul>

Tableau 5 : Les différentes causes de dénutrition protéino-énergétiques chez le patient insuffisant rénal

(30)

### 2.5.3.5 Les complications hématologiques.

#### Anémie normochrome normocytaire arégénérative :

L'anémie chez les patients avec une insuffisance rénale chronique est multifactorielle. Elle est due à un déficit en EPO, à une inhibition de l'érythropoïèse induite par l'urémie, à une diminution de la durée de vie des globules rouges et à un déséquilibre de l'homéostasie du fer. La plupart des patients avec une insuffisance rénale de modérée à grave sont anémiés. La production d'hématie est sous le contrôle de l'érythropoïétine (ou EPO). Lorsque les reins ne fonctionnent pas efficacement, ils ne produisent pas assez d'EPO et la moelle osseuse ne reçoit donc pas le message de fabriquer des globules rouges. La production d'hématies est déficitaire et avec le temps la personne devient anémique. (31). L'anémie est normochrome car il y a absence de carence martiale (saturation de la ferritine et de la transferrine), arégénérative car le taux de réticulocytes est bas et normocytaire car les taux de folates et vitamines B12 sont normaux. En l'absence de traitement, l'anémie est dangereuse. Une faible concentration de globules rouges dans l'organisme peut obliger le cœur à travailler davantage et entraîner une atteinte grave appelée hypertrophie ventriculaire gauche ou HVG. Elle provoque une fatigue physique et psychique, une incapacité à l'effort et altère considérablement la qualité de vie. Le traitement de l'anémie peut diminuer la fatigue du patient et l'aider à se sentir mieux physiquement. Il peut aussi améliorer les facultés mentales ainsi que leur vie sociale et sexuelle.

#### Troubles de l'hémostase primaire :

Les hémorragies sont davantage fréquentes au cours de l'IRC avancée avec des saignements digestifs occultes ou encore des règles prolongées. Seule l'hémostase primaire est anormale avec un temps de saignement (TS) allongé, du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite.

#### Déficit immunitaire :

Ces patients présentent un déficit immunitaire modéré mais indiscutable se caractérisant notamment par une réponse atténuée aux vaccinations. Il est donc impératif de vacciner tous les insuffisants rénaux contre la grippe tous les ans, contre le pneumocoque (avec un rappel 5 ans après) et enfin contre l'hépatite B dès atteinte du stade 3B (les doses et les schémas de vaccination peuvent varier selon le stade de l'IRC).

### 2.5.3.6 Autres complications

Des complications digestives peuvent être présentes chez les patients insuffisants rénaux avec des nausées voire des vomissements qui reflètent une intoxication urémique importante et doivent faire envisager le début du traitement de suppléance. Une gastrite et un ulcère aggravent l'anémie secondaire à l'IRC et doivent être recherchés en cas de symptomatologie fonctionnelle ou de carence martiale. Des conséquences neurologiques sont également retrouvées avec de fréquentes crampes qui peuvent être liées à des problèmes d'hydratation, ou à des anomalies électrolytiques (hypocalcémie, hypomagnésémie, acidose métabolique). Des troubles du sommeil altèrent la qualité de vie avec le syndrome des jambes sans repos et de fortes insomnies.(11) Les affections cardiovasculaires sont responsables de plus de 50 % des décès chez les patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse chronique. À elles seules, les complications cardiaques représentent 40 % de la mortalité. L'hypertrophie ventriculaire et l'insuffisance cardiaque ainsi que l'athérome artériel en sont les causes principales, alors que l'incidence de la péricardite, complication classique de l'urémie terminale, a diminué.(32) Bien que la péricardite urémique soit une entité rare, elle reste une complication majeure de l'IRCT et semble être liée à un traitement d'épuration extra-rénale insuffisant. (33) Très redoutées par les patients, ces issues lourdes et douloureuses qui constituent le stade ultime de l'insuffisance rénale ne sont pourtant pas les situations les plus à craindre : en effet, le risque de mourir d'un accident cardiovasculaire est nettement plus élevé que celui d'atteindre la greffe de rein, rappelle la Fondation du Rein. Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de décès dans la population souffrant d'une insuffisance rénale chronique, au point qu'un jeune patient dialysé a le même risque d'événement cardio-vasculaire qu'un sujet non insuffisant rénal de 80 ans. Une des conséquences de l'atteinte des reins est l'altération des cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux des reins. Au contact du sang, ces cellules se mettent à synthétiser des substances nocives pour le cœur et les artères comme des dérivés réactifs de l'oxygène et l'ADMA ("asymmetric dimethylarginine"), un analogue d'acide aminé empêchant la production du monoxyde d'azote, protecteur naturel du cœur, selon une des théories avancées par les spécialistes.

Par ailleurs, il se peut que le défaut de métabolisme de la vitamine D chez l'insuffisant rénal, en altérant les concentrations en calcium et en phosphates dans le plasma, favorise les calcifications vasculaires en regard des plaques d'athérome et en aggrave les conséquences.

La Fondation pour le Rein rappelle que la présence anormale de protéines dans les urines (ou microalbuminurie) représente un marqueur pronostique fiable du risque cardiovasculaire. En effet des études ont démontré que lorsque sa valeur diminuait sous l'effet d'un traitement médicamenteux ou qu'elle augmentait spontanément des modifications péjoratives de la fonction cardiaque étaient observées par la suite. (34)

## 2.6 Facteurs de risque de progression et facteurs de risques cardio-vasculaires

La prise en charge de l'étiologie de la maladie n'est pas suffisante, il faut également s'assurer du contrôle de différents facteurs dits de progression, afin de ralentir la progression de la maladie vers l'IRC terminale (35)

- Le contrôle strict de la pression artérielle ;
- La diminution de la protéinurie ;
- L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de bloqueurs des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II ;
- La prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë et de la néphrotoxicité ;
- La restriction protidique modérée et adaptée au patient ;
- Le contrôle de la glycémie s'il existe un diabète et l'arrêt du tabac.

Les patients insuffisants rénaux chroniques sont des patients à très haut risque cardio-vasculaire. Ainsi, le risque de mortalité cardio-vasculaire d'un patient atteint de MRC est bien supérieur au risque d'insuffisance rénale terminale. Il est donc impératif de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risques cardio-vasculaires chez ces patients et plus particulièrement l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'inactivité physique, l'obésité.

## 2.7 Diagnostic de l'Insuffisance Rénale Chronique

Selon l'HAS et le Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie (24), le diagnostic se décompose en six étapes :

- Affirmer la maladie rénale chronique ;
- Préciser son stade et son rythme évolutif et éliminer une atteinte rénale aiguë surajoutée, en particulier fonctionnelle ;

- Faire le diagnostic étiologique ;
- Évaluer et prendre en charge les facteurs de progression ;
- Rechercher les différents impacts sur l'organisme si le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;
- Rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires.

Nous allons développer le premier point (affirmer la maladie rénale chronique) uniquement, les suivants seront résumés dans les parties suivantes. Pour évaluer si le patient est atteint d'une maladie rénale chronique, il est primordial de mesurer certains paramètres :

- La créatininémie et, en cas de stabilité, estimer le DFG ;
- La protéinurie (ou une albuminurie) ;
- Le sédiment urinaire (telle qu'une hématurie ou une leucocyturie) ;
- La morphologie des reins ou des voies excrétrices.

Dans quelques cas de tubulopathies, le diagnostic de MRC repose sur l'existence d'anomalies ioniques sanguines.

Le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) est la mesure de la clairance de traceurs exogènes qui sont filtrés par le glomérule, mais qui ne sont ni réabsorbés, ni métabolisés, ni sécrétés dans le tubule rénal. De tels traceurs sont l'inuline, l'EDTA-Cr51, l'iothalamate ou l'iohexol. Cependant, il est le plus souvent estimé à partir de quelques paramètres simples que sont la créatinine sérique, l'âge et éventuellement le poids et l'ethnie. (11)

Différentes formules existent pour calculer le DFG :

- La formule de Cockcroft et Gault sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments ;
- La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), plus précise, et qui donne le DFG directement indexé à la surface corporelle ;
- La formule CKD-EPI, qui est une évolution de MDRD et qui est plus juste si le DFG est supérieur à 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La maladie rénale est basée sur la présence de différents paramètres et est définie comme chronique lorsqu'elle évolue depuis plus de 3 mois.(36) Elle peut être affirmée devant :

- Des critères anamnestiques : antécédent de maladie rénale, nature de la maladie rénale, antériorité de créatininémie élevée, présence ancienne d'une protéinurie ou d'anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie) ;
- Des critères morphologiques : diminution de la taille des reins (grand axe  $\leq 10$  cm à l'échographie ou  $\leq 3$  vertèbres sur un cliché d'abdomen sans préparation) ;
- Des critères biologiques présents en cas d'IRC évoluée, mais ces critères ne sont pas utilisables en cas d'insuffisance rénale modérée :
  - Une anémie normochrome normocytaire arégénérative (secondaire au défaut de production d'érythropoïétine par le tissu rénal normal).
  - Une hypocalcémie (par carence en vitamine D active par défaut d'hydroxylation rénale en position  $1\alpha$ ).

### 3. Prise en charge thérapeutique

#### 3.1 Stratégie thérapeutique

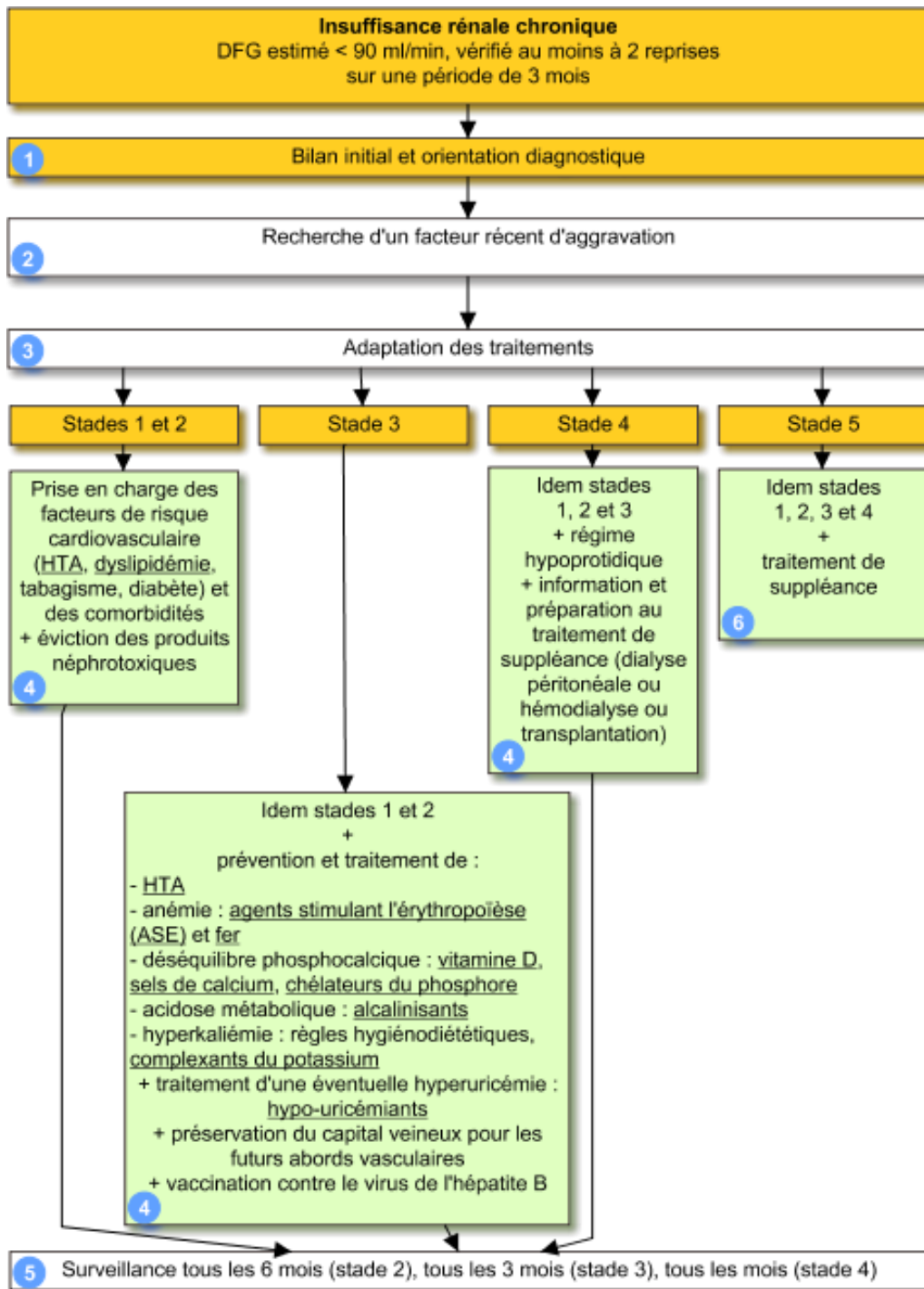


Figure 13 : Stratégie de prise en charge de l'Insuffisance Rénale (37)

La stratégie de prise en charge de l'IRC est décrite ci-dessous :

## **Bilan initial**

Il est basé sur l'anamnèse (antécédents familiaux de néphropathie, antécédents personnels de diabète, d'HTA, de maladie athéromateuse, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de lithiase, d'une maladie systémique, de goutte), l'examen clinique, la bandelette urinaire, l'électrophorèse des protéines sériques, les sérologies HBs, HCV, HIV, la protéinurie des 24 heures ou le rapport protéinurie sur créatininurie, la cytologie urinaire, l'échographie rénale. Les principaux diagnostics étiologiques sont le diabète, l'HTA, les néphropathies glomérulaires primitives, les néphropathies interstitielles, une atteinte vasculaire parenchymateuse et la maladie rénovasculaire.

## **Recherche de facteurs récents d'aggravation**

Certains peuvent être réversibles. Il peut s'agir d'un obstacle, d'une déshydratation, d'une glomérulonéphrite rapidement progressive, d'une cause vasculaire, d'une cause médicamenteuse.

## **Adaptation des traitements**

Certains sont à éviter ou à surveiller étroitement. Le traitement sera adapté selon le stade de l'insuffisance rénale.

## **Traitement symptomatique**

Un régime hypoprotidique est mis en place : un apport de 0,8 g à 1 g de protides/kg par jour est conseillé. Prévention et traitement de l'HTA, de l'anémie, d'un déséquilibre phosphocalcique, d'une acidose métabolique, d'une hyperkaliémie, d'une hyperuricémie.

## **Évaluation**

Elle portera sur : PA < 140/90 si protéinurie entre 30 et 300 mg par jour et PA < 130/80 si protéinurie > 300 mg par jour ; Hb autour de 11 g/L ;  $\text{HCO}_3^- > 24$  mmol/L ; calcium et phosphore.

## **Traitements de suppléance**

Ils doivent être débutés lorsque le DFG est durablement inférieur à 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il s'agit de la transplantation rénale, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Dans de rares cas (refus du patient ou maladie mettant en jeu le pronostic vital à très court terme), la prise en charge est palliative.

### 3.2 Règles hygiéno-diététiques

D'après l'HAS, les principales mesures hygiéno-diététiques à appliquer sont :

- Un apport modérément restreint en protéines de 0,8 g/kg/j ;
- Le traitement d'une éventuelle dyslipidémie ;
- Un apport liquidien de base, ni restreint, ni forcé, proche de 1,5 L/j ;
- L'arrêt du tabac ;
- Un apport énergétique de 30 à 35 kcal/kg/j. En cas d'obésité, l'apport énergétique doit être adapté.

Le but de la prise en charge de l'IRC modérée avec ces différentes règles hygiéno-diététiques est de retarder le début du traitement de suppléance tout en maintenant le patient dans un état de santé satisfaisant. Les principaux objectifs de cette prise en charge sont d'assurer un état nutritionnel satisfaisant (albuminémie  $\geq 35$  g/L), un équilibre du bilan hydrosodé avec une absence d'œdème, de maintenir la phosphorémie à un taux inférieur ou égal à 1,3 mmol/L, une kaliémie inférieure à 5,5 mmol/l et un taux d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dL. Ces règles sont également destinées à maintenir un équilibre acido-basique satisfaisant avec un taux de bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/L. Il est primordial de réaliser une réévaluation critique régulière des prescriptions médicamenteuses avec notamment les médicaments néphrotoxiques et des adaptations posologiques en fonction du DFG.

Seul un suivi diététique rigoureux et régulier permettra l'atteinte de ces objectifs.

### 3.3 Nutrition

Les reins ont notamment pour rôle d'éliminer tous les « déchets » qui se trouvent dans le sang. Si le patient est atteint d'insuffisance rénale, les reins ne sont progressivement plus capable d'éliminer correctement les déchets protéiques, le sel, le potassium et le phosphore, éléments que l'on trouve dans notre alimentation. Les reins jouent un rôle fondamental dans le métabolisme des nutriments. Ils interviennent dans le métabolisme énergétique par leur contribution à la gluconéogenèse. En effet, la néoglucogenèse rénale devient particulièrement importante au cours du jeûne, car elle est activée par l'acidose métabolique qui est associée à cette situation métabolique. Il participe également à la réabsorption du glucose filtré par le rein,

de façon telle que l'urine finale est dépourvue de glucose (38). Les recommandations nutritionnelles ont pour but de limiter l'accumulation de ces déchets dans le sang, afin de ralentir l'évolution de la maladie.

Les préoccupations nutritionnelles actuelles des patients atteints d'IRC sont basées sur le concept de néphroprotection tout en cherchant à maintenir un état nutritionnel satisfaisant. Elles doivent accompagner le patient tout au long de sa vie et tenir compte nécessairement du stade de la déficience rénale. La prise en charge nutritionnelle des patients en insuffisance rénale chronique nécessite la prescription d'un régime basé sur les besoins énergétiques et protéiques de chaque patient. L'observance du traitement et le maintien d'un état nutritionnel optimal doivent être surveillés régulièrement. Le succès de ce régime permet la réduction des symptômes liés à l'urémie, aux complications métaboliques et ralentit la progression de l'insuffisance rénale. Parmi les mesures diététiques préconisées, la restriction protidique doit être recommandée au stade précoce de l'IRC, sans pour autant apporter une alimentation restrictive. Le risque majeur de ce type de régime mal surveillé, ainsi que l'absence de toute prise en charge nutritionnelle, est la dénutrition qui est un facteur important de mauvais pronostic chez l'insuffisant rénal arrivé au stade terminal. (39) Les autres mesures diététiques visent à limiter les conséquences métaboliques de l'IRC, et sont la prévention de l'hyperkaliémie, la correction de l'acidose et la lutte contre l'hyperparathyroïdie secondaire par une supplémentation calcique précoce et un régime pauvre en phosphore. L'état clinique et métabolique du patient au moment où il aborde l'insuffisance rénale terminale détermine en grande partie le pronostic et la qualité de vie ultérieure. Dans un certain nombre de cas, un traitement par dialyse ou une transplantation rénale seront nécessaires pour remplacer la fonction rénale défaillante. De nouveaux régimes seront prescrits, variables selon les techniques de dialyse ou au cours de la transplantation. Enfin, en cas de dénutrition importante, des supports nutritionnels peuvent être proposés.

### *3.3.1 Les protéines*

Les protéines sont les éléments de construction et de réparation de l'organisme. Elles sont le principal constituant des muscles, participent à la solidité du squelette et permettent aussi de se défendre contre les infections. Des protéines de bonne qualité sont présentes dans les aliments suivants : viandes, poissons, œufs, fromages, lait et produits laitiers et tofu.

Les céréales et les légumineuses contiennent également des protéines, mais de moins bonne qualité. (40) Les protéines utilisées par le corps sont ensuite dégradées en urée. C'est l'azote des protéines qui, combinée avec des molécules produites par le foie, constitue l'urée. Il est utile de limiter les apports en protéines parce que la diminution de la fonction rénale entraîne l'accumulation de déchets dans le sang tels que l'urée. Celle-ci peut engendrer des nausées, une perte d'appétit et surtout un dégoût pour certains aliments tels que la viande, le poisson, les œufs et le fromage. Ainsi, il est conseillé de manger 0,8 à 1g de protéine/kg/j (15% de l'apport calorique quotidien) car les protéines contribuent progressivement à la progression de l'IR. Cette restriction protéique doit comporter 2/3 de protéines animales et doit s'accompagner d'un apport calorique suffisant de 30 à 35 kcal/kg/jour.

Pour le patient dialysé, la restriction protéique existe mais elle est moins importante. En effet, pour l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, les apports protéiques conseillés sont de 1,2 g/kg/jour. Cela s'explique par les éventuelles pertes liées aux méthodes de dialyse. Attention à ne pas trop, non plus, restreindre les patients sous risque d'entraîner et de favoriser l'hypertriglycéridémie et/ou l'hyperlipidémie par phénomène de compensation, en enrichissant davantage l'alimentation en glucides et lipides ou d'entretenir une dénutrition. L'adaptation des apports en protéines dépendra des apports quotidiens du patient et de leurs besoins.

Le rein élimine 90% des protéines de l'organisme. Si ces protéines sont consommées en excès, une personne en insuffisance rénale ne pourra pas effectuer sa mission d'épuration et les déchets ne seront pas éliminés. L'IRC progressera alors plus rapidement vers le stade de l'IRT. Par contre si le patient est en carence d'apports protéiques, il faut faire attention au risque de malnutrition. Le défaut d'apport alimentaire en protéines va favoriser un état qui se développe insidieusement quand l'appétit n'est pas au rendez-vous : c'est la malnutrition.(41)

10 grammes de Protéines Animales	
<b>Viandes</b>	50 g = 1/2 steak
<b>Abats</b>	50g
<b>Poisson</b>	60 g = 1/2 filet
<b>Œufs</b>	2 œufs de poule
<b>Lait</b>	300 mL
<b>Flans/crèmes</b>	2x 150 g
<b>Fromage blanc</b>	2x 150 g
<b>Fromages pâtes dures</b>	30 g
<b>Fromages pâtes molles</b>	50 g
<b>Jambon cuit</b>	50 g = 1 tranche
<b>Saumon fumé</b>	50 g = 5 tranches
<b>Viande séchée</b>	30 g = 6 tranches
10 grammes de Protéines Végétales	
<b>Tofu</b>	80 g = 1/4 assiette
<b>Farineux (pâtes, riz, maïs ...)</b>	250 à 500 g
<b>Légumineuses cuites</b>	120 g
<b>Pain blanc, pain complet</b>	120 g = 3 à 4 tranches

Sel ▲

Tableau 6 : Portions de divers aliments contenant 10 grammes de protéines animales ou végétales (40)

### 3.3.2 Calcium, phosphore et vitamine D

Le calcium est un sel minéral essentiel pour la solidité des os et intervient dans le travail musculaire, y compris celui du cœur.(42) Le phosphore participe à l'utilisation des protéines, des lipides et des glucides.

Le calcium et le phosphore se trouvent en grandes quantités dans l'alimentation. Le calcium est en grande quantité dans le lait et ses dérivés (fromages, laitages) et en petite quantité dans les fruits et les légumes. Le phosphore est également présent dans le lait, mais il est surtout lié aux autres protéines : viandes, poissons, œufs, légumes secs et céréales.

La vitamine D se trouve en très petite quantité dans les aliments. C'est surtout grâce au soleil et aux reins, qui la rendent active, qu'elle peut jouer son rôle de fixateur du calcium.

Le taux de phosphore sanguin adéquat est compris entre 2,5 et 4,5 mg/dL. En cas d'insuffisance rénale, le sang n'élimine pas le phosphore en excès. Un excès de phosphore peut fragiliser les os en accélérant la fuite de calcium, par stimulation de la Parathormone. Des taux sanguins de phosphore et de calcium élevés peuvent aussi conduire à des dépôts de calcium dans les vaisseaux, les poumons, les yeux et même le cœur. Les aliments riches en phosphore sont souvent les aliments riches en protéines animales, dont la réduction de la consommation est recommandée. Cependant, les aliments à haute teneur en phosphore comme le lait, les produits laitiers, en particulier les fromages à pâte cuite, doivent être quantifiés et répartis sur la semaine. Le recours à des médicaments chélateurs de phosphore (et sources de calcium) doit rapidement être envisagé afin que des apports suffisants en protéines et calcium puissent être conservés.

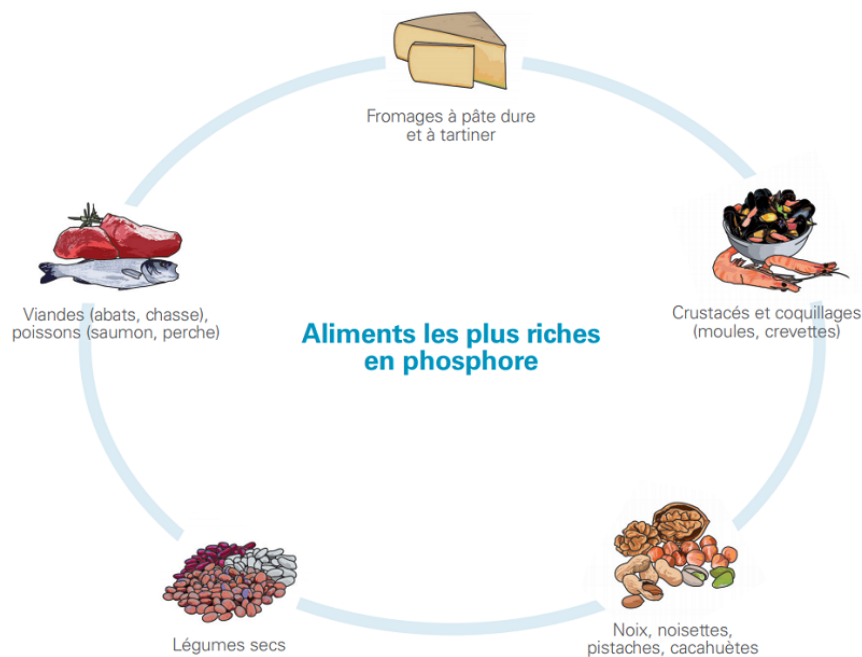


Figure 14 : Aliments riches en Phosphore (40)

### 3.3.3 L'eau, le sel et le potassium

L'eau est le constituant le plus important de l'organisme. Elle représente 50 à 60 % du poids de l'adulte, 70 à 75 % du poids de l'enfant. Son rôle est d'hydrater notre peau, nos organes, de transporter les éléments nutritifs, de participer aux échanges entre le sang et les cellules et

d'éliminer tous les déchets ou presque de l'organisme et de l'alimentation grâce aux urines ou à la sueur. Les besoins journaliers sont couverts par les boissons salées, sucrées, neutres (eau plate, lait), les fruits et les légumes. Le sel est présent dans toute notre alimentation. A l'état naturel, le sel est lié aux protéines. Il est également retrouvé dans le sel de cuisine et tous les produits manufacturés (fromages, charcuteries, pain). Une rétention hydrosodée, contribuant à une HTA, est présente dès les stades précoces de l'IRC. Il est essentiel de limiter les apports en sel à moins de six grammes par jour soit 2,4 g par jour de sodium.

1 g de sel [chlorure de sodium] = 400 mg de sodium [Na]

Il est donc important de savoir lire les étiquettes des produits alimentaires car la teneur en sel est souvent exprimée en sodium et nécessite d'être multiplié par 2,5 pour connaître l'équivalent en sel. En pratique, il est conseillé de ne pas resaler les plats, diminuer le sel de cuisson ainsi que la consommation d'aliments naturellement riches en sel et ceux où il y est additionné, de bannir les substituts de sel ou sels dits "de régime", qui n'apportent que du chlorure de potassium. Il faut privilégier les épices, les fines herbes, le citron et le vinaigre pour rehausser le goût des aliments sans recourir au sel.

Le potassium est peu présent dans le sang. Il est logé essentiellement dans les cellules où il régule l'hydratation. Il joue également un rôle d'excitant dans la contraction musculaire au niveau de tous les muscles y compris le cœur. Lors de l'effort, le potassium s'échappe de la cellule, rejoint le sang, le sodium y entre pour rétablir l'équilibre cellulaire. Les besoins en potassium augmentent avec la masse musculaire : 2 à 4 grammes par jour suffisent à couvrir les besoins chez l'adulte. Le potassium est présent dans toute notre alimentation. A l'état naturel, le potassium est lié aux protéines mais il est également très présent dans les fruits, les légumes, ou encore le chocolat. L'hyperkaliémie est favorisée par la diminution de l'excrétion de potassium par les reins, l'acidose métabolique et la prise de médicaments hyperkaliémiants. De par ses conséquences sur l'activité électrique cardiaque, elle peut menacer la vie de ces patients. Pour contrôler la kaliémie, il convient de limiter la consommation d'aliments riches en potassium ce qui est parfois difficile à concilier avec la restriction des apports protéiques. Il faut également privilégier la cuisson à l'eau après avoir épluché, coupé en petits morceaux et fait tremper pendant deux à trois heures les légumes et les pommes de terre (sans conserver l'eau de cuisson). La cuisson à la vapeur ou au four à micro-ondes est déconseillée en raison de la conservation des minéraux et vitamines.

Si le régime n'est pas suffisant, des médicaments chélateurs de potassium (Kayexalate®) peuvent être prescrits en complément. Si l'hyperkaliémie est associée à une acidose métabolique (se traduisant par une diminution des bicarbonates sanguins), l'apport de bicarbonates sous forme d'eau Vichy® (mais prudemment compte tenu de sa teneur en sel), de sachets ou de comprimés, peut aider à la corriger.(43)

L'acidose métabolique est un facteur de dénutrition, de fatigue musculaire, de lésions osseuses et de catabolisme protéique.

### **Aliments riches en potassium**

Fruits secs (750 à 1600)  
Fruits oléagineux (cacahuète 720)  
Légumes secs (haricot blanc 510)  
Banane (380) - Avocat (500)  
Cacao et dérivés (chocolat 364)  
Steak soja (600) - Frites (700)  
Blettes, épinards cuits (550)  
Fenouil cru (430) - Topinambour cuit (420)  
Champignons crus (412)  
Quinoa cru (740) Pommes de terre bouillies (330)

### **Aliments à privilégier**

Céréales raffinées (riz, pâte, semoule)  
Haricots verts cuits (212)  
Carottes cuites (195)  
Poireaux cuits (180)  
Courgettes cuites (170)  
Navet cuit (150)  
Poivron cuit (150)  
Oignon cuit (115)

Figure 15 : Teneur en potassium des aliments en mg / 100 g (table de composition des aliments Ciqual)(44)

### 3.3.4 Les graisses

L'organisme a besoin d'énergie pour fonctionner. Il va utiliser certains constituants de nos aliments pour s'en procurer. (45) C'est le cas des graisses ou lipides, qui fournissent de l'énergie facilement mise en réserve. L'organisme utilise les lipides pour satisfaire à ses besoins d'énergie différés en faisant des réserves dans le tissu graisseux. De plus, certains constituants des graisses et en particulier les acides gras, le cholestérol et les phospholipides sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Ils permettent la fabrication de certaines hormones et des membranes des tissus.(42)

Il est important de surveiller la qualité des apports lipidiques, car comme nous l'avons vu précédemment, l'IRC est souvent responsable de perturbations lipidiques. Il faut privilégier les graisses végétales riches en acides gras polyinsaturés et notamment en oméga 3, ainsi que les graisses riches en acides mono-insaturés comme par exemple l'huile d'olive, de colza, de noix, le foie de morue, ou encore les poissons gras tels que le saumon, le maquereau et le thon. Il faut éviter au maximum les graisses animales qui ont un apport nutritionnel moins intéressant et qui peuvent augmenter le risque cardio-vasculaire en augmentant le cholestérol.

Comme pour chaque constituant de notre alimentation, les excès peuvent être préjudiciables dans certaines situations.

En Occident, les apports alimentaires sont souvent trop riches en lipides. Ceux-ci ne devraient pas excéder 30 % des apports énergétiques. A l'inverse un défaut d'apport alimentaire risque de priver l'organisme de certains constituants indispensables et de certaines vitamines associées aux graisses dans les aliments. Un apport d'au moins 10 g d'huile par jour, naturellement riche en graisses insaturées, est le minimum nécessaire.

Compte tenu du risque cardiovasculaire élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale même modérée, The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines 2013 recommandent l'obtention d'un taux de LCL-c inférieur à 1,00 g/l par des modifications diététiques, puis en cas d'échec après 3 mois, un traitement par statine. L'ensemble de ces données suggère donc l'intérêt d'un traitement plus agressif des anomalies lipidiques associées aux maladies rénales, de préférence en combinant régime et statines.

### 3.3.5 Les sucres

Excepté en cas de diabète ou d'un surpoids associé, le patient insuffisant rénal ne doit pas diminuer ses apports en glucides. Le défaut d'apport alimentaire en glucides va favoriser la malnutrition. Elle est associée habituellement à un défaut d'apport en protéines. Les besoins en énergie et donc en glucides sont augmentés en cas d'agression, infectieuse par exemple. Lorsque l'apport en lipides et en glucides est insuffisant pour répondre aux besoins énergétiques, les protéines seront brûlées pour fournir de l'énergie, et ne pourront pas servir à la reconstruction ou à la défense. Les recommandations sont donc identiques à celles de la population normale, soit 50% des apports. Le plus important est la qualité des glucides consommés : privilégier les glucides complexes au détriment des sucres rapides.

### 3.3.6 Le fer

L'insuffisance rénale n'impacte pas seulement le système de filtration et d'épuration du sang. Beaucoup d'autres perturbations apparaissent, notamment la carence en fer, qui engendre des dysfonctionnements cellulaires importants et peut conduire à une anémie sévère, une asthénie et une perte d'appétit.(46)

La carence en fer est multifactorielle et est due aux pertes sanguines (particulièrement en dialyse), aux prélèvements répétés, à des petits saignements du tube digestif (notamment favorisés par la prise d'anticoagulants ou antiagrégants) et à l'inflammation qui rend le fer indisponible pour la production de globules rouges.

En plus d'une alimentation équilibrée et riche en fer, une supplémentation en fer, parfois orale, souvent intraveineuse doit être mise en place au plus tôt, si possible dès le stade de la carence martiale pour éviter l'évolution vers l'anémie. Il faut également veiller à supplémer les autres carences pouvant favoriser l'anémie (folates, vitamine B12).(42) Dans le cadre du suivi et selon le dossier médical, le néphrologue pourra également proposer des investigations complémentaires : consultation de gastro-entérologie (dépistage de micro-saignements digestifs) et/ou de gynécologie

### Teneur en fer (en mg) pour 100 g d'aliment

Thym sec	82,4	Épinard cru	3,4	Houmous	2
Cumin	66,4	Lait de coco	3,3	Pois cassés (cuits)	2
Curry (poudre)	29,7	Olive noire	3,3	Mâche	1,9
Gingembre moulu	19,8	Biscotte complète	3,1	Sucre roux	1,9
Cannelle	18,2	Pissenlit cru	3,1	Dessert de soja	1,7
Coriandre (graine)	16,3	Amande	3	Châtaigne (cuite)	1,7
Graine de sésame	14,6	Tofu	2,9	Mûre	1,7
Poivre noir moulu	11,2	Pois chiches (cuits)	2,9	Sauce soja	1,7
Cacao non sucré	10,9	Farine complète (T 150)	2,7	Haricots blancs (cuits)	1,7
Chocolat noir à 70 %	10,7	Datte séchée	2,7	Champignon de Paris cru	1,6
Graine de pavot	9,7	Noix de pécan	2,6	Cerfeuil frais	1,6
Menthe fraîche	8,8	Noix (cerneau séché)	2,6	Fruit de la passion	1,6
Germe de blé	8,6	Farine de sarrasin	2,5	Lentilles (cuites)	1,6
Pain complet	6,8	Noix du Brésil	2,4	Farine de blé (T 80)	1,5
Chicorée (poudre soluble)	5,5	Figue séchée	2,4	Baguette	1,5
Pain de seigle	5,1	Oseille crue	2,4	Quinoa (cuit)	1,5
Noix de cajou	5	Pistache	2,4	Biscotte	1,3
Graine de tournesol	4,9	Haricots rouges (cuits)	2,3	Haricot mungo frais	1,3
Pignons de pin	4,6	Bette (cuite)	2,2	Ail frais	1,3
Abricot séché	4,3	Cresson cru	2,1	Cassis frais	1,3
Basilic frais	4,3	Épinard cuit	2,1	Pâtes complètes (cuites)	1,3
Persil frais	4,3	Noix de coco fraîche	2,1	Pulpe de tomate (consERVE)	1,3
Moutarde	3,8	Raisin sec	2,1	Câpres	1,3
Noix de macadamia	3,7	Oseille cuite	2	Cacahuète	1,2
Pain de campagne	3,6	Farine de seigle T130	2	Groseille fraîche	1,2
Noisette	3,4	Beurre de cacahuète	2	Concentré de tomate	1,2
Noix de coco (séchée)	3,4	Pruneau	2	Petits pois (cuits)	1,2

Tableau 7 : Teneur en fer pour 100 grammes d'aliments d'après les tables Ciqual (44)

#### 3.3.7 Les supports nutritionnels

Le support nutritionnel doit être envisagé dans plusieurs situations différentes. Dans le meilleur des cas, le patient ou l'équipe de soins s'aperçoit d'une anorexie ou de symptômes digestifs récents. Selon le profil du patient, le support nutritionnel sera envisagé. Dans le meilleur des cas, le patient sera symptomatique (troubles digestifs, perte de poids) ou des paramètres biologiques seront alarmants (albumine, préalbumine). Malheureusement c'est lors de complications avec hospitalisation que très souvent sera découverte une dénutrition modérée voire sévère qui aggravera le pronostic de l'épisode pathologique. Une intervention systématique et intensive devra être réalisée afin de stopper la perte de poids.(47)

##### 3.3.7.1 Supplémentation orale

Dans 50 à 70% des cas, les états de dénutrition sont liés à des apports diététiques insuffisants alors qu'il n'y a pas d'anomalie fonctionnelle du tube digestif. Les suppléments par voie orale seront les premiers prescrits. Un apport de 200 à 500 kcal en consommant des yaourt/jus/boissons est possible lorsque le déficit énergétique est faible de l'ordre de 5 à 10 kcal/kg par jour.

L'étude multicentrique Fines, prospective et randomisée, qui s'est déroulée en France de 2000 à 2004 au sein d'une population dénutrie et qui comportait une administration de suppléments oraux (0,4 g protéines/kg et 5,5 kcal/kg maintenus pendant les 12 mois d'intervention) a démontré une très bonne observance chez 65% des patients. Il a également été démontré un bénéfice sur l'albumine plasmatique de patients recevant un supplément oral commercial par rapport à ceux qui n'en recevaient pas. Ainsi, de nouvelles informations confirment l'intérêt nutritionnel des suppléments oraux, leur tolérance, et leur efficacité nutritionnelle. (48)

### 3.3.7.2 Nutrition entérale

Une nutrition entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie percutanée devra être rapidement prescrite en cas de dénutrition plus sévère si aucune inflammation digestive n'est diagnostiquée. Peu de complications sont observées lors d'une pose de sonde de gastrostomie. Cette dernière est envisagée si la sonde nasogastrique est mal supportée, ce qui est souvent le cas huit à quinze jours après le commencement du traitement. Les patients répondent très bien à cette renutrition par sonde gastrostomie et l'avantage de cette technique est qu'elle peut se poursuivre à domicile pendant plusieurs mois après son initiation pendant le temps de dialyse.

### 3.3.7.3 Nutrition parentérale

Ce type de nutrition est retrouvée chez le patient dialysé, donc en phase terminale de l'IRC. C'est pour cela que nous développerons que très peu cette partie. Lorsque le tube digestif est opéré ou inflammatoire, ou qu'il existe une insuffisance intestinale, un recours à la nutrition parentérale est nécessaire pour éviter l'apparition d'une dénutrition ou corriger une dénutrition existante.





### 3.3.8 *Le supermarché de l'insuffisant rénal*

L'insuffisant rénal doit conserver une alimentation normale équilibrée le plus longtemps possible. Cependant parfois, une alimentation particulière sera obligatoire :

- En présence d'un diabète les produits sucrés ne sont pas recommandés ;
- En cas d'hypertension ou d'oligurie avec apparition d'œdèmes (pieds gonflés, visage bouffi), la restriction en sel va s'imposer ;
- En cas d'hyperkaliémie le patient devra faire attention à :

- Certains aliments comme le chocolat, les cacahuètes seront à éliminer de l'alimentation ;
- D'autres seront à limiter comme la pomme de terre, les fruits et les légumes crus ;
- Les crudités ne seront pas bannies mais limitées en quantité.

La fourchette Gourmande (42) a créée pour les patients atteints d'IR un supermarché sur papier :

	Aliment autorisé à tous les repas		Aliment à consommer avec modération
	Aliment soumis à condition		Aliment interdit

#### BOULANGERIE – VIENNOISERIE PATISSERIE

Boulangerie	
Viennoiserie, Pâtisserie sans chocolat	
Viennoiserie, pâtisserie au chocolat ( <i>potassium</i> )	

Si votre kaliémie augmente :  → 

Si vous présentez de l'hypertension artérielle, il est préférable d'utiliser des produits sans sel

#### BOUCHERIE – POISSONNERIE – VOLAILLES - CHARCUTERIE

Boucherie ( <i>phosphore, urée</i> )	
Poissons ( <i>phosphore, urée</i> )	
Crustacés, coquillages, plats de poissons cuisinés même congelés ( <i>phosphore, urée</i> )	
Volailles ( <i>phosphore, urée</i> )	
Charcuterie ( <i>cholestérol, phosphore, urée</i> )	

Si votre urée ou votre phosphore sanguin augmente de trop, les consommations de ces produits sont à diminuer.

TRAITEUR

Pizzas - Quiches - Plats Cuisinés... (phosphore)



En cas d'hypertension artérielle : 

PRIMEURS

Légumes frais



Pommes de terre



Frites congelées



Fruits : bananes, cerises, avocats









Autres fruits





Les fourchettes vertes peuvent devenir rouges en fonction du taux de potassium dans le sang.

## FROMAGE

Lait, laitage ( <i>urée, phosphore</i> )	
Laitages et crèmes sucrées sans chocolat ( <i>potassium</i> )	
Fromage salé ( <i>urée, phosphore, sel</i> )	 → 
Fromage sans sel ( <i>urée, phosphore</i> )	 → 
Beurre et crème fraîche	

**Si votre urée et phosphore augmentent :** Lait, laitage sans chocolat, fromage et fromage sans sel, laitage au chocolat . Ces consommations peuvent être momentanément diminuées.

**Si votre potassium dans le sang augmente :**

Laitage et crèmes sucrées au chocolat :  → 

**Si votre tension s'élève :** Fromage :  → 

**Si votre glycémie est élevée :** Les laitages sucrés : voir laitages au sucre de régime (laitages allégés sans sucre)  → 

























## LES BOISSONS

Boissons non sucrées, boissons pétillantes non salées (Perrier), eaux plates, ( <i>si œdème ou urines diminuées</i> )	 → 
Boissons light avec édulcorant ( <i>si œdème ou urines diminuées</i> )	 → 
Jus de fruits ( <i>potassium</i> )	 → 
Coca, sirops ( <i>œdèmes ou urines diminuées</i> )	
Boissons salées (Badoit, Vichy), jus de légumes ( <i>si hypertension artérielle : sel et potassium</i> )	 → 
Boissons alcoolisées : apéritifs ( <i>cholestérol</i> )	
Vin	

**Oedème ou diminution des urines :** 

**Pour les diabétiques :** Les boissons sucrées doivent être remplacées par des boissons non sucrées.

EPICERIE

Pâtes, riz, semoule, farines	
Légumes secs (haricots blancs, lentilles... (Potassium et très riches en protéines)	 → 
Fruits secs et fruits gras (Potassium +++). A supprimer d'emblée pour les diabétiques.	 → 
Huiles, margarine, vinaigre	
Condiments : sel, moutarde, cornichons, mayonnaise, ketchup (sel, potassium)	 → 
Sucre, confiture, biscuits sucrés, céréales de petit déjeuner, confiseries sans chocolat (car un petit peu de sel)	 → 
Chocolat, biscuits salés, céréales de petit déjeuner au chocolat, café lyophilisé (potassium et sel)	 → 
Café, thé, chicorée (riche en Potassium)	 → 
Conserves salées : Poissons, viandes, plats préparés (phosphore)	 → 
Conserves de légumes (si hypertension artérielle)	 → 
Conserves sucrées : fruits au sirop sans jus, compotes sans banane (potassium)	 → 
Alimentation infantile : petits pots légumes, viandes, compotes (potassium). Vérifier les étiquettes des petits pots à cause du potassium	
Produits de régime sans sel : cornichons, mayonnaise, ketchup (potassium)	 → 
Produits de régime sans sucre: compote, confiture et édulcorant, sucre de régime, dextrine maltose,... même pour les diabétiques	
Produits de régime pauvres en phosphore céréales,... prescrite par la diététicienne	

### 3.4 Traitements médicamenteux (49)

#### 3.4.1 Traitement de l'hypertension et de la protéinurie

Lorsqu'un patient est hypertendu et présente une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à sévère, quel objectif tensionnel fixer, avec la mise en place d'un traitement antihypertenseur plus ou moins intensif, pour diminuer le risque de décès ? (50)  
En France, pour les patients hypertendus et IRC, la HAS recommande (24):

- En l'absence d'albuminurie (marqueur de sévérité de l'insuffisance rénale chronique) et en présence d'une HTA, un objectif tensionnel inférieur à 140/90 mm Hg si le patient ne présente pas de diabète associé, et inférieur à 130/80 mm Hg en cas de diabète associé ;
- En présence d'albuminurie persistante et d'HTA, un objectif tensionnel inférieur 130/80 mm Hg.

Les antihypertenseurs, via la baisse de la pression artérielle, ralentissent la vitesse de détérioration de la fonction rénale au cours de l'IRC. L'objectif tensionnel est d'obtenir une pression artérielle  $\leq 140/90$  mmHg et une pression artérielle  $\leq 130/80$  mmHg en cas de protéinurie abondante. Outre leur effet antihypertenseur, il est possible que les antagonistes du système rénine-angiotensine, à savoir les IEC et les ARA II, aient un effet bénéfique propre. Il est démontré que l'administration au long cours de certains IEC et ARA II ralentit la vitesse de détérioration de la fonction rénale au cours d'une IRC. L'administration au long cours de certains ARA II (irbésartan ou losartan) ralentit la vitesse de détérioration de la fonction rénale de la néphropathie diabétique de type 2. Tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés chez l'insuffisant rénal. Pour certains d'entre eux, une adaptation posologique est nécessaire. Parmi les diurétiques, seuls les diurétiques de l'anse ont un effet natriurétique et probablement antihypertenseur utilisable au cours des IRC de stades 4 et 5.

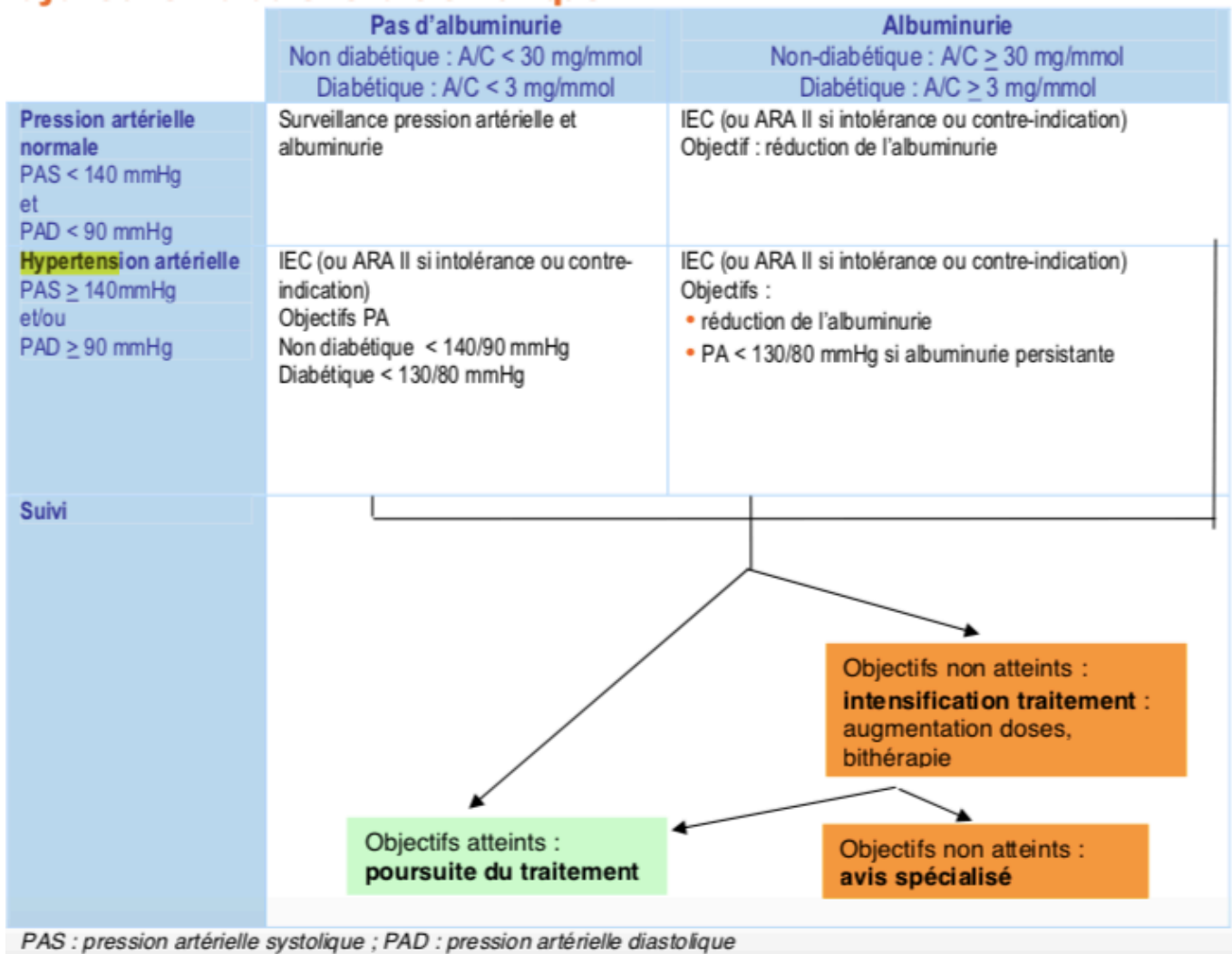


Figure 17 : Stratégie de traitement médicamenteux du contrôle de la pression artérielle et de la réduction de l'albuminurie chez le patient ayant une maladie rénale chronique (24)

Il faudra tout de même rappeler que la mise en route d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine nécessite des précautions pour éviter une hypotension ou une insuffisance rénale aiguë à l'introduction du traitement ou lors de l'augmentation des doses, surtout en cas d'hypovolémie ou d'hyperkaliémie, surtout chez le diabétique ou en cas d'insuffisance rénale.

### 3.4.2 Traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique

Les médicaments du métabolisme phosphocalcique, dont la vitamine D, sont utilisés pour prévenir et compenser les troubles du métabolisme phosphocalcique associés à l'IRC : baisse de la synthèse rénale des formes actives de la vitamine D, diminution de l'absorption digestive du calcium, balance calcique négative, rétention phosphorée et hyperparathyroïdisme secondaire. La vitamine D et ses dérivés (alfacalcidol, calcitriol) augmentent la calcémie et freinent l'hyperparathyroïdisme. La vitamine D peut être utilisée seule ou en association au calcium.

Les chélateurs du phosphore (carbonate ou acétate de calcium PHOSPHOSORB®, sévélamer Renagel®, Renvela®, lanthane FOSRENOL®, oxyhydroxyde sucroferrique VELPHORO®) réduisent la phosphorémie. Avec le Renagel, la chlorémie peut augmenter en raison d'un échange au niveau intestinal entre le chlore et le phosphore. Le Renvela® est utilisé chez le patient IR en pré dialyse car il n'entraîne pas d'acidose. Les chélateurs du phosphore complexent le phosphore dans la lumière intestinale. Ils permettent de réduire la phosphorémie et de freiner l'hyperparathyroïdisme secondaire. Le fer pouvant chélater le phosphore, il est impératif de dire au patient s'il prend du fer de le prendre à distance d'au moins deux heures des autres médicaments. Pour les poudres orales disponibles, il faut les diluer dans un aliment semi-liquide car ce sont des poudres insolubles. L'administration doit se faire dans le quart d'heure qui suit.

Au cours de la maladie rénale chronique, la baisse du débit de filtration glomérulaire entraîne une tendance à l'élévation de la phosphorémie qui stimule la sécrétion parathyroïdienne. Un régime alimentaire apportant de 0,8 à 1 g/kg de protides par jour est le premier traitement de l'hyperphosphorémie, mais il est souvent insuffisant, notamment chez le dialysé. Les chélateurs du phosphore, en complexant le phosphore alimentaire dans la lumière intestinale, contribuent également à réduire la phosphorémie. L'objectif recommandé est le maintien d'une phosphorémie autour de 1,5 mmol/L :

- Les sels de calcium (carbonate, acétate) peuvent être utilisés comme chélateurs. Ils peuvent provoquer une hypercalcémie et aggraver des calcifications vasculaires ;
- Le sévélamer et le lanthane bénéficient d'une bonne expérience d'utilisation ;
- Les sels de fer peuvent également être utilisés, comme l'oxyhydroxyde sucroferrique, pour lequel il n'y a pas d'absorption intestinale ;

- Les sels de magnésium et d'aluminium ne doivent plus être utilisés car ils exposent à des effets indésirables graves en administration prolongée.

Tous ces chélateurs présentent quelques propriétés communes :

- Les masses de médicament à administrer sont souvent importantes chez des patients par ailleurs polymédicamentés ;
- Ils peuvent chélater d'autres substances, des médicaments co-administrés, ou encore des vitamines ;
- Ils sont mal tolérés sur le plan digestif chez de nombreux patients.

### 3.4.3 Traitement de l'équilibre acido-basique

Les alcalinisants sont destinés à compenser la rétention acide associée à l'IRC, se traduisant par une baisse des bicarbonates plasmatiques. L'acidose chronique augmente le risque d'hyperkaliémie, favorise l'ostéomalacie et a un effet antianabolique. Il est donc nécessaire de maintenir un taux de bicarbonates supérieur à 23 mmol/L par l'administration de bicarbonate de soude (poudre, eau de Vichy). Certains médicaments alcalinisants contiennent du citrate de potassium, et il y a évidemment lieu de prendre en compte l'apport de potassium. Les diurétiques de l'anse ont également un effet alcalinisant.

- acide citrique + citrates de potassium et de sodium (FONCITRIL® 4000 granulé en sachet-dose) ;
- trométamol + citrates de potassium et de sodium (ALCAPHOR® solution buvable).

Si l'acidose est aiguë sévère ( $\text{pH} < 7,20$  et des bicarbonates plasmatiques  $< 10$  mmol/L) il faut procéder à une hospitalisation en urgence pour une perfusion intraveineuse de bicarbonate de sodium ou une épuration extra-rénale. L'objectif est un maintien des bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/L. (51)

Les complexants du potassium attirent dans la lumière intestinale un ion potassium en échange d'un ion sodium ou d'un ion calcium. Avant le stade de la dialyse, leur usage est rarement nécessaire.

- calcium polystyrol sulfonate (RESIKALI® poudre pour suspension buvable/rectale) ;
- sodium polystyrène sulfonate (KAYEXALATE® poudre pour suspension buvable/rectale).

La prise en charge d'une hyperkaliémie passe par la correction des erreurs diététiques vues précédemment et par la diminution des doses ou la suspension momentanément voire permanente des traitements hyperkaliémants (IEC, ARA II, diurétiques épargneurs de potassium). Si l'hyperkaliémie persiste malgré l'optimisation du régime et la prescription de chélateurs du potassium, il faut rechercher et corriger une acidose métabolique. L'apport de bicarbonates sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonate de sodium peut corriger les deux troubles. Chez la personne âgée il faut rechercher et corriger à domicile une déshydratation. Une hospitalisation en urgence sera nécessaire aussi en cas d'hyperkaliémie supérieure à 6,0 mmol/L. L'objectif est l'obtention d'une kaliémie < 5,5 mmol/l. (11)

#### 3.4.4 Traitement des troubles hématologiques

Les valeurs cibles de stock martial sont plus élevés que pour la population générale : apports en fer per os sont la première ligne de traitement, la voie intra-veineuse si la précédente n'est pas suffisante ou lorsque le patient est sous dialyse ou afin de réduire les doses d'Agent Stimulant de l'Érythropoïèse (ASE). La cible est un coefficient de saturation de la transferrine > 20 % et une ferritinémie > 200 ng/mL.

Un traitement spécifique doit être envisagé dès que l'hémoglobinémie est  $\leq 10$  g/dL de façon stable, en fonction du contexte (âge, activité physique et sociale, comorbidités).(52) Il repose sur l'administration d'ASE, érythropoïétine recombinante (époïétine) ou d'un agent dérivé de l'érythropoïétine mais dont la structure a été un peu modifiée de façon à en augmenter la durée de vie (darbépoïétine, époïétine pegylée) par voie sous-cutanée entre une fois/semaine et une fois/mois. Il a pour objectif l'obtention d'une hémoglobinémie entre 10 et 12 g/dL.

La prescription d'ASE ne se fait que lors l'anémie est symptomatique, secondaire à l'IRC et présentant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10g/dL

L'indication des transfusions de culots globulaires est rare et doit être limitée aux situations urgentes, en particulier chez les patients pouvant être transplantés (recherche systématique d'anticorps anti-HLA après transfusion).

Les héparines fractionnées de bas poids moléculaire (Lovenox®, Fraxiparine®) sont contre-indiquées lorsque le DFG est inférieur à 30 mL/min, du fait de leur élimination rénale

qui entraîne un risque d'accumulation. De même, aucun des nouveaux agents anti-agrégants ou anti-coagulants (ticagrelor, dabigatran) ne peut être utilisé en cas de MRC stade 4.(53)

Les patients atteints d'IRC sont des personnes avec un système immunitaire affaibli, la vaccination est donc un point essentiel de leur parcours médical. Il est donc impératif de vacciner tous les patients contre la grippe, les patients dialysés susceptibles d'être transplantés contre le pneumocoque et contre l'hépatite B dès le stade 3B.

### 3.5 Traitements de suppléance de la fonction rénale

Pour le patient au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT), plusieurs modes de traitement seront proposés : l'épuration extrarénale avec ses 2 variantes, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, ou la transplantation rénale.(54) Nous ne développerons que très peu cette partie. Le choix est basé sur le profil du patient, son dossier médical, les recommandations des professionnels de santé et l'avis du patient.

#### 3.5.1 Hémodialyse

L'hémodialyse est la technique de traitement la plus utilisée en France (85% des malades dialysés). Elle permet des survies prolongées (20 ans ou plus). Son coût important est lié aux infrastructures (centre de dialyse, générateurs, consommables à usage unique) et aux transports. L'hémodialyse peut être réalisée dans différents types de structures choisies en fonction de l'état clinique du patient : centre d'hémodialyse ambulatoire avec présence médicale permanente, unité d'autodialyse simple (sans présence médicale) ou médicalisée (visite médicale hebdomadaire) ou hémodialyse à domicile par des patients "autonomes". L'hémodialyse permet la correction du bilan hydrosodé et donc des volumes liquidiens, l'épuration d'un certain nombre de substances dissoutes dont notamment les déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) et tend à normaliser les anomalies ioniques (Na, K, bicarbonate, Ca, Pi, Mg). L'épuration de l'ensemble des toxines urémiques est cependant impossible et la fonction endocrinienne du rein ne peut être restaurée que par un traitement substitutif (EPO, calcitriol). L'hémodialyse permet la soustraction de substances indésirables par diffusion alors que l'excès d'eau accumulé dans l'organisme est éliminé par l'ultrafiltration ou convection. Le sang est séparé d'un liquide de dialyse par une membrane semi-perméable, et les électrolytes et les autres substances diffusent à travers la membrane jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint. En hémodialyse, le sang circule d'un côté d'une membrane semi-perméable alors que le dialysat circule du côté opposé et en sens inverse. (55)

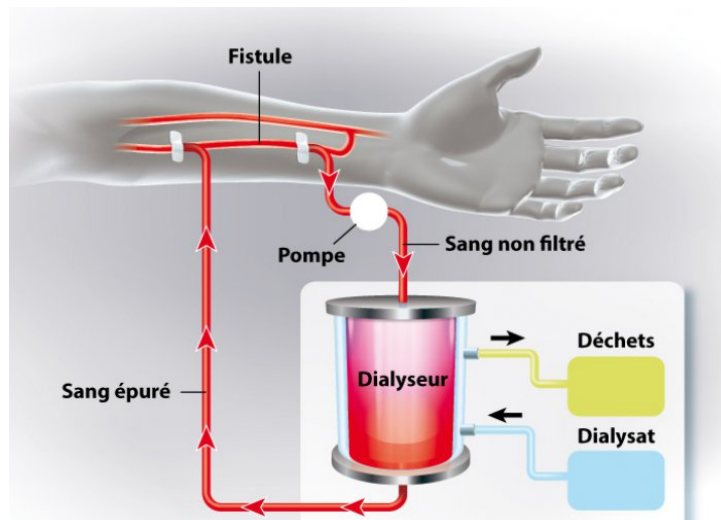


Figure 18 : Principe de l'hémodialyse (56)

### 3.5.2 Dialyse Péritonéale

La dialyse péritonéale est moins utilisée en France (environ 15 % des patients dialysés). Cette technique est pratiquée à domicile et est donc moins coûteuse. Les principaux inconvénients sont l'épuration relativement peu performante nécessitant une dialyse quotidienne avec des séances de plus de 10 heures et la perte de perméabilité du péritoine, en moyenne après 3 ans, nécessitant d'orienter le patient vers d'autres techniques. Cette technique est basée sur le mouvement d'eau et de soluté à travers la membrane péritonéale semi-perméable. Cette membrane est composée de 3 couches, le mésothélium, l'interstitium et la paroi capillaire péritonéale. L'eau est mobilisée par ultrafiltration osmotique depuis le plasma vers la solution de dialyse contenant une concentration élevée en glucose. Les solutés se déplacent avec l'eau et diffusent également dans le dialysat. La dialyse péritonéale est plus lente que l'hémodialyse, si bien que l'hypotension, l'hypoxémie, les arythmies et le déséquilibre de dialyse sont peu fréquents. La dialyse péritonéale peut éliminer certaines toxines urémiques mieux que l'hémodialyse et est associée globalement à moins de troubles osseux et d'anémie.(57)

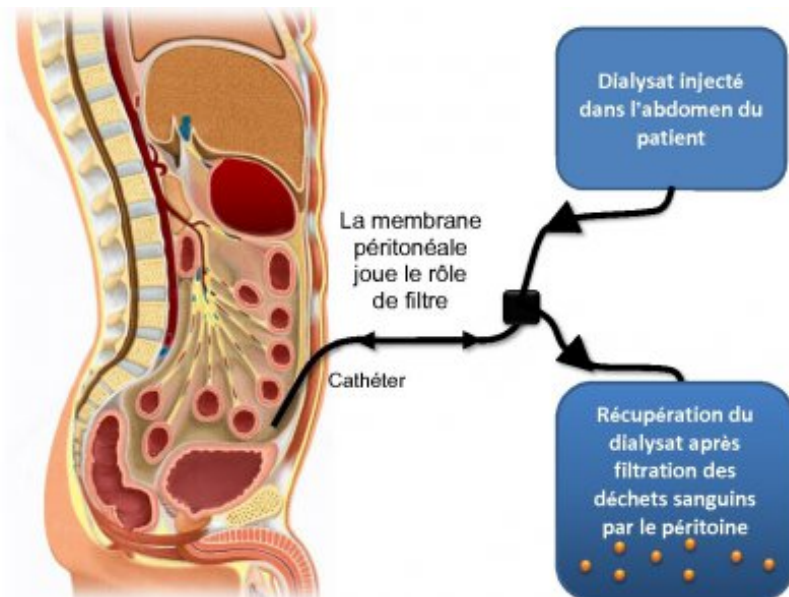


Figure 19 : Principe de la dialyse péritonéale (58)

La transplantation, quand elle est possible, est le meilleur traitement. La transplantation sans dialyse préalable est préférable (greffe préemptive). Deux possibilités existent : greffon prélevé sur un donneur en état de mort cérébrale (problème de disponibilité) ou chez un donneur vivant (problème d'information des patients et de leur famille, ainsi que des proches). Le succès des transplantations s'explique par l'amélioration des techniques chirurgicales, par la conservation d'organes et le développement des médicaments immunosuppresseurs.(59)

## II. Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique

### 1. Contexte

#### 1.1 Une pathologie en pleine recrudescence

Comme vu précédemment, l'incidence globale de l'IRT diminue depuis 2015, avec une baisse de 2,4% entre 2015 et 2016. Cependant la prévalence de l'IRT quant à elle ne cesse d'augmenter approchant les 85 000 patients en 2016. Ces chiffres confirment l'importance du rôle des professionnels de santé dans la prévention et la prise en charge de cette pathologie. Une des premières lignes d'attaque est donc la détection des personnes à risque d'IRC qui pourrait évoluer vers l'IRT. Le pharmacien d'officine est un des premiers professionnels concernés. Le nombre de patients qui ne présentent pas de symptômes avoisinerait quant à lui 10% de la population française selon les estimations actuelles. Il place l'insuffisance rénale chronique dans la "top liste" des enjeux de santé publique : son dépistage devrait être systématiquement réalisé chez les sujets à risque (hypertendus, diabétiques) et les personnes de plus de 60 ans, entre autres.(60)

#### 1.2 Une maladie chronique nécessitant de nombreuses thérapeutiques

La patient atteint d'IRC peut être exonéré du ticket modérateur. En effet, il peut bénéficier de l'Affection de Longue Durée (ALD) car la pathologie figure sur la liste des ALD établie par décret : « Néphropathie chronique grave » et les suites de la transplantation d'organes, du fait qu'elle comporte un traitement prolongé et une thérapeutique coûteuse.

L'exonération du ticket modérateur concerne uniquement :

*« Les atteintes glomérulaires, interstitielles, vasculaires, tubulaires ou les maladies héréditaires rénales, évoluant sur le mode chronique, en présence d'au moins un des critères de gravité suivants : (61)*

- *Un débit de filtration glomérulaire (estimé chez l'adulte par la formule de Cockcroft ou le MDRD et chez l'enfant par la formule de Schwartz) inférieur à 60 ml/min, à deux reprises à plus de 3 mois d'intervalle ;*
- *Une protéinurie permanente supérieure, de façon durable à au moins deux examens, à 1 g/24 h/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle et qui peut justifier un traitement continu ;*

- *Une hypertension artérielle permanente nécessitant un traitement médicamenteux au long cours (HTA > 130/80 mmhg) ;*
- *Des troubles métaboliques phosphocalciques, acidobasiques, électrolytiques ou une anémie nécessitant un traitement et une surveillance biologique ;*
- *Une uropathie nécessitant des soins et une surveillance continue. L'exonération initiale est accordée pour une durée de 5 ans, renouvelable. ».*

Comme dit précédemment, l'IRC engendre la prescription de nombreux traitements qu'ils soient médicamenteux, diététiques ou autres ainsi que l'intervention de différents professionnels de santé : médecin généraliste, néphrologue, pharmaciens, diététicien, cardiologue. La prise en charge multidisciplinaire est donc impérative. Dans le tableau qui figure en Annexe 1 sont résumés les différents traitements du patient insuffisant rénal selon le stade de sa maladie.

### 1.3 Les problèmes d'ajustements thérapeutiques : risque d'iatrogénie médicamenteuse

En cas d'IRC, le patient voit sa capacité d'épuration diminuée et donc sa capacité d'éliminer certains médicaments modifiant leur profil pharmacologique et pharmacocinétique. Il est impératif de prendre en compte ces données et d'ajuster la posologie et les doses des médicaments étant éliminés par le rein. L'adaptation de la posologie se fera principalement en fonction de la clairance rénale du patient. Certains médicaments sont néphrotoxiques et aggravent l'IR déjà présente ou sont responsables d'une IR aigüe en plus de l'IRC. Ces médicaments nécessitent donc une surveillance renforcée. Une erreur ou un oubli d'ajustement posologique peut engendrer des événements iatrogènes médicamenteux. Long Cl et al, en se basant sur six études, ont mis en évidence les différents taux de non-conformités aux respects des lignes directrices de dosage des médicaments chez les patients avec une pathologie rénale chronique. (62) Ces taux varient de 19% en milieu hospitalier jusqu'à 69% en milieu ambulatoire. Sur les six études, quatre étaient réalisées à l'hôpital, une portait sur les soins de longue durée et la dernière en ambulatoire. Les antibiotiques ressortent comme la classe de médicaments majoritairement prescrits à doses inappropriées. L'allopurinol et la metformine font également partie de la liste.

La première de ces six études, réalisée en milieu hospitalier, a analysé les prescriptions de 160 patients dont les critères d'inclusion étaient une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min et l'absence de dialyse. (63) L'étude a montré que 35,5% des patients nécessitaient

une adaptation posologique au vue de l'état fonctionnel de leur rein. La dose de ce médicament était excessive chez 45% d'entre eux avec une dose en moyenne 2,5 fois plus élevée que celle conseillée. En Espagne a été réalisé en 2013 une étude portant sur des personnes âgées insuffisantes rénales et polymédiquées. Une moyenne de prévalence de dosages inadéquats de 17,5% et 0,7 problème lié aux médicaments par patient ont été observés, tels que des effets indésirables ou une toxicité. (64) Un an plus tard c'est aux Etats-Unis qu'une étude sur des patients insuffisants rénaux de stade 3 à 5 non dialysés a décrit une prévalence de dosage inapproprié de 51,1% et 0,95 problème par patient en rapport avec les médicaments. (65) L'ensemble de ces études démontrent que près d'un médicament par patient est mal prescrit au regard des données cliniques et biologiques. En 2015 en France a été réalisée une étude chez des patients âgés de plus de 65 ans, non dialysés avec un DFG < 60 ml/min et au moins deux médicaments pour l'hypertension artérielle et/ou le diabète (66). Elle affichait une prévalence de dosage inadéquat de 7,7 dont 85% représentaient un dosage inapproprié, 5% une contre-indication, 5% un médicament inutile et 5% un non-respect des lignes directrices. Cette étude a également mesuré les évènements survenus liés aux médicaments en fonction du stade de l'IRC. Il a été mis en évidence que plus la maladie était avancée, donc le stade de l'IRC élevé, plus la prévalence d'évènements indésirables liés aux médicaments était importante :

	Stade 3a	Stade 3b	Stade 4	Stade 5
Prévalence (%)	5,9	18,9	10	33,3

Tableau 8 : Prévalence d'évènements indésirables liés aux médicaments selon le stade de l'IRC

Au cours de ces études, les médicaments du système cardiovasculaires, les antibiotiques, les antidiabétiques et même l'allopurinol sont le plus souvent impliqués. Or ces traitements ont pour la plupart un fort impact sur la morbi-mortalité. Ces erreurs exposent au risque de iatrogénie médicamenteuse. En 2012 au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, une étude de six mois a porté sur l'identification des prescriptions inappropriées chez les patients atteints d'IRC (67). Sur 67 patients, 14 cas d'iatrogénie ont été recensés, dont 10 pour des médicaments du système cardio-vasculaire comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (ARA2) et les diurétiques. De plus, 80,5% des patients ne connaissaient pas l'indication de leurs traitements, 85% ne discernaient pas les situations à risque d'insuffisance rénale aiguë et enfin 68% avaient recours régulièrement à l'automédication.

En 2015, au sein du même hôpital de Grenoble dans l'unité de néphrologie, une étude descriptive prospective sur les effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisation a été réalisée (68). Elle portait sur les hospitalisations non programmées pendant une période d'étude d'un an, du 1er novembre 2013 au 1er novembre 2014. Cinq-cents onze hospitalisations non programmées ont été recensées dont 147 ont été considérées comme potentiellement associées à au moins un effet indésirable médicamenteux. Parmi les différents effets indésirables, les IRA représentaient 51,2%. Sur les 85 cas d'IRA, 51 étaient liés à la prise d'IEC ou ARAII, avec 29 cas lorsqu'ils étaient utilisés seuls et 22 cas en association à d'autres médicaments. Les diurétiques étaient incriminés dans 20 cas d'IRA, avec 4 cas en utilisation seule et 16 cas en association. Dans 23 % des cas, les effets indésirables des IEC ou ARAII seraient évitables, 11% pour les diurétiques et dans 47% des cas pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens. De plus, il a été mis en évidence que 21% des IRA causées par ces médicaments auraient pu être évitées. En effet, l'IRA résultait d'une automédication inappropriée (souvent par des AINS), de prescriptions inadéquates (associations contre-indiquées), de l'absence d'adaptation de la posologie, d'une durée de traitement inadapté et d'une absence de considération de l'état clinique du patient (déshydratation, tension artérielle). Une utilisation incorrecte des médicaments a conduit à une hospitalisation non programmée des patients alors que cette dernière serait évitable pour une bonne partie d'entre elles.

Un usage inapproprié du médicament est fréquent, ainsi qu'un manque de connaissance et d'éducation du patient vis-à-vis de sa pathologie et de son traitement. L'éducation des patients, par les connaissances et un usage approprié du médicament, est un des enjeux des professionnels de santé. Le pharmacien est l'expert du médicament, il s'agit donc de l'un de ses rôles afin que les traitements médicamenteux soient utilisés en toute sécurité.

#### 1.4 Un dépistage tardif alourdissant le coût du traitement

Les premiers stades de l'insuffisance rénale chronique sont peu coûteux à l'Assurance Maladie en comparaison à l'IRT. Bien que le risque d'évolution vers le stade terminale soit faible, les personnes l'atteignant sont dépendantes d'un traitement de suppléance (dialyse péritonéale, hémodialyse) ou d'une transplantation rénale.

Le nombre de patients atteints d'IRT serait d'après la cour de comptes (69) estimé à environ 73 500 en 2015 dont 41 000 sous dialyse et 32 500 transplantés.

En 2013 le coût de la prise en charge de ces patients s'élevait à 3,8 milliards (Mds) d'euros dont 3,1 Mds pour la dialyse et 0,7 Mds pour la greffe. Ce financement est uniquement supporté par l'Assurance Maladie. Entre 2010 et 2012, il a crû de 4,9 % en rythme annuel, soit environ le double de la progression de l'ONDAM (Objectif National de Dépense Assurance Maladie), sous l'effet pour l'essentiel de l'augmentation du nombre de patients. Un patient coûte en moyenne 44 880 € par an. Cependant selon le mode de prise en charge, ce coût peut considérablement changer : les frais d'un malade dialysé se montent à 65 091 € alors qu'un porteur de greffon à 14 700 €. L'essentiel des coûts sont représentés par les dépenses hospitalières qui couvrent 68% du total, puis viennent les transports (18%) et enfin les médicaments (9%), avec notamment l'EPO (Érythropoïétine), traitement de l'anémie retrouvée chez la majorité des patients.

Cette pathologie représente ainsi un enjeu de santé publique particulièrement lourd, tant par ses répercussions sur la qualité de vie des patients que par son incidence sur les dépenses de l'assurance maladie. L'assurance maladie a calculé que, d'ici 2025/2050, le montant de la prise en charge de l'IRC serait d'environ 5 à 6 Mds d'euros du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques médicales. Ces chiffres ont été estimés sans tenir compte de la prévalence de l'IR ni du coût des actes médicaux. Les experts estiment que 10% des IRT pourraient être évitées et que 30% d'entre elles pourraient être retardées de nombreuses années sous réserve d'une détection précoce et d'une prise en charge adaptée. (70) Il est donc impératif qu'une identification précoce, via un dépistage une fois par an des patients à risque, soit mise en place. La diffusion de documents, de brochures informatives sur le dépistage permettrait une sensibilisation et un éclaircissement des médecins généralistes sur la conduite à tenir face à un patient à risque d'IRC.

Les mesures visant à limiter ou retarder l'IRCT sont essentielles afin de diminuer la survenue des dialyses en urgence. D'après le rapport du REIN 2015 (15), le taux de dialyse en urgence est de 35%. Ce taux élevé est notamment la cause d'un dépistage insuffisant ou trop tardif.

En tant que pharmacien d'officine, nous sommes un des premiers professionnels de santé à pouvoir détecter un patient à risque d'IR, de par son/ses pathologies, ses traitements médicamenteux, symptômes, son hygiène de vie. Chaque professionnel de santé tient une place importante dans ce dépistage, dans le ralentissement de la progression vers l'IRT et la réduction

de coût de sa prise en charge. Le pharmacien joue un rôle primordial dans l'identification de ses patients, l'information sur le dépistage et un suivi régulier de sa santé auprès de son médecin traitant. Mais le pharmacien a également un rôle important lors de la délivrance du médicament avec notamment la conduite à tenir lors de la prise journalière de sa thérapeutique et ici aussi dans l'identification et le signalement de médicaments néphrotoxiques.

## 2. Missions du pharmacien

### 2.1 Prévention primaire

On définit la prévention primaire par le fait d'éviter la survenue des maladies rénales. Il faut la distinguer de la prévention secondaire qui se définit par le dépistage précoce de la maladie et le ralentissement de sa progression. (71) La prévention vise à identifier les facteurs de risque et à les contrôler, ils peuvent être corrigibles ou non. Les premiers sont l'HTA, le diabète, les médicaments néphrotoxiques, à l'inverse les non corrigibles sont l'âge, le sexe ou l'ethnie.

La prévention primaire de l'atteinte rénale se joue en amont des traitements de néphrologie et est faite par les médecins généralistes, les autres spécialistes et tous les professionnels de santé. Cependant, le médecin néphrologue n'en est pas exclu car il est impliqué dans l'information, la sensibilisation, la formation et la mise en œuvre des programmes de prévention. L'intérêt des réseaux de santé est visible ici car ils regroupent différents partenaires, y compris les personnes à risque, afin de concevoir et organiser la prévention. La création des mesures de prévention est aisément réalisable, par contre les mettre en pratique ou les faire appliquer est généralement plus compliqué, plus long et exige des ressources appropriées.(72)

D'après le néphrologue Jean-Pierre Grünfeld, la macro-prévention primaire des atteintes rénales les plus fréquentes s'intéresse à des populations à risque tel que les diabétiques ou les hypertendus, tandis que la micro-prévention s'adresse à des populations plus rares et où les centres de référence « maladies rares » jouent un rôle plus déterminant.

Le contrôle de la pression artérielle et de la glycémie sont indispensables pour éviter la maladie rénale. Ce sont les deux piliers de la prévention primaire. Pour cela, la mise en pratique des règles d'or énoncées lors de la conférence de presse de la Fondation du Rein du 27 février 2017 est également un moyen de prévention de par leur répercussion sur un contrôle stable de la glycémie et de la tension artérielle.(73) Ces règles regroupent le fait d'augmenter l'activité physique et de limiter la sédentarité, d'adopter une alimentation équilibrée en modérant la consommation de sel et d'alcool, de diminuer sa surcharge pondérale, d'éviter la consommation de tabac, de prendre en charge les autres facteurs de risque cardiovasculaire, de corriger les malformations des voies urinaires, de traiter des maladies auto-immunes et enfin de supprimer des médicaments toxiques.

L'objectif est d'éviter l'apparition d'une microalbuminurie pathologique, si on considère celle-ci comme le marqueur le plus simple et le plus fiable de néphropathie. Mais la prévention primaire passe également par un dépistage précoce, c'est-à-dire par la recherche de signes de maladie rénale chronique en l'absence de tout symptôme. Il est proposé dans plusieurs situations (74):

- Dépistage par la médecine du travail pour les personnes ayant une activité professionnelle. Ce dépistage est réalisé à partir du test de bandelettes urinaires sur un échantillon d'urines et recherche la présence de protéines, de globules rouges et globules blancs dans les urines ;
- Le médecin traitant propose à son patient un dépistage et une surveillance régulière, une fois par an, pour détecter précocement l'apparition de la maladie rénale chronique. Ce dépistage est proposé si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque. Ce dépistage précoce permet d'en retarder l'évolution. Ce dépistage annuel consiste en une analyse d'urine à la recherche de la présence de protéines (ou d'albumine chez les personnes diabétiques) dans les urines, sur un échantillon d'urines recueilli à n'importe quel moment de la journée, ainsi qu'une prise de sang avec dosage de la créatinine sanguine permettant le calcul du débit de filtration glomérulaire.

## 2.2 Sécuriser l'automédication

Les médicaments d'automédication sont des médicaments disponibles sans ordonnance pour des pathologies par nature bénignes et facilement diagnosticables par le patient. Comme tous les médicaments, ils ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). S'il n'existe pas de définition légale de l'automédication et du médicament d'automédication, celui-ci doit néanmoins présenter un certain nombre de critères en vue de sa mise à disposition :

- Le médicament et en particulier son rapport bénéfice-risque doivent être adaptés à une utilisation sans avis médical préalable ;
- La pathologie ciblée doit être courante et bénigne. Elle peut être chronique et avoir été initialement diagnostiquée par un médecin mais ne doit pas impliquer de suivi médical particulier ;
- Le conditionnement, la posologie mais aussi les mentions de l'étiquetage et de la notice doivent être adaptés au cadre de l'automédication ; le patient doit notamment être averti de la nécessité éventuelle de consulter un médecin si certains symptômes persistent ou apparaissent.(75)

Plusieurs notions et catégories de médicaments peuvent être rattachées à l'automédication :

- Les médicaments dits de « prescription médicale facultative » peuvent par exemple être prescrits par un médecin, et dans le même temps sont disponibles pour le patient sans ordonnance à l'officine ;
- Les médicaments en libre accès sont des médicaments d'automédication librement accessibles devant le comptoir de la pharmacie, en accès direct, dans un espace spécialement dédié de l'officine. Ces médicaments sont dits de médication officinale. Ils sont destinés à soigner des symptômes courants pendant une courte période, comme par exemple, les douleurs légères à modérées, la fièvre, le rhume, les maux de gorge, l'herpès labial, ou encore le reflux gastro-œsophagien occasionnel ;
- Les médicaments de médication officinale sont inscrits sur une liste établie par l'ANSM ;

- Dans tous les cas, l'accès à un médicament d'automédication ne peut se faire sans l'intervention d'un professionnel de santé, le pharmacien d'officine, qui vérifiera que le choix est adapté à la situation et accompagnera la délivrance de conseils pour bien utiliser ce médicament.

Les risques de l'automédication sont essentiellement de trois ordres :

- Traiter efficacement un ou des symptômes sans traiter la cause et laisser ainsi évoluer une maladie qui peut aboutir à des lésions irréversibles si elle n'est pas diagnostiquée à temps ;
- Provoquer la survenue d'effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences graves, mais qui, même bénins, aboutissent à créer une nouvelle pathologie ;
- Créer ou entretenir des pharmacodépendances.

Dans le cas de l'IRC, différentes études ont été menées pour évaluer cette automédication, sa fréquence et ses conséquences : Une étude réalisée au Canada (76) dans une clinique de néphrologie avait deux objectifs : dans un premier temps, décrire l'utilisation des médicaments en vente libre et des produits naturels et, dans un second temps, évaluer la prévalence et le type de événements indésirables associés à cette utilisation chez des patients présentant une IRC modérée à sévère. Les résultats de cette étude sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Médicaments Over The Counter (OTC)	
Moyenne de 1 à 2 mdc OTC par patient	
≥ 1 mdc OTC utilisé	83% IRCM et 68% IRCS
≥ 1 mdc OTC contre indiqué	2 patients IRCM et 6 IRCS soit total = 9%
≥ 1 mdc OTC à précaution d'usage	27 patients soit total = 31%

Tableau 9: Répartition de l'utilisation de médicaments en vente libre selon leur précaution d'emploi

Les médicaments les plus fréquemment rapportés par les patients IRC étaient le paracétamol, le dextrométorphane (antitussif) et le carbonate de calcium.

Produits Naturels (PN)	
Moyenne de 0,3 à 0,4 PN par patients	
≥ 1 PN utilisé	22 % IRCM et 29% IRCS
≥ 1 PN contre indiqué	3 % des patients
≥ 1 PN à précaution d'usage	8 % des patients

Tableau 10 : Répartition de l'utilisation de produits naturels selon leur précaution d'emploi

Le PN le plus fréquemment cité était la glucosamine.

La prise de ces produits avait pour objectif de soulager la douleur et l'inflammation (56% mdc OTC et 38% PN) et atténuer les symptômes du rhume et de la toux (31% mdc OTC et 28%PN).

	Médicaments (mdc) OTC	Produits Naturels
Durée du traitement	Quelques jours 50 % ou quelques mois 25 %	41 % utilisation chronique et 41 % quelques jours
Nombre de problèmes	42	23
En cause	Calcium et magnésium	Glucosamine et ail

Tableau 11 : Prévalence et origine des évènements indésirables observés suite à la prise d'OTC ou de Produits Naturels

Cette étude, bien que ne portant que sur 90 des 2 500 patients de la clinique de néphrologie, met en évidence le rôle majeur des professionnels de santé et principalement celui du pharmacien d'officine qui doit analyser les demandes et ne délivrer que si le risque de iatrogénie est nul et y associer l'ensemble des conseils nécessaires. Or d'après cette même enquête, seuls 49 % des médicaments OTC et 19 % des PN ont été recommandés par un médecin ou un pharmacien. Cette prévention et ce travail d'analyse pré-dispensation est donc primordial.

La seconde étude a été réalisée dans une clinique de néphrologie aux États-Unis et en est arrivée aux mêmes observations. Sur 250 patients, 29% prenaient un produit naturel dont les principaux cités étaient le thé vert (18%) suivi par la camomille (14%), l'échinacée et l'ail (12%). Pour 6% des patients, les effets indésirables suite à leur prise les ont amenés à l'abandon du produit. Cependant, uniquement 55% des patients informaient un médecin lors du démarrage du produit naturel et seulement 41% des patients avaient acheté ce type de produit dans une pharmacie. Ces données sont alarmantes, du fait qu'un nombre important de malades initient et

consomment ce type de produit sans informer ou demander conseil au médecin ou au pharmacien. D'autre part, un grand nombre d'entre eux achètent également ces produits ailleurs qu'en pharmacie, donc ici aussi sans l'intervention d'un professionnel de santé.

Cette étude présente des limites avec, notamment, un faible taux de réponses (24,6%), ce qui représente un biais de sélection, et le fait que les patients auto-évaluent leurs maladies chroniques.

Ces deux études décrivent la consommation de produits ou médicaments hors prescription médicale chez le patient insuffisant rénal et soulignent l'importance d'encadrer cet usage par un professionnel de santé dont le pharmacien d'officine.

Pour cela, le pharmacien doit savoir prendre en charge les demandes spontanées d'un patient insuffisant rénal :

#### Troubles digestifs :

La plupart des patients insuffisants chroniques ont des symptômes gastro-intestinaux. Ils sont alors susceptibles de venir à la pharmacie pour avoir un conseil afin de soulager ces symptômes. S'il y a présence de sang dans les selles ou les urines, ou des maux de ventre très violents et/ou fréquents, la consultation médicale sera obligatoire. En revanche pour des douleurs abdominales minimales ou de simples ballonnements, le pharmacien pourra conseiller les spécialités suivantes tout en informant le médecin.

- Spasfon® (phloroglucinol), un antispasmodique, sans adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, c'est-à-dire 2 comprimés en cas de crise et maximum 6 comprimés/jour ;
- Smecta® (diosmectite) à posologie normale : un sachet 3 fois/jour, à distance des autres médicaments ;
- Météoxane® (siméticone et phloroglucinol), à posologie normale : 2 gélules, 3 fois/jour avant les repas ou au moment des douleurs ;
- Météospasmyl® (alvérine et siméticone), à posologie normale : une capsule 2 à 3 fois/jour, au début des repas ;
- Carbolevure® (charbon activé et levure vivante déshydratée), à posologie normale : une gélule, 3 fois/jour, à distance des autres médicaments.

En revanche Rennie® déflatine (carbonates de magnésium et de calcium et diméthicone activée) est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. La spécialité Maalox® maux

d'estomac (hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium) est contre-indiquée, car peut provoquer une hypermagnésémie et une forte augmentation de la quantité d'aluminium dans le sang. Enfin, Gaviscon® (Alginate de sodium et Bicarbonate de sodium), est sujet à une précaution d'emploi d'une part du fait d'un fort taux en sodium (attention aux régimes restrictif en sel), et d'autre part car il entraîne une forte concentration sanguine en calcium. Pour ces trois médicaments, il ne faut jamais les délivrer sans l'avis de médecin néphrologue.

### Constipation :

En cas de douleurs, nausées, vomissements violents, de constipation prolongée, d'alternance constipation/diarrhées, de sang dans les selles, amaigrissement sans perte d'appétit il sera impératif de prévenir le médecin. Sinon :

- Lactulose, laxatif osmotique. Le traitement d'attaque est de 1 à 3 sachets/jour puis 1 à 2 sachets/ jour. Il ne faut pas l'utiliser de façon prolongée ;
- Forlax® (macrogol 4000), un laxatif osmotique : 1 à 2 sachet(s) le matin ;
- Lansoyl® (paraffine liquide), un laxatif lubrifiant : 1 à 3 cuillère(s) à soupe/jour, à distance des repas, maximum 15 jours de traitement ;
- Suppositoires à la glycérine.

Certains laxatifs sont quant à eux contre-indiqués chez les patients insuffisant rénal. Par exemple, le séné en phytothérapie ou la spécialité Dulcolax® (bisacodyl), un laxatif stimulant. Les laxatifs stimulants et irritants peuvent entraîner des troubles hydro-électrolytiques. (77)(78)(79) La mise en place des règles hygiéno-diététiques est primordial telles qu'une bonne hydratation, la consommation de fibres alimentaires, de fruits et légumes. L'utilisation orale ou rectale concomitante de sorbitol avec des résines échangeuses de polystyrène sulfonate (Kayexalate®) peut entraîner une nécrose du côlon, donc leur association est contre-indiquée.

### Diarrhées :

Le pharmacien devra inciter le patient à consulter son médecin en cas de forte fièvre ou de vomissements associés, ou si la diarrhée récidive et s'accompagne d'un amaigrissement, ou qu'elle dure plus de 7 jours. Sinon :

- Smecta® (diosmectite), douleur abdominale + diarrhée, à la posologie normale de 2 sachets, 3 fois/jour si diarrhée aiguë puis 1 sachet, 3 fois/jour. Il faudra le prendre à distance des autres médicaments ;
- Diarétyl®, Imodium® (loperamide) posologie normale : 2 gélules la première fois puis une gélule après chaque selle liquide sans dépasser 8 gélules/jour, maximum 2 jours de traitement ;
- Diaralia® (arsenicum album, china rubra, podophyllum peltatum) : 1 comprimé à sucer 4 à 6 fois/jour, maximum 4 jours de traitement.

Il est important d'informer le patient sur les règles hygiéno-diététiques à mettre en place : s'hydrater normalement, supprimer les crudités, les fruits, les légumes verts, les épices, et privilégier les viandes grillées blanches et le riz.

### Troubles de la digestion :

- Digédryl® (sulfate et dihydrogénophosphate de sodium) : un comprimé, 3 fois/jour ;
- Oxyboldine® (boldine, sulfate et dihydrogénophosphate de sodium) : un comprimé 3 fois/jour, avant les repas ou au moment des troubles ;
- Citrate de bétaïne : un à 3 comprimé(s)/jour, avant ou après les repas.

Cependant ces différentes spécialités contiennent une quantité non négligeable de sodium. Pour tout patient avec un régime hyposodé strict, ces médicaments leur seront interdits. La phytothérapie sera une bonne alternative, avec par exemple du fumeterre. (77)(78)(79)

### Les douleurs :

Pour des douleurs passagères (tête, ventre, musculaire, menstruation), le pharmacien pourra conseiller certains antidouleurs :

- Le paracétamol, à dose normale (maximum 1 g par prise toutes les 4 à 6 heures et maximum 4 g/jour), sauf pour les insuffisants rénaux sévères qui doivent espacer les prises de 8 heures et ne pas dépasser 3 grammes/jour ;
- Lors du conseil d'AINS comme l'ibuprophène (Advil® ou Nurofen®) le pharmacien doit être vigilant. L'ibuprophène est contre-indiqué en cas d'IRT. Chez les insuffisants rénaux chroniques, il faut surveiller en début de traitement le volume de la diurèse et la fonction rénale ;
- L'aspirine est contre-indiquée pour les IRT et il faut l'utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

Pour ces deux dernières spécialités, l'avis du médecin avant l'introduction de l'un de ces deux médicaments est essentiel.

### Fatigue passagère :

- Vitamine C, 500 à 1000 mg une fois/jour le matin, sur une courte durée. En cas de lithiase rénale la vitamine C sera contre-indiquée ;
- Berocca®, un mélange de vitamines et d'oligoéléments dont du magnésium et du calcium. Pour rappel le magnésium est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatine est inférieure à 30 mL/min. Pour les régimes pauvre en sodium, il faudra adapter la posologie.

Les spécialités à base de magnésium tel que le Magne B6® (magnésium et pyridoxine) ou le Mag 2®, sont contre-indiqués pour une clairance de créatinine inférieure à 30 ml/min mais également lors d'IRC modérée (stades 3A et 3B). Il est donc nécessaire de consulter le médecin avant toute délivrance.

### En cas d'allergie :

La cétirizine à 10 mg est contre-indiquée chez l'insuffisant rénal. Les spécialités comme Actifed® allergie, Zyrtecsec® sont donc à bannir.

Cependant, le pharmacien pourra envisager :

- Polaramine® (dexchlorphéniramine) : 1 comprimé 3 à 4 fois/jour, sur une courte durée. Il faudra cependant un avis médical en cas d'insuffisance rénale sévère car il y a un risque d'accumulation. Le pharmacien préviendra aussi ses patients de l'effet sédatif possible de la Polaramine® ;
- Actifedduo® (cétirizine 5 mg et pseudoéphédrine) mais pour les patients à insuffisance rénale légère à modérée, la posologie sera réduite à 1 comprimé/jour pendant 5 jours maximum. En cas d'insuffisance rénale sévère, cette spécialité est contre-indiquée ;
- Rhinallergy® (allium cepa, ambrosia, euphrasia, Histaminum muriaticum, Sabadilla et Soligago) (77)(78)(79)

#### En cas de rhume :

Le patient devra favoriser un traitement symptomatique avec des lavages nasaux à base d'eau de mer, au moyen de spray tels que Physiomer®. Les spécialités telles qu'Actifed® rhume, Dolirhume® ou encore Fervex® sont contre-indiqués chez les patients insuffisants rénaux. Ils sont composés de molécules telles que le paracétamol, la pseudoéphédrine. Cependant, une diminution de la fonction rénale peut diminuer la clairance orale car la pseudoéphédrine est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. La pseudoéphédrine agit sur la fonction rénale par un effet vasoconstricteur et altération fonction rénale. Une hypoperfusion rénale peut survenir à cause des propriétés agoniste adrénergique de la pseudoéphédrine (vasoconstricteur)

#### En cas de toux :

- Toux grasse : un sirop à base de carbocystéine, à 3 cuillères à soupe par jour. Le sirop Stodal® homéopathique peut également être une solution. Les fluidifiants bronchiques comme Surbronc® (ambroxol) ou Mucomyst®/Exomuc (acétylcystéine) seront également recommandés à raison d'1 sachet ou d'une cuillère mesure 3 fois/jour ;
- Toux sèche : un sirop à base de prométhazine (Rhinathiol®) ou de dextrométhorphan (Drill®) à la posologie habituelle de 3 cuillères à soupe/jour. Une somnolence est à avertir ici aussi. (77)(78)(79)

## 2.3 Sécuriser les traitements

### 2.3.1 Prévention de la néphrotoxicité des médicaments

#### **Facteurs de Risque :**

Dès lors qu'un médicament est administré à un patient, deux paramètres doivent être pris en considération : le médicament et l'état pathologique du patient.

Le médicament peut être néphrotoxique, et endommager davantage l'état actuel du rein et donc faire progresser l'IRC. Le second aspect à prendre en compte est le rein et son état d'insuffisance. Ce dernier peut perturber l'élimination rénale des médicaments, conduisant à des modifications pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques de ces médicaments. Si c'est le cas, l'adaptation posologique ou une évaluation de la nécessité de ce traitement seront obligatoires.

Deux catégories de facteurs de risque de la néphrotoxicité médicamenteuse sont à différencier : ceux liés au médicament et ceux liés au patient. Leur détermination est essentielle car le surdosage médicamenteux est souvent consécutif à une évaluation imprécise de la fonction rénale du patient, qui est bien souvent surestimée, mais peut aussi être aggravé par la prescription d'un médicament à faible index thérapeutique ou par la survenue d'une interaction avec un autre médicament.(80)

<b>Facteurs de risque liés au médicaments</b>	<b>Facteurs de risque liés au patient</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Âge</li><li>• Insuffisance rénale préexistante.</li><li>• Comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, myélome multiple).</li><li>• État de déshydratation, déplétion volémique. Hypovolémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique).</li><li>• Acidose.</li><li>• Hyperuricémie.</li><li>• Infection, choc septique.</li><li>• Transplantation rénale.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Néphrotoxicité intrinsèque</li><li>• Dose non adaptée</li><li>• Durée prolongée du traitement.</li><li>• Voie et vitesse d'administration.</li><li>• Expositions répétées.</li><li>• Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminosides, AINS, cisplatine, IEC/ ARAII, etc.)</li></ul>

Tableau 12 : Facteurs de risque de la néphrotoxicité médicamenteuse

## Toxicité rénale des médicaments :

Un même médicament peut avoir un effet délétère sur le rein par plusieurs mécanismes. Par exemple, les AINS peuvent induire des troubles fonctionnels (insuffisance rénale fonctionnelle), une néphrite tubulo-interstitielle immunoallergique, un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou une glomérulopathie extramembraneuse. Certains médicaments ont à la fois une toxicité aiguë et une toxicité chronique. Par exemple, la ciclosporine induit une insuffisance rénale fonctionnelle par hypoperfusion rénale et une insuffisance rénale organique par toxicité tubulaire et interstitielle.(81)

<b>Mécanismes et conséquences sur la fonction rénale</b>	<b>Principaux médicaments</b>
Insuffisance rénale fonctionnelle : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoperfusion rénale par hypovolémie :</li> <li>• Hypoperfusion rénale d'origine vasculaire :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diurétiques, AINS, IEC, ARA2, IDR (inhibiteur direct de la rénine)</b></li> <li>• Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)</li> </ul>
Toxicité tubulaire directe aiguë : Nécrose Tubulaire Aiguë (NTA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aminosides, produits de contraste iodés</b>, cisplatine, ifosfamide, anticalcineurine, dextran, immunoglobulines IV</li> </ul>
Toxicité tubulaire indirecte aiguë : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Par rhabdomyolyse :</li> <li>• Par hémolyse :</li> <li>• Par cristallurie :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Statines</b>, fibrates</li> <li>• Quinine, rifampicine</li> <li>• Acyclovir, foscarnet, indinavir, sulfonamide, méthotrexate</li> </ul>
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë allergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AINS, b-lactamines, allopurinol</b>, rifampicine, cimétidine, ciprofloxacine, diurétiques, antivitamin K, inhibiteurs de la pompe H<sup>+</sup></li> </ul>
Atteinte glomérulaire d'origine immunologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AINS, interféron</b>, D-pénicillamine</li> </ul>
Microangiopathie thrombotique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ciclosporine, gemcitabine, clopidrogel, mitomycine</b></li> </ul>
Toxicité tubulaire ou tubulo-interstitielle chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lithium, ténofovir</b></li> <li>• <b>Antalgiques</b></li> <li>• <b>Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)</b></li> </ul>
Fibrose rétropéritonéale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ergotamine, b-bloquants</b></li> </ul>

Tableau 13 : Altération de la fonction rénale et les différents médicaments en cause

### **Risques évitables :**

- Déshydratation extracellulaire, éventuellement favorisée par un surdosage en diurétique, et utilisation d'un médicaments altérant l'hémodynamique glomérulaire (bloqueur du SRAA, AINS, anticalcineurine) ;
- Surdosage d'un médicament ayant une toxicité tubulaire aiguë directe (aminosides, anticalcineurines) ou chronique (anticalcineurines, lithium) ;
- Défaut d'hydratation avec un médicament susceptible de cristalliser dans des urines trop concentrées.

### **Utilisation inadaptée sur un terrain à risque :**

- Insuffisance rénale chronique préexistante : elle favorise le surdosage de néphrotoxiques à élimination rénale (aminosides) ;
- Insuffisance rénale fonctionnelle : l'hypoperfusion rénale, quelle que soit sa cause (hypovolémie vraie induite par les diurétiques, et souvent aggravée par un blocage du système rénine angiotensine, hypovolémie relative de l'insuffisance cardiaque) altère l'activité métabolique rénale et favorise une toxicité tubulaire, par exemple celle des produits de contraste iodés ;
- Age supérieur à 60 ans, comorbidités (diabète, myélome) ;
- Administration trop prolongée (dose cumulée) : fibrose rétropéritonéale avec l'ergotamine ;
- Association de plusieurs médicaments néphrotoxiques.

### **Intolérances peu prévisibles :**

- Atteintes immuno-allergiques : indépendantes de la dose administrée, après une première exposition dont l'antériorité est plus ou moins ancienne ;
  - Intolérance non allergique : rhabdomyolyse sous statines, glomérulopathie sous AINS.
- (81)

### 2.3.2 Éviter les surdosages médicamenteux : l'adaptation posologique

#### **Rappels sur la pharmacocinétique des médicaments :**

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

Sont à distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament : son absorption, sa diffusion dans l'organisme, son métabolisme, son élimination de l'organisme.

**Absorption :** L'absorption (ou la résorption) est le processus par lequel le principe actif passe de son site d'administration à la circulation sanguine générale (sous forme inchangée).(82) La structure physicochimique et le lieu d'application du médicament influencent l'absorption. Quelle que soit la voie d'administration, le passage des membranes biologiques, du site d'administration à un compartiment vasculaire s'effectue selon deux mécanismes principaux :

- Diffusion passive : passage à travers la bicouche lipidique membranaire sans consommation d'énergie, du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré ;
- Transport actif : passage d'un compartiment à un autre via un transporteur spécifique nécessitant une consommation d'énergie.

De plus, en fonction de la localisation intestinale où s'effectue l'absorption du médicament, celui-ci peut être directement conduit via la veine porte dans le tissu hépatique, où il est dégradé partiellement ou complètement avant même d'avoir été distribué dans l'organisme : c'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage hépatique. Les différents facteurs qui influencent l'absorption sont les interactions physicochimiques, la compétition pour le même site d'absorption, la vidange gastrique, le pH gastrique, le péristaltisme intestinal, la modification du flux sanguin et l'âge.

**Distribution :** La distribution correspond à la répartition du principe actif depuis le secteur vasculaire vers les tissus cibles de l'organisme pour avoir son action pharmacologique. Elle dépend donc du médicament et des tissus. Le principe actif va pouvoir atteindre son site d'action mais aussi d'autres tissus ou organes, pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables.(83)

On distingue deux étapes : la distribution plasmatique et la diffusion tissulaire.

- La distribution plasmatique correspond au transport du principe actif dans le sang. Le transport se fait grâce aux protéines plasmatiques. Le médicament existe sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques et une forme libre. Seule la forme libre peut traverser les membranes cellulaires et quitter le compartiment sanguin pour agir dans l'organe cible. Le transport plasmatique est influencé par l'état pathologique du patient et les interactions médicamenteuses ;
- La diffusion tissulaire permet au sang de véhiculer le principe actif sous forme libre et lié jusqu'aux tissus et organes cibles. Le médicament sous forme libre passe dans l'organe cible au niveau des capillaires. On distingue la distribution dans le système nerveux central par passage de la barrière hématoencéphalique et la distribution foetoplacentaire.

**Métabolisme :** La métabolisation (ou biotransformation) correspond à la modification du principe actif par des réactions enzymatiques conduisant à la formation d'un ou plusieurs dérivés appelés métabolites. Les deux rôles de cette biotransformation sont :

- Inactiver le médicament et diminuer sa toxicité potentielle ;
- Rendre le médicament plus hydrosoluble pour qu'il soit excrété dans la bile ou les urines.

La plupart des métabolites produits sont inactifs, mais il peut y avoir des métabolites actifs voire toxiques. Classiquement, le médicament administré à un patient est doué de propriétés pharmacologiques in situ et la métabolisation a pour but de le rendre inactif. L'ensemble des transformations peut avoir deux conséquences : l'inactivation qui permet l'élimination de nombreux produits en les rendant solubles dans l'eau et l'activation qui conduit à la fabrication d'un métabolite beaucoup plus actif que celui du départ. Il existe une variabilité interindividuelle dans la métabolisation de certains médicaments. Le but de la métabolisation est de transformer le médicament en métabolites hydrophiles qui seront facilement éliminables de l'organisme par voie urinaire et/ou digestive. Tous les organes participent à la dégradation des médicaments mais le principal organe participant est le foie (richesse enzymatique). L'effet de premier passage hépatique correspond au passage du principe actif dans le foie et à la métabolisation de celui-ci, avant qu'il ne soit distribué dans l'organisme. Les facteurs modifiant le métabolisme sont la voie d'administration, les facteurs génétiques, l'âge, la fonction hépatique, l'horloge biologique et la présence d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique.

**Élimination :** La dernière étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites. Elle se fait principalement par le rein et le foie. L'élimination rénale se fait par voie urinaire et résulte du passage du médicament dans le rein. Trois phénomènes physiologiques existent : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. L'élimination rénale est conditionnée par la qualité de la fonction rénale. Une insuffisance rénale risque de la diminuer, ce qui nécessite une adaptation de la posologie pour éviter un surdosage. L'élimination hépatique ou biliaire permet aux métabolites sécrétés par le foie dans la bile d'être éliminés par voie fécale. Il existe aussi d'autres voies d'élimination : certains métabolites sont éliminés par voie pulmonaire, sudorale, lacrymale, salivaire, la peau ou le lait maternel. Les facteurs influençant l'élimination sont la variation du pH urinaire, une élimination compétitive, certaines pathologies, l'âge, la grossesse et la clairance. Les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament déterminent sa posologie et sa fréquence d'administration, mais aussi le choix de la voie d'administration et la forme galénique la plus appropriée. Le passage du médicament d'un compartiment à un autre dépend de ses caractéristiques physicochimiques :

- Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption :
  - Concentration maximale du principe actif dans le compartiment vasculaire (C max) ;
  - Temps nécessaire au principe actif pour atteindre la concentration C max (T max).
  
- Paramètres pharmacocinétiques de la distribution :
  - Volume de distribution (permet de quantifier la distribution du médicament dans l'organisme) ;
  - Fixation du principe actif à l'albumine.
  
- Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination :
  - Clairance rénale (capacité du rein à extraire le médicament et/ou ses métabolites d'un volume sanguin) ;
  - Demie vie (temps qui permet de réduire de 50% la concentration plasmatique maximale du principe actif). (84)

### **Modifications pharmacocinétiques des médicaments chez le patient atteint de maladie rénale chronique :**

Ces modifications sont surtout observées aux stades 4 et 5 de l'insuffisance rénale chronique.

**Absorption :** L'absorption digestive est peu ou pas modifiée du seul fait de l'insuffisance rénale. Elle peut être modifiée par les co-prescriptions, fréquentes chez les patients insuffisants rénaux : sels de calcium, résines échangeuses d'ions, sels de fer.

**Distribution :** Le volume de distribution peut quant à lui être modifié du fait d'une modification des espaces liquidiens, du fait de l'anémie ou du fait de modifications de la fixation protéique. La fixation de nombreux médicaments à l'albumine est diminuée en cas d'IR. Le phénomène peut être aggravé par une hypoalbuminémie (cirrhose, syndrome néphrotique). La fraction libre du médicament, active, toxique et métabolisable, est alors augmentée pour un même taux sérique. Des anomalies de fixation avec d'autres substances comme l'alpha1 glycoprotéine ou les acides gras libres sont également possibles.

**Métabolisme :** Les activités de nombreux iso-enzymes du cytochrome P450 et de nombreux autres enzymes (acétylation, glucuronidation) sont réduites en cas d'insuffisance rénale chronique, ce qui engendre une perturbation du métabolisme et des transports cellulaires hépatiques et intestinaux. Les activités de transport membranaire (OATP ou organic anion transporting polypeptides) sont également réduites en état urémique. Ces modifications aux niveaux hépatique et intestinale sont responsables entre autres de la diminution de l'effet de premier passage hépatique. Il en résulte un pic de concentration plasmatique plus élevé que chez le sujet avec une fonction rénale normale. Ces modifications métaboliques sont le fait d'une accumulation de toxines urémiques et d'une inflammation chronique. Elles sont améliorées par l'hémodialyse.

**Élimination :** La diminution du débit de filtration glomérulaire chez les patients insuffisants rénaux modifie le profil pharmacocinétique des médicaments à élimination rénale prépondérante. La diminution de l'excrétion peut concerner le médicament et ses éventuels métabolites. (85) Il est donc nécessaire d'adapter les posologies des traitements médicamenteux de l'insuffisant rénal afin d'éviter des risques de iatrogénie, de surdosage et d'intoxication. Mais avant tout, il est primordial d'évaluer la balance bénéfice/risque avant toute initiation d'un médicament. Voici un tableau regroupant quelques effets indésirables médicamenteux graves en cas d'insuffisance rénale chronique. (86)

Classe, sous-classe ou principe actif	Effets indésirables
<b>Allopurinol</b>	Risque majoré d'hypersensibilité grave en cas d'insuffisance rénale chronique
<b>Anti-arythmiques</b>	Troubles de conduction
<b>Bêtabloquants, notamment aténolol et sotalol</b>	Bradycardie, troubles de conduction, décompensation d'une insuffisance cardiaque, torsades de pointes (sotalol)
<b>Digitaliques</b>	Bradycardie, troubles de conduction
<b>Anticancéreux</b>	Aplasie médullaire, sepsis grave, mucites, diarrhée et déshydratation
<b>Antiagrégants, antithrombines orales, antiprothrombiques, toutes héparines</b>	Haut risque hémorragique
<b>Antidiabétique oral de type sulfamide</b>	Certains antidiabétiques oraux peuvent entraîner des hypoglycémies sévères chez l'insuffisant rénal
<b>Antidiabétique oral de type metformine</b>	Acidose lactique
<b>Diurétiques</b>	Hyponatrémie, dyskaliémie, déshydratation, hyperuricémie, insuffisance rénale fonctionnelle
<b>Morphine et ses dérivés, sédatifs, tranquillisants, benzodiazépines, neuroleptiques</b>	Majoration de la sédation
<b>Acide gadotérique</b>	Fibrose néphrogénique systémique

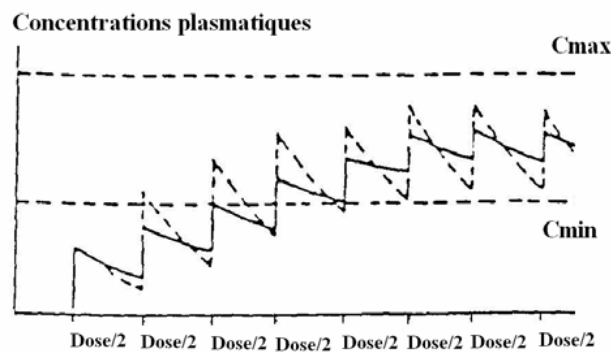
Tableau 14 : Liste de médicaments non exhaustives et leurs effets indésirables en cas d'IRC (86)

### **Méthode d'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient atteint de maladie rénale chronique :**

L'adaptation posologique est nécessaire lorsque le médicament est majoritairement éliminé sous forme inchangée active par le rein (> 50 %) ou si des métabolites actifs ou toxiques sont éliminés par le rein.

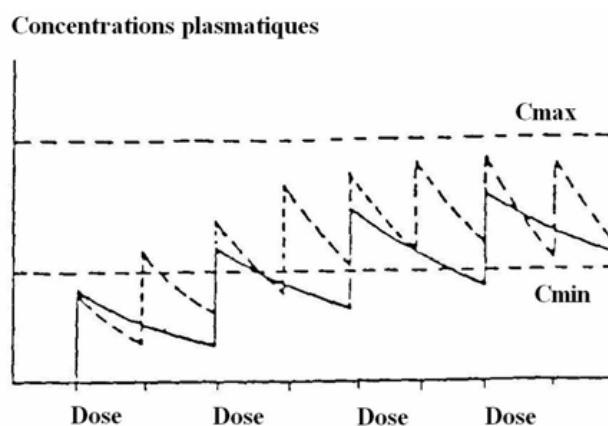
L'adaptation de la posologie, rendue nécessaire par la relation qui existe entre la demi-vie et la concentration plasmatique, peut se faire selon trois méthodes :

- Méthode de l'intervalle : Augmentation de l'intervalle de temps entre les prises avec conservation des doses. Cette approche permet d'obtenir les mêmes concentrations plasmatiques maximales. Elle est principalement appliquée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique ( $C_{max}$ ) en médicament et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un  $C_{max}$  suffisamment élevé.
- Méthode de la dose : Diminution de la posologie en conservant le même intervalle. Lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir la concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement.
- Méthode mixte : Augmentation de l'intervalle de temps entre les prises avec diminution de la dose unitaire.



**Méthode de la dose**

Évolution des concentrations plasmatiques selon la méthode d'adaptation posologique chez le sujet normal (en pointillé) et chez le sujet insuffisant rénal (en trait plein)(87)



**Méthode de l'intervalle**

Évolution des concentrations plasmatiques selon la méthode d'adaptation posologique chez le sujet normal (en pointillé) et chez le sujet insuffisant rénal (en trait plein)(87)

Plus précisément, le calcul de l'adaptation varie selon que le médicament est totalement éliminé sous forme active par le rein ou seulement partiellement. Si le médicament est à élimination rénale exclusive (exemple des aminosides), il est envisageable de réduire, de manière proportionnelle à l'insuffisance rénale, la quantité administrée. Par exemple, si l'IR entraîne une réduction de 50% de la fonction rénale, il faut soit réduire les doses de 50 %, soit doubler les intervalles de prise. En revanche, en cas d'élimination rénale partielle, soit l'information peut se trouver dans les monographies du Vidal, soit il faut utiliser un nomogramme permettant d'évaluer le pourcentage de diminution de l'élimination rénale du médicament à partir d'une évaluation de la fonction par la mesure de la clairance de la créatinine endogène : par exemple le nomogramme de Dettli.

L'adaptation de la posologie doit également tenir compte de la présence de métabolites actifs ou toxiques éliminés par le rein. Par exemple, l'oxypurinol est le métabolite de l'allopurinol qui a un effet toxique en cas d'accumulation.

L'adaptation de la posologie peut être contrôlée par des dosages des concentrations plasmatiques. Ils ne sont cependant pas toujours possibles et leur coût est élevé. Ils ne sont utiles que si :

- L'effet thérapeutique est dû au médicament et non à un métabolite éliminé par d'autres voies que le rein ;
- Il y a équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires avec évolution parallèle entre les deux compartiments ;
- Il n'existe pas de paramètres cliniques ou biologiques permettant de quantifier l'effet thérapeutique ;
- Les concentrations thérapeutiques sont connues ;
- Le dosage est spécifique ;
- L'index thérapeutique est étroit, en particulier chez des patients à risque.

## 2.4 Éducation thérapeutique du patient atteint de maladie rénale chronique

### 2.4.1 Définition

L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) se définit comme un processus intégré aux soins, proposé, par l'équipe de néphrologie au patient comme à son entourage. Elle vise à optimiser la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique pour maintenir ou améliorer leur qualité de vie. En 1998, l'OMS a donné une définition de l'éducation thérapeutique : « L'éducation thérapeutique devrait permettre aux patients d'acquérir et de conserver les capacités et les compétences qui les aident à vivre de manière optimale avec leur maladie. Il s'agit par conséquent d'un processus permanent intégré dans les soins et centré sur le patient. Cette éducation thérapeutique vise à aider les patients et leur famille à comprendre la maladie et ses traitements, à coopérer avec les soignants, à vivre plus sainement et à maintenir ou améliorer leur qualité de vie ».

Selon le code de la santé publique, l'ETP « s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie ». L'éducation thérapeutique concerne les patients atteints d'une maladie chronique. L'éducation thérapeutique « stricto sensu » se distingue

- De l'accompagnement du malade, qui se définit comme un processus externe veillant à soutenir le patient et son entourage ;
- De l'information donnée aux patients via différentes brochures ou réunions de sensibilisation.

L'information doit évidemment être poursuivie, améliorée, encadrée, et accompagnée. L'éducation thérapeutique sous-entend une aide psychologique et une écoute avec une identification des problèmes sous-jacents (personnels, professionnels, sociaux).

#### 2.4.2 Pourquoi proposer une démarche d'ETP aux patients insuffisants rénaux ?

Ces patients sont atteints d'une maladie chronique, la prise en charge médicale de leur pathologie est lourde et complexe et de nombreux comportements de santé sont à adopter tels que :

- Contrôles : de la tension, des paramètres lipidiques, de la protéinurie, de la glycémie, de la consommation de tabac, du poids, des médicaments potentiellement néphrotoxiques ;
- Prise de nombreux médicaments contre l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie ;
- Modifications des habitudes alimentaires (sel, portions de fruit ou de fromage) ;
- Suivi médical important, de plus en plus rapproché selon le degré d'atteinte rénale.

Le programme d'éducation thérapeutique tend à aider le patient à apprendre à vivre la maladie rénale autrement. Le développement et la mise en place d'actions coordonnées d'accompagnement et l'implémentation de programmes d'éducation thérapeutique répondent, pour les patients souffrant de maladie rénale chronique, aux objectifs suivants :

- Améliorer la qualité de vie ;
- Diminuer la morbidité, en particulier cardiovasculaire ;
- Diminuer les complications associées à la maladie rénale chronique ;
- Améliorer la compréhension des processus impliqués dans les compétences d'auto-soin et les difficultés d'observance par la recherche clinique en ETP.

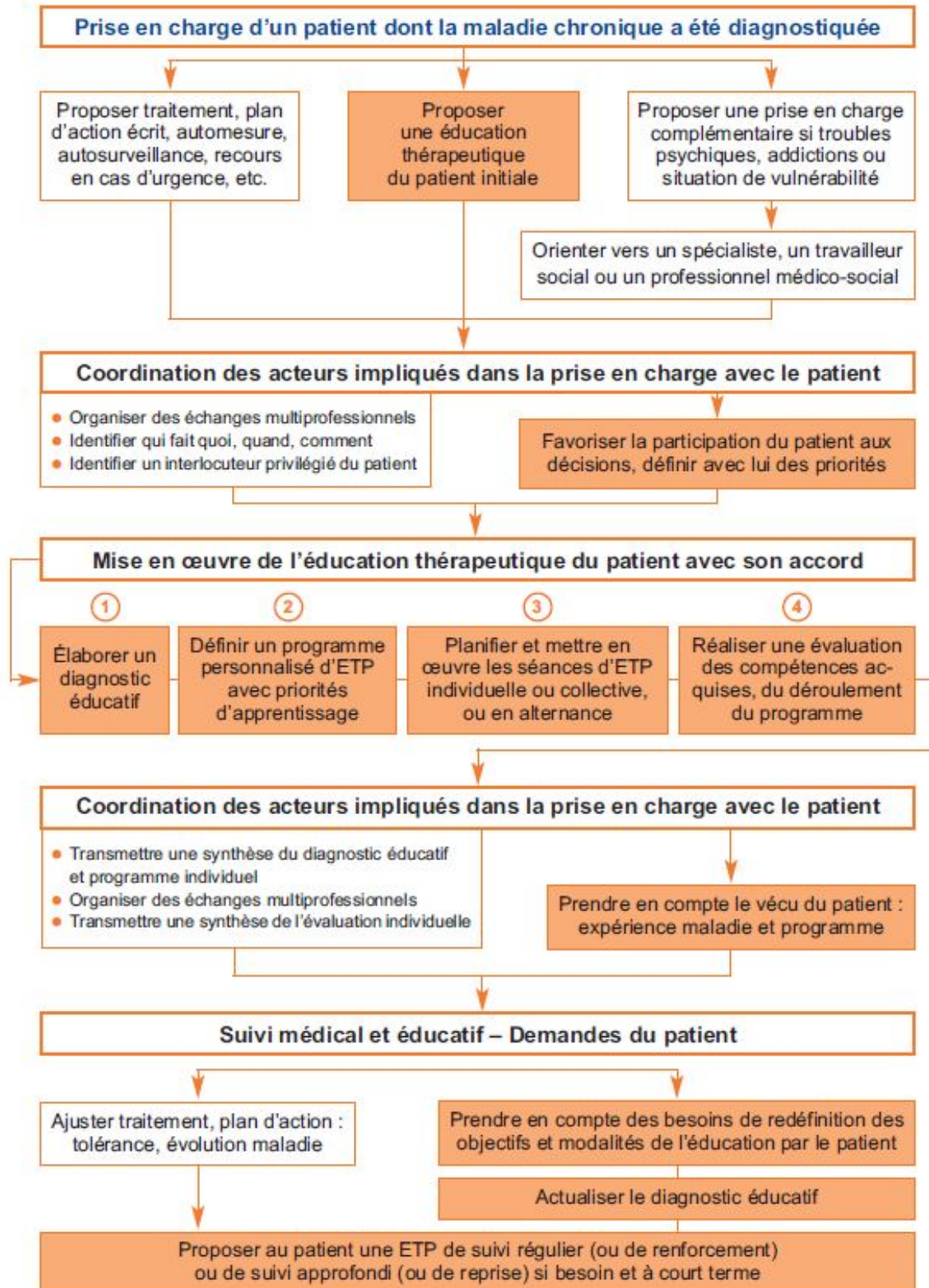


Figure 20 : L'ETP intégrée à la stratégie thérapeutique (88)

### 2.4.3 Déroulement de l'éducation thérapeutique, l'exemple du Service de Néphrologie Dialyse de Centre Hospitalier de Cannes (89)

#### **Diagnostic Éducatif :**

En pratique, les étapes de la démarche éducative sont le recueil des besoins et des attentes du patient. Le diagnostic éducatif permet d'appréhender les différents aspects de la personnalité du patient, d'identifier ses besoins, d'évaluer ses potentialités, de prendre en compte ses demandes dans le but de proposer un programme d'éducation personnalisé. Le patient est partenaire de son projet éducatif ; son entourage peut y être associé. Il prend en compte les représentations, les modes de vie, les besoins du patient pour construire son projet éducatif. A la suite d'un staff pluriprofessionnel, les professionnels définissent avec le patient, des objectifs éducatifs adaptés à son projet de vie, coordonnés et évalués au cours du temps tout en prenant en compte certaines caractéristiques de la vie du patient (rythme de travail, organisation de la journée, loisirs, type d'habitat, etc.) et de l'organisation du service. Le diagnostic éducatif permet ensuite de proposer un programme d'éducation personnalisé avec des objectifs éducatifs.

#### **Programme d'éducation personnalisé :**

A la suite du diagnostic éducatif, après une discussion en staff pluriprofessionnel, un programme d'éducation personnalisée est proposé à chaque patient avec des priorités d'apprentissage (compétences à acquérir ou à mobiliser au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique). Des séances d'éducation sont planifiées avec le patient en séances individuelles ou en groupe sous forme d'ateliers.

#### Exemple d'Atelier : LE FONCTIONNEMENT NORMAL DU REIN

Rôle des reins dans la régulation de l'eau corporelle, du sel et des substances dans le sang

- Production hormonale (hypertension, érythropoïétine)
- Élimination de certains médicaments

ESTIMATION DE LA FONCTION RENALE

- DFG : définition

BUT DE L'ATELIER

En connaissant le rôle des reins, mieux appréhender les conséquences du dysfonctionnement, et par là les mesures notamment hygiéno-diététiques qui en découlent.

### **Plan d'actions personnalisé :**

Des modules ont été créés et des supports pédagogiques choisis en fonction des objectifs des professionnels et des attentes des patients. Les outils et les supports sont conçus en collaboration avec les patients formateurs.

### **Bilan de suivi :**

Chaque séance individuelle ou collective fait l'objet d'une évaluation

- Des compétences acquises, avec des quizz,
- Du déroulement de la séance avec des transmissions dans le dossier patient,
- Mais également de la satisfaction du patient par son interrogation directe quel que soit le type de séance.

2.4.4 Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient atteint de maladie rénale chronique

### **Réglementation :**

La loi « hôpital, patients, santé et territoires » (HPST), parue le 22 Juillet 2009 au Journal Officiel, a redéfini les fonctions du pharmacien d'officine. L'exercice pharmaceutique est ainsi valorisé et de nouveaux modes de rémunération sont instaurés. Parmi les nouvelles missions, sont retrouvés notamment le soutien et l'accompagnement des patients chroniques : participation aux programmes d'éducation thérapeutique du patient, réalisation d'entretiens pharmaceutiques d'accompagnement, bilan de médication. (90) L'article 84 de la loi HPST définit le contenu des programmes. L'article 38 de la même loi précise que le pharmacien peut « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients. » (89)

Le guide de la HAS dans son parcours de soins des maladies rénales chroniques de 2012 nomme le pharmacien comme professionnel pouvant réaliser cette ETP: « Elle peut être réalisée dans le cadre de programmes validés par les Agences Régionales de Santé (dont les programmes cardio-vasculaires) ; et en dehors de ces programmes, par le médecin généralistes ou par les autres professionnels formés individuellement (notamment diététicien(ne), pharmacien, infirmier(e), kinésithérapeute, psychologue, médecin du travail, tabacologue) ou encore dans le cadre d'une prise en charge par les réseaux.», à condition qu'il soit formé à cette ETP. De plus, le pharmacien d'officine maintient un contact fréquent et régulier avec les patients, notamment

une fois par mois lors du renouvellement du traitement chronique. Le pharmacien et le patient ont instauré une relation de confiance au fil du temps. De ce fait, le pharmacien a une bonne connaissance de ses patients et de leur environnement et ses conseils sont importants et pris au sérieux.(24)

### **Rôles :**

En néphrologie, de nombreux programmes d'éducation thérapeutique existent. La plupart du temps, les équipes organisent des séances d'ETP sur les thèmes de la dialyse ou la transplantation, sur les soins au long court, sur la prévention de la détérioration de la fonction rénale, sur l'observance thérapeutique, sur la diététique, sur la douleur ou encore sur la reprise de l'activité (Tourette-Turgis et Isnard-Bagnis 2013).(90)

Les pharmaciens peuvent être intervenants dans un programme d'éducation thérapeutique d'un patient souffrant de maladie chronique et donc faire partie d'une équipe multi-professionnelle et inter disciplinaire dans le but d'un travail en réseau (Loi n°2009- 879 2009) (91). Si nécessaire, en fonction de la situation du patient, le pharmacien peut également l'orienter vers une structure locale d'éducation du patient (réseau de santé, maison du diabète, école de l'asthme, association de patients).

En néphrologie, le pharmacien pourrait agir, en association avec les autres professionnels de santé, sur les objectifs suivants :

- La connaissance de l'insuffisance rénale (définition, symptômes, causes, facteurs de risques, diagnostic, complications) ;
- La tension artérielle (valeurs cibles, causes, conséquence, régime, traitements adaptés, auto-mesure) ;
- Les traitements (utilité, préparation des médicaments, précautions d'emploi, plan de prise, effets secondaires, rôle du traitement, adaptation, automédication) ;
- Les analyses biologiques (fréquence bilan, éléments analysés) ;
- La diététique (régime à respecter, compositions des menus).

## Réseaux :

Différents réseaux existent :

- Néphronor pour la coordination de la prise en charge des maladies rénales chroniques dans les Hauts-De-France ;
- Néphrolor est le réseau Lorrain de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique ;
- RENIF est le réseau de néphrologie d'Ile de France ;
- RNB est le réseau de néphrologie de Bourgogne-Franche-Comté ;
- ALURAD est le réseau de néphrologie du Limousin ;
- TIRCEL est le réseau pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique en Rhône-Alpes.

Parmi ces réseaux, le réseau TIRCEL a bien intégré le pharmacien dans la prise en charge des patients. En effet, le pharmacien participe aux réseaux, dans le suivi des patients, mais il intervient aussi lors des séances d'éducation thérapeutique. Dans le réseau Néphronor, le pharmacien a un rôle important. Il réalise des fiches sur les principaux médicaments que les patients peuvent avoir. De plus, depuis 2014, des pharmaciens d'officine partenaires du réseau Néphronor, réalisent pendant la semaine du rein un dépistage ciblé des maladies rénales chroniques (URPS Haut de France 2016). (92)

### 2.4.5 Problématique de l'éducation thérapeutique par le pharmacien d'officine

Le pharmacien est un des seuls professionnels de santé à être proche de ses patients, disponible et accessible à tous. Cette position peut faire de lui un lien entre les autres professionnels de santé (ville et/ou hôpital).

Malgré le développement de nombreux réseaux, et une direction d'interdisciplinarité ces dernières années, aujourd'hui la coordination entre tous les professionnels de santé reste encore à être travaillée. De plus, le manque de temps et de rémunération empêchent le pharmacien d'officine de s'investir dans des missions d'éducation thérapeutique.

Il faut également souligner les contraintes administratives car la mise en place d'un tel réseau de santé, passe par l'agence régionale de santé.

La volonté ainsi que la motivation des pharmaciens doivent aussi être au rendez-vous et leur engagement doit être à la hauteur des tâches confiées.

## 2.5 Entretien pharmaceutique

La dernière convention nationale des pharmaciens entrée en vigueur en 2012 et signée entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et les syndicats représentatifs des pharmaciens avait pour objectif de revaloriser le rôle du pharmacien en santé publique.(93). Pour y parvenir, de nouveaux modes de rémunération pour les pharmaciens ont été mis en place, dont celui qui concerne les « entretiens pharmaceutiques » à destination de patients sous anticoagulants et des patients asthmatiques. Divers avenants sont venus, ces dernières années, préciser les modalités liées à ces entretiens pharmaceutiques et le dernier en date, en été 2017, a permis de faire évoluer ces entretiens qui sont désormais également ouverts aux patients âgés polymédiqués. A l'heure actuelle, les entretiens mis en place, concernent les anticoagulants et l'asthme. Cependant une nouvelle liste a été rédigée, ajoutant une dizaine de pathologies chroniques, tel que le diabète et l'hypertension. Ces entretiens sont mis en place progressivement avec des critères d'inclusion bien précis et propre à chaque pathologie. Aujourd'hui est envisager la possibilité de réaliser ces entretiens pour les IRC car la prise en charge de ces patients passe par la néphroprotection médicamenteuse et hygiénique ainsi que par l'adhésion et l'observance du patient à son traitement. Pour que le patient le soit, il faut qu'il prenne conscience de l'importance de son traitement. C'est une chose pour laquelle le pharmacien peut jouer un rôle essentiel en mettant en place avec les néphrologues les entretiens pharmaceutiques.

## 2.6 Bilan Partagé de Médication

La HAS définit le bilan partagé de médication comme « une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcoûts inutiles. Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient (issu du bilan médicamenteux) en regard de ses comorbidités, d'éventuels syndromes gériatriques, de ses souhaits, et d'outils d'évaluation pharmacologique comme ceux de détection de médicaments potentiellement inappropriés » (94)

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a défini deux situations pour lesquels le pharmacien sera rémunéré pour la réalisation d'un BPM, à savoir les patients de plus de 65 ans qui présentent une affection de longue durée ou les patients de plus de 75 ans qui ont plus de 5 traitements chroniques (prescription > à 6 mois).

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a élargi ces critères à d'autres situations à risque d'événements iatrogènes médicaments (EIM). Cependant, dans le cadre de la « prévention secondaire », le pharmacien d'officine ou le pharmacien hospitalier ne sera pas rémunéré. Or, les patients atteints d'IRC sont éligibles à ce type d'entretien à l'officine, du fait que nombre de malades sont âgés et poly-médicamentés à vie. Le pharmacien d'officine doit donc être vigilant quand il s'agit de ces patients, et les orienter si nécessaire, vers ce type d'entretien et de suivi.

### III. Enquête auprès des patients insuffisants rénaux

#### 1. Introduction

Dans le cadre de ma thèse, j'ai voulu identifier les besoins des patients insuffisants rénaux afin que le pharmacien d'officine puisse répondre au mieux à leurs attentes. Pour cela, j'ai rédigé un questionnaire qui m'a permis de réaliser des fiches conseils pratiques sur leur maladie. Ces documents auront pour but d'être simples et utiles au quotidien. Cette enquête a également été réalisée dans l'intention que les pharmaciens puissent, face à ces patients, être plus performants en ayant conscience des connaissances de leurs patients, ainsi que les limites de leur savoir sur leur maladie afin d'identifier d'éventuels dangers ou risques pour eux et y remédier. Toutes les questions sont à choix multiples, seule la dernière est une question ouverte où le patient pouvait ajouter une idée, un besoin non mentionné au cours de l'enquête.

Ce questionnaire a été pensé de façon à ce que les patients y répondent rapidement, seuls, avec leur pharmacien ou préparateur au comptoir de l'officine. Les réponses ont été récoltées dans différentes pharmacies ainsi que dans la salle d'attente des consultations de néphrologie de l'Hôpital de la Conception à Marseille. Le questionnaire a été déposé dans deux pharmacies de la ville de Marseille, une en Corse à Porto-Vecchio de type centre commercial, et dans deux pharmacies du Golfe de Saint-Tropez, pharmacies de type rural.

## 2. Questionnaire

Etudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie, je vous sollicite dans le cadre de ma thèse pour répondre en quelques minutes à ce questionnaire dont le sujet est l'insuffisance rénale chronique. L'objectif est d'aider le pharmacien à mieux répondre à vos besoins. Il permettra d'élaborer un document simple et pratique, disponible à l'officine pour vous aider à mieux vivre avec l'Insuffisance Rénale Chronique au quotidien.

L'objectif de cette thèse est de faire des fiches techniques, c'est à dire des fiches explicatives disponibles en officine pour vous, patients atteints de cette maladie.

Merci pour votre collaboration.

1. Dans quelle tranche d'âge êtes-vous ?  
 18-30    30-50    50-75    >75 ans
2. Êtes-vous ?  
 Une Femme    Un Homme
3. Connaissez-vous le stade de votre maladie rénale ?  
 Oui    Non
4. Si oui, à quel stade appartenez-vous ?  
 Stade 2 (Insuffisance rénale légère)    Stade 3 (Insuffisance rénale modérée)  
 Stade 4 (Insuffisance rénale sévère)    Stade 5 (Insuffisance rénale terminale)
5. Connaissez-vous le nom de tous vos médicaments ?  
 Oui    Non
6. Savez-vous à quoi servent chacun de vos médicaments ?  
 Oui pour la majorité    Oui pour quelques-uns    Non, aucun
7. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre ces médicaments ?  
 Jamais    Parfois    Souvent
8. Si oui, quelle est le plus souvent la cause de l'oubli ?  
 Trop de médicaments    Oubli/Manque de temps d'aller à la pharmacie  
 Simple oubli    Médicaments non sur soi    Ras le bol  
 Ordo pas renouvelée à temps    Autre : .....
9. Achetez-vous des médicaments sans ordonnance ou des produits naturels à la pharmacie ou en dehors (internet, parapharmacie, etc ...) ?  
 Oui    Non

9.bis Si oui, demandez-vous l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien ?

Oui  Non

10. Respectez-vous le régime alimentaire adapté à votre maladie ?

Oui  Non

10.bis Si non, quelle en est la/les cause(s) ?

Ras le bol  Trop dur  Je ne le connais pas  Je ne sais pas comment faire  
 Il est inutile  Impossible à mettre en place (financièrement)  Pas le temps

Quelles informations pratiques aimeriez-vous trouver sur document simple et pratique mis à votre disposition pour vous aider à mieux vivre avec votre Insuffisance Rénale Chronique au quotidien ? :

1. L'insuffisance rénale chronique et ses complications :

Oui  Non

2. La dialyse et la transplantation rénale :

Oui  Non

3. Les médicaments de votre ordonnance :

Oui  Non

Si OUI : - Leurs effets indésirables :  Oui  Non

- Comment/Quand les prendre :  Oui  Non

- Leur utilité :  Oui  Non

4. Les médicaments et produits sans rapport avec l'Insuffisance Rénale que vous pouvez prendre sans danger :

Oui  Non

5. Le régime alimentaire de l'Insuffisance Rénale Chronique :

Oui  Non

Quelle(s) autre(s) thématique(s) souhaiteriez-vous retrouver dans les fiches techniques

### 3. Analyse de l'enquête

La première partie du questionnaire a permis de se rendre compte que différents profils de patients existaient, avec des patients observants et rigoureux mais surtout avec beaucoup de malades mettant en danger leur santé par une mauvaise gestion de leur maladie et de leur traitement, mais surtout à cause d'un manque de connaissance sur ces derniers. Après avoir recueilli 36 questionnaires complets, j'ai pu en tirer les analyses suivantes :

Profil des Patients :

	Effectif (Pourcentage)
<b>Tranche d'âge (années)</b>	
18-30	1 (2,8%)
30-50	3 (8,3%)
50-75	29 (80,6%)
>75	3 (8,3%)
<b>Sexe</b>	
Femme	15 (41,6%)
Homme	21 (58,4%)
<b>Connaissance stade IRC</b>	
Oui	32 (89%)
Non	4 (11%)
<b>Stade</b>	
II	1 (2,8%)
III	24 (66,7%)
IV	8 (22,2%)
V	3 (8,3%)

Tableau 1 : Profils des patients selon leur âge, sexe, stade et connaissance de leur stade d'IRC

La majorité des individus de l'échantillon ont entre 50 et 75 ans, ce qui est cohérent avec les données nationales. L'échantillon est également composé en plus grand nombre par des hommes (58,4%). Plus de la moitié des individus (66,7%) sont au stade III de leur IRC (IR modérée) et 22,2% au stade IV soit une IR sévère. Peu de patients étaient au stade 5 car traités par dialyse, donc ils sont davantage à l'hôpital qu'à l'officine. Seuls quatre patients n'ont pu dire le stade de leur IRC.

Traitements médicamenteux :

	Effectif (Pourcentage)
<b>Connaissance de tous les noms</b>	
Oui	24 (66,7%)
Non	12 (33,3%)
<b>Utilité</b>	
Oui pour la majorité	25 (69,5%)
Oui pour quelques-uns	7 (19,4%)
Non aucun	4 (11,1%)
<b>Oubli</b>	
Jamais	23 (63,9%)
Parfois	12 (33,3%)
Souvent	1 (2,8%)
<b>Cause oubli</b>	
Simple oubli	18 (50%)
Médicament non sur soi	8 (22,3%)
Trop de médicaments	6 (16,7%)
Oubli/Pas temps d'aller à la pharmacie	2 (5,5%)
Ras le bol	2 (5,5%)

Tableau 2 : Connaissances et oublis des patients sur leurs traitements médicamenteux

Nous notons que 12 des 36 patients interrogés ne connaissent pas l'intégralité des noms de leurs médicaments. Près d'un tiers des malades ne connaissent pas l'utilité de l'ensemble des molécules médicamenteuses, avec 19,4% qui la connaissent pour quelques-uns et 11,1% ne le savent pour aucun d'entre eux. En ce qui concerne les oublis de prise, près de 64% des patients n'en ont jamais, un tiers en ont parfois, et 2,8% de manière récurrente du fait de leur réponse « souvent ». La principale réponse pour le justifier est le simple oubli. Pour 8 des patients (22,3%) c'est le fait de ne pas avoir le médicament sur soi, 16,7% estiment en avoir trop, 2 personnes ne trouvent pas le temps pour aller en pharmacie ou l'oubli et enfin 2 en ont ras le bol.

Automédication :

	Effectif (Pourcentage)
<b>Automédication</b>	
Oui	9 (24%)
Non	27 (75%)
<b>Avis médecin ou pharmacien</b>	
Oui	19 (52,8%)
Non	17 (47,2%)

Tableau 3 : Proportion de l'automédication des patients

Les professionnels de santé qui ont distribué ou rempli le questionnaire avec les patients, avaient consigne de bien leur expliquer le terme « automédication » afin que le patient réponde correctement à cette question. Seul un quart des patients de l'échantillon ont recours à l'automédication, et quasiment un la moitié d'entre eux (17 sur 36) n'ont pas demandé l'avis ou conseil auprès de leur médecin ou pharmacien.

Régime alimentaire :

	Effectif (Pourcentage)
<b>Respect régime</b>	
Oui	26 (72,2%)
Non	10 (27,8%)
<b>Causes non-respect</b>	
Ignorance de son existence	7 (19,4%)
Ne sait pas comme faire	24 (66,6%)
Trop difficile	3 (8,3%)
Ras le bol	1 (2,8%)
Pas le temps	1 (2,8%)

Tableau 4 : Proportion du respect du régime alimentaire des patients et cause du non-respect

Tous les patients, malgré une réponse positive au respect du régime alimentaire, ont répondu à la question « Si non, quelle en est la/les cause(s) ? ». Je pense que ces patients y ont répondu pour les fois où ils ne le respectaient pas. Environ 72% des individus de l'échantillon respectent le régime alimentaire nécessaire dès lors qu'une insuffisance rénale est décelée. Cependant encore 27,8% ne le font pas. La cause qui est le plus souvent donnée est l'incapacité à le suivre du fait qu'ils ne savent pas comment faire (66,6%). Vingt-quatre malades ne savent également pas comme s'y prendre et pour 3 il est trop difficile à mettre en place (financièrement). Nous retrouvons aussi une personne qui en n'a pas le temps et une qui en ras le bol (étant présente, le patient s'est confié qu'entre les médicaments, la nourriture, les rendez-

vous médicaux, le moral et l'envie n'étaient plus là). Avec ces données nous pouvons nous apercevoir qu'un certain nombre de patient atteint d'IRC sont non observant ou à risque d'inobservance. Ces patients sont donc à détecter et une priorité pour les pharmaciens d'aujourd'hui. Pour cela le pharmacien doit au quotidien, face aux ordonnances être alerte et questionner son patient sur la manière dont il prend son traitement, son régime alimentaire ainsi que sur une potentielle automédication. Si la santé du patient est en danger, différentes options pour le pharmacien sont possibles. Il peut, avec le patient, faire un point sur ses différents traitements au comptoir, mais il peut également lui proposer un Bilan Partagé de Médication. Le pharmacien d'officine a un rôle essentiel à jouer dans l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse des personnes âgées et polymédiquées afin d'améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients et de prévenir la iatrogénie et ses conséquences.

A la suite de cette première partie, je les ai interrogé sur leur désir d'avoir des fiches pratiques sur les différents aspects de leur maladie. Voici leurs réponses :

	Effectif (en %)
IRC et ses complications	Oui de 28 personnes (78%)
Dialyse et Transplantation rénale	Oui de 32 personnes (89%)
Médicaments de l'ordonnance <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables</li> <li>- Comment/Quand les prendre</li> <li>- Utilités</li> </ul>	Oui de 28 personnes (78%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100% des 29 personnes ont coché les 3 cases</li> </ul>
Médicaments et produits sans danger (autres que ceux prescrits pour IRC)	Oui de 29 personnes (81%)
Régime alimentaire	Oui de 33 personnes (92%)
Autres thématiques souhaitées	Douleur

Tableau 5 : Réponses des patients sur leur envie de posséder des fiches pratiques sur leur pathologie

Au vu des réponses à la deuxième partie du questionnaire, j'ai rédigé trois fiches sur les trois thèmes les plus demandés : le régime alimentaire, les médicaments ventes libres autorisés ainsi qu'une fiche explicative sur la dialyse et la transplantation rénale.

Ces fiches sont retrouvées en Annexe.

## Conclusion

L'insuffisance rénale chronique est un enjeu de santé publique du fait que la pathologie soit en constante augmentation au sein de la population. Les patients atteints de MRC sont le plus souvent fragiles, âgés et polypathologiques, nécessitant ainsi la prise de plusieurs thérapeutiques. Le pharmacien en tant que premier professionnel de santé consulté par les patients, il est impératif qu'il prenne part au suivi des patients atteints d'insuffisance rénale chronique mais également en amont chez les patients à risque d'IRC. Ceci est d'autant plus important que beaucoup de patients ne connaissent pas l'impact de leur traitement sur leur organisme. Il est donc impératif d'être extrêmement vigilant face aux posologies de nombreux médicaments. Ceci est d'autant plus vrai que près de 30% des patients insuffisants rénaux ne connaissent pas l'utilité de l'ensemble de leur thérapeutique médicamenteuse et 35% peuvent oublier de la prendre.

Notre présence est également importante dans le suivi de l'automédication et du régime alimentaire. En effet la nutrition fait partie complète de la thérapeutique du patient insuffisant rénal, malgré que près de 20% des patients ignorent son existence et que la majorité d'entre eux (66,6%) ne savent pas comment s'y prendre au quotidien pour le respecter. Le pharmacien a donc un rôle central dans la prise en charge de ces patients qui ont besoin d'être encadrés et guidés. Ceci s'est reflété dans le désir des patients de posséder des fiches pratiques pour les aider lorsqu'ils sont seuls. A nous de guider nos patients derrière le comptoir de la pharmacie, d'être attentif aux risques de non-observance mais aussi de les orienter vers des ateliers d'éducation thérapeutique, de réaliser des bilans de médicaments quand nous le jugeons nécessaire et bénéfique pour le patient.

# Le régime alimentaire et Insuffisance Rénale Chronique



L'IRC implique un changement dans votre mode de vie. L'alimentation, élément essentiel de la vie quotidienne, doit être surveillée, c'est pour cela qu'il est important de suivre les conseils des médecins, pharmaciens et diététiciens afin de garder une qualité de vie optimale et de ralentir l'évolution de votre maladie. Cependant, même avec des contraintes, il est possible de vous faire plaisir.

## **7 CONSEILS PRATIQUES:**

### **Conseil n°1 : Adoptez une alimentation alcalinisante**

*Pourquoi? Les acides issus de l'alimentation sont moins bien éliminés en cas IRC, risque acidose*

### **Conseil n°2 : Limitez les protéines**

*Pourquoi? Pour aider à protéger vos reins*

### **Conseil n°3 : Des protéines végétales plutôt qu'animales**

*Pourquoi? Végétaux ont aussi comme avantage d'être alcalinisants, quand les viandes sont plutôt acidifiantes*

### **Conseil n°4 : Réduisez le sel**

*Pourquoi? Trop de sel diminue l'efficacité de la filtration rénale et augmente l'excrétion de protéines, Aide à contrôler votre pression artérielle*

### **Conseil n°5 : Evitez les additifs au phosphate et l'excès de phosphore**

*Pourquoi? Taux élevés de phosphore peuvent provoquer des dommages (os, vaisseaux, poumons, yeux, cœur) car moins éliminés en cas IRC*

### **Conseil n°6 : Evitez les excès de potassium**



*Pourquoi? Pour aider vos nerfs et vos muscles à fonctionner de façon normale, éviter troubles du rythme cardiaque*

### **Conseil n°7 : Inversez surpoids et diabète (si nécessaire)**

Aliments	✓	⚠
Laitages 	Lait et yaourt écrémés et demi-écrémés, petits suisses et fromage à 0 et 20 % de MG, naturels et sucrés.	Laitages sucrés à consommer avec modération. - Lait concentré (potassium) - Fromages (sodium)
Viande, poisson et oeufs 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Viande de bœuf, veau, porc et agneau type : rôti, filet mignon, escalope, côte, bifteck et de volaille</li> <li>- Abats maigres</li> <li>- Poissons frais, surgelés et poissons gras riches en oméga3</li> <li>- Œufs 1 fois / semaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Charcuterie (sodium)</li> <li>- En conserves et fumés. (sodium et potassium)</li> </ul> Consommation exceptionnel de coquillages et crustacés (sodium)
Légumes 	Tous, frais ou surgelés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Légumes en conserves (sodium)</li> <li>- Légumes secs : lentilles, haricots secs, fèves, pois chiches. (potassium)</li> <li>- Bouillons de légumes et potages</li> </ul>
Fruits 	Tous, frais ou surgelés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fruits secs et oléagineux : raisin, pruneaux, figues, dattes et cacahuètes, amandes, noisettes, pistaches (potassium)</li> <li>- Bananes, abricots, agrumes (potassium)</li> </ul>
Pain et produits céréaliers 	Pain sans sel, biscottes sans sel, pain de mie sans sel, pâtes, riz, maïs, semoule, céréales complètes, pommes de terre.	Plats préparés du commerce type lasagnes, pâtes, riz cuisinés, etc. (sel)
Matières grasses 	Huiles végétales crues : colza, olive, pépins de raisin, tournesol, arachide ; riches en oméga3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurre et margarine (sodium)</li> <li>- Crème fraîche</li> </ul>
Produits sucrés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sucre, miel, confiture en quantité modérée</li> <li>- Pâtisseries maison contenant peu de beurre, sucre et œufs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cacao et chocolat (potassium)</li> <li>- Biscuits et pâtisseries du commerce (sodium)</li> </ul>
Boissons 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eaux minérales plates : Contrex, Hépar et Talians (magnésium)</li> <li>- Jus de fruits frais</li> <li>- Infusions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eaux gazeuses et sodas (sodium)</li> <li>- Boissons chocolatées</li> </ul>
Divers 	Herbes, épices, condiments : basilic, ciboulette, thym, laurier, persil, paprika, curry, muscade, échalote, oignons, ...	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moutarde, mayonnaise, ketchup et autres sauces du commerce (sodium et potassium)</li> <li>- Substitut de sel : sel de régime, jambon sans sel (potassium)</li> </ul>

## Au quotidien, quels médicaments me sont autorisés avec l'IRC ?

### En cas de troubles digestifs:

	
Spasfon, Météoxane, Météospasmyl Smecta Carbolevure  SANS MODIFICATION DES POSOLOGIES	Rennie déflatine Gaviscon Maalox maux d'estomac  JAMAIS SANS L'ACCORD DE VOTRE MEDECIN ET PHARMACIEN

### En cas de diarrhée :

1<sup>er</sup> : Règles hygiéno-diététiques  
2<sup>ème</sup> : Smecta, Lopéramide



### En cas de constipation:

1<sup>er</sup> : Règles hygiéno-diététiques  
2<sup>ème</sup> : Laxatif osmotique, de lest, Diaralia

### En cas de troubles de la digestion:

Privilégier le Fumeterre

Sinon occasionnellement : Oxyboldine, Citrate de bétaïne, Digédryl (sel++)



### En cas de douleurs passagères:

Uniquement de paracétamol occasionnellement à 1g toutes les 8 heures, max 3g/jour  
Interdiction ibuprofène, aspirine sans accord médical



### En cas de fatigue passagère:

Toujours demander l'avis de son médecin avant de commencer une cure de vitamines.


Vérifier les carences par une prise de sang

Vitamine C sur quelques jours est possible si absence de lithiase rénale.

### En cas d'allergie:

Rhinallergy, Polaramine (occasionnel)

Jamais de Cétirizine (Zyrtec, Alairgix)

 Médicaments pour le rhume, rhume des foins contenant ces molécules (Actifeduo, Humex allergie, Drill allergie)



### En cas de rhume:

1<sup>er</sup>: Lavage sérum physiologique, eau de mer



### En cas de toux grasse:

Sirop à base de carbocystéine ou Stodal®



Fluidifiants bronchiques Surbronc® (ambroxol) ou Mucomyst®/Exomuc (acétylcystéine)  
A posologie habituelle

### En cas de toux sèche:

Sirop Rhinathiol® ou à base de dextrométhorphan (Drill®) à la posologie habituelle



## Conseils sur l'Automédication:

- Ne jamais prendre de médicaments ou produits naturels de votre propre chef
- Informer le pharmacien de votre maladie afin qu'il puisse vous conseiller au mieux
- Prenez toujours avec vous votre carte vitale où sont renseignés tous vos traitements, cela permettra au pharmacien de vous orienter vers la spécialité adaptée à votre pathologie.
- Informer votre médecin afin qu'il vous renseigne sur la possible utilisation ou non d'un médicament ou produit naturel
- Lisez les notices
- Etre prudent avec les produits naturels (plantes, huiles essentielles...) qui peuvent être aussi puissants qu'un médicament et interagir avec votre maladie et vos médicaments.
- Attention aux produits achetés sur internet, grand surface où l'avis d'un professionnel de santé est absent

# La Dialyse et la Transplantation rénale

**Au stade ultime de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique, un traitement de suppléance est nécessaire**

Des traitements complémentaires permettent de remplacer le fonctionnement des reins : on les appelle « traitements de suppléance ». Il en existe deux types, la dialyse et la greffe de rein :

- La dialyse : hémodialyse ou dialyse péritonéale
- La greffe : transplantation rénale

## LA DIALYSE

**Deux techniques de dialyse :**

- Hémodialyse
- Dialyse péritonéale se déroule en général à domicile.

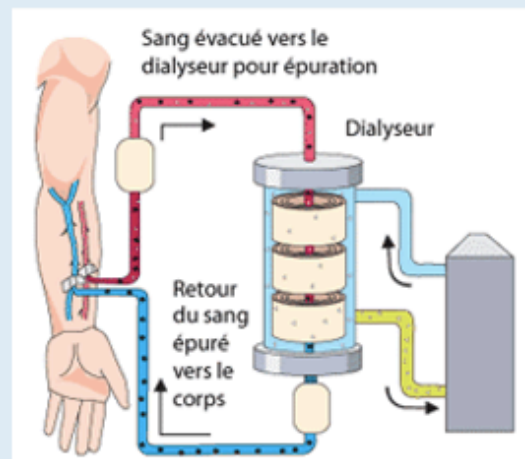
**A quoi sert la dialyse ?**

- Assure en partie le remplacement du rein.
- Débarrasse le sang des déchets et de l'eau (ou toxines) accumulés en excès dans le corps.

## HÉMODIALYSE

*Comment ça marche ?* Le sang est filtré à travers une membrane artificielle. Elle nécessite la réalisation d'un accès facile au sang qu'on appelle l'abord vasculaire. Elle se déroule à domicile ou dans une structure de dialyse. La gestion de la prise en charge peut être publique, privée ou associative.

*Combien de temps dure une séance d'hémodialyse ?* En général 4 à 5 heures et 3 fois par semaine. La durée et la fréquence des séances sont adaptées à chaque personne en fonction du poids, de la diurèse résiduelle éventuelle et de la prise de poids entre deux séances.

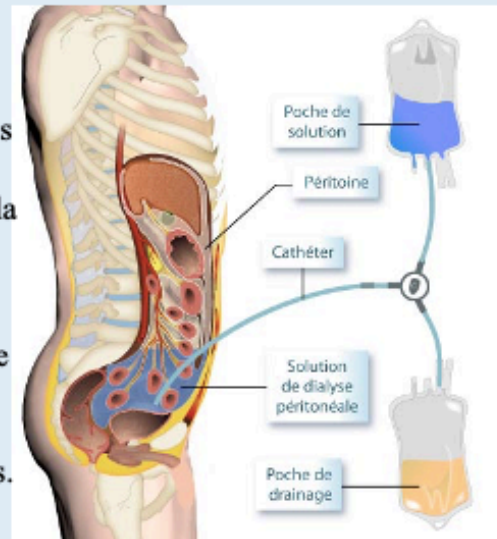


## DIALYSE PERITONEALE

Technique d'épuration extrarénale réalisée à domicile par la personne elle-même, après une formation à la technique ou par un tiers.

Utilise comme filtre le péritoine, membrane naturelle qui tapisse la paroi abdominale et enveloppe les organes situés dans l'abdomen. Un cathéter étanche, posé de façon permanente, permet le transfert du dialysat dans la cavité péritonéale. Le cathéter fait l'objet de soins quotidiens.

Ce cathéter sert à introduire dans le ventre un liquide de dialyse, appelé "dialysat" contenu dans des poches plastiques stériles. Les échanges entre le dialysat et le sang permettent d'éliminer les déchets et l'eau en excès.



Le remplissage et la vidange du dialysat peuvent se faire de plusieurs manières :

- Manuellement 4 fois par jour, 7 jours sur 7 ou parfois 6 jours sur 7 dialyse péritonéale continue ambulatoire .
- Automatiquement avec un générateur

## LA GREFFE

= Transplantation d'un rein d'un donneur à un patient dont son rein ne fonctionne plus.

- Si possible, traitement de choix de l'IR terminale.
- Le rein greffé permet d'assurer normalement toutes les fonctions rénales.
- Receveur bénéficie d'un bilan complet pour vérifier qu'il n'y a pas de problèmes empêchant cette greffe. Si l'évaluation médicale ne met en évidence aucune contre-indication, toute personne peut demander en fonction de son âge à bénéficier d'une consultation en vue de son inscription sur une liste d'attente de greffe rénale.
- Envisageable après ou avant la dialyse.
- Nécessite un traitement anti-rejet à vie.
- Durée de vie moyenne d'un greffon est de 10 ans mais certaines personnes arrivent à vivre avec le même greffon, 15, 20 ou même 30 ans.



## Traitements du patient insuffisant rénal selon le stade de sa maladie

Stade 1	Stade 2	Stade 3A	Stade 3B	Stade 4	Stade 5
<p><b><u>Information et éducation du patient</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Connaissance de la maladie, des traitements</li> <li>- Apprentissage des mesures de néphroprotection, connaissance des néphrotoxiques : médicaments, automédication, examens radiologiques, alimentation (phytothérapie), exposition professionnelle (plomb, cadmium, mercure), arrêt du tabac</li> <li>- Autosurveillance : poids, pression artérielle</li> <li>- Application de mesures hygiéno-diététiques : activité physique régulière, alimentation équilibrée et surveillance :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• apports caloriques (30 à 40 kcal/kg/j)</li> <li>• apports en sel (&lt; 6 g/j)</li> <li>• apport en eau: proche 1,5 l/j, ni restreint, ni forcé, adapté à la soif et la diurèse</li> <li>• apports en protéines: non restreints en l'absence d'insuffisance rénale (stades 1 et 2: DFG &gt; 60 ml/min/1,73 m2)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si besoin, consultation diététique, programme ETP, accompagnement psychosocial, prise en charge en réseau</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>					
<p><b><u>Traitement médicamenteux et vaccinations</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Traitement de la maladie causale</b></li> <li>- Traitement IEC (ou ARA II si intolérance ou contre-indication) si albuminurie (A/C &gt; 3 chez le diabétique A/C &gt; 30 mg/mmol chez le non diabétique) et / ou HTA</li> <li>- Objectifs réduction de l'albuminurie et de la pression artérielle :           <ul style="list-style-type: none"> <li>PAS &lt; 140 mmHg et PAD &lt; 90 mmHg en l'absence de diabète ou d'albuminurie</li> <li>PAS &lt; 130 mmHg et PAD &lt; 80 mmHg si diabète ou albuminurie persistante</li> </ul> </li> <li>- Intensification traitements (bithérapie, trithérapie) si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints. Avis spécialisé néphrologique si échec</li> <li>- Prévention du risque cardio-vasculaire (lipides, risque thrombotique, aide médicamenteuse au sevrage tabagique)</li> <li>- Vaccination contre la grippe</li> </ul>					
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Préservation du capital veineux</li> <li>- Apports protéiques : normaliser la consommation entre 0,8 et 1 g/kg/j à partir du stade 3</li> <li>- Vaccination contre l'hépatite B (chez le vacciné si séronégativité ou chez le vacciné si Ac anti-Hbs &lt; 10)</li> <li>- Traitement des complications :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anémie (recherche et traitement carence martiale associée ou autres déficits)</li> <li>• troubles phosphocalciques (carence vitamine D, hyperphosphorémie, hypocalcémie, hyperparathyroïdie)</li> <li>• rétention hydro-sodée, hyperkaliémie, acidose métabolique, dénutrition</li> </ul> </li> </ul>		
				Préparation au traitement de suppléance <i>1 an avant la date anticipée</i>	
					Transplantation ou Dialyse

## Bibliographie

1. Anatomie du rein [Internet]. [cité 30 mai 2019].  
Disponible sur: <https://imedecin.com/Organes-genito-urinaires/anatomie-du-rein.html>
2. La fonction rénale. [Internet]. [cité 11 mars 2012]Service d'anatomie CHU Oran. Docteur CHENAFI. Disponible sur: <http://www.chuoran.fr>
3. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 25 juin 2019].  
Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/urin.html>
4. Pelluard-Embryologie et histologie du rein-130917.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019].  
Disponible sur: [https://www.cdbn.fr/wp-content/uploads/frontend/2017/09/D1-UE4-Pelluard-Embryologie\\_-et\\_histologie\\_du\\_rein-130917.pdf](https://www.cdbn.fr/wp-content/uploads/frontend/2017/09/D1-UE4-Pelluard-Embryologie_-et_histologie_du_rein-130917.pdf)
5. Anatomie et rôle des reins | Néphrologie Tonkin Bayard [Internet]. [cité 25 juin 2019].  
Disponible sur: <https://www.nephrologie-lyon.com/anatomie-et-role-des-reins.html>
6. Physiologie rénale [Internet]. [cité 30 mai 2019].  
Disponible sur: <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/physiologie-renale.html>
7. André Gougoux. Physiologie des reins et des liquides corporels: 2ème édition. Editions MultiMondes. 2009.
8. Eric Thervet. Traité de néphrologie. 2017. (Médecine Sciences Publications).
9. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphrologie- 8ème édition. ELLIPSES MARKETING. 2018.
10. J.M. André, M. Catala, G. Katsanis et J. Poirier. Médecine Sorbonne Université [Internet]. Sorbonne Université - Faculté de Médecine. [cité 30 mai 2019].  
Disponible sur: <https://medecine.sorbonne-universite.fr/>
11. 15-nephrologie\_8e-edition\_chap15.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2019].  
Disponible sur: [http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie\\_8e-edition\\_chap15.pdf](http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/15-nephrologie_8e-edition_chap15.pdf)
12. Rapportrein2016.pdf [Internet]. [cité 9 juin 2019].  
Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>
13. Assogba GF, Couchoud C, Roudier C, Pornet C, Fosse S, Romon I, et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). *dec 2012*;558-66.
14. Les symptômes et les complications de l'IRC - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 juin 2019].  
Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique.html>

15. Rapport du REIN 2016 [Internet]. [cité 6 juin 2019].  
Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>
16. Alhenc-Gelas F. Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique. [Internet] [cité 12 mai 2019]. Disponible sur <https://www.publi.inserm.pdf>
17. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 juin 2019].  
Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
18. Netgen. Diabète et insuffisance rénale terminale. Evolution en huit ans dans le canton de Vaud [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 1 juin 2019].  
Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-284/Diabete-et-insuffisance-renale-terminale.-Evolution-en-huit-ans-dans-le-canton-de-Vaud>
19. Netgen. Les glomérulonéphrites primitives en bref [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 25 juin 2019].  
Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-381/Les-glomerulonephrites-primitives-en-bref>
20. 17-nephrologie\_8e-edition\_chap17.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019].  
Disponible sur: [http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/17-nephrologie\\_8e-edition\\_chap17.pdf](http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/17-nephrologie_8e-edition_chap17.pdf)
21. HAS document sur l'IRC [Internet]. [cité 1 juin 2019].  
Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/questions-reponses\\_presse\\_presse\\_irc\\_insuffisance\\_renale\\_chronique\\_terminale.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/questions-reponses_presse_presse_irc_insuffisance_renale_chronique_terminale.pdf)
22. Journée Mondiale du Rein - Dossier de Presse 2015 .pdf [Internet]. [cité 6 juin 2019].  
Disponible sur: <http://www.fondation-du-rein.org/assets/sites/www.fondation-du-rein.org/uploaded/Dossier%20de%20Presse%20Internet%202015.pdf>
23. NÉPHROLOGIE 8 e édition - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article5>
24. Guide de Parcours de Soins de l'Insuffisance Rénale Chronique de l'HAS [Internet]. [cité 7 juin 2019].  
Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf)
25. Pierre J. Birkui, Paul Janiaud, Hélène Carteron, Anne Chabanel. Insuffisance rénale chronique Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ? [Internet]. [cité 7 juin 2019]  
Disponible sur : <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570641/document>
26. London G, Marchais S, Guérin A. Conséquences cardiovasculaires de l'insuffisance rénale chronique. Wwem-Premiumcomdatatraitesnep18-16741 [Internet]. [cité 14 juin 2019]  
Disponible sur:  
<https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/22633/resultatrecherche/1>
27. Fabrice Mac Way, Myriam Lessard, Marie-Hélène Lafage-Proust. Physiopathologie de l'ostéodystrophie rénale. Rev Rhum [Internet]. Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/showarticlefile/779858/main.pdf>

28. M.H. LAFAGE-PROUST INSERM U1059,. Physiopathologie de l'atteinte osseuse au cours de l'insuffisance rénale chronique. réalités en rhumatologie [Internet]. oct 2012; Disponible sur: [http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48\\_DO-Lafage-Proust.pdf](http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/RR48_DO-Lafage-Proust.pdf)
29. Troubles de l'équilibre acido-basique et desordres électrolytiques.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/urgence/219\\_Tbles\\_equil\\_acido-basique\\_desordres\\_electrolytiques.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/urgence/219_Tbles_equil_acido-basique_desordres_electrolytiques.pdf)
30. Cano PNJ. Causes et prise en charge de la dénutrition au cours de l'insuffisance rénale. [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur : <http://m.linut.fr/sites/default/files/files/Diaporamas/2011/19-Insuffisance-renale/PrCANO-Causes-et-PEC-denutrition-au-cours-de-IIR.pdf>
31. L'anémie et l'Insuffisance Rénale Chronique [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.kidney.ca/document.doc?id=310>
32. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 (suppl 2) : 7-35. 1992.
33. Prévalence de la péricardite urémique NÉPHROLOGIE & THÉRAPEUTIQUE Vol 12 - N° 5 P. 315 -. Vol. 12. 2016.
34. Dossier de presse de la Fondation du Rein. [Internet] [cité 25 juin 2019] Disponible sur : [https://www.fondation-du-rein.org/wp-content/uploads/2019/11/Dossier\\_de\\_Presse\\_2018\\_BD\\_VF.pdf](https://www.fondation-du-rein.org/wp-content/uploads/2019/11/Dossier_de_Presse_2018_BD_VF.pdf)
35. Krummel T, Bazin D, Faller A-L, Hannedouche T. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. In: EMC - Néphrologie [Internet]. 2006 [cité 11 oct 2018]. p. 1-15. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762094511385142>
36. strategie\_maladie\_renale\_chronique.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/Strategies/strategie\\_maladie\\_renale\\_chronique.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_maladie_renale_chronique.pdf)
37. VIDAL - Recommandations [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recommandations/>
38. Alimentation recommandée lors d'insuffisance rénale chronique [Internet]. [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels\\_de\\_sante/regimeirc21012013.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels_de_sante/regimeirc21012013.pdf)
39. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une insuffisance rénale chronique. *Actual Pharm.* oct 2016;55(559):57-60.
40. Hopitaux universitaires Genève. Comment adapter votre alimentation ? Néphrologie à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch/nephrologie/comment-adapter-votre-alimentation>

41. QUELLES NOUVEAUTÉS EN NUTRITION EN 2006 ? [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: [http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2006/2006\\_18.pdf](http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2006/2006_18.pdf)
42. Marie-Claude Ponzi, Dr. François Bouissou, et Dr. Philippe Walker. La Fourchette Gourmande [Internet]. calameo.com. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00243514027c846237494>
43. Insuffisance rénale chronique - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique.html>
44. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
45. ALIMENTATION RECOMMANDÉE LORS D'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE SOUS TRAITEMENT CONSERVATEUR [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.hug-g.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels\\_de\\_sante/regimeirc21012013.pdf](https://www.hug-g.ch/sites/interhug/files/structures/pluriprofessionnels_de_sante/regimeirc21012013.pdf)
46. Fiche-pratique-france-rein-74-la-carence-en-fer.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/files/MEDIAS/Fiches%20pratiques/MEDICAL/fiche-pratique-france-rein-74-la-carence-en-fer.pdf>
47. Brochure relative au régime alimentaire pour les personnes présentant une insuffisance rénale [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.yperman.net/images/filelib/92.026f180123.pdf>
48. COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS- Produits pour nutrition à domicile et prestations associées [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-469.pdf>
49. Vidal recommandation, Insuffisance Rénale Chronique [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1832/insuffisance\\_renale\\_chronique/traitements/#d3176e971](https://www.vidal.fr/recommandations/1832/insuffisance_renale_chronique/traitements/#d3176e971)
50. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States renal data system 2011 annual data report : Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. In 2012.
51. Trouble équilibre acido-basique et désordres électro-hydroliques [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [http://www.medecine.upstlse.fr/dcem4/module11/urgence/219\\_Tbles\\_equil\\_acido-basique\\_desordres\\_electrolytiques.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem4/module11/urgence/219_Tbles_equil_acido-basique_desordres_electrolytiques.pdf)

52. Traitements de fer : preuves de l'efficacité et bonne pratique clinique1 - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-292/Traitements-de-fer-preuves-de-l-efficacite-et-bonne-pratique-clinique1>
53. Anémie par carence en fer : quel traitement ? [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/anemie-carence-fer/soins-prescrits>
54. Les-traitements-de-suppléance.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://airg-france.fr/wp-content/uploads/2011/02/Les-traitements-de-suppl%C3%A9ance.pdf>
55. Thierry Hannedouche. DUTER-Diplôme Universitaire des Techniques d'Épuration Extra-Rénale [Internet]. 2016 [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://duter.unistra.fr/spip.php?article15>
56. Ramsay Santé. COMMENT FONCTIONNE UNE HÉMODIALYSE ? [Internet]. Disponible sur: <https://ramsaygds.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/comment-fonctionne-une-hemodialyse>
57. Netgen. Tour d'horizon de la dialyse péritonéale [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-507/Tour-d-horizon-de-la-dialyse-peritoneale>
58. AURA Poitou-Charentes. La dialyse péritonéale à domicile [Internet]. Disponible sur: <http://www.aurapc.asso.fr/la-dialyse-peritoneale-a-domicile>
59. rbp\_greffe\_renal\_fiche\_synthese\_criteres\_v1\_pao.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp\\_greffe\\_renal\\_fiche\\_synthese\\_criteres\\_v1\\_pao.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/rbp_greffe_renal_fiche_synthese_criteres_v1_pao.pdf)
60. Neindre CL. Atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. [Internet]. [cité 27 juin 2019] Disponible sur : <https://www.irdes.fr/recherche/ouvrages/004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.pdf>
61. ALD 19 Néphropathie 2007 [Internet]. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald19\\_lap\\_nephropathie\\_juin\\_07.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald19_lap_nephropathie_juin_07.pdf)
62. Long CL, Raebel MA, Price DW, Magid DJ. Compliance with dosing guidelines in patients with chronic kidney disease. mai 2004;853-8.
63. Cantú TG, Ellerbeck EF, Yun SW, Castine SD, Kornhauser DM. Drug prescribing for patients with changing renal function. American Journal of Hospital Pharmacy. déc 1992;2944-2948.
64. 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. 13 juill 2013

65. Barnes KD, Tayal NH, Lehman AM, Beatty SJ. Pharmacist-driven renal medication dosing intervention in a primary care patient-centered medical home. *Pharmacotherapy*. déc 2014;1330-5.
66. Pourrat X, Sipert A-S, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F, et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. *International Journal of Clinical Pharmacy*. déc 2015;1172-9.
67. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *Journal of Nephrology*. oct 2012;782-8.
68. Chittaro C. Effets indésirables médicamenteux associés aux motifs d'hospitalisation : étude descriptive dans une unité de soins de néphrologie au CHU de Grenoble. 2015
69. rapport-securite-sociale-2015-insuffisance-renale-chronique-terminale.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20150915-rapport-securite-sociale-2015-insuffisance-renale-chronique-terminale.pdf>
70. Stratégie médicamenteuse – patients ayant une insuffisance rénale chronique [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire\\_strat\\_med\\_irc.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_strat_med_irc.pdf)
71. Prévention définition [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_410178/fr/prevention](https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention)
72. Grünfeld JP. La prévention primaire des maladies rénales. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2007;3:192-4.
73. 8\_regles\_d'or\_pour\_eviter\_une\_maladie\_renale\_Medisite.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.fondation-du-rein.org/assets/sites/www.fondation-du-rein.org/uploaded/8\\_regles\\_d%E2%80%99or\\_pour\\_eviter\\_une\\_maladie\\_renale\\_%7C\\_Medisite.pdf](http://www.fondation-du-rein.org/assets/sites/www.fondation-du-rein.org/uploaded/8_regles_d%E2%80%99or_pour_eviter_une_maladie_renale_%7C_Medisite.pdf)
74. Prévenir et dépister la maladie rénale chronique [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/prevention-depistage>
75. Qu'est-ce que l'automédication ? [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/quest-ce-que-lautomedication>
76. 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*. févr 2007
77. Vidal 2018: Le dictionnaire. 94<sup>e</sup> éd. 2018
78. Thera - Dictionnaire des médicaments conseil et des produits de parapharmacie. In 2010. (Vidal).

79. Denis Vital Durand, Claire Le Jeune. Dorosz Guide pratique des médicaments 2018. 37<sup>e</sup> éd. Maloine; 2018.
80. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. 2019.
81. Manuel de Néphrologie-Collège universitaire des enseignants de néphrologie. 8eme éd. 2018.
82. Pr. Philippe Lechat. Université Pierre et Marie Curie. 2006 Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>
83. Université Médecine Sorbonne. [Internet] [cité 15 juill 2019]. Disponible sur : <http://www.fiches-ide.fr/cours/ue-2-sciences-biologiques-medicales/ue-2-11-pharmacologie-therapeutiques/pharmacocinetique/>
84. Dangoumau J. PHARMACOLOGIE GÉNÉRALE TOXICOLOGIE 3E EDITION; 16 août 2018
85. Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale Influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des médicaments [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/4044/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_et\\_fonction\\_renale/influence\\_de\\_l\\_insuffisance\\_renale\\_sur\\_la\\_pharmacocinetique\\_des\\_medicaments/](https://www.vidal.fr/recommandations/4044/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_fonction_renale/influence_de_l_insuffisance_renale_sur_la_pharmacocinetique_des_medicaments/)
86. VIDAL - Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale - Quelques effets indésirables médicamenteux graves en cas d'insuffisance rénale chronique [Internet]. 2019 [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/4044/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_et\\_fonction\\_renale/quelques\\_effets\\_indesirables\\_medicamenteux\\_graves\\_en\\_cas\\_d\\_insuffisance\\_renale\\_chronique/](https://www.vidal.fr/recommandations/4044/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_fonction_renale/quelques_effets_indesirables_medicamenteux_graves_en_cas_d_insuffisance_renale_chronique/)
87. Pr Thierry Van Hees. Impact de la fonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments-Service de Pharmacie Clinique,CHU de Liège [Internet]. Disponible sur: [http://www.nephro-liege-chr.be/objets/prof.\\_van\\_hees\\_th.\\_ir\\_et\\_pk\\_51276dd7973cd.pdf](http://www.nephro-liege-chr.be/objets/prof._van_hees_th._ir_et_pk_51276dd7973cd.pdf)
88. Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. 2007. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques)
89. Ministère de la santé. La Loi HPST à L'hôpital les clés pour comprendre. 2010.
90. Tourette-Turgis C, Isnard-Bagnis C, Pereira-Paulo L. L'éducation thérapeutique dans la maladie rénale chronique le soignant pédagogue. Paris: Comment dire; 2008.

91. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
92. Empereur F. Etude et rapport réalisés par Evalor. Préparation d'un programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients atteints d'Insuffisance Rénale Chronique non terminale Par le réseau NEPHROLOR [Internet]. Disponible sur : [https://ipcem.org/img/articles/Programme\\_ETP\\_patients\\_IRC\\_reseau\\_NEPHROLOR.pdf](https://ipcem.org/img/articles/Programme_ETP_patients_IRC_reseau_NEPHROLOR.pdf)
93. Ameli. Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
94. Ordre des Pharmaciens. LA PHARMACIE CLINIQUE État des lieux et perspectives d'une discipline en développement. déc 2018; Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+thématique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf>
95. Équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique [Internet] [cité 15 juill 2019] Disponible sur : [https://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/Les\\_milieus.pdf](https://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/Les_milieus.pdf)