

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME UNIVERSITAIRE
EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 29/10/2021

Par Monsieur Danishan RAMDOYAL

La place du pharmacien d'officine dans le dépistage des néphropathies chroniques : une nouvelle mission destinée à prévenir l'insuffisance rénale chez les patients à risque.

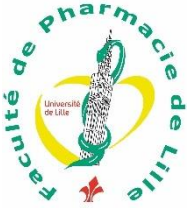
Membres du jury :

Président : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : - Monsieur le Docteur Thomas MORGENROTH, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille ;

- Monsieur le Docteur Aniss LOUCHEZ, docteur en pharmacie, doctorant contractuel en économie de la santé



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH

Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI- BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les mémoires ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A ma directrice de mon mémoire, Madame Hélène LEHMANN, Maitre de conférences à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille) et Docteur en Pharmacie

Pour avoir accepté de diriger mon travail et pour m'avoir guidée dans son élaboration. Je vous remercie pour votre grande disponibilité, votre aide, votre implication, vos conseils. Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et d'accepter la présidence de cette mémoire. Je vous remercie également de m'avoir permis de soutenir ce mémoire malgré le court délai.

Je vous prie de trouver dans ce mémoire l'expression de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Thomas Morgenroth, Maitre de conférences à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille)

Pour avoir accepté spontanément de faire partie de mon jury. Je suis honoré de votre présence et de l'analyse que vous saurez apporter à ce travail.

A Monsieur Aniss LOUCHEZ, Docteur en pharmacie,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de ce mémoire malgré la demande tardive.

A Madame Sylvie DUFOUR-TISSOT, Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie du Progrès à Lille

Je vous remercie d'avoir été mon Maître de stage de 6ème année. Je vous remercie pour votre gentillesse et pour m'avoir aidé à devenir un meilleur pharmacien. Vous avez su me transmettre vos connaissances et votre expérience.

A Madame Claire WILPART, Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie de l'Horloge à Lille

Je te remercie pour ta gentillesse et ton soutien lors de cette ligne droit.

A mes parents, pour leur soutien permanent lors de mes études. Je vous remercie pour vos conseils et de m'avoir toujours encouragé durant mes études. Votre support à été sans faille et je vous en serai à jamais reconnaissant.

A ma sœur, qui malgré la distance a toujours été à l'écoute qu'en j'en avais besoin. Merci de m'avoir soutenu et encouragé

A ma famille, pour votre soutien, en particulier mes tantes.

A mes amis,

A Vincent, pour les bons moments passé ensemble. Ça a été un plaisir de finalement travailler avec toi durant ces derniers mois et de te revoir plus souvent.

A Omar et Raphael, pour votre amitié et soutien pendant les études. J'espère qu'on ne se perdra pas de vue malgré nos parcours individuels.

A Daniel, pour ton soutien et ton écoute.

A l'équipe de la Pharmacie de l'horloge présent et passé, pour votre amitié et votre bonne humeur.

J'ai aussi une pensée pour **tous mes amis** et toutes les personnes que j'ai pu rencontrer pendant mes études.

Liste des abréviations

ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARA2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CKD EPI	Chronic kidney disease – Epidemiology collaboration
DPE	Dénutrition protéino-énergétique

ECBU	examen cyto bactériologique des urines
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EPO	Érythropoïétine
GEM	glomérulonéphrite extra-membraneuse la glomérulonéphrite avec
GPR	Guide de Prescription et Rein
HSF	hyalinose segmentaire et focale
IEC	inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IDMS	<i>Isotope Dilution Mass Spectrometry</i>
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
MDRD	Modification of diet in renal disease
NFK/KDOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NKDEP	National Kidney Disease Education Program
PKRAD	polykystose rénale autosomique dominante
URPS	Unions régionales des professionnels de santé

Sommaire

Liste des abréviations	14
Sommaire	15
Table des figures	19
Liste de tableaux	19
INTRODUCTION	19
1 ^{ère} partie – L'insuffisance rénale chronique	21
1. L'insuffisance rénale chronique	22
1.1 Rappels de physiologie rénale	22
1.2 Définition générale	23
1.3 Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique	23
2. Données épidémiologiques	26
2.1 Population atteinte	26
2.2 Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique.....	27

2.3 Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal	28
3 Etiologie de l'insuffisance rénale chronique	29
3.1 Diabète et hypertension artérielle	29
3.2 Les glomérulonéphrites primaires (ou primitives)	30
3.3 La polykystose rénale	31
3.4 La pyélonéphrite chronique	32
3.5 Autres causes de l'insuffisance rénale chronique	32
3.5.1 Le syndrome d'Alport	32
3.5.2 Le Lupus Erythémateux Disséminé	32
4. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale	33
4.1 Débit de filtration glomérulaire	33
4.2 Mesure du débit de filtration glomérulaire et estimation du débit de filtration glomérulaire	33
U x V/P	34
où :	34
4.2.1 Formule de Cockroft et Gault	37
4.2.2 Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)	38
4.2.3 Equation CKD-EPI(chronic kidney disease epidemiology)	39
4.2.4 Performances des formules	41
4.4 Marqueur alternatif à la créatinine	43
4.4.1 La cystatine C	43
4.4.2 L'examen de biologie médicale	44
Post-analytique et interprétation	46
4.5 Mesures de la protéinurie et de l'albuminurie	46
5 Diagnostic, évolution et complications de l'insuffisance rénale chronique	49
5.1 Diagnostic	49
5.2 Evolution de l'IRC	51
5.3 Les complications cardiovasculaires de l'IRC	51
5.3.1. Hypertension artérielle	52
5.3.2 Atteintes cardiaques et vasculaires	52
5.4 Les troubles du métabolisme phosphocalcique	53
5.5 Les troubles hématologiques	53
5.6 Les troubles de l'équilibre acide-base	53
5.7 Les conséquences métaboliques	54

5.7.1. Hyperkaliémie.....	54
5.7.2. Dyslipidémie	55
5.8. Dénutrition protéino-énergétique (DPE).....	55
2ème partie - Prise en charge globale de l'insuffisance rénale chronique et rôle du pharmacien d'officine.....	56
Les différents acteurs impliqués	56
1. Le médecin traitant / médecin généraliste.....	57
2. Le néphrologue	58
3. Le diabétologue	59
4. Le cardiologue	60
5. Le diététicien.....	60
6. Le pharmacien d'officine	60
6.1 Les missions classiques.....	60
6.2 Les nouvelles missions des pharmaciens et leur application dans le dépistage et la prise en charge de l'IRC.....	61
6.2.1 Le contexte réglementaire	61
6.2.2 Les nouvelles missions.....	63
6.2.3 La vaccination à l'officine (grippe et Covid)	63
6.2.4 Le dépistage à l'officine (52).....	64
6.2.5 L'éducation thérapeutique des patients, Les entretiens d'accompagnement des patients chroniques.....	65
6.2.6 La préparation des doses à administrer	65
6.2.7 La dispensation à domicile	66
6.2.8 La fonction de pharmacien correspondant et le bilan de médication partagé	66
6.2.9 Le renouvellement de la prescription après bilan pharmaceutique.....	67
6.2.10 Soins de premiers secours	68
6.2.11 Téléconsultation en pharmacie d'officine	68
6.3. La prévention	69
6.3.1 Les classifications de la prévention (57).....	69
6.3.2 La prévention primaire.....	70
6.3.3 La prévention secondaire	71
Prévention secondaire de l'insuffisance rénale chronique.....	71
6.3.4 La prévention tertiaire.....	74
Prévention tertiaire dans l'IRC et les traitements des complications.	74

6.3.4.1	Prévention et traitement des complications cardiovasculaires	75
6.3.4.2	Traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique	75
6.3.4.3	Traitement de l'anémie	76
6.3.4.4	Traitement des troubles de l'équilibre acide-base.....	77
6.3.4.5	Traitement des conséquences métaboliques et nutritionnelles	77
7	Les sources d'information pour les pharmaciens.....	81
7.1	Sources de références	81
7.2	Les outils à l'officine et ceux en développement	82
7.2.1	Le dossier pharmaceutique (DP).....	82
7.2.2	Le dossier patient à l'officine (historique patient).....	83
7.2.3	Le dossier médical partagé (DMP)	83
3ème partie –	Méthode de dépistage et mise en œuvre de cette méthode	83
1	DEPISTAGE	83
1.1	Déroulement du dépistage	84
2	Population étudiée	84
2.1	Patients	84
2.1.1	Recrutement.....	84
2.1.2	Critères d'inclusion	85
2.1.3	Critères d'exclusion	85
3	Méthode d'observation	85
3.1	Patients	85
3.2	Outils informatique et matériels de dépistage	86
3.3	Ethique.....	86
4	Résultats et conclusion.....	87
4.1	Taille de l'échantillon	87
4.2	Les cas étudiés	87
4.3	Investissement du pharmacien dans le suivi de leur patient insuffisant rénale	88
4.4	Compétences du pharmacien en matière d'IRC	89
4.5	Relation pharmacien-MG	89
	CONCLUSION.....	89
	Bibliographie.....	91

Table des figures

Figure 1: anatomie rénale (Chantal Proulx).....	22
Figure 2 : clairance de l'inuline	35
Figure 3 : structure de l'inuline.....	36
Figure 4 : faisceau PENIA PETIA	45

Liste de tableaux

Tableau 1 classification la plus recente par HAS des stades de l'IRC 2012	23
Tableau 2: ancienne classification HAS	24
Tableau 3 : ancienne classification NFK/KDOQI.....	25
Tableau 4 : DFG couplé au dosage de l'albuminurie	26
Tableau 5 :étiologie de l'IRC	29
Tableau 6 : performances des formules (18)	42
Tableau 7 : définitions de l'albuminurie et de la protéinurie pathologique (Cuen.fr)..	47
Tableau 8 : définition de la microalbuminurie (35)	48
Tableau 9: stades de la néphropathie en fonction de l'albuminurie	49

INTRODUCTION

La maladie rénale, quelle qu'en soient les causes, est un terme général utilisé pour décrire tout type de dommage causé aux reins – l'atteinte pouvant concerner l'organe lui-même ou sa fonction. C'est une maladie qui progresse constamment notamment dans les pays industrialisés. Ceci peut être attribué au vieillissement de la population, à la prévalence croissante du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. En France, il est estimé qu'environ 3 millions de personnes sont atteintes par cette pathologie et ce chiffre est en constante progression. Etant donné l'augmentation de l'incidence et le coût du traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale, cette pathologie représente un problème de santé publique majeur.

L'un des rôles les plus importants des reins consiste en leur fonction de filtration et d'épuration du sang ; ils interviennent également dans la synthèse de certaines hormones et contribuent ainsi au maintien de l'homéostasie de notre corps. Nous parlons d'insuffisance rénale lorsqu'il y a une détérioration de ces fonctions. Les étiologies de l'insuffisance rénale sont multiples mais certaines pathologies en augmentent les risques de survenue.

L'atteinte rénale se traduit par une diminution plus ou moins importante du fonctionnement des reins. L'une des caractéristiques de cette pathologie est le dysfonctionnement des néphrons – la partie fonctionnelle des reins – qui perdent leur aptitude à filtrer efficacement le sang.

L'insuffisance rénale est dite chronique quand la maladie rénale en cause est irréversible, c'est-à-dire sans possibilité de guérison. Il s'agit d'une maladie longtemps silencieuse, d'évolution progressive mais qui ne régresse pas. L'évolution naturelle de cette pathologie est plus ou moins lente mais elle peut aller jusqu'à la perte totale de la fonction rénale dans le cas de l'insuffisance rénale terminale. Des traitements de suppléance sont alors essentiels pour survivre à ce stade : la dialyse ou la greffe de rein.

Il est néanmoins possible de ralentir cette évolution en agissant précocement et en évitant ou en traitant tous les facteurs qui peuvent l'aggraver (comme l'hypertension artérielle ou le diabète, par exemple). Plus tôt une prise en charge globale sera mise en place, meilleure sera la qualité de vie et de traitement pour les patients concernés.

Une étude regroupant 71 pharmacies de ville s'est déroulée entre 5 mars 2016 et 1^{er} juin 2016 dans la région Hauts-de-France en collaboration avec le CHU de Lille, l'URPS et le réseau NEPHRONOR. Les officines concernées étaient dans les zones de Lille, Lens-Hénin, Valenciennois, Dunkerquois et Roubaix-Tourcoing. L'action était prévue initialement jusqu'au 30 avril 2016 mais en raison de l'implication forte des officines et de leur souhait de prolonger la période, l'URPS Pharmaciens a prolongé l'expérimentation. Le but de l'étude était d'aider au dépistage précoce de l'insuffisance rénale chronique ou de détecter les patients à risque de développer cette pathologie, afin de mettre en place une prise en charge globale pluridisciplinaire efficace si cela s'avérait nécessaire.

Nous verrons quelques exemples de mesures prises devant une détection précoce d'insuffisance rénale à la pharmacie du Progrès à Lille où l'enquête a été menée. Ainsi nous verrons l'impact de l'action du pharmacien d'officine et son rôle dans la prévention et dans l'éducation thérapeutique des patients.

1^{ère} partie – L’insuffisance rénale chronique

1. L'insuffisance rénale chronique

1.1 Rappels de physiologie rénale

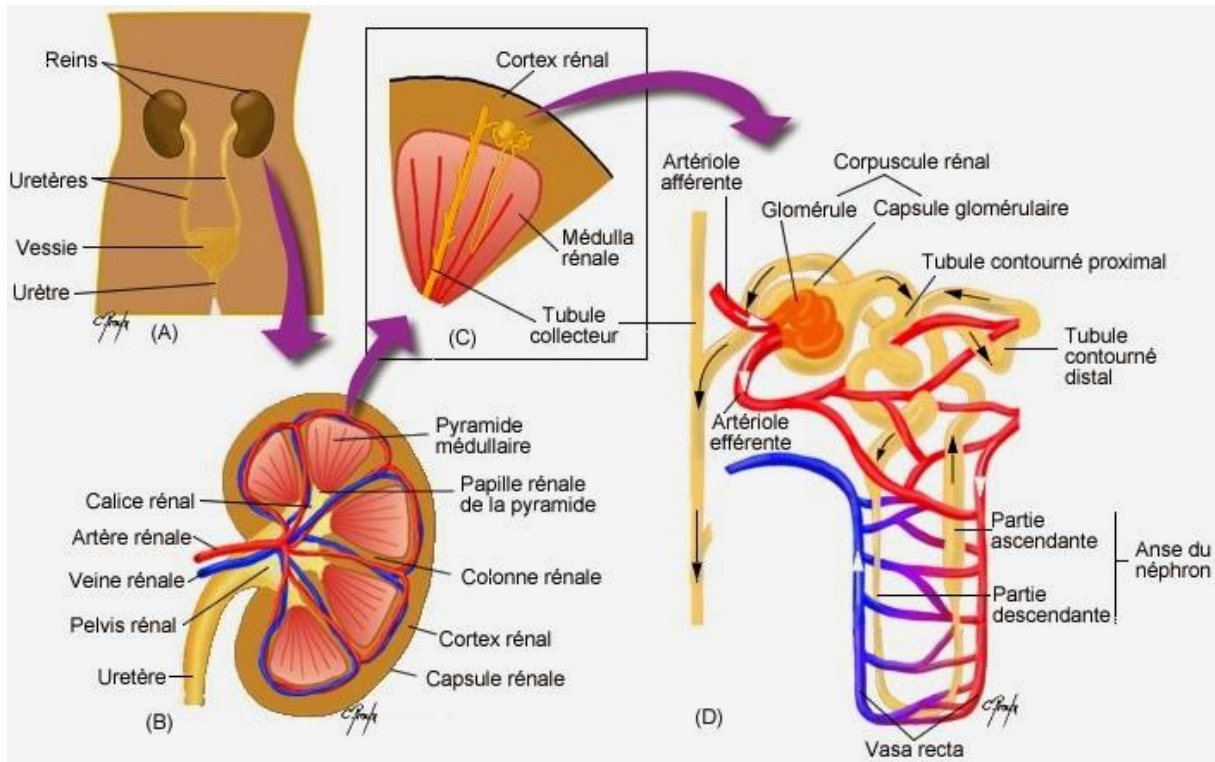


Figure 1: anatomie rénale (Chantal Proulx)

Les reins assurent de nombreuses fonctions, principalement :

- la filtration glomérulaire ;
- la régulation acido-basique ;
- la régulation du volume extracellulaire ;
- la régulation du métabolisme phosphocalcique ;
- l'érythropoïèse.

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Son rôle consiste en :

- l'élimination des déchets ;
- le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique ;
- le maintien du volume sanguin et la régulation de la tension artérielle.

1.2 Définition générale

L'insuffisance rénale chronique est une altération graduelle des fonctions rénales. C'est une maladie grave souvent silencieuse qui se traduit par une dégradation continue, irréversible et permanente du débit de filtration glomérulaire et de ce fait de la capacité des reins à filtrer le sang et à excréter certains produits du métabolisme de l'organisme tel que l'urée et la créatinine.

Les symptômes de l'insuffisance rénale passent souvent inaperçus au début de la maladie et sont peu caractéristiques. Par conséquent, il n'est pas rare qu'elle soit découverte fortuitement suite à un bilan sanguin effectué dans le cadre d'un dépistage d'une autre pathologie ou lors de la surveillance d'un patient présentant des facteurs de risques d'IRC.

La Haute Autorité de Santé définit l'IRC par un DFG inférieur à 60 mL / min pour un patient de surface corporelle égale à 1,73m² avec ou sans marqueurs d'atteinte rénale et ceci persistant plus de 3 mois.

1.3 Les différents stades de l'insuffisance rénale chronique

Cinq stades d'évolution de la maladie ont été définis en fonction du niveau d'altération de la filtration glomérulaire. Les trois premiers stades sont généralement asymptomatiques mais les stades 4 et 5 – respectivement l'IRC sévère et l'IRC terminale – s'accompagnent de l'apparition progressive d'anomalies biologiques spécifiques, d'atteinte des organes dits « cibles » tel que les reins et le cœur et d'hypertension artérielle. On distingue le stade 3a asymptomatique et le stade 3b plus proche du stade 4 où l'on retrouve l'apparition de certains signes cliniques.(1)

Les déchets issus du métabolisme ou de l'alimentation passent de moins en moins dans l'urine, ce qui se traduit par une accumulation de ces déchets et une rétention d'eau. De ce fait, les reins ne peuvent plus maintenir l'équilibre hydro-électrolytique et le volume sanguin correctement ni réguler la tension artérielle.

Tableau 1 classification la plus récente par HAS des stades de l'IRC 2012

STADE	DEFINITIONS	DFG (mL/min)
1	Maladie rénale chronique avec FG normale	>90

2	IRC légère	60-90
3 a	IRC modérée	45-59
3 b	IRC modérée	30-44
4	IRC sévère	15-29
5	IRC terminale	<15

Les anciennes classifications de 2009 (HAS) et 2002 (NFK/KDOQI) définissaient respectivement 5 stades et 4 stades.

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

* Avec **marqueurs d'atteinte rénale** : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

Tableau 2: ancienne classification HAS

Tableau 3 : ancienne classification NFK/KDOQI

1	Maladie rénale chronique* avec DFG \geq 60	\geq 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale [†]	< 15

*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques
[†]le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

Fin 2009, le *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* a réalisé une méta-analyse de 45 études de cohorte sur la MRC dans le monde, qui a montré un accroissement du risque de mortalité et de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (l'IRCT) lié à l'effet combiné du niveau d'albuminurie et de la baisse du DFG. Ces résultats incitent à tenir compte de l'albuminurie dans la classification des stades de l'IRC. En 2010, le *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) a proposé une nouvelle classification prenant en compte ce paramètre. Cette nouvelle classification repose sur le DFG, le ratio albuminurie/créatininurie et met l'accent sur le diagnostic clinique.

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Tableau 4 : DFG couplé au dosage de l'albuminurie

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

Cette classification intègre la notion de risque qui différencie les stades en fonction du DFG et de l'importance d'une probable albuminurie. Elle permet donc de mieux prédire les risques de progression et de mortalité associés à la MRC.

L'intérêt de classer la maladie en différents stades est de permettre une prise en charge en plusieurs étapes et spécifique à chaque stade.

2. Données épidémiologiques

2.1 Population atteinte

La population atteinte par l'IRC se constitue pour la majorité de patients souffrant d'une maladie métabolique tel que le diabète, ou présentant des facteurs de risque comme l'hypertension artérielle et / ou un âge avancé. Ces facteurs de risque peuvent influencer sur la fonction rénale et augmenter l'incidence de l'IRC dans certaines conditions.

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un problème de santé publique majeur. Avec 11437 nouveaux cas en France en 2019, le nombre de patients traités pour IRCT atteint 91875 personnes dont 5701 pour la région Nord-Pas de Calais. Parmi elles, dans la région, 3703 personnes sont concernées par l'épuration extra rénale : 68% en hémodialyse en centre, 12% en unité de dialyse médicalisée, 8% en autodialyse et 11% en dialyse péritonéale(2).

Les néphropathies diabétiques et vasculaires représentent à elles seules près de la moitié des maladies rénales chroniques (47%). En particulier pour ces pathologies, le suivi médical est longtemps coordonné par leur médecin généraliste car l'insuffisance rénale est le plus souvent progressive et longtemps silencieuse(2).

2.2 Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique

D'après les études épidémiologiques disponibles, en France, la prévalence globale de l'IRC non terminale est estimée entre 1,74 et 2,50 millions. Ces études évaluent à 10% la prévalence des adultes ayant une protéinurie supérieure à 0,5 g/l ou un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m²(3)

Avec une population vieillissante dans les pays développés, où environ 10% de la population est âgée de plus de 60 ans, le risque de maladies cardiovasculaires est augmenté, ce qui affecte les reins et inéluctablement aboutit à une IRC. On observe en effet une croissance de la prévalence de l'IRC avec l'âge. Dès la quarantaine, on observe une diminution du DFG de 1ml/min par an chez 60% des patients.

Le risque d'évolution vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu, la prévalence de la maladie à ce stade étant de l'ordre de 1355 par millions d'habitants, ce qui représente plus de 91000 personnes en France en 2019. Ce risque est d'autant plus élevé que le débit de filtration glomérulaire est bas et que l'albuminurie (ou la protéinurie) est élevée. Un certain nombre de personnes ont une probabilité importante d'avoir une atteinte rénale et doivent donc faire l'objet d'un dépistage systématique. Le dépistage doit porter sur les deux indicateurs que sont le DFG estimé et le rapport albuminurie/créatininurie afin d'identifier les stades précoces de la MRC.

La répartition des maladies rénales en France en termes de prévalence est approximativement la suivante(4) :

- maladies glomérulaires : 30 %, dont 10 % sont une complication d'un diabète ;
- néphropathies interstitielles : 25 % ;
- néphropathies vasculaires : 20 % ;
- néphropathies d'origine génétique : 15 %, dont 10 % pour la polykystose ;
- néphropathies idiopathiques : 10 %.

Le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période donnée. Rien que dans le Nord-Pas-de-Calais, l'incidence se chiffre à 201 cas par million d'habitants avec une prévalence de 1388. Le nombre de dialysés en 2019 était de 3703 dans la région. Si nous prenons la France, ce chiffre passe à 50501(+2,2% par rapport à 2018) personnes dialysées au 31 décembre 2019. (2)

L'IRC est une maladie qui est souvent découverte fortuitement, car elle est le plus souvent longtemps silencieuse : aussi, il est difficile d'établir son incidence avant le stade terminal.

2.3 Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique au stade terminal

Le registre national REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) mis en place depuis 2002 a comme objectif de constamment enregistrer les informations sur la totalité des malades traités par suppléance pour une insuffisance rénale terminale. Ainsi il permet de connaître le nombre de personnes traitées pour une IRC et d'estimer la prévalence et l'incidence de l'IRCT dans le but d'harmoniser et d'adapter le système de soins déjà en place par rapport aux besoins.

Selon le dix-huitième rapport annuel du REIN, 10978 personnes ont commencé un traitement par dialyse (incidence de la dialyse: 162 par million d'habitants) et 459 ont bénéficié d'un premier traitement de suppléance par transplantation rénale (incidence de la greffe préemptive : 7 par million d'habitants) en 2019 en France (2). Les personnes âgées de plus 70 ans constituent la majorité des patients. Ces patients se caractérisent par des pathologies associées, comme le diabète (48,5% des incidents) et les maladies cardiovasculaires (57% des incidents). La probabilité d'avoir au moins une pathologie cardiovasculaire (par exemple pathologie coronarienne ou insuffisance cardiaque) augmente avec l'âge. L'IRTT est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Après avoir fortement progressé au cours des années 90, l'incidence de l'IRCT se stabilise depuis quelques années dans toutes les tranches d'âge, excepté chez les patients de plus de 75 ans (2). L'incidence de l'IRTT reste plutôt stable depuis 2017. Concernant la prévalence, au 31 décembre 2019, on dénombre 91875 personnes en traitement de suppléance dont 50501 (54,9%) en dialyse et 41374 (45,1%) porteuses d'un greffon rénal. En France, la prévalence brute globale de l'IRCT traitée par dialyse ou transplantation est de 1 355 par million d'habitants. Elle est 1,7 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes et il y a des variations régionales importantes. L'âge médian des patients est de 66 ans, avec 48,6% ayant moins de 65 ans. Néanmoins, il varie de façon significative selon la région de résidence et selon la maladie rénale initiale (2). Par rapport à la population générale, l'écart d'espérance de vie entre les hommes et les femmes est réduit et l'espérance de vie des patients prévalents dépend fortement de leur traitement de suppléance. La présence d'une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires ou diabétiques altère significativement la survie des patients.

3 Etiologie de l'insuffisance rénale chronique

En traitant la cause de l'insuffisance rénale, il est possible de ralentir son évolution. Il est donc essentiel de l'identifier. De nombreuses pathologies ayant comme effet la diminution des néphrons fonctionnels peuvent être à l'origine de l'IRC.

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

NB : 36 néphropathies manquantes

Tableau 5 :étiologie de l'IRC

3.1 Diabète et hypertension artérielle

Près de 50 % des cas d'insuffisance rénale chronique ont comme facteur déclenchant le diabète et l'hypertension artérielle. Ces deux pathologies entraînent des lésions vasculaires qui altèrent la fonction des reins.

La néphropathie diabétique est l'une des aggravations les plus fréquentes secondaire à un diabète de type 2. En France, d'après le registre REIN, on considère qu'environ 23% des diabétiques sont touchés après 10 à 15 ans après le début de leur pathologie.

L'hyperglycémie est la principale cause de l'atteinte rénale, elle induit via un mécanisme physiopathologique spécifique des lésions microvasculaires ainsi qu'une sclérose des glomérules rénaux. Ceci se produit par un accroissement de l'athérosclérose, une hyperagrégation plaquettaire, un métabolisme anormal des lipoprotéines et une sécrétion de cytokines favorisant le remodelage du parenchyme rénal.

En effet, au début de la maladie, on perçoit une augmentation du débit de filtration glomérulaire, nommée hyperfiltration. A ce stade la glomérulopathie est cachée. Elle n'est décelable qu'à partir du moment où l'on détecte de l'albumine dans les urines en

quantité négligeable (micro-albuminurie). Graduellement la quantité d'albumine et d'autres protéines devient plus importante (protéinurie) et petit à petit la fonction rénale diminue et le débit de filtration glomérulaire également. A terme, cela peut conduire à l'insuffisance rénale terminale et nécessiter un traitement de suppléance.

De nombreux articles documentent le lien entre la dégradation du fonctionnement des reins et la présence de l'hypertension artérielle. D'une part, l'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique ; puisqu'environ 80% des patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique présentent une hypertension artérielle à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie rénale (4). D'autre part, il est aussi un facteur déclenchant de la maladie rénale. D'ailleurs, on observe un réel bénéfice attribué aux traitements antihypertenseurs sur la maladie rénale.

Sur le long terme, cette augmentation de pression, peut toucher plusieurs vaisseaux du rein. Son évolution est en général lente et se fait en parallèle avec l'avancée des lésions artérielles.

En premier lieu, on observe une atteinte de l'artère rénale principale, marquée par la formation d'une plaque athéromateuse sténosante et par conséquent une diminution de la perfusion rénale. Ceci active le système rénine-angiotensine provoquant une hypertension artérielle accompagné d'une hypokaliémie.

Des embolies peuvent aussi apparaître dans les artéioles rénales de petit calibre surtout chez des sujets coronariens – le risque que cela se produise étant plus important suite à des gestes d'exploration ou à des interventions invasives. La rupture de plaques d'athéromes situées dans les grands vaisseaux irriguant les organes, en particulier l'aorte, avec propagation de cristaux de cholestérol vers les reins en sont responsables. Enfin, la présence de lésions sur les petites artères et sur les artéioles confluentes du rein est à l'origine d'une néphroangiosclérose. Ces lésions se caractérisent par un épaississement de l'intima et un rétrécissement du diamètre des artères.

3.2 Les glomérulonéphrites primaires (ou primitives)

En France, les glomérulonéphrites étaient responsables pour 25 à 30 % des cas d'insuffisance rénale terminale / chronique pendant la décennie 1990-2000 et actuellement ils n'en représentent plus que 11%. En principe, il s'agit d'une affection d'origine auto-immune accompagnée d'un syndrome inflammatoire touchant les glomérules. Cependant elle peut être secondaire à une maladie ou être d'origine inconnue. L'évolution de l'insuffisance rénale est lente et on observe une atteinte bilatérale des reins.

Parmi les nombreux types de glomérulonéphrites, on en retrouve trois qui sont majoritairement mis en cause :

- la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger) ;
- la glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale (HSF) ;
- la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM).

La présence d'une hématurie et d'une protéinurie sont les signes biologiques qui les caractérisent. Les glomérulonéphrites se déclinent sous plusieurs formes allant d'une forme relativement inoffensive, de progression lente à des formes plus agressives et d'évolution plus rapide.

Avec la diminution de la fonction rénale, ce qui s'ensuit est l'apparition d'une hyperfiltration due à une adaptation des néphrons accompagnée d'une pression intragloméculaire élevée et contribuant à la progression de l'insuffisance rénale chronique. (6)

3.3 La polykystose rénale

La polykystose rénale ou polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD), maladie génétique héréditaire, caractérisée par de nombreux kystes au niveau des reins, est responsable de 8 à 10% des cas de IRCT. C'est une maladie héréditaire fréquente, avec une prévalence de 1/1 000 dans la population générale. Le risque de transmettre la maladie par un parent atteint est de 50% car la transmission du PKRAD se fait sur le mode autosomique dominant et cela quelque soit le sexe de l'enfant. Il y a deux gènes qui sont impliqués dans la transmission de la maladie, le PKD₁ et PKD₂. Selon le gène muté transmis, l'âge moyen de survenu de l'IRCT est de 54ans pour le PKD₁ et de 69ans pour le PKD₂.

Le diagnostic du PKRAD repose sur l'histoire familiale ainsi qu'une échographie abdominale qui montre généralement deux gros reins dont les contours sont déformés par des kystes. Le nombre de kystes augmente avec l'âge. L'insuffisance rénale est secondaire au développement des kystes dans les reins. Ces derniers causeront une compression et une fibrose progressive du parenchyme rénal non-kystique.(7)

3.4 La pyélonéphrite chronique

La pyélonéphrite chronique est une infection à pyogène continue du rein. Elle se manifeste presque exclusivement que chez le patient présentant des anomalies anatomiques importantes. Il peut y avoir une absence de symptômes ou la présence de fièvre, des malaises et une douleur de la fosse lombaire.

Pour arriver à un diagnostic, l'analyse des urines, la culture bactériologique et l'imagerie sont requis. Le traitement de la maladie repose des antibiothérapies et la correction des troubles structurels.(8)

La pyélonéphrite chronique est suspectée en cas d'antécédents d'infections urinaires récidivantes et de pyélonéphrite aiguë. Typiquement ces antécédents ne sont pas présents chez la majorité des patients, sauf chez l'enfant ayant un reflux vésico-urétéral.(8)

L'évolution d'une pyélonéphrite chronique est extrêmement variable, mais la maladie progresse habituellement très lentement. La plupart des patients ont une fonction rénale normale ≥ 20 ans après l'apparition de la maladie. Les poussées fréquentes de pyélonéphrite aiguë, bien que contrôlées, détériorent généralement davantage l'architecture du rein et la fonction rénale. L'obstruction chronique prédispose à la pyélonéphrite ou la pérennise et entraîne une augmentation de la pression du bassinet qui entraîne directement des lésions rénales.(8)

3.5 Autres causes de l'insuffisance rénale chronique

3.5.1 Le syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport est une maladie familiale (héréditaire) d'évolution progressive qui peut provoquer un mauvais fonctionnement des reins, une surdité et une atteinte de l'œil. Dans cette maladie la membrane basale, un élément de soutien des cellules, à l'un de ses éléments constituant essentiel (collagène de type IV) qui est affecté. Le nom de ce syndrome vient du Dr Cecil A. Alport. Ce dernier avait décrit en 1927 ce syndrome chez trois générations d'une famille britannique. Dans moins de 5 cas sur 100, le syndrome est associé à des tumeurs bénignes, faites de cellules musculaires lisses (les muscles lisses sont présents dans des organes qui se contractent involontairement, comme par exemple le tube digestif) et qui peuvent apparaître à certains endroits du corps (on parle de léiomyomatose).(9)

3.5.2 Le Lupus Erythémateux Disséminé

Le lupus érythémateux systémique (LES), ou lupus érythémateux disséminé, est une maladie systémique caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires

dirigés en particulier contre l'ADN natif. C'est une maladie chronique auto-immune qui peut toucher toutes les régions du corps humain avec des périodes de poussées et des périodes de rémissions.(10)

On estime que 5 millions de personnes à travers le monde ont une forme de lupus. Il touche surtout les femmes en âge de procréer (15-44 ans). Toutefois, les hommes, les enfants, les adolescents peuvent également développer un lupus.

Dans le lupus, il existe un « emballement » du système immunitaire, qui habituellement combat les virus, les bactéries et les germes. Le système immunitaire crée des auto-anticorps qui attaquent et détruisent les tissus sains. Ces auto-anticorps provoquent inflammation, douleurs et anomalies observées dans les diverses parties du corps.(10)

L'atteinte rénale du lupus concerne 20 à 30% des patients atteints de lupus érythémateux systémique en France. L'atteinte rénale du lupus n'est pas douloureuse. Elle peut se manifester par l'apparition d'œdèmes (gonflement des pieds), de maux de tête (liés à l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle), ou d'une grande fatigue, ou être découverte après une thrombose veineuse. L'atteinte peut également être asymptomatique et doit donc être recherchée régulièrement par le médecin en charge du suivi du lupus. La recherche de l'atteinte rénale peut se faire par la bandelette urinaire (recherche de protéines, de sang ou de leucocytes dans les urines), ou les examens de laboratoire urinaires (protéinurie, présence de globules rouges ou de globules blancs à l'ECBU) ou sanguins (augmentation de la créatinine sanguine) (11).

4. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale

4.1 Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale car il est directement corrélé à la quantité de néphrons fonctionnels. Il peut être mesuré ou estimé. L'utilisation de substances exogènes pour le mesurer est réservée à quelques indications particulières car ce sont des techniques lourdes (12).

En pratique clinique et au cours du dépistage ou du diagnostic précoce, la recommandation est d'utiliser les formules d'estimations dérivées de la créatininémie.

Ainsi il est possible d'estimer le DFG ou la clairance de la créatinine.

4.2 Mesure du débit de filtration glomérulaire et estimation du débit de filtration glomérulaire

La mesure du DFG repose sur le concept de la clairance rénale. C'est la quantité de plasma complètement épurée par le rein d'une substance par unité de temps. La formule pour la calculé est la suivante :

U x V/P

où :

- U est la concentration urinaire de la substance en $\mu\text{mol/l}$
- V est le débit urinaire en ml/min
- et P est la concentration plasmatique de la substance en $\mu\text{mol/l}$

La substance utilisée doit idéalement respecter cinq critères(13) :

- être librement filtrée au niveau glomérulaire ;
- être capable de voyager dans le tubule sans endurer ni sécrétion ni réabsorption ;
- ne pas subir de métabolisme ni de synthèse tubulaire ;
- ne pas se lier aux protéines plasmatiques ;
- ne pas être toxique pour l'organisme.

Si nous avons une substance qui remplit strictement ces conditions, sa clairance urinaire sera égale au débit de filtration glomérulaire. Cependant à notre connaissance, il n'existe aucune substance endogène ayant ce comportement ; aussi, la seule solution pour mesurer le débit de filtration glomérulaire est d'utiliser des marqueurs exogènes détenant ces caractéristiques.

Historiquement, le premier traceur utilisé était l'inuline (un polymère de fructose) qui reste jusqu'à présent la référence quand il s'agit de mesurer le débit de filtration. Sa fiabilité s'explique par le fait qu'elle est totalement filtrée, non réabsorbée et non sécrétée. Pour une fonction rénale normale, on doit retrouver dans les urines la totalité de l'inuline injectée.(14)

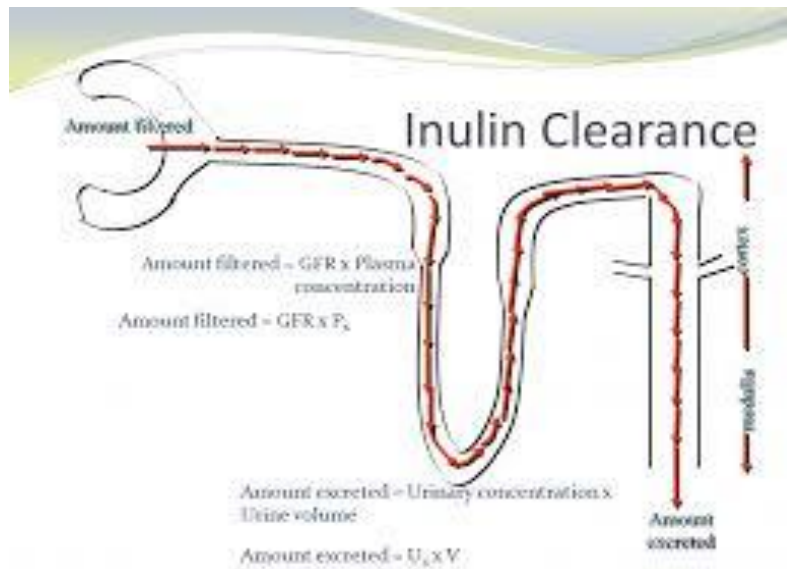
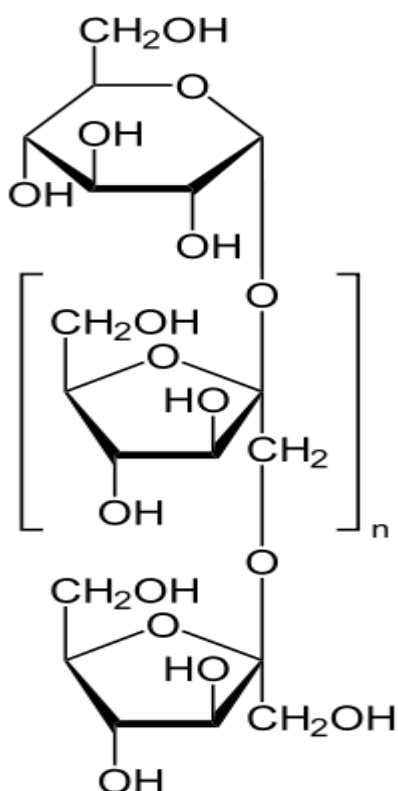


Figure 2 : clairance de l'inuline

La clairance de l'inuline est encore considérée comme la méthode de référence pour mesurer le débit de filtration glomérulaire. Vu la complexité de sa structure et le risque d'interférences avec le glucose, sa mesure est réservée à des laboratoires spécialisés.(14)

Figure 3 : structure de l'inuline



Toutefois d'autres substances sont plus couramment utilisées comme l'EDTA marqué au ^{51}Cr ou l'iohexol qui est un produit de contraste iodé hydrosoluble. (12)

La clairance de la créatinine mesurée est « la méthode habituelle en pratique courante ». Elle représente le débit de filtration glomérulaire car elle est éliminée exclusivement par voie rénale mais est moins précise que l'inuline car elle est légèrement sécrétée au niveau tubulaire. Par contre sa mesure devient rapidement complexe puisqu'elle nécessite un prélèvement des urines de 24H accompagné d'un dosage sanguin de créatinine. D'autre part le recueil total des urines sur 24 heures est contraignant surtout chez les personnes âgées. (12)

Lorsqu'on ne peut disposer des urines des 24 heures, l'estimation de la clairance de la créatinine est utilisée. Elle consiste à réaliser le dosage sérique de la créatinine, la créatininémie, afin de l'utiliser dans les équations développées pour calculer cette clairance. Cette substance est un marqueur endogène qui se forme naturellement durant le métabolisme de dégradation musculaire. Sa concentration sanguine est de ce fait dépendante de la masse musculaire de l'individu. (13)

En conséquence, différentes équations ont été conçues pour calculer la clairance de la créatinine en fonction de l'âge, du poids, du sexe et de l'origine ethnique du patient. Les deux plus couramment utilisées sont l'équation de Cockcroft et Gault, proposée en 1976, qui intègre le poids et l'âge. Elle atteint ses limites dans certains cas, nous discuterons de ces limites dans le sous chapitre suivant.

En 1999, l'équation dérivée de l'étude *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). La formule peut être simplifiée ou utilisée dans sa version complète et elle est considérée comme reflétant mieux le débit de filtration glomérulaire, notamment chez le sujet âgé ou chez l'obèse.

Une troisième formule, la plus récente et celle recommandée par la HAS – nommée la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) – a été développée en 2009 par Levey.(13)

- la première formule à avoir été utilisée en routine est la formule de Cockcroft et Gault qui intègre poids et âge mais ayant ses limites dans certains cas.
- La formule MDRD simplifiée ou complète est un meilleur reflet du débit de filtration glomérulaire notamment chez le sujet âgé ou l'obèse.
- L'équation CKD-EPI, la plus fiable actuellement.

4.2.1 Formule de Cockcroft et Gault

La formule la plus répandue est celle de Cockcroft et Gault car elle reste simple d'utilisation. Ce n'est pas pour autant la formule idéale mais cela reste une façon rapide et relativement précise, d'estimer la clairance de la créatinine lorsqu'on ne peut disposer des urines des 24 heures. La valeur de la clairance est très proche de celle du débit de filtration glomérulaire. Son principe repose sur l'élimination par voie urinaire de la créatinine en incluant les facteurs de variations extra-rénaux à savoir le poids, l'âge et le sexe.

$$\text{Clairance créatinine} = (140 - \text{âge}) \times \text{Poids} \times K / \text{créatininémie} (\mu\text{mol/l})$$

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

Âge exprimé en années

Poids exprimé en Kg

Créatininémie en $\mu\text{mol/L}$,

et le résultat en ml/min.

Vu sa simplicité d'utilisation, cette équation a été recommandée par l'ANAES en 2002. Malgré cela, elle a ses limites. On ne peut l'utiliser que chez des individus d'âge (20-75 ans) et de poids standard (50 et 75 kg). En effet elle surestime le DFG chez les sujets obèses, ou au contraire très maigres ainsi que chez les patients œdémateux, et le sous-estime chez les sujets âgés (patients âgés > 75 ans). Elle a aussi tendance à sous-estimer la valeur fonctionnelle des patients à fonction rénale normale. Le facteur de correction est utilisé car en moyenne la masse musculaire chez la femme est de 15% inférieure que chez un homme du même poids. La formule perd de sa fiabilité aussitôt que la masse musculaire des individus ne corrèle pas aux valeurs standards de leurs âge, sexe et poids. (15)

Depuis 2012, les recommandations HAS préconisent l'utilisation des équations estimant le débit de filtration glomérulaire à partir de la créatininémie pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique et non plus par l'estimation de la clairance de la créatinine(13).

Cependant, la clairance calculée par cette formule est toujours utilisée pour l'adaptation posologique des médicaments éliminés par le rein. On peut retrouver cela dans les RCP (résumés des caractéristiques des produits) des médicaments concernés. Cette formule sera utilisée jusqu'au jour où l'adaptation posologique pourra être réalisée par le débit de filtration glomérulaire estimé par les équations MDRD et CKD-EPI.

Interprétation

Normal de 95 pour les femmes à 120 pour les hommes +ou- 20 ml/min

- Messaï E. "Guide des chiffres et formules utiles en pratique médicale" Ed. Arnette Blackwell (Paris) 1995. ISBN : 2-7184-0770-0
- Cockcroft D. Gault M.H. Nephron. 1976 ; 16 : 31-41

4.2.2 Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

MDRD = Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation

Version simplifiée (chez l'homme) =

$175 \text{ ou } 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

- x 1,21 pour les sujets d'origine africaine (African American)
- x 0.742 pour les femmes
- x 0.95 si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS *

Dans sa version complète, les facteurs Urée et Albuminémie sont inclus dans l'équation.

Unité en mL/min/1,73 m²

L'équation MDRD a été formulée en 1999 et estime le débit de filtration glomérulaire en utilisant la créatininémie. Son origine vient de l'étude « MDRD » (*Modification of Diet in Renal Disease*) dont l'objectif premier était d'examiner l'influence de la restriction d'apport protéique et de la réduction de la tension artérielle sur l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Sa forme complète contient six variables mais elle est rarement utilisée en pratique clinique. En enlevant deux variables (urémie et albuminémie), Levey a ainsi simplifié l'équation, afin de faciliter son utilisation en clinique. Puis en 2006, d'autres modifications ont été apportées pour mieux adapter cette formule aux dosages standardisés de créatinine (12,16)

La formule du MDRD a été largement validée pour les patients entre 18 et 70 ans. Elle est probablement valable aussi pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire au-delà de 70 ans. Elle ne requiert pas le poids, ce qui la rend insensible aux poids extrêmes contrairement à l'équation de Cockcroft et Gault. Un avantage supplémentaire à ce dernier est qu'elle est plus fiable en cas d'insuffisance rénale sévère. Elle est normalisée pour la surface corporelle moyenne d'un adulte (1,73 m²). (16)

4.2.3 Equation CKD-EPI(chronic kidney disease epidemiology)

CKD-EPI en une seule équation (telle que dans l'article original) =

$$DFR = 141 \times \min (Scr/K, 1)^\alpha \times \max (Scr/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Age}$$

x 1,159 pour les sujets d'origine africaine

x 1,018 pour les femmes

Avec Scr : Créatininémie

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

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

min (Scr/K,1) : utiliser la valeur minimale entre Scr/K et 1

max (Scr/K, 1) : utiliser la valeur maximale entre Scr/K et 1

	créatinine	
Africains	$\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	
Femmes	≤ 62 ($\leq 0,7$)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 62 ($> 0,7$)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	≤ 80 ($\leq 0,9$)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 80 ($> 0,9$)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Autres		
Femmes	≤ 62 ($\leq 0,7$)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 62 ($> 0,7$)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	≤ 80 ($\leq 0,9$)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 80 ($> 0,9$)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

En 2009, Levey a proposé l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration). Celle-ci est plus précise que celle du MDRD et devrait remplacer cette dernière en usage clinique de routine. Elle est plus correcte pour les valeurs de clairance de la créatinine dépassant les $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ et nécessite l'utilisation de calculateurs vu sa complexité (17). Les calculateurs sont disponibles sur internet, notamment sur le site de la Société française de néphrologie : <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>.

Cependant cette formule ne doit pas être utilisée pour les jeunes de moins de 18 ans. Pour cela il existe la formule de Schwartz(18).

Ces deux dernières formules ont été directement établies par comparaison à des mesures de DFG normalisées par la surface corporelle, leur résultat est donc exprimé en mL/min/1,73 m², sans intégrer la taille et le poids dans le calcul. Le fait de ne reposer que sur l'âge, le sexe et la créatininémie permet un rendu du résultat automatisé par les laboratoires (au facteur ethnique près).

Il serait plus fiable de mesurer le débit de filtration glomérulaire par une méthode quantitative mais il faut faire face à la réalité concernant les patients suivis. Ils sont pour la plupart assez âgés (>60ans), polymédicamentés, possiblement isolés et n'ayant pas d'aidant. Idéalement l'analyse des urines des 24h serait le plus fiable mais il est rarement réalisé hors hôpital car plusieurs biais d'erreur existent. En outre, il est possible que le patient oublie de collecter une partie de ses urines et par peur du jugement du médecin rajoute un liquide pour faire la quantité, ce qui fausse les résultats. Un autre facteur d'erreur serait le recueil des urines sans utiliser les méthodes pour prévenir la contamination externe.

C'est pour cela que le calcul de la clairance de la créatinine vient dans ce cas palier à ces erreurs et contraintes pour les patients et pour les praticiens.

4.2.4 Performances des formules

Validation	CG	MDRD	CKD-EPI
Détection de la maladie et prévalence	Plus élevé qu'avec MDRD	13% approx aux USA	11% approx Plus faible chez les femmes, blancs et moins de 70 ans
Performance			
Biais	Surestimation du DFG mesuré	Sous estimation du DFG mesuré pour un e DFG < 60mL/min/1,73m ² (moins de biais que CG)	Sous estimation du DFG mesuré pour des valeurs plus élevées (moins de biais que MDRD)
Précision	Limitée quelle que soit la valeur de	Plus grande précision que CG,	Plus grande précision que

	eDFG	mais limitée	MDRD
Expression de eGFR	Limitée	Commune, applicable pour eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²	Proposée, applicable quelle que soit la valeur du DFG

Tableau 6 : performances des formules (19)

Les résultats de nombreuses études ont montré que la formule de Cockcroft-Gault a des performances très inférieures à celles de MDRD et de CKD-EPI, que ce soit dans la population générale ou dans des sous-populations variées.

De par ces résultats, la Haute Autorité de Santé et les guidelines internationales stipulent que la formule de Cockcroft ne doit plus être utilisée pour estimer le DFG et recommandent l'usage de la formule CKD-EPI en première intention. Celle-ci a démontré les meilleures performances sur l'ensemble du spectre de DFG. Cependant la formule de Cockcroft et Gault peut toujours être utilisée dans l'adaptation posologique de certains médicaments dont le RCP le préconise.(20)

La comparaison du MDRD à la formule de Cockcroft-Gault a montré sa supériorité, après confrontation à la mesure de clairance de créatinine sur urines de 24 heures. Cette dernière méthode doit être utilisée dans certaines circonstances : production basale de créatinine anormale, masse musculaire anormale (obésité, amputés, paraplégie, dénutrition), apports diététiques inhabituels (végétariens, supplémentation en créatine). Pour une DFG < 60mL/min/1.73m², le DFG mesuré peut être sous-estimé mais avec un biais moins important que pour Cockcroft et Gault)(20).

En ce qui concerne la CKD-EPI, vu sa modélisation spécifique, on trouve sa principale force dans sa précision pour des valeurs de débit de filtration élevées, supérieure à 90 mL/min/1,73m², voire supérieure à 60mL/min/1.73m²

Les formules MDRD et CKD-EPI ont malgré tout leurs limites. Leur précision est discutable pour des patients à IMC bas ou en surpoids (21) ainsi que les sujets non caucasien (sauf afro-américains). Avec des valeurs basses de créatininémie, une surestimation du débit de filtration peut se produire avec la MDRD.(13)

Il est à noter que chez le transplanté rénal, comparé au non-transplanté, les formules sont moins performantes. En pratique clinique, chez le patient transplanté rénal, la formule MDRD reste actuellement la formule préférable.

La *NKF* et le *NKDEP* recommandent en cas de valeur supérieure à 60 ml/min/1,73 m² l'interprétation suivante : « supérieure à 60 ml/min/1,73 m² », en lieu et place d'une valeur chiffrée exacte.

En 2012, deux nouvelles équations ont donc été développées utilisant le dosage de la cystatine C : la formule CKD-EPI cystatine C (CKD-EPIcyst) et la formule CKD-EPI créatinine-cystatine C (CKD-EPIcréat-cyst) utilisant le dosage combiné de la créatinine et de la cystatine C. Ces formules ont été développées dans une cohorte de 5352 patients avec un DFG moyen de 68,18 ml/min/1,73m² et un IMC moyen de 28 kg/m² (dont 31% avec un IMC > 30 kg/m²) mais il n'y avait pas d'études de sous-groupe pour les patients obèses. Les auteurs ont montré que ces équations étaient plus performantes que CKD-EPIcréat pour estimer le DFG.(21)

Les KDIGO 2012 recommandent l'usage de ces nouvelles formules lorsque le DFG estimé par les formules utilisant la créatinine seule semble être imprécis ou lorsqu'un patient présente un DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73m² sans aucun marqueur de maladie rénale associé(21).

4.4 Marqueur alternatif à la créatinine

4.4.1 La cystatine C

La cystatine C – un inhibiteur de protéase – est un autre marqueur endogène de la fonction rénale, apparu plus récemment. Elle présente toutes les qualités recherchées pour un tel marqueur. Elle a un petit poids moléculaire de 13kD et une charge positive, lui permettant d'être filtrée librement par le glomérule. Toutes les cellules nucléées du corps synthétisent et sécrètent de manière continue la cystatine C et cela dès l'âge d'1 an. Suivant l'étape de filtration glomérulaire, elle est réabsorbée et totalement catabolisée par le tube contourné proximal, sans sécrétion ni absorption de sa forme initiale. D'autre part sa synthèse est peu influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge, ou le régime alimentaire. Autre intérêt, son dosage n'est pas influencé par le cycle nyctéméral.(22)

Son utilisation en dépistage de routine pour remplacer la créatinine n'est pas encore possible car pour l'instant cette méthode n'est pas standardisée et il y a un manque d'étude à grande échelle sur des populations variées. Une autre raison freinant son utilisation serait son coût qui se chiffre à deux fois celui de la méthode à la créatinine. Elle utilise des techniques immunologiques de mesure, notamment PENIA (*Particle-enhanced nephelometric immunoassay*) et PETIA (*Particle-enhanced turbidimetric immunoassay*), plus fiables que les techniques calorimétriques.(23)

En termes de performance diagnostique dans la population générale, des formules dérivées uniquement de la cystatine C sont comparables à celles dérivées de la créatininémie. La formule utilisant le dosage combiné de la créatinine et de la cystatine C semble avoir une performance sensiblement supérieure à celle des formules dérivées

de la créatinine seule en population générale. Cependant le recours à ce traceur pourrait être justifié dans des sous-populations chez qui la production de la créatinine en relation à la masse musculaire est très différente à celle d'une population générale de même âge et de même sexe. Dans ce genre de cas, la performance diagnostique des formules dérivées de la créatinine plasmatique sont très mauvaises.(23,24)

4.4.2 L'examen de biologie médicale

Prélèvement

Le prélèvement de l'échantillon se fait au laboratoire même ou si cela se fait en dehors par un infirmier diplômé d'état ou un médecin. Ces derniers doivent respecter certaines recommandations qui s'appliquent à tout prélèvements sanguins.

Le prélèvement

- Un échantillon sanguin veineux au pli du coude

1ml de Sérum (tube rouge) ou Plasma Hépariné (tube vert)

Conservation et transport

L'échantillon peut être réfrigéré et l'acheminement doit se faire dans un délai de 2 jours à une température comprise entre +2°C et 8°C (25). Sa transport peut également se faire à température ambiante mais dans ce cas le délai d'acheminement est réduite à 4h (26).

Question à poser au patient

Demander si le patient prend un traitement corticoïde oral. La concentration sérique/plasmatique de la cystatine C augmente avec la dose de corticoïde prise surtout chez les asthmatiques et transplantés sous ce type de traitement.

Analyse – méthode et dosage

La cystatine C peut être dosée par différentes techniques, la moins utilisée car longue à obtenir un résultat étant la méthode immunoenzymologique ELISA (*Enzyme Linked*

Immuno Sorbent Assay) et les deux plus communs, le dosage par néphélométrie et par turbidimétrie. Ces dernières sont basées sur des essais similaires impliquant des anticorps anti-cystatine C humaine. Les techniques PENIA et PETIA impliquent le couplage de ces anticorps à des particules de latex.

Toutefois, alors que la turbidimétrie mesure l'absorbance du faisceau incident (figures 1 et 2), la néphélométrie mesure la lumière diffusée dans une direction donnée (figure 2). Jusqu'à présent, aucune méthode n'a été désignée comme méthode de référence pour la mesure de la cystatine C entre autres à cause de la grande variation interlaboratoire observée dans les programmes de contrôles de qualité externes (27) (28).

Immunonéphélométrie PENIA

Cette technique permet de mesurer la diffraction du faisceau incident, à angle fixe produite par la précipitation du complexe [Ag-Ac]. La source produit une radiation lumineuse d'une longueur d'onde de 840 nm, et le complexe [Ag-Ac] formé est de petit diamètre. Contrairement à la turbidimétrie, la lumière diffractée, n'est, en néphélométrie, pas perturbée par le faisceau incident. En revanche, bien que plus sensible, la néphélométrie nécessite plus de contraintes sur la qualité des étalons, des contrôles, des solutions d'anticorps et des échantillons. L'analyse par immunonéphélométrie est une méthode quantitative et automatique.(29)

Immunoturbidimétrie PETIA

La turbidimétrie utilisée par permet de mesurer le trouble produit par la précipitation du complexe Ag-Ac qui diminue l'intensité du faisceau émergent par rapport au faisceau incident. L'absorption de la lumière par des particules sera d'autant meilleure que la longueur d'onde utilisée est inférieure au diamètre de ces particules: le dosage est plus sensible à faible longueur d'onde (UV 340 nm) car les petits complexes sont détectés (30).

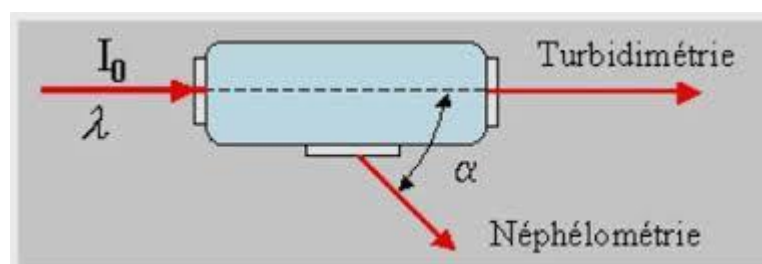


Figure 4 : faisceau PENIA PETIA

Les résultats peuvent varier légèrement selon les techniques de dosage et les laboratoires les réalisant.

Ces deux dernières méthodes présentent l'avantage d'être rapides (la mesure s'effectue en 15 minutes) et de donner des résultats homogènes.

A noter que la concentration plasmatique/sérique de la cystatine C est plus élevée chez l'enfant de moins d'un an et légèrement augmentée chez le sujet âgé.(23)

La calibration n'est cependant pas encore standardisée et cette méthode n'est pas disponible sur la plupart des analyseurs automatiques. Les valeurs de référence de la cystatine C sont les suivantes : 0,70-1,21 mg/l (avant 50 ans) et 0,84-1,55 mg/l (après 50 ans) mais celles-ci ne sont pas encore standardisées.

Qu'est-ce qui est analysé ?

La cystatine C est un peptide qui appartient à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéase. Il joue un rôle de protection contre les destructions des tissus cellulaires et extracellulaires dues au largage d'enzymes par les cellules mortes ou malignes. La cystatine C est retrouvée dans la plupart des liquides de l'organisme et est produite par toutes les cellules nucléées qui ont été étudiées. Elle est aussi produite et détruite à un rythme constant. De plus il n'existe pas de variation nyctémérale de la concentration sanguine de cystatine C et donc la production n'est pas influencée par l'inflammation.(31)

Quand le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, ce qui signifie une diminution de la fonction rénale, alors on voit une augmentation de la concentration sanguine des molécules normalement éliminées du sang par le glomérule (par exemple la cystatine C). La concentration de cystatine C dans les urines est très faible (sauf en cas de tubulopathie).

Post-analytique et interprétation

A titre indicatif, entre 1 et 50 ans : 0,5 à 1 mg/l

Une augmentation de la cystatine C sanguine signifie une baisse du DFG donc une baisse de la fonction rénale(23,32)

4.5 Mesures de la protéinurie et de l'albuminurie

L'albumine est une protéine globulaire hydrosoluble avec un poids moléculaire de 65 kDa fabriquée par le foie. L'état pathologique se définit par la présence d'une quantité anormale d'albumine et de protéines dans les urines attribuée à une anomalie au niveau de la barrière de filtration ou durant la réabsorption tubulaire.

La microalbuminurie se définit comme une albuminurie située entre 30 à 300mg/24H et est mesurée par immunoturbidimétrie ou immunonéphélométrie. Sa positivité a été définie par 2 mesures > 30 mg/24 h et cela témoigne d'une atteinte glomérulaire. A ce stade, l'évolution vers une insuffisance rénale demeure faible mais sa présence est un indicateur de gravité dans le suivi et le pronostic de patients diabétiques de type 1 et

2, le risque cardio-vasculaire favorisant le développement de l'athérosclérose. Il est important dès son apparition de renforcer la prise en charge globale du patient.(33)
(34)

Une protéinurie pathologique se définit par une excrétion urinaire de protéines supérieure à 150 mg/jour. En-dessous de cette limite, il s'agit d'une excrétion physiologique de protéines dans les urines composées de < 30 mg/24h d'albuminémie, quelques globulines de faible masse moléculaire et de protéine d'origine tubulaire (Tamm-Horsfall).(34)

<u>Albuminurie normale</u>	< 30 mg/24 h
Microalbuminurie	30-300 mg/24 h ou 3-30 mg/ <u>mmol créatininurie</u> ou 30-300 mg/g <u>créatininurie</u>
<u>Albuminurie</u>	> 300 mg/24 h
<u>Protéinurie clinique</u>	> 500 mg/24 h ou rapport protéinurie/ <u>créatininurie</u> > 0,5 g/g

Tableau 7 : définitions de l'albuminurie et de la protéinurie pathologique (Cuen.fr)

La recherche et le suivi de la protéinurie et /ou d'une albuminurie constituent l'objectif prioritaire, car ils permettent :

- d'identifier la maladie rénale chronique ;
- d'évaluer son évolution ;
- d'apprécier le risque de maladie cardiovasculaire ;
- d'adapter et d'ajuster la prise en charge thérapeutique.

La protéinurie clinique peut être définie par :

- un ratio albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol (> 300 mg/g) ;
- un ratio protéinurie/créatininurie > 50 mg/mmol (> 500 mg/g) ;
- une protéinurie des 24 heures > 0,5 g.

Actuellement, une albuminurie de faible débit (ratio albuminurie/créatininurie de 3 à 30 mg/mmol) est considérée comme un marqueur de risque de maladie rénale chronique chez le diabétique de type 1 ou de type 2 et comme un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire chez l'hypertendu. En présence d'une albuminurie de faible débit, il existe des recommandations spécifiques sur le choix des traitements néphroprotecteurs et/ou antihypertenseurs (35)

MICROALBUMINURIE	
Définition selon le mode de recueil	
NB : la méthode de référence sur 24 heures a une reproductivité médiocre, en particulier - en ville - par recueil urinaire incomplet	
Le calcul du rapport albuminurie/créatininurie sur un échantillon permet de réduire le risque d'erreur	
Urines des 24 heures	30 - 300 mg / 24 heures
Echantillon urinaire	20 - 200 mg/ml
Echantillon urinaire en tenant compte de la créatinine urinaire	Homme : 2,5 - 25 mg/mmol de créatinine urinaire
Rapport albuminurie/créatininurie	Femme : 3,5 - 35 mg/mmol de créatinine urinaire
Une valeur de A/C supérieure à 45 représente un bon critère d'envoi au néphrologue.	
Source La Revue du Praticien MEDECINE GENERALE Tome 21 / N° 762/763 / 13 mars 2007	

Tableau 8 : définition de la microalbuminurie (36)

Cette mesure de la microalbuminurie peut se faire sur un échantillon urinaire prélevé au hasard (exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine Pathologique si > 30mg/g) ou sur les urines de la nuit (pathologique si > 20µg/mn) et/ou des 24 h (pathologique si > 30 mg/24 H). Le résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations). Une microalbuminurie et/ou une protéinurie confirmée devront être quantifiées sur les urines des 24h. (37)

Tableau 1. Stades de la néphropathie en fonction de l'albuminurie			
Stade de la néphropathie	Résultat de l'épreuve des protéines sur bandelette d'analyse	RAC = rapport albuminurie/créatininurie (mg/mmol)	Taux d'albumine dans urines de 24 heures*
Normal	Négatif	< 2,0 (hommes) < 2,8 (femmes)	< 30 mg/jour
Microalbuminurie	Négatif	2,0 à 20,0 (hommes) 2,8 à 28,0 (femmes)	30 à 300 mg/jour
Néphropathie patente (macroalbuminurie) <small>Source : Néphropathie Association canadienne du diabète</small>	Positif	> 20,0 (hommes) > 28,0 (femmes) > 66,7 (hommes) > 93,3 (femmes)	> 300 mg/jour > 1000 mg/jour

Tableau 9: stades de la néphropathie en fonction de l'albuminurie

Des explorations complémentaires, à commencer par la mesure de la clairance de la créatinine endogène, doivent être envisagées impérativement dans les cas suivants :

- une albuminurie ;
- une hématurie ;
- une infection urinaire ;
- une créatininémie > 105 $\mu\text{mol/l}$ (11,8 mg/l) chez la femme et > 135 $\mu\text{mol/l}$ (15,2 mg/l) chez l'homme ;
- une clairance calculée (Cockcroft) < 60 ml/mn.

5 Diagnostic, évolution et complications de l'insuffisance rénale chronique

5.1 Diagnostic

Les reins ont une capacité d'adaptation remarquable et en conséquence la maladie rénale chronique reste fréquemment silencieuse et n'est habituellement décelée qu'à un stade avancé. Les symptômes de l'IRC sont peu évocateurs. Le plus souvent, la découverte de l'insuffisance rénale chronique peut se faire par hasard suite à un bilan sanguin prescrit dans le cadre du dépistage ou du suivi d'une autre pathologie, ou d'un traitement médicamenteux. L'IRC est ainsi bien souvent détectée trop tardivement. A ce stade, le pronostic vital est engagé et peut parfois nécessiter une dialyse en urgence. (38)

Par contre, si la personne présente de multiples facteurs de risque, la maladie peut être détectée en effectuant une surveillance régulière. Le but de cette détection précoce serait de retarder l'évolution de la maladie. Le diagnostic se fait par une prise de sang et une analyse d'urine.

Les patients à risque de maladie rénale chronique(39) :

- diabétiques, hypertendus, patients âgés (> 60 ans) ;
- obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- maladie cardio-vasculaire athéromateuse, insuffisance cardiaque ;
- maladie de système ou auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde...) ;
- affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes...)
- antécédents familiaux de maladie rénale ayant évolué au stade d'IRC ;
- exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure, solvants organiques) ;
- traitement néphrotoxique antérieur (AINS au long cours, chimiothérapie...)

Arriver à diagnostiquer la maladie au stade débutant est d'autant plus important en permettant au patient d'accéder à une meilleure prise en charge globale ainsi qu'à un pronostic plus favorable.(40)

Si le dépistage précoce n'a pas été effectué, plusieurs symptômes peu évocateurs peuvent apparaître(41) :

- grande fatigue ;
- amaigrissement ;
- pâleur ;
- démangeaisons intenses ;
- troubles digestifs incluant perte d'appétit, nausées et vomissements ;
- crampes, impatience dans les jambes surtout de nuit ;
- oedèmes ;
- troubles du sommeil.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) servira à évaluer le dysfonctionnement du rein. En pratique courante, le DFG est estimé à l'aide d'une équation (principalement le CKD-EPI) à partir du taux de créatinine plasmatique (créatininémie) dosé par méthode enzymatique. Le diagnostic d'insuffisance rénale est fait si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min/1.73m². En parallèle dans les urines on recherche la présence de marqueurs d'atteinte rénale comme l'albumine (protéinurie), de globules blancs (leucocyturie) et de globules rouges (hématurie). La présence de ces marqueurs peut être révélée par l'usage des bandelettes urinaires délivrées en pharmacie, ou mesurée dans les urines avec plus de précision au laboratoire d'analyse biologiques.

Avec ces éléments, il est possible d'estimer s'il s'agit d'une insuffisance rénale avancée. Dans ce cas il est nécessaire de faire consulter rapidement un médecin spécialiste

des reins, le néphrologue.

Hormis cette situation, le diagnostic sera confirmé en répétant les mêmes tests de dépistage dans les trois mois qui suivent les premiers tests, préférablement dans le même laboratoire et en effectuant une échographie rénale en plus des analyses biologiques. (20,39)

Un bilan complet sera fait une fois le diagnostic posé ou l'on recherche la cause de la maladie rénale chronique et le niveau d'atteinte rénale. Une biopsie rénale pourrait éventuellement être effectuée. Ce bilan permettra de découvrir les répercussions possibles de la néphropathie sur l'organisme. (20,39)

5.2 Evolution de l'IRC

Il est possible de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique en traitant l'origine de la maladie (diabète, hypertension artérielle) et en adoptant des mesures néphroprotectrices telles que des mesures diététiques, l'arrêt du tabagisme et le contrôle régulier de la protéinurie (20).

Lorsqu'elle s'aggrave, l'insuffisance rénale entraîne des complications(20,38) :

- Accumulation des déchets et des liquides dans l'organisme, responsables des œdèmes ;
- Augmentation de la tension artérielle en raison de l'accumulation de sel dans l'organisme et de l'augmentation de la sécrétion d'hormones hypertensives par le rein. Cette augmentation de la tension artérielle accélère elle-même les lésions rénales et a un retentissement sur le cœur (malade coronarienne, insuffisance cardiaque) et les vaisseaux (artérite des membres inférieurs...) ;
- Retard de croissance chez l'enfant et ostéoporose chez l'adulte dus à des troubles du calcium et du phosphore ;
- Anémie (par déficit en EPO) ;
- Infections bactériennes ou virales plus fréquentes ;
- Carences nutritionnelles ;
- Troubles des règles et de la fonction sexuelle.

5.3 Les complications cardiovasculaires de l'IRC

Les maladies cardiovasculaires tel que la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, les arythmies et la mort subite d'origine cardiaque sont parmi les causes de mortalité et morbidité chez l'insuffisant rénale chronique. La détérioration de la fonction rénale favorise l'altération du système cardiovasculaire et vice-versa aboutissant au syndrome cardio-rénal. Ce terme englobe de nombreux maladies où le rein et le cœur sont tous deux atteints.(42)

5.3.1. Hypertension artérielle

Une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 80 mmHg est signe d'hypertension artérielle chez les patients atteints d'IRC.

L'interaction entre hypertension artérielle et l'insuffisance rénale est complexe. La pathogenèse de l'HTA associée à la maladie rénale chronique est constituée d'un ensemble de désordres hémodynamiques qui interagissent entre eux et conduisent à un cercle vicieux dans lequel l'hypertension et la perte de néphrons s'aggravent mutuellement et deviennent inséparables. D'un part l'hypertension peut être responsable d'insuffisance rénale terminale tandis que l'IRC peut induire une hypertension artérielle.

Les mécanismes principaux impliqués dans l'hypertension artérielle chez les patients insuffisants rénaux sont une hyperactivité du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et une diminution de la capacité d'élimination de l'eau et du sel.(43)

La conséquence de de cette hyperactivité est augmentation de la tension artérielle et une surcharge volémique. L'hyperactivité de ces deux systèmes peut également être responsable d'une glomérulosclérose et de lésions rénales progressive.

L'hypertension essentielle est principalement liée à une élévation des résistances périphériques. Elle est associée également à l'augmentation du débit cardiaque, secondaire à l'anémie et à l'expansion du volume extracellulaire avec rétention hydrosodée, et pourrait également refléter le processus d'artériosclérose. D'autres mécanismes l'accumulation de toxines urémiques sont impliqués.

5.3.2 Atteintes cardiaques et vasculaires

L'IRC peut aussi contribuer indirectement à une maladie cardiovasculaire en exacerbant une maladie cardiaque ou directement en induisant une surcharge barométrique correspondant à une augmentation de la post-charge. Ces derniers contribuent à l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche. (42) La surcharge barométrique responsable de l'HVG est secondaire à des facteurs de comorbidités liée à l'hypertension artérielle et les calcifications valvulaires et coronariennes. D'autres troubles du métabolisme minéral et osseux, tel que l'hyperphosphatémie et hyperparathyroïdisme secondaire peuvent induire la minéralisation des valves et vaisseaux cardiaques. Hypertension entraîne également la calcification des vaisseaux et en conséquence augmente la post-charge. La surcharge volémique est quant à elle la conséquence d'une

anémie secondaire à l'IRC et d'une rétention hydrosodée. L'HVG peut évoluer à long terme en une insuffisance ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque.

Une inflammation chronique, une insulino-résistance, un taux élevé d'homocystéine dans le sang et un trouble du métabolisme lipidique peuvent aussi contribuer à la gravité des maladies cardiovasculaires chez l'Insuffisant rénal chronique. Une concentration de plus en plus élevée de métabolites toxiques peut s'accumuler avec la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) lors de l'évolution de la maladie rénale. Lors de la diminution du DFG, la concentration de plusieurs marqueurs biologiques augmente (troponins, *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), plasminogène-activateur inhibiteur type I, homocystéine, natriuretic peptides, *C-reactive protein* (CRP)). Ces derniers sont impliqués dans le développement de la calcification vasculaire liée à l'IRC.(42)

5.4 Les troubles du métabolisme phosphocalcique

Dans l'IRC, dès que le débit de filtration glomérulaire passe en dessous de 60 mL/min/1,73m², on note la réduction de l'excrétion urinaire du phosphate, induisant une hyperphosphorémie. L'hyperphosphorémie a pour effet de freiner l'activité de la 1 hydroxylation de la vitamine D, de stimuler la synthèse de PTH, 2 phénomènes aggravant l'ostéodystrophie rénale, mais expose aussi à un risque accru de calcification vasculaire (médiacalcose) et valvulaire. La correction de l'hyperphosphorémie a donc pour objectif à moyen terme de limiter les calcifications vasculaires et l'ostéodystrophie rénale responsable à long terme de fracture osseuse.

5.5 Les troubles hématologiques

Le patient atteint d'insuffisance rénale chronique développe fréquemment une anémie (Hémoglobine < 12 g/dL chez la femme et < 13 g/dL chez l'homme) en raison d'une diminution de la production rénale d'érythropoïétine (EPO), hormone qui stimule la production des globules rouges dans la moelle osseuse. Une anémie entraîne une altération de la qualité de vie des patients liée à ses manifestations cliniques : l'asthénie, l'incapacité à faire des efforts, l'essoufflement ; d'autre part, elle entraîne une augmentation du débit cardiaque, une dilatation des cavités ventriculaires suivie d'une hypertrophie compensatrice et, finalement, un dysfonctionnement systolique avec insuffisance cardiaque.(44)

5.6 Les troubles de l'équilibre acide-base

L'acidose est définie par une concentration plasmatique des protons supérieure à 42 nmol/L ou un pH sanguin inférieur à 7,38. L'acidose est dite «métabolique» si la concentration plasmatique de bicarbonate est inférieure à 22 mmol/L. L'acidose métabolique était considérée comme un facteur aggravant de l'ostéodystrophie rénale. Elle

apparaît aujourd'hui aussi comme un facteur de progression indépendant de l'IRC dans les études de cohorte. Dans les études randomisées d'interventions, la correction d'une acidose métabolique (taux cible, $[\text{HCO}_3]$ plasmatique $> 22 \text{ mmol/L}$) permet de ralentir la progression de l'IRC selon trois études prospectives concordantes récentes.(45)

Chez le sujet sain, une charge acide quotidienne équivalente à 50 à 100 mmol de protons est généré. L'organisme doit éliminer ces protons pour maintenir le pH du liquide extracellulaire à 7,4. Les reins parvient à maintenir ce pH extracellulaire en acidifiant les urines en éliminant cette charge. Ceci acidifie les urines à un pH compris entre 5 et 6. (46)

Lorsque l'IRC est légère l'équilibre acidobasique est maintenu par une augmentation de l'excrétion des protons par les néphrons malgré la réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Lorsque l'IRC progresse, la réduction de la masse néphronique dépasse les capacités d'adaptation tubulaires. Cet excès de proton consomme des ions bicarbonate dont la concentration diminue jusqu'entre 12 à 20mmol/L au stade 5 de l'IRC. L'acidose métabolique chronique a pour conséquences :

- une aggravation des lésions osseuses,
- un catabolisme protéique musculaire excessif,
- une majoration du risque d'hyperkaliémie.

Une surveillance annuelle des bicarbonates plasmatiques est recommandée en cas d'IRC légère pour détecter l'acidose métabolique en stade précoce de l'IRC. Ceci permet de débiter la correction médicamenteuse dès que le taux de bicarbonates est $< 22 \text{ mmol/L}$ (46)

5.7 Les conséquences métaboliques

5.7.1. Hyperkaliémie

La concentration extracellulaire en potassium est régulée par divers mécanismes, et lorsque la fonction rénale est normale, l'excédent de potassium est facilement éliminé par voie rénale (90% du potassium). La fonction d'élimination du potassium est réduite lors de l'insuffisance rénale chronique et une hyperkaliémie s'installe (kaliémie cible 3,5 à 5,5 mmol/L). Elle est parfois favorisée ou aggravée par les inhibiteurs du système rénine angiotensine ce qui doit inciter à proposer un régime limité en potassium. L'hyperkaliémie peut provoquer des problèmes cardiaques (arythmies ventriculaires) et neuromusculaires (faiblesse musculaire). Une surveillance s'impose en particulier chez les patients atteints de troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque chez lesquels même une légère augmentation de la kaliémie peut provoquer des arythmies

sévères. En cas d'efficacité insuffisante du régime pauvre en potassium, des résines échangeuse de cations sont ajoutés (Kayexalate).

Une hyperkaliémie supérieure à 6,5 mmol/L doit imposer une prise en charge urgente en hospitalisation, d'autant plus s'il existe une bradycardie faisant redouter un trouble de la conduction.(47)

5.7.2. Dyslipidémie

La dyslipidémie la plus fréquemment retrouvée dans les IRC est une hypertriglycériémie modérée. Elle est liée à une baisse d'activité de lipases et par conséquent une épuration des triglycérides moins efficace. Ceci favorise l'apparition précoce d'une artériosclérose. Dans de rare cas, une augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol peut être en l'absence de syndrome néphrotique. L'hypertriglycériémie n'est pas athérogène en soi. Cependant, la baisse du HDL-cholestérol et l'augmentation des bêta-VLDL qui lui sont fréquemment associées, sont des facteurs d'athérogenèse, qui augmentent considérablement le risque cardiovasculaire des IRC.

5.8. Dénutrition protéino-énergétique (DPE)

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, une dénutrition peut apparaître lorsque la filtration glomérulaire devient inférieure à 40 mL/mn/1,73m². La dénutrition protéino-énergétique correspondant à une perte de masse musculaire ou à une diminution des réserves protéiques ou énergétiques. La cachexie désigne la forme très sévère de dénutrition avec des complications métaboliques et immunologiques, associées à un pronostic réservé. La DPE peut résulter d'une carence d'apport nutritionnel dont la cause principale est l'anorexie. L'anorexie est multifactorielle et peut être causée par l'accumulation de toxines urémiques, l'action de cytokines pro-inflammatoires et la modification des réponses hormonales avec notamment une hyperleptinémie. La baisse des apports nutritionnels associée à l'hypercatabolisme induit par l'insulino-résistance, l'inflammation, l'accélération du catabolisme protéique, l'acidose métabolique ou une perte per-dialytique de nutriments, peut engendrer une dénutrition avec une perte de force et de masse musculaire. Il existe souvent une inflammation chronique qui provoque un hypercatabolisme pouvant conduire à une dégradation des protéines musculaires, une hypoalbuminémie ainsi qu'une perte de masse maigre et de masse grasse. L'anémie, la résistance à l'hormone de croissance, l'augmentation des hormones cataboliques (cortisol, glucagon, adrénaline) et le défaut d'action de l'insulin-like growth factor (IGF-1) sont quelques autres facteurs qui peuvent contribuer à la dénutrition. Lors d'une hospitalisation, le risque de dénutrition est amplifié. Il y a souvent un hypercatabolisme surajouté (stress, intervention chirurgicale, complications infectieuses, inflammation, périodes de jeûne), ainsi que par l'inactivité physique(48).

Les causes principales de cette DPE sont :

- L'insuffisance d'apports nutritionnels ;

- L'accumulation des toxines urémiques qui ont un effet anoréxigène ;
- L'hypercatabolisme (dialyse, infection et pathologie associées)
- L'inflammation chronique

Lorsqu'elle s'aggrave, l'insuffisance rénale entraîne des complications :

- accumulation des déchets et des liquides dans l'organisme, responsables des oedèmes ;
- augmentation de la tension artérielle en raison de l'accumulation de sel dans l'organisme et de l'augmentation de la sécrétion d'hormones hypertensives par le rein. Cette augmentation de la tension artérielle accélère elle-même les lésions rénales et a un retentissement sur le cœur (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque) et les vaisseaux (artérite oblitérante des membres inférieurs) ;
- retard de croissance chez l'enfant et ostéoporose chez l'adulte dus à des troubles du calcium et du phosphore ;
- anémie ;
- infections bactériennes ou virales plus fréquentes ;
- carences nutritionnelles ;
- troubles des règles et de la fonction sexuelle.

2ème partie - Prise en charge globale de l'insuffisance rénale chronique et rôle du pharmacien d'officine

Les différents acteurs impliqués

La prise en charge de l'insuffisant rénal peut se diviser en plusieurs étapes et requiert la participation de tout un réseau de professionnels de santé ainsi que l'implication du patient lui-même.

1. Le médecin traitant / médecin généraliste

Le rôle du médecin traitant dans la prise en charge du patient insuffisant rénal est primordial car il s'agit du professionnel de santé qui suit ce dernier pour l'ensemble de ses pathologies. Il lui est recommandé de pratiquer (ou de prescrire) un dépistage annuel parmi ses patients inclus dans la population à risque d'insuffisance rénale. En cas de doute sur la nature de la maladie rénale, le médecin traitant pourra avoir recours à un néphrologue pour un diagnostic étiologique plus poussé.

Outre le diagnostic, il conviendra d'identifier les situations demandant une prise en charge spécialisée, qu'elle soit immédiate ou rapide.

Pour diagnostiquer au plus tôt la chronicité de la maladie rénale, le médecin généraliste doit être capable d'identifier ses patients à risque [guide parcours de soins HAS] :

- diabète ;
- hypertension artérielle traitée ou non ;
- âge > 60 ans ;
- obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
- insuffisance cardiaque ;
- maladie de système ou maladie auto-immune (lupus, vascularite, polyarthrite rhumatoïde) ;
- affection urologique (uropathie obstructive, infections urinaires récidivantes, etc.) ;
- antécédents familiaux de maladie rénale chronique ;
- antécédents de néphropathie aiguë ;
- exposition à des toxiques professionnels (plomb, cadmium, mercure) ;
- traitements néphrotoxiques antérieurs (médicaments néphrotoxiques, en particulier AINS, chimiothérapie, radiothérapie, etc.).

Le HAS recommande de réaliser un dosage de la créatininémie (avec débit de filtration glomérulaire estimé), de l'albuminurie et de la créatininémie exprimé en ratio albuminurie / créatininémie. Le médecin confirmera le diagnostic d'IRC, si après répétition des tests dans le même laboratoire sur 3 mois, la valeur du DFG reste inférieure à 60mL/min/1,73 m² et que deux ou trois examens consécutifs montrent un maintien d'une albuminurie sur le même laps de temps [HAS]. Une fois le diagnostic d'IRC confirmé, le médecin doit rechercher les situations entraînant une prise en charge spécialisée :

- immédiate : en cas de glomérulonéphrite rapidement progressive (dégradation rapide de la fonction rénale : syndrome glomérulaire, signes extra-rénaux), insuffisance rénale aiguë (obstacle, toxique, insuffisance rénale fonctionnelle) ;

- ou rapide : en cas de calcul, hydronéphrose, tumeur, hypertension artérielle réfractaire, syndrome néphrotique, œdèmes, hématurie, signes extra-rénaux et généraux.

Une fois le diagnostic confirmé, l'évaluation initiale de la maladie rénale sera réalisée par le médecin généraliste sauf dans les cas où un l'avis d'un néphrologue serait nécessaire.

L'évaluation a pour objectifs (39,49):

- d'orienter le diagnostic étiologique,
- d'évaluer le stade, l'évolutivité et le retentissement de l'IRC sur l'organisme,
- de définir la stratégie de traitement, les modalités de surveillance et les différents professionnels à impliquer dans la prise en charge, en prenant en compte le patient dans sa globalité (âge, situation médicale, familiale, sociale, professionnelle),
- de proposer au patient la stratégie thérapeutique et de s'accorder avec lui sur les éléments prioritaires à mettre en œuvre,
- d'élaborer avec le patient, à l'issue de cette démarche, son programme personnalisé de soins.
- de déclarer le patient en « Affection Longue Durée » (ALD) ce qui permet au patient de bénéficier de meilleurs remboursements par la sécurité sociale.

Il doit également évaluer le risque cardio-vasculaire global par la recherche des facteurs de risque cardio-vasculaire et rechercher les maladies cardiovasculaires d'origine athéromateuse. Suivant l'annonce du diagnostic et l'évaluation initiale, le médecin discutera et définira avec le patient sa prise en charge en insistant sur l'importance des habitudes de vie et des traitements pour influencer favorablement l'évolution de la maladie.

2. Le néphrologue

Le recours au néphrologue peut être nécessaire dans les situations suivantes :

- au moment du diagnostic, en cas de doute sur l'origine diabétique de la MRC (par exemple en absence de rétinopathie associée, le suivi ophtalmologique du patient doit être contrôlé au moment du diagnostic), ou dans le cas d'évolution inhabituelle faisant évoquer une néphropathie non diabétique (comme par exemple une diminution rapide du DFG, une hématurie, des signes généraux) ;
- pour la mise en œuvre des mesures de néphroprotection (contrôle de la tension artérielle, diminution de la protéinurie, prescription de thérapeutiques néphroprotectrices comme les IEC et ARA2, restriction protidique et information du patient sur les traitements et mesures néphroprotectrices) ;

- pour l'adaptation posologique de ses traitements ;
- pour éduquer et informer le patient sur l'adaptation de son mode de vie (activité physique, arrêt du tabac, alimentation équilibrée, automesure de sa pression artérielle et contrôle / réduction de son poids) ;
- pour définir les stratégies de traitement et les modalités de suivi des complications éventuelles ;
- pour adopter les mesures de protection du capital veineux ;
- pour préparer le patient au recours à l'épuration extrarénale et/ou à la transplantation rénale (au stade 4), c'est à dire : - annoncer l'évolution vers le stade de suppléance et les conséquences thérapeutiques, - amener le patient à un choix éclairé de modalité de traitement, - si indication, inscrire le patient sur la liste de transplantation, et/ou préparer l'abord pour dialyse.

Malgré une recommandation de suivi partagé médecin généraliste-néphrologue à partir du stade 3B, dans la pratique clinique usuelle, la majorité des patients insuffisants rénaux chroniques sont dirigés tardivement vers le spécialiste. Près de la moitié des patients sont adressés au néphrologue moins d'un an avant la mise en dialyse. Une prise en charge tardive a comme conséquences l'augmentation des complications et de la mortalité en dialyse. Le moment de la prise en charge néphrologique du patient en IRC est crucial, comme le montrent les études qui ont évalué le devenir des patients en fonction du début de la prise en charge néphrologique. On parle de prise en charge retardée de l'IRC lorsque la première visite néphrologique s'est faite entre un et six mois avant la mise en dialyse (50).

3. Le diabétologue

Dans les cas de néphropathie diabétique et/ou de diabète, le diabétologue pourra intervenir dans les situations suivantes :

- l'instauration d'une insulinothérapie à injections multiples ;
- l'amélioration de l'équilibre glycémique lorsque ce dernier est difficile à atteindre.

Il est également important de renforcer la surveillance du patient diabétique. L'IRC évolue plus rapidement et le risque de complications qui y sont liées est plus élevé que chez le non-diabétique. Cette surveillance est également pluridisciplinaire. Cela inclut un suivi ophtalmologique, un suivi podologique, un suivi vasculaire, un suivi clinique pour détecter l'apparition de neuropathies périphériques et autonomes, une surveillance des complications de l'IRC dès le stade 3 (dénutrition, acidose)

4. Le cardiologue

Le cardiologue peut intervenir à tout stade de l'IRC. Au début, il sera impliqué dans la prise en charge de l'HTA rebelle. Il est essentiel pour le pronostic du patient qu'il normalise sa tension car les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de mortalité chez l'insuffisant rénal chronique. Il garantira dans les stades plus avancés de l'IRC le contrôle du fonctionnement du système cardiovasculaire spécifique à cette pathologie.

5. Le diététicien

L'avis du diététicien devient utile à partir du stade 3 et parfois plus tôt selon le contexte de la maladie. Un co-suivi partagé diététicien-néphrologue devient nécessaire aux stades 4 et 5.

Pour être efficaces, les conseils diététiques doivent tenir compte de la fonction rénale et des complications métaboliques (hyperkaliémie, hyperphosphorémie), ainsi que des goûts et possibilités du patient. Il faut adapter la prescription diététique aux habitudes alimentaires du patient et au stade de l'évolution de la pathologie rénale. Les diététiciens recueillent un historique quantitatif des aliments, informent le patient des principes du régime et établissent avec lui un programme alimentaire personnalisé. En général ils arrivent à un compromis entre les habitudes alimentaires du patient et la prescription diététique de base. De cette manière ils réussissent à maintenir ou à restaurer un bon état nutritionnel en évitant d'altérer les paramètres sanguins associés à un risque supplémentaire. Nous discuterons du régime approprié, des suppléments et des aliments à limiter dans la section 6.3.4 «la prévention tertiaire et les traitements des complications lié à l'IRC ».

6. Le pharmacien d'officine

6.1 Les missions classiques

Les missions du pharmacien d'officine sont nombreuses. Il représente un maillon essentiel dans le système de santé. Au sein de son officine, le pharmacien a pour mission première la dispensation des médicaments. Ceci implique d'analyser l'ordonnance pour y déceler des interactions, contre-indications, redondances thérapeutiques et surdosage. Elle doit aussi inclure la vérification de la validité et de la conformité réglementaire de la prescription (date, prescripteur, nom du patient, type d'ordonnance et interrogatoire du patient) (L. 5121-5 du code de la santé publique). (51)

Il doit également assurer le suivi et la réévaluation du traitement en analysant l'historique médicamenteux du patient ainsi qu'en recueillant les informations concernant les examens réalisés avant la délivrance de certains médicaments. Il peut s'aider

dans ce cas du dossier pharmaceutique. Son utilisation est toutefois limitée car le patient peut en refuser l'ouverture mais quand il est disponible, c'est un outil important. Il permet de voir l'historique médicamenteux des quatre derniers mois du patient.

Il a également comme mission le conseil du patient par rapport aux médicaments dispensés sur ordonnance ou aux médicaments conseillés ne nécessitant pas d'ordonnance (R. 4235 - 48 CSP). Il est de son devoir de refuser la délivrance d'un médicament (R 4235 - 61 CSP) lorsqu'il juge que la santé du patient serait compromise et doit en informer le prescripteur et le noter sur l'ordonnance. Il peut également remplacer un médicament présentant une interaction suivant l'accord du prescripteur (L. 5125 – 35).

Suite à l'analyse de l'ordonnance, sa mission consiste à assurer la compréhension du bon usage des médicaments délivrés. Ceci consiste informer le patient des effets indésirables, des particularités inhérentes à leur administration (fréquence et durée du traitement) et de leur mode d'emploi (horaire de prise, à distance ou pas des repas, prise orale ou autres), et de l'avertir des risques associés à la surconsommation médicamenteuse (toxicité, automédication, pharmacodépendance).

De plus, le pharmacien peut être amené à :

- rappeler au patient l'importance de ses rendez-vous pour consultation médicale ou pour des examens biologiques ;
- vérifier la compréhension des informations et des mises en garde.

Le rôle du pharmacien a évolué avec le temps vu son lien direct avec le patient et son rôle d'intermédiaire entre ce dernier et le médecin ainsi qu'avec d'autres professionnels de santé. Par conséquent, dans un but d'améliorer la coordination des soins, la loi du 21 juillet 2009 « Hôpital, Patient, Santé, Territoire » article 38 JORF n°0167 du 22 juillet 2009 a étendu les missions du pharmacien.

6.2 Les nouvelles missions des pharmaciens et leur application dans le dépistage et la prise en charge de l'IRC

6.2.1 Le contexte réglementaire

La loi du 21 juillet 2009 « Hôpital, patients, santé et territoire » (HPST) portant réforme du système de santé, a été promulguée le 21 juillet 2009. Elle a été préparée fin 2008 par la ministre de la Santé Roselyne Bachelot. Cette Loi a pour objectif de

moderniser et de restructurer le système de santé en mettant en place une offre de soins à la portée de tous, de bonne qualité et comblant les besoins de santé actuels.

Quatre titres sont consacrés respectivement :

- aux établissements de santé,
- à l'accès aux soins de ville,
- à la prévention et la santé publique,
- à l'organisation territoriale du système de santé.

La loi HPST ajoute aux missions classiques et obligatoires du pharmacien d'officine des activités optionnelles visant à la prise en charge globale et rapprochée du patient.

6.2.1.1 L'article 38 de la loi HPST

« Dans les conditions définies par le présent code, le pharmacien d'officine :

1. contribuent aux soins de premier secours définis à l'article L. 1411-11 ;
2. participent à la coopération entre professionnels de santé ;
3. participent à la mission de service public de permanence des soins ;
4. concourent aux actions de veille et de protection sanitaires organisées par les autorités de santé ;
5. peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L. 1161-1 et L. 1161-5 ;
6. peuvent assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement mentionné au 6 du I de l'article L. 312-1 du même code qui ne dispose pas de pharmacien à usage intérieur ou qui n'est pas membre d'un groupement de coopération sanitaire gérant une pharmacie à usage intérieur ;
7. peuvent, dans le cadre des coopérations prévues par l'article L. 4011-1 du présent code, être désignés comme correspondants au sein de l'équipe de soins par le patient. A ce titre, ils peuvent, à la demande du médecin ou avec son accord, renouveler périodiquement des traitements chroniques, ajuster, au besoin, leur posologie et effectuer des bilans de médications destinés à en optimiser les effets ;
8. peuvent proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration et le maintien de l'état de santé des personnes »

6.2.2 Les nouvelles missions

À la suite d'une enquête nationale menée par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), un rapport (2011) portant sur les pratiques officinales lié aux nouvelles missions du pharmacien proposées par la loi HPST fut publié et conseillait de nouveaux services. Ces services sont ceux qui aurait potentiellement une prise en charge par l'assurance maladie. Le rapport exprime clairement qu'il y a un besoin d'adapter les formations initiales et crée des formations continues en concordance avec les nouvelles missions et services.

Voici une liste des nouveaux services que le pharmacien d'officine pourrait effectuer. (52)

Il s'agit de :

- Vaccination par les pharmaciens et son suivi (grippe et Covid)
- Dépistage à l'officine (angine - grippe - glycémie et plus récemment TRODs antigéniques et sérologiques Covid-19 / SARS-Cov-2)
- Éducation thérapeutique des patients/ Entretien d'accompagnement des patients chroniques
- Préparation des doses à administrer
- Dispensation à domicile
- Rôle de pharmacien correspondant et bilan de médication
- Renouvellement de la prescription après bilan pharmaceutique
- Soins de premiers secours
- Téléconsultation en pharmacie d'officine.

6.2.3 La vaccination à l'officine (grippe et Covid)

La vaccination est l'une des nouvelles missions que peuvent exercer les pharmaciens d'officine depuis le 1er mars 2019. Les pharmaciens titulaires ou adjoints ainsi que les pharmaciens gérants mutualiste ou de secours miniers inscrits à l'Ordre peuvent pratiquer la vaccination.

Pour accomplir cela le pharmacien doit avoir validé une formation DPC (durée 6h) conforme aux objectifs pédagogiques définis par l'arrêté comportant :

- Une formation théorique de 3h (possibilité de e-learning)
- Une formation pratique à l'acte vaccinal de 3h

L'attestation remise au pharmacien par l'organisme de formation doit comporter le numéro d'enregistrement de l'Organisme auprès de l'Agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC) et le numéro d'enregistrement de l'action de DPC sur le site de l'agence.

Cependant les pharmaciens qui ont déjà effectué une formation à la vaccination sur la base des objectifs pédagogiques de l'expérimentation en sont exonérés. Il en va de même pour les pharmaciens ayant suivi un enseignement relatif à la vaccination en formation initiale.

Pour mettre en œuvre la vaccination, l'officine dans laquelle exerce le pharmacien doit :

- disposer de locaux adaptés pour assurer l'acte de vaccination comprenant un espace de confidentialité clos pour mener l'entretien préalable, accessible depuis l'espace client, sans accès possible aux médicaments.
- également avoir les équipements adaptés comportant une table ou un bureau, des chaises et /ou un fauteuil pour installer la personne pour l'injection, un point d'eau pour le lavage des mains ou des solutions hydro-alcoolique, une enceinte réfrigérée pour le stockage des vaccins.
- disposer du matériel nécessaire pour l'injection du vaccin et d'une trousse de première urgence,
- éliminer les déchets d'activité de soins à risque infectieux (DASRI) produits dans ce cadre conformément à la réglementation ([article R. 1335-1](#) et suivants du code de la santé publique). Des solutions pourraient être mises en œuvre d'ici le début de la campagne au niveau local ou national.

6.2.4 Le dépistage à l'officine (52)

Il existe déjà des actes de dépistages en officine. Certains ont été mis en place à l'initiative de la profession concernant la BPCO, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. D'autres tests de dépistages sont d'ores et déjà rémunéré par l'assurance maladie suite à la loi de financement de 2012 tel que :

- le test capillaire d'évaluation de la glycémie
- le test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A
- le test naso-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe

Le rapport IGAS préconise certaines mesures pour la mise en place de ces tests :

- la réalisation du dépistage par un pharmacien et l'assurance de la confidentialité.
- L'enregistrement de cet acte dans le Dossier pharmaceutique du patient pour éviter de multiples dépistages

- permettre aux pharmaciens de réaliser les dépistages toute l'année et non pas seulement pendant les campagnes nationales et régionales

6.2.5 L'éducation thérapeutique des patients, Les entretiens d'accompagnement des patients chroniques

Le cadre légal concernant l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est encadré par l'article 84 de la loi HPST. Le contenu du programme est défini par les décrets d'application publiés en août 2010. Ils imposent une formation obligatoire à tout professionnel de santé voulant participer à un ETP.

« Les pharmaciens ont tous leurs places dans les programmes d'éducation thérapeutique du patient, notamment pour présenter la stratégie médicamenteuse, informer sur les effets indésirables, expliquer le mode de prise des médicaments ou d'utilisation des dispositifs médicaux et mettre en place un suivi de l'observance.

Selon l'IGAS « le rôle du pharmacien serait naturellement orienté mais de manière non exclusive vers l'explication de la pathologie et du traitement médicamenteux, la formation à l'utilisation de certains médicaments, dispositifs médicaux ou matériel d'autodiagnostic, la promotion du bon usage, l'amélioration de l'observance et le suivi de la pharmacovigilance et de la matériovigilance ». (52)

L'accompagnement pharmaceutique des patients chroniques a comme objectif principal d'améliorer l'observance thérapeutique. L'entretien avec le patient permet d'évaluer son observance et favoriser son adhésion au traitement. Cet entretien est habituellement réalisé par les médecins. Cependant le pharmacien pourrait réaliser ces entretiens pharmaceutiques avec des patients chroniques à la suite d'une prescription du médecin traitant. Ces derniers manquent souvent de temps pour assurer cette fonction.

Le rapport IGAS recommande certaines actions accompagnant la mise en place des entretiens à l'officine :

- sur prescription du médecin traitant pour réduire les conflits avec le corps médical ;
- les pharmaciens doivent suivre une formation adaptée ;
- les pharmacies qui souhaitent développer ce service doivent mettre en place un véritable espace de confidentialité au sein de leur officine(52) .

6.2.6 La préparation des doses à administrer

La préparation des doses à administrer (PDA) est presque exclusivement pour les patients des établissements d'hébergement des personnes âgées dépendantes (EHPAD). C'est une prestation qui est incluse dans les contrats de fourniture passés

entre pharmacien et EHPAD. Cependant la PDA pour les patients résidants à leurs domiciles est appelé à s'accroître dans la politique de maintien à domicile. La PDA permet de réduire les risques d'iatrogénie médicamenteuse et possiblement améliorer l'observance des traitements. L'industrie pharmaceutique développe des piluliers intelligents qui rappelle aux patients de prendre leurs traitements à l'heure prévu et enregistre la prise de ces derniers. C'est une prestation qui pourrait être prescrits par le médecin d'un la même manière qu'ils prescrivent le soin à domicile aux infirmiers ou le pharmacien pourra proposer ce service hors ordonnance.

6.2.7 La dispensation à domicile

La dispensation à domicile est organisée pour répondre aux besoins des patients qui sont dans l'impossibilité de se déplacer, notamment en raison de leur état de santé, de leur âge, ou d'une localisation géographique particulière. La situation personnelle du patient doit justifier un tel service. En aucun cas, il ne s'agit d'une démarche commerciale de la pharmacie.(53) Cette mission est déjà pratiqué par plus de 50% des pharmacies d'officine. Il ne consiste pas seulement au portage des traitements mais également sert à améliorer le conseil par le pharmacien. Elle permet également de faire un suivi de la prise en charge du patient et s'il est nécessaire de contacter le médecin prescripteur ou les autres professionnels intervenant auprès du patient. Pour certains patients cette dispensation à domicile leurs permet de rompre un isolement.

6.2.8 La fonction de pharmacien correspondant et le bilan de médication partagé

Selon l'article 38, 7° de la loi HPST et le décret n°2011-375 du 5 avril 2011, le pharmacien correspondant est permis de renouveler les traitements en adaptant éventuellement la dose administrée après avoir réalisé un bilan de médication. Ce bilan doit être communiquer au médecin prescripteur. (52)

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit le Bilan Partagé de Médication (BPM) comme "une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement".(54)

Le BPM s'appuie sur un entretien structuré entre le pharmacien d'officine et le patient. Ses objectifs sont :

- réduire le risque iatrogène
- optimiser l'impact clinique des médicaments
- améliorer l'adhésion au traitement
- diminuer le gaspillage de médicaments

Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient (issu du bilan de médication) 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.

Dans le cadre de l'avenant 12 à la convention nationale du 4 mai 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, les patients éligibles au BPM ont été définis comme :

- les patients de 65 ans et plus avec au moins une ALD (affection de longue durée) et ayant au moins 5 molécules prescrites depuis 6 mois ou plus
- les patients de 75 ans et plus ayant au moins 5 molécules prescrites depuis 6 mois ou plus

L'avenant 19 à cette convention a élargi le profil des patients pouvant bénéficier d'un BPM à tous les patients de plus de 65 ans polymédiqués ayant au moins 5 molécules ou principes actifs prescrits, pour une durée consécutive de traitement supérieure ou égale à 6 mois.

A l'officine, le BPM se déroule en 4 grandes étapes :

1/ L'entretien de recueil d'informations avec le patient permet de :

- Expliquer au patient les objectifs du BPM, son intérêt dans le cadre de l'amélioration de sa prise en charge en lien avec son médecin traitant et son déroulement
- Recueillir les informations générales sur le patient, ses antécédents médicaux, ses habitudes de vie
- Procéder au recensement de l'ensemble des traitements, prescrits ou non, pris par le patient et faire l'état des lieux des connaissances du patient sur ses médicaments

2/ L'analyse des traitements du patient avec transmission des conclusions au médecin traitant

3/ L'entretien conseil avec le patient

- C'est un temps d'échange privilégié avec le patient permettant au pharmacien de revenir sur les interventions pharmaceutiques réalisées en concertation avec le médecin traitant, de remettre au patient un plan de posologie et les conseils associés et répondre à ses questions ou inquiétudes.

4/ Les entretiens de suivi d'observance

- Ces entretiens permettent de faire le bilan des stratégies mises en place avec le patient et de réévaluer son adhésion au traitement et son niveau d'observance.(54)

6.2.9 Le renouvellement de la prescription après bilan pharmaceutique

Ce service s'apparenterait à celle du pharmacien correspondant mais différencierait par plusieurs points. Il ne serait pas possible de modifier les posologies et ceci pourrait être fait par tout pharmacien choisi par le patient. Le but de ce dispositif serait de décharger les médecins. Bien entendu, il est question de patients que le médecin juge

suffisamment stabilisé et n'ayant pas de signes de dégradation de leurs état clinique (52)

6.2.10 Soins de premiers secours

Le pharmacien d'officine est avant tout un professionnel de santé et doit donc assurer un certain nombre de premiers soins. Ceci inclus la pose d'attelle ou de bandage, le nettoyage des plaies et des brûlures mais il a aussi un rôle important à jouer dans l'aide médicale urgente. Il doit être capable de réaliser un bilan médical correct en identifiant les signes cliniques de gravité ou de détresse vitale et de communiquer ce bilan au service de secours tel que le SAMU ou le service départemental d'incendie et de secours. Il doit également connaître les techniques de secourisme tel que les gestes de réanimation cardio-vasculaire, de secours lors de détresse respiratoires, les techniques de compression lors de traumatismes vasculaire ou encore l'utilisation d'un défibrillateur semi-automatique. Il doit également être capable de s'intégrer à un secours standardisé en participant à l'intervention si l'équipe de soin l'y invite (55).

6.2.11 Téléconsultation en pharmacie d'officine

La téléconsultation en officine ou la télémédecine en général a pour but d'améliorer l'efficacité de l'organisation et de la prise en charge des soins. Dans ce cadre, les téléconsultations permettent aux patients de bénéficier d'une prise en charge plus rapide et plus proche de leurs habitations. Elle permettrait aussi de désengorger les services d'urgences. Ce service est très attractif pour des régions rurales en forte sous densité médicale(52) mais aussi durant la crise du Covid-19 lorsque l'accès aux consultations en cabinet médical était limité.

Ainsi le pharmacien peut proposer un service de téléconsultations au sein de son officine. Le pharmacien met à disposition le plateau technique nécessaire à la réalisation de la téléconsultation et se charge de son organisation en prenant contact avec le médecin. Il doit également posséder des équipements nécessaires à la vidéo-transmission dans les conditions permettant de garantir la sécurisation des données transmises et la traçabilité des échanges, à la bonne installation des patients et à la réalisation de certains actes pour un éventuel examen clinique (tensiomètre, oxymètre, stéthoscope et otoscope connectés). (56)

En tant que professionnel de santé, le pharmacien est amené à accompagner le patient dans la bonne compréhension de la prise en charge et d'assister le médecin dans l'examen clinique. Des données tel que les valeurs tensionnelles pourront être transmis par ce dernier à la demande du médecin.(56)

6.3. La prévention

6.3.1 Les classifications de la prévention (57)

La prévention consiste à restreindre l'apparition, la progression ou l'exacerbation de maladies ainsi que leurs prises en charge thérapeutique ou d'incapacités et le cas échéant, l'aide à la réinsertion sociale et les soins de réadaptation (58).

Le concept actuel de la prévention s'est développé suite à la définition en 1948 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la santé qui est selon lui « l'absence de maladie ou d'infirmité, mais aussi comme un état de complet bien-être physique, mental, social » et la définition de la prévention « un ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre ou la gravité des maladies ou accidents » (58).

De ces définitions, l'OMS arriva à une classification constituée de trois niveaux dépendant de la progression de la maladie. Elles sont la prévention :

- primaire (avant l'apparition de la maladie) qui comprend l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et ainsi réduire autant que possible les risques d'apparition de nouveaux cas. ;
- secondaire (au début de la maladie) comprend les mesures pour diminuer la prévalence d'une maladie dans une population;
- tertiaire (maladie installée) comprend les interventions pour « diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récurrences dans une population » et ainsi de diminuer les complications et les effets d'une maladie et la thérapeutique employée. Elle vise également la réinsertion sociale, médicale et psychologique d'un patient (58).

Une variante de la classification de l'OMS, proposée par R.S.Gordon en 1982 était basée sur la population ciblée. Elle ne prend plus en compte les stades de la pathologie mais se distingue par :

- la prévention universelle, s'adressant à la globalité de la population comprenant « l'éducation pour la santé » qui prône les règles hygiéno-diététiques.
- La prévention sélective, ciblant des sous-groupes spécifiques tel que automobilistes, travailleurs du bâtiment, jeunes femmes, hommes de plus de 50 ans, population défavorisée en autres.
- La prévention ciblée, prenant en compte les facteurs de risques représentatifs de ces sous populations (58).

Ces classifications ont leurs avantages et désavantages. Leurs objectifs principaux est la prise en charge médicale des malades mais n'implique pas l'individu dans la prise en charge de sa santé, quel que soit le niveau. S'inspirant de la classification de R.S.Gordon, le professeur San Marco propose une définition globale et active de la

prévention. Elle se compose des trois classifications de R.S.Gordon mais met l'accent sur l'éducation thérapeutique et sur la participation de la personne à la gestion de sa santé tout en incluant l'importance de la prise en charge curative(58).

6.3.2 La prévention primaire

La prévention primaire comprend tous les actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population, donc à réduire le risque d'apparition de cas nouveaux.

Elle fait appel à des mesures de prévention individuelle (hygiène corporelle, alimentation, activité physique et sportive) et collective (distribution d'eau potable, élimination des déchets, salubrité de l'alimentation, vaccinations, hygiène de l'habitat et du milieu de travail). Cette conception traditionnelle de la prévention débouche inévitablement sur un programme très vaste d'amélioration de la qualité de la vie et de réforme des institutions sociales.

L'OMS réunit sous cela l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas. Sont par conséquent pris en compte à ce stade de la prévention les conduites individuelles à risque, comme les risques en termes environnementaux ou sociétaux.(59)

Le pharmacien et l'observance thérapeutique

L'observance thérapeutique est définie comme l'étude de la cohérence entre le traitement prescrit à un patient, et la capacité de ce dernier à respecter la prescription, en durée comme en fréquence de prise et en dosage. Elle concerne tout programme thérapeutique proposé à un patient. L'observance thérapeutique peut être totale, partielle ou nulle dépendant du profil du patient et du type de traitement.

Le rôle du pharmacien est d'agir auprès de son patient et de son environnement pour limiter cette inobservance. Il peut le faire de plusieurs façons :

- S'assurer que le schéma d'administration soit simple à suivre et que les modalités de prises soient bien comprises ;
- Communiquer des informations fiables sur leur pathologie, sur leur traitement, et leur expliquer pourquoi il est important de bien suivre leurs traitements ;
- Être à l'écoute de ses patients pour déceler ce qui entrave la prise du traitement. Le médecin traitant et le pharmacien peuvent proposer des solutions, des outils, ainsi qu'un suivi, par exemple, avec un pilulier, un carnet de suivi ;
- Se former pour mieux communiquer sur le sujet et la favoriser dans leurs échanges avec les patients(60,61).

Une bonne observance médicamenteuse est associée à une réduction du risque de mortalité et d'hospitalisation toutes causes confondues (62)

6.3.3 La prévention secondaire

La prévention secondaire comprend « tous les actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population, donc à réduire la durée d'évolution de la maladie ».

Elle prend en compte le dépistage précoce et le traitement des premières atteintes. La prévention secondaire est située au tout début de la maladie.

Le but de la prévention secondaire est de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Ainsi, ce stade de la prévention englobe les actes destinés à agir dès l'émergence du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution, ou encore pour faire disparaître les facteurs de risque. Le dépistage peut être un outil dans la prévention secondaire car elle peut permettre la détection d'un facteur de risque ou d'une maladie. A côté du dépistage, le diagnostic et le traitement prodigué en vue d'éviter la progression de la maladie sont des composants tout aussi essentiels de la prévention secondaire.(59)

Prévention secondaire de l'insuffisance rénale chronique.

a) Le dépistage de l'insuffisance rénale chronique

Le dépistage de l'IRC est ciblé sur les personnes présentant des facteurs de risques de développer la maladie. Ce dépistage est réalisé une fois par an par un dosage de la protéinurie sur un échantillon urinaire et un dosage de la créatininémie avec une estimation du DFG(20,39).

b) Intérêt du dépistage de l'IRC

Le dépistage de la maladie à pour objectif de ralentir l'évolution de l'IRC. C'est pour cela qu'il est crucial de diagnostiquer l'IRC au plus tôt possible et permettre une prise en charge précoce de la maladie. Pour freiner la destruction des reins, l'instauration d'un traitement néphroprotecteur, le traitement de la pathologie causale et des mesures de néphroprotection sont primordiales. Ainsi la détection précoce de l'IRC permet de(63,64) :

- Retarder les complications liées à l'IRC ou les traiter précocement

- Prévenir et traiter précocement les conséquences de la toxicité urémique, et préserver l'état cardiovasculaire et nutritionnel des patients insuffisants rénaux améliore le pronostic et l'évolution de la maladie.
- Retarder l'instauration du traitement de suppléance et s'il est nécessaire de planifier ce traitement. La planification de la dialyse et de la transplantation donne aux patients les meilleures garanties de réussite de ces traitements sur le plan médical et humain.
- Préserver la qualité de vie des insuffisants rénaux. C'est un aspect important de la prise en charge de la maladie car il y a une détérioration brutale de la qualité de vie des patients en stade terminal avec l'instauration du traitement de suppléance(64,65).

c) Objectifs de dépistage de l'IRC

L'objectif du dépistage de l'IRC est de détecter la maladie par des examens simple dans le but de prévenir sa survenue ou de d'agir tôt dans la maladie pour maintenir la fonction rénale et ralentir la progression de la maladie rénale. (66)

d) Populations à dépister

Ce dépistage est proposé aux personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique(20) :

- Diabète ;
- HTA ;
- Insuffisance cardiaque ;
- Obésité ;
- Maladie cardiovasculaire athéromateuse (angine de poitrine, artérite des membres inférieurs...) ;
- Maladie auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde...) ;
- Maladie urologique (malformation, calculs rénaux obstructifs, pyélonéphrites à répétition...) ;
- Maladie rénale chronique dans la famille, ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale ;
- Exposition à des produits professionnels toxiques pour le rein ;
- Épisodes personnels d'insuffisance rénale aiguë ;
- Certaines maladies virales : VIH maladie, hépatite C chronique ;
- Prise prolongée de médicaments toxiques pour les reins...

e)La prévention du déclin de la fonction rénale : la néphroprotection

La néphroprotection regroupe l'ensemble des mesures diététiques et pharmacologiques permettant de réduire la protéinurie et/ou la pression artérielle et de ralentir la progression de l'IRC(67). Elle vise à protéger le rein contre les mécanismes d'auto-destruction qui se mettent en œuvre dès qu'une partie importante de la masse rénale a été lésée par une agression. Dans ces situations de réduction néphronique, les néphrons restés sains adaptent leur fonctionnement aux besoins de l'organisme, avec une augmentation de la filtration glomérulaire dans chaque unité fonctionnelle intacte. Ce processus, qui repose en grande partie sur l'activation du système rénine-angiotensine local, rétablit un débit de filtration glomérulaire global plus proche de la normale et peut être considéré comme bénéfique, à court terme. Cependant cet hyperfonctionnement met aussi en jeu divers systèmes cellulaires et humoraux qui vont progressivement entraîner des lésions de sclérose glomérulaire et de fibrose tubulo-interstielle. A moyen et à long terme, ces lésions irréversibles vont entraîner le déclin de la fonction rénale restante (67)

Les règles à observer actuellement pour ralentir la progression des maladies rénales chroniques sont (68):

- La tension artérielle doit être contrôlée, inférieure à 13/8.
- Veiller à ce que le diabète soit équilibré (hémoglobine glyquée HbA1c < 7%).
- La protéinurie (quantité de protéines émises chaque jour dans les urines) doit être la plus faible possible : objectif < 0.5g par jour ou un rapport protéinurie/créatininurie <500mg/g (< 50 mg/mmol) ;
- L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 hors contre-indication (sténose des artères rénales) ;
- La prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë ;
- L'éviction de tout médicament néphrotoxique ;
- La restriction de l'apport alimentaire en protéines;
- Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire associés ;
- Maigrir en cas de surpoids : objectif IMC < 30 IMC = Indice de Masse Corporelle = poids (kg) / [Taille(m) x Taille (m)] ;
- L'Arrêt du tabac ;
- La consommation modérée d'alcool ;
- La pratiquer d'une activité physique régulière pour lutter contre la sédentarité.

6.3.4 La prévention tertiaire

La prévention tertiaire comprend tous les actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population, donc à réduire au maximum les invalidités fonctionnelles consécutives à la maladie.

Cette approche étend la prévention au domaine de la réadaptation : elle cherche à favoriser la réinsertion professionnelle et sociale. La prévention tertiaire se fait une fois la maladie installée.

L'OMS envisage une « prévention tertiaire » qui intervient à un stade où il importe de « diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population » et de réduire les complications, invalidités ou rechutes consécutives à la maladie. En d'autres termes, il s'agit d'amoindrir les effets et séquelles d'une pathologie ou de son traitement. Par ailleurs, la prévention tertiaire vise la réadaptation du malade, sous la triple dimension du médical, du social et du psychologique. (59)

Prévention tertiaire dans l'IRC et les traitements des complications.

Prévention tertiaire de l'IRC - ce sont les règles de bonne pratique pour freiner, ou mieux, prévenir les complications consécutives à la dégradation de la fonction rénale et préparer si nécessaire le malade au traitement de suppléance. Elle est axée sur la réadaptation pour aider le patient à vivre avec sa maladie dans l'objectif principal d'améliorer sa qualité de vie. L'efficacité du traitement des complications de l'IRC dépend nettement de l'information donnée au patient : quand prendre le médicament ? Comment adapter la prise à sa nutrition et son mode de vie ? La motivation du patient peut aussi dépendre de l'information donnée sur les complications à long terme, puisque l'on ne voit pas immédiatement les effets sur le cœur, comme on peut le voir sur les chiffres de tension lors de la prise d'un antihypertenseur. Du fait de son accessibilité, de la fréquence des contacts et de la bonne connaissance du patient (et de son environnement), le pharmacien occupe donc une place privilégiée dans l'accompagnement du malade au moment de la mise en route du traitement et tout au long de sa prise en charge. Il représente un soutien pour le patient (et ses proches), en particulier en cas de difficultés liées aux traitements, de survenue d'une complication ou d'un événement majeur intervenant dans la vie du patient, de chute de motivation ou de confiance en soi et/ou envers les propositions de soins envisagées.

Le pharmacien doit savoir entendre et prendre en considération la parole du patient : par exemple sa difficulté à prendre le traitement en dehors des repas ou en dehors du domicile, sa difficulté à prendre plusieurs traitements en même temps, sa difficulté à mâcher ou à avaler. Les préférences du patient quant à la forme du médicament ou à son goût lorsqu'il s'agit de compléments sont également rarement prises en compte alors qu'elles sont essentielles pour favoriser une bonne adhésion et observance au traitement.

Dans le cadre de la prévention tertiaire il paraît très important d'éviter ou d'anticiper au maximum les situations à risque de dégradation de la fonction rénale (médicaments néphrotoxiques, produits de contraste iodés) et, important aussi d'adapter les posologies des médicaments à élimination rénale. Le pharmacien, grâce à sa vision globale du traitement et de la situation présente, doit alerter le patient et le prescripteur en cas d'incompatibilité médicamenteuse.

6.3.4.1 Prévention et traitement des complications cardiovasculaires

L'hypertrophie ventriculaire gauche, les complications de l'athérosclérose et de l'artériosclérose sont secondaires essentiellement à l'HTA, à l'anémie et aux facteurs de risques cardiovasculaires classiques (dyslipidémie, tabagisme, diabète). Pour cette raison, le traitement adéquat de l'HTA et le contrôle des facteurs de risques CV sont considérés comme le meilleur moyen de prévenir les complications cardiovasculaires de l'IRC.

6.3.4.2 Traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique

Selon les recommandations de la HAS, le contrôle des troubles du métabolisme phosphocalcique repose avant tout sur l'application de recommandations diététiques. Un traitement pharmacologique se discute si les mesures diététiques ne permettent pas d'atteindre les objectifs. La lutte contre l'hyperphosphorémie consiste en l'instauration d'un régime contrôlé en phosphore (par diminution des apports à 800 mg/jour et par une restriction en protéines).

Selon le niveau de phosphorémie, certains aliments pourront être évités ou à consommer avec modération. Le pharmacien peut expliquer au patient quels aliments contiennent du phosphore en grande quantité. Les aliments à éviter sont :

- Les limonades à base de cola
- Toutes les variétés de bières
- Certains fromages.
- Les crustacés et mollusques suivants : crevettes roses et grises, les langoustes et langoustines, les moules.

- Les abats.
- Les gibiers suivants : faisan, perdrix, pigeons.
- Les céréales complètes
- Le chocolat et tous ses dérivés
- Les fruits oléagineux
- Le beurre de cacahuètes, les préparations à base d'amandes (massepain, frangipane, galettes des rois, pâtisseries orientales...) ou noix de coco (macarons, rochers, crème et lait de coco).
- Les légumes secs : pois chiches, haricots secs, lentilles, pois cassés... » Les champignons.
- Les comprimés de levure de bière.
- Les « graines » : graines de tournesol, pavot, sésame, lin, courge(69).

Les chélateurs du phosphore peuvent être prescrit si les mesures diététiques ne suffisent pas. Ce sont des sels de calcium et ce sont les seuls chélateurs du phosphore indiqué avant la phase de dialyse. Les chélateurs non calciques (lanthane et hydrocarbonate d'aluminium) sont réservés qu'au stade de traitement de suppléance sauf en cas de présence de médiacalcose, d'hypercalcémie, d'intolérance des sels de calcium. L'objectif du traitement est une phosphorémie intérieure à 1,5 mmol/L(47,69).

La carence en 1–25 dihydroxyvitamine D, métabolite actif de la vitamine D était attribuée à un défaut d'hydroxylation en position 1 (rein) de la 25 OH vitamine D. Il est préconisé d'instaurer un traitement de la carence en vitamine D lorsque la concentration sanguine de 25(OH) vitamine D passe en dessous du seuil de 30 ng/L ou 75 nmol/L. Les vitamines D3 (cholécalférol) sont utilisées de préférence à la vitamine D2 (ergocalciférol) : vitamine D3 naturelle (Uvedose®), 1-alpha OH-vitamine D3 (Un-Alfa®) en l'absence d'hyperphosphorémie. La supplémentation en vitamine D peut se faire en parallèle à l'administration de calcium afin d'assurer un taux de calcémie normal(47).

6.3.4.3 Traitement de l'anémie

Il est nécessaire d'éliminer les causes les plus fréquentes d'anémie avant de conclure qu'elle est dû à l'insuffisance rénale. Il faut donc chercher si l'anémie est causée par une carence martiale (dosage de la ferritine), syndrome inflammatoire (C-reactive protein [CRP]), carence vitaminique (folate, vitamine B12), maladie intercurrente (cancer, maladie inflammatoire, hypothyroïdie, hémopathie). (47)

Si le bilan étiologique est négatif et après avoir corrigé une carence martiale « relative » (un taux de ferritine supérieur à 100 mg/L est nécessaire pour obtenir une érythropoïèse efficace en IRC) et que par la suite le taux d'hémoglobine persiste à être inférieur à 10–11 g/dL chez un patient symptomatique, un traitement par érythropoïétine (EPO) de synthèse peut être instauré. (44,47)

En cas de traitement par EPO, le taux cible d'hémoglobine doit être compris entre 10–12 g/dL. La NFS est contrôlée tous les mois pendant la phase d'induction car le taux

d'Hb ne doit pas augmenter de plus de 1 à 2 g/dL par mois, puis tous les trois à six mois en phase d'entretien. Une remontée « trop » rapide du taux d'hémoglobine expose à un déséquilibre de la pression artérielle et des thromboses. Un traitement de suppléments en fer est souvent nécessaire pour permettre d'obtenir un taux de ferritine entre 100 et 500 mg/L (surveillance tous les trois à six mois). Sous EPO, le taux d'hémoglobine ne doit pas être ramené aux valeurs « normales », valeurs de référence pour la population générale vu qu'il y a un risque accru de complications cardiovasculaires tel qu'un AVC.(44,47)

6.3.4.4 Traitement des troubles de l'équilibre acide-base

La correction de l'acidose métabolique a pour objectif un taux de bicarbonates supérieur à 22 mmol/L et nécessite l'utilisation orale de bicarbonate de sodium (gélules de NaHCO₃ à 0,5 ou 1 g). En l'absence de surcharge hydrosodée, il est recommandé 3 à 6 g de bicarbonate de sodium par jour (46). Cet alcalinisant ralentit la progression de l'insuffisance rénale chronique, réduit la déminéralisation osseuse et améliore le bilan nutritionnel(46). Cependant, l'utilisation de la supplémentation en bicarbonate de sodium peut être limitée par une augmentation de la rétention hydrosodée et aggravation possible de l'HTA.

6.3.4.5 Traitement des conséquences métaboliques et nutritionnelles

Traitement de l'hyperuricémie

En dépit des récentes mises en évidence des effets de l'hyperuricémie sur l'HTA et la progression de l'insuffisance rénale, il existe actuellement peu de données dans la littérature permettant de définir des recommandations claires concernant la prise en charge des patients hyperuricémiques. Actuellement, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement médicamenteux chez les patients hyperuricémiques asymptomatiques.

Chez les patients souffrant de crises de goutte, l'allopurinol demeure le pilier du traitement de fond et il est généralement bien toléré lorsque la posologie est correctement adaptée à la clairance de la créatinine. Il est recommandé de débiter à une dose quotidienne d'allopurinol de 100 mg, puis de majorer progressivement la posologie toutes les deux à quatre semaines, en fonction du taux sérique d'urates et en fonction de la clairance, et jusqu'à l'obtention d'une uricémie inférieure à 360 µmol/L (70)

L'administration de colchicine pour le traitement de la crise est possible, mais toutefois plus délicate, la marge thérapeutique étant étroite, et les patients présentant davantage de risques de développer des effets indésirables, y compris à des doses réduites (colchicine est éliminée par voie rénale sous forme active). La colchicine est contre-

indiquée chez le sujet insuffisant rénal chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Les urico-éliminateurs sont contre-indiqués (70).

Traitement d'hyperkaliémie

L'instauration d'un traitement hypokaliémiant est indiquée lorsque le taux de potassium est modérément augmenté, de l'ordre de 5,5 à 6 mmol/L et il a pour objectif de rétablir un taux de kaliémie inférieur à 5,5 mmol/L. La prise en charge d'une hyperkaliémie repose sur la limitation des apports en potassium parfois difficile à concilier avec la restriction des apports protéiques. La correction de l'acidose métabolique et l'arrêt temporaire des IEC et ARA2 car ces derniers peuvent favoriser ou aggraver une hyperkaliémie. Si cela s'avère insuffisant, l'administration des résines échangeuses d'ions, Kayexalate® (échange le sodium contre du potassium dans la lumière digestive) ou Resikali® (échange le calcium contre du potassium) peuvent être rajoutés.(47)

Le pharmacien doit expliquer au patient qu'il est important de savoir quels aliments sont riches ou pauvres en potassium. Les aliments riches en potassium qui sont donc à éviter :

- Pommes frites (pensez aux frites maison avec une pré-cuisson à l'eau et une cuisson au four pour terminer), chips.
- Produits céréaliers complets
- Fruits secs (pruneaux, abricots, raisins, dattes, figes...).
- Fruits oléagineux (noix, noisettes, pistaches, cacahuètes, pignons de pin, amandes...).
- Beurre d'arachide, massepain.
- Légumes secs
- Cacao, chocolat, chocolat à tartiner, biscuits au chocolat, pâtisseries au chocolat.
- Nectar et jus de fruits, jus de légumes, potage, bouillon.
- Café soluble expresso /nespresso, senséo).
- Les produits déshydratés ou lyophilisés
- Le sel de régime vendu en pharmacie (car c'est du sel de potassium).
- Produits de régime, dits «allégés en sel» (le sel qui est retiré est compensé par du chlorure de potassium), principalement trouvé dans le commerce pour les jambons, fromages et parfois les conserves.(71)

La méthode de cuisson peut avoir une incidence sur la quantité de potassium dans certains aliments. La cuisson des légumes-racines cuits dans de grandes quantités d'eau perdent une partie de leur potassium, qui se retrouve ainsi dans l'eau.

Prise en charge de la dénutrition

De nombreux facteurs peuvent causer une anorexie chez le patient IRC. Ces dernières peuvent être l'accumulation de toxines et de facteurs anorexigènes, une gastroparésie

et entéropathie chez le diabétique, des pathologies associées (insuffisance cardiaque), une inflammation, une infection ou sepsis, une polymédication, des médicaments mal supportés, des facteurs psychosociaux (dépression, alcoolisme).

Un traitement efficace doit être instauré dès que possible avec la correction des facteurs favorisants et l'administration des compléments nutritionnels par voie orale ou entérale en deuxième intention associés à des suppléments vitaminiques (vit D, B1, B2, B6, vit C, acide folique, vit E). Le concours d'un diététicien dans une prise en charge de la dénutrition est recommandé.

La couverture des besoins en macro et micronutriments par des consultations diététiques régulier est primordial pour prévenir la dénutrition.

L'éviction de tout médicament néphrotoxique

Le mécanisme des effets indésirables rénaux des médicaments (néphrotoxicité) dépend du type de molécule en cause et des pathologies associées. Certains d'entre eux sont :

- Diurétique
- AINS1
- Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
- Aminosides
- Produits de contraste iodés
- Anticancereux (cisplatine, ifosfamide)
- Statines, fibrates
- Rifampicine
- Méthotrexate
- Lithium

(D'après Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2012)

Les médicaments néphrotoxiques doivent être évités en cas d'IRC. S'ils ne peuvent être remplacés par d'autres classes thérapeutiques, il faut respecter les règles de prescription. Pendant un traitement avec ces médicaments il faut effectuer une surveillance stricte de créatininémie et protéinurie et un maintien de l'état d'hydratation optimal. Il ne faut surtout pas associer plusieurs médicaments néphrotoxiques et traiter le moins longtemps possible.

Chez l'IRC, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont contre-indiqués si le DFG est inférieur à 30 mL/min. Leur prescription doit être limitée de 3 à 5 jours sous surveillance, si le DFG est entre 30 et 60 mL/min.

Adaptation posologique des médicaments à élimination rénale

L'insuffisance rénale chronique nécessite l'adaptation posologique des médicaments qui sont épurés par les reins en se basant sur la clairance de la créatinine du patient. Le pharmacien a la responsabilité de vérifier, durant l'acte de dispensation, que la posologie est bien adaptée selon la clairance de créatinine du patient IRC. Cela est encore plus critique quand il y a l'instauration d'un nouveau traitement.

L'adaptation posologique est nécessaire quand :

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

Elle peut se faire selon trois méthodes :

- La méthode de la dose :

Diminution de la dose unitaire en conservant écart entre les prises que chez le non insuffisant rénal. Elle s'applique lorsqu'il est nécessaire de maintenir la concentration plasmatique du médicament au-dessus d'un certain seuil tout durant le traitement pour assurer son efficacité ;

- la méthode de l'intervalle :

Augmenter l'écart de temps entre chaque administration tout en conservant les doses recommandées chez le patient non insuffisant rénal. Lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (C_{max}) en médicament et que la 1^{ère} méthode s'avère inefficace pour obtenir une C_{max} suffisamment élevée, cette méthode est préconisée ;

- La méthode mixte :

Augmentation de l'intervalle de temps entre les prises avec diminution de la dose unitaire. La méthode mixte rentre en jeu quand la méthode de la dose s'avère insuffisante pour atteindre des concentrations plasmatiques satisfaisant ou que la méthode d'intervalle n'assure pas une couverture thérapeutique convenable entre deux administrations. D'ailleurs, elle permet de simplifier l'horaire de prescription.

Le calcul de l'adaptation dépend de son élimination rénale, soit le médicament est métabolisé par les reins ou que partiellement.

Si son élimination est par voie rénale essentiellement, la réduction de la quantité prise peut être diminuée proportionnellement à l'insuffisance rénale.

Plus précisément, le calcul de l'adaptation varie selon que le médicament soit totalement ou partiellement éliminé sous forme active par le rein. Par exemple, si l'insuffisance rénale entraîne une réduction de 50% de la fonction rénale, il faut :

- soit réduire les doses de 50 %
- soit doubler les intervalles de prise

Si l'élimination rénale n'est que partielle, les professionnels de santé et les pharmaciens peuvent se référer aux monographies du Vidal ainsi que sur la source en ligne site GPR. Le RCP du Vidal se base sur la formule de Cockcroft et Gault pour ajuster les posologies des médicaments suivant l'insuffisance rénale. Le site GPR quant à lui met à disposition des outils et des informations récentes de la littérature internationale sur les médicaments. En outre, il permet d'estimer la fonction rénale de l'adulte à travers un calculateur, de déterminer la toxicité rénale des médicaments et d'ajuster la dose administrée par rapport à la fonction rénale du patient ou de la méthode de dialyse. De plus, d'autres sources réservées aux pharmaciens et aux autres professionnels de santé sont disponibles.

7 Les sources d'information pour les pharmaciens

7.1 Sources de références

Il existe de nombreux ouvrages spécifiques à l'utilisation des médicaments chez les insuffisants rénaux chroniques tel que :

- Drug Prescribing in Renal Failure
- Dosing Guidelines for adults and children publié par l'American College of Physicians, aux Etats Unis
- GPR® Guide de Prescription et Rein publié par l'équipe du Service ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale) de la Pitié-Salpêtrière en France (79), dont par exemple le GPR Anticancéreux.
- Chronic Kidney Disease (CKD) Clinical Pathway pathway

Malgré tout, en France, les pharmaciens n'en sont pas suffisamment informés et ont tendance à consulter en premier le dictionnaire Vidal® comme il est la source de référence officielle sur le médicament. Cependant, d'après une étude, les données répertoriées sur l'emploi et l'adaptation des médicaments aux patients insuffisants rénaux sont souvent inappropriées

Concernant le GPR (Guide de Prescription et Rein), il peut être consulté en ligne sur le site GPR (www.siteGPR.com). Cette banque de données était au début réservée qu'aux néphrologues et pharmaciens, puis en 2010, son accès a été ouvert à tout professionnels de santé. On y retrouve 29 volumes sur 18 classes thérapeutiques.

Une aide à la prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal est aussi proposée par le Service de Conseil ICAR. Ce service utilise les informations disponibles dans la littérature internationale permettant d'avoir des informations mise à jour en fonction des données les plus récentes.

Le CKD pathway est une ressource pour les professionnels de santé canadiens pour les aider dans le diagnostic, la gestion médicale et à l'orientation du patient dans le circuit de santé. Il est possible d'y consulter un arbre décisionnel démarrant du dépistage à la prise en charge spécialisée par un néphrologue. Le site permet d'accompagner le professionnel de santé dans le diagnostic de l'IRC en entrant les valeurs de DFG, le ratio créatinine par rapport à l'albuminurie (ACR) et la présence ou non d'une hématurie.

7.2 Les outils à l'officine et ceux en développement

7.2.1 Le dossier pharmaceutique (DP)

Le dossier pharmaceutique (DP) est un fichier informatique utilisé principalement par les pharmaciens. Il est géré par voie électronique et a pour objectif de déceler et de signaler au patient les risques d'interaction entre plusieurs médicaments et ainsi d'éviter le cumul de leurs effets secondaires (iatrogénie médicamenteuse)(52).

Ce dossier enregistre tous les médicaments délivrés prescrits ou non, prescrits ou non, quelque soit la pharmacie concernée. Les données sur les médicaments classiques sont conservées lors d'une durée assez courte de l'ordre de 4 mois. Cependant les données sur les vaccins sont conservées plus longtemps d'une durée de 21ans. Tous pharmacien peut y accéder via la carte vitale du patient.

Son accès aide les pharmaciens à améliorer la sécurité de dispensation et de favoriser la coordination en professionnels de santé. Il permet de repérer d'éventuelles interactions qui ne serait pas visible lors de l'analyse de l'ordonnance présentée lors de la visite en pharmacie.

L'ouverture du DP est facultative et le patient à le droit d'y adhérer ou pas ainsi que de procéder à sa fermeture s'il le désire.(52)

7.2.2 Le dossier patient à l'officine (historique patient)

L'historique de dispensation des médicaments enregistrés sur le logiciel de gestion dans les officines est également un outil qui aide à améliorer la sécurité de dispensation des traitements. Il est utile pour vérifier s'il y a une modification de traitement, des discordances avec les traitements chroniques habituelles ou encore des médicaments récents qui peuvent interagir avec le traitement immédiat. Il peut être utile pour détecter une mauvaise adhérence thérapeutique. Cette base de données est personnelle à chaque pharmacie. Elle est conservée sur le serveur de la pharmacie.

7.2.3 Le dossier médical partagé (DMP)

Le dossier médical partagé (DMP) est un dossier médical numérique destiné à favoriser la prévention, la qualité, la continuité et la prise en charge coordonnée des soins des patients. Les modalités de création du DMP, son accès et son fonctionnement sont régies par la section du CSP articles R1111-26 à R1111-29.

Un DMP peut être créé pour tout bénéficiaire de l'assurance maladie après recueil de son consentement exprès ou de celui de son représentant légal. Dès lors le dossier créé, le bénéficiaire en devient titulaire.

La création d'un DMP peut se faire par tout bénéficiaire de l'assurance maladie après le recueil de son consentement ou de celui de son représentant légal.

3ème partie – Méthode de dépistage et mise en œuvre de cette méthode

1 DEPISTAGE

Le dépistage a été mis en place suite à une soirée de formation à la faculté de pharmacie organisé conjointement avec l'URPS, Nephronor et la faculté de pharmacie et de médecine de Lille. La formation consistait en un rappel de la physiologie rénale, une formation sur la méthode de dépistage et les valeurs à dépister, ainsi que la typologie des patients à cibler. Nous avons également eu une formation sur l'utilisation du logiciel en ligne pour la saisie des données récupérées. Elle a duré de 20H à 23H.

Le dépistage était prévu pour une durée totale de deux mois. Nous avons eu une semaine pour tester le logiciel de saisie et faire le recrutement des patients à suivre. Nous étions un total de 152 pharmacies à participer à ce dépistage qui est en phase de test depuis 2 ans ceci dans le but de nous donner en tant que pharmacien des missions de prévention plus importantes suite à la loi HPST du 21 juillet 2009

1.1 Déroulement du dépistage

Les patients sont ciblés par rapport à leur pathologie ou les leurs ordonnances, historique par rapport au médicaments prescrits et leur âge. J'ai fait un tri dans les patients cibles potentiels et cela m'est arrivé de proposer un dépistage spontané à certain patients suite à leur visite en pharmacie et l'ordonnance présentée.

Dans tous les cas nous avons dû leur demander si leur médecin leur avait déjà parlé d'insuffisance rénale ou d'une surveillance de leur fonction rénale. Nous avons ensuite pris un rendez-vous avec un carte de rendez-vous. Si cela n'était pas le cas je ne leur demandais pas de ramener leurs résultats de DFG ou de clairance de créatinine. Mais s'ils avaient leurs résultats de DFG, je leur demandais de ramener ces résultats au rendez-vous. C'est également à ce moment que je remets le tube d'ECBU et que j'explique comment procéder au recueil d'urine et sa conservation si le test n'est pas fait dans les 2h après le recueil.

En attendant le rendez-vous des fiches concernant les patients sont remplis. Cela inclus l'âge, les antécédents de maladie rénale familiale, de chirurgie rénale, de pathologie actuelle, l'âge. Le traitement des patients, leurs posologies et dosages sont également enregistrés sur les fiches. D'autres informations, tel que les médicaments conseillés qu'ils peuvent prendre hors de l'ordonnance du médecin, seront recueillis pendant l'entretien avec le patient et nous en profitons pour faire le test en présence du patient. Nous lui parlons des risques de développer une IRC liés à certains médicaments néphrotoxiques, des risques encourus dû à certaines pathologies cardiovasculaires et surtout liés au diabète.

2 Population étudiée

2.1. Patients

2.1.1 Recrutement

L'identification des patients susceptibles de participer à l'étude devait être déterminée pendant la délivrance de leurs ordonnances permettant de repérer ceux qui sont le plus à risque de souffrir ou développer une insuffisance rénale chronique.

Cela pouvait également être fait à l'avance pour les patients dont nous faisons un suivi fréquent. Suite à leur identification, nous faisons un petit interrogatoire pour vérifier si

le patient est suivi au niveau de sa fonction rénale ou si son médecin lui en a déjà parlé. Si cela n'est pas le cas ou si aucun dépistage ou dosage n'a été fait ou si le patient ne s'en souvient pas. Nous lui proposons immédiatement un rendez-vous pour un entretien d'une quinzaine de minute et nous lui remettons un tube de recueil d'urine pour qu'il puisse revenir avec et ainsi pouvoir réaliser le dépistage en notre présence.

2.1.2 Critères d'inclusion

Les patients doivent préférablement être âgé de plus de 60 ans. Il est possible d'inclure des patients plus jeunes quand ces derniers ont été transplantés, sont sous traitements médicamenteux néphro-toxiques ou souffrent d'une maladie auto immune ayant un effet délétère sur les reins.

Les patients souffrant de diabète de type I et II sont fortement à risque car ces maladies toucheront toujours éventuellement les reins surtout la vascularisation des reins. L'effet sera une perte graduelle et inexorable de la fonction rénale.

Un autre critère est les pathologies cardio-vasculaires regroupant l'hypertension artérielle, athérosclérose, l'insuffisance cardiaque, entre autres. Nous pouvons aussi y rajouter une dyslipidémie, un historique familial de cancer rénale ou maladie rénale, un historique médical de maladie rénale ou un historique chirurgical d'intervention rénale.

2.1.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion d'un patient sont une insuffisance rénale chronique déjà déclarée et dialyse du patient.

3 Méthode d'observation

3.1. Patients

Un questionnaire incluant quelques questions, la liste du traitement des patients, de ses traitements médicamenteux hors ordonnances est réalisée, sont age, son sexe, ses antécédents familiaux et médicaux en aval. Nous lui demandons de ramener son dernier DFG ou clairance de créatinine réalisé. Ce dernier est noté et la date de sa réalisation aussi. Un flacon pour le recueil des urines est distribué aux patients participant au dépistage.

Lors du passage du patient en officine, un questionnaire en ligne sur le site declic.ph est rempli. La première question demande si le patient a déjà consulté un néphrologue. Cette question a pour but d'aider à déterminer si les résultats des tests de dépistage seront inclus dans la campagne. Ensuite l'accord du patient est enregistré sur le site.

Le questionnaire suivant porte sur les facteurs de risques de développer une maladie rénale et suivant les réponses, le score obtenu varie de 0,5 (normal) à 10. Cependant tous résultats supérieurs à 1 doit entraîner une vérification de la protéinurie par bandelette urinaire.

Après le questionnaire, nous réalisons le trempage de la bandelette urinaire pendant 2 secondes dans l'urine et absorbons légèrement le tranchant de la bandelette. La bandelette est ensuite laissée pendant 60s avant de lire le résultat.

Si la bandelette change de couleur et devient jaune à brun. Le taux de protéines urinaire (albuminurie) est noté. Si la valeur dépasse 300mg/24h, nous pouvons soupçonner la présence d'une insuffisance rénale. En comparant les résultats de créatinine inférieur à 3 mois et en faisant un ratio. Nous pouvons confirmer ce doute. Il est également possible de calculer le DFG si la créatinine est connue.

Une fiche de liaison de médecin peut être imprimé à la fin du dépistage. Ce document peut être présenter par le patient si s'avère que le pharmacien lui conseille de consulter son médecin suivant les résultats du dépistage. Le questionnaire patient peut également être imprimé pour être remis au patient et conservé par la pharmacie.

3.2. Outils informatique et matériels de dépistage

Le site <http://decllic.ph/> est utilisé pour enregistrer tous les dépistage et entrée de données.

Le matériel de dépistage consiste d'un kit incluant :

- bandelettes urinaires type albusix ou dans certains cas multistix
- une boîte de gants stériles
- des flacons de recueil d'urine
- un manuel pour la réalisation des tests

3.3 Ethique

L'inclusion du patient dans le test de dépistage doit bien entendu se faire suite à son accord signé et une clause de confidentialité. Son identité et tous autres détails permettant de l'identifier sera anonymisé. Les seuls informations inclus sont les résultats du test de bandelette urinaire, son DFG si cela est possible, son traitement pour une pathologie donnée, son âge et son sexe ainsi que les informations recueillis suite à l'interrogatoire et

4. Résultats et conclusion

4.1. Taille de l'échantillon

L'échantillon consiste de 10 patients dont 9 étaient âgés de plus de 65ans et un de moins de 65ans mais atteint d'une maladie auto-immune.

4.2. Les cas étudiés

Cas No.1

Patient 1

Age : 67

Sexe : F

Traitements :

Clopidogrel	1/j
Périndopril/Amlodipine 10mg/5mg	1 le matin
Liptruzet 10mg/80mg	1 le soir

DFG : Non disponible car pas d'analyse biologique récente

Protéinurie : NEG

Action prise : Vu l'âge de la patiente et de ses antécédents (une hypertension), nous lui avons quand même conseillé de parler de la maladie rénale à son médecin traitant lors de sa prochaine visite.

Cas No.2

Patient 2

Age : 80

Sexe : M

Traitements :

Nifedipine LP 30mg	1 matin
Bisoprolol 5mg	1 matin
Paracetamol 1g	1boite/mois
Tramadol 50mg	1cp 2 fois/j si besoin
Oméprazole 20mg	1/j
Trimébutine 100mg	1cp 3 fois/j si besoin
Cholécalciférol 80000UI	1 ampoule/ mois

DFG 34

Résultat bandelette urinaire : Pos (entre 1 à100g/L)

Action prise : Le patient ne peut être inclus dans la campagne mais ce dernier a déjà consulté un néphrologue et le médecin traitant fait un suivi régulier de l'état de ses reins. Les DFG récent sont en dessous de 60 ml/mn/1,73m².

4.3. Investissement du pharmacien dans le suivi de leur patient insuffisant rénale

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité et est facilement accessible aux publics. Il a un rôle à jouer dans le repérage des personnes à risque (âge > 60 ans, diabète, hypertension artérielle, obésité, traitement néphrotoxique, etc.). Il est idéalement situé dans le parcours de santé pour inciter au dépistage. Il peut détecter les patients à risque lors des délivrances.

Il peut participer activement à la prévention de l'IRC tous les jours en détectant des traitement néphrotoxique chez des sujets à risques ou lors d'automédication de ses

patients. La Semaine nationale du rein a pour objectifs d'informer le public sur les maladies rénales, de le sensibiliser aux facteurs de risque de survenue d'une MRC et de promouvoir son dépistage. La campagne 2016 a pour slogan : "Pour bien vivre, ménagez vos reins !". En 2020, une campagne similaire a été tenu mais sans le dépistage urinaire dans la région des Hauts de France.

4.4. Compétences du pharmacien en matière d'IRC

Tout d'abord, il joue un rôle préventif avec son investissement dans la campagne de prévention, mais aussi dans les campagnes de dépistage. Il joue un rôle également dans la prise en charge des patients avec son accompagnement pharmaceutique. Il peut être noté que, pour l'insuffisance rénale chronique, l'important est de retarder l'arrivée en stade terminal. Il s'agit là du premier objectif des traitements conservateurs. Pour cela, un régime diététique spécifique doit également être respecté par le patient, ainsi que la prise de son traitement médicamenteux. L'observance de ces traitements est primordiale. Le pharmacien d'officine peut en être le garant. Il peut également conseiller sur les aliments à éviter lors des complications liées à l'IRC.

4.5. Relation pharmacien-MG

Des "courriers-types", permettant d'informer le médecin traitant. En cas de réponse négative, le patient était orienté vers son médecin traitant avec une incitation à prescrire un bilan. Si le résultat était positif, une lettre de liaison lui est remis et il est fortement incité à consulter son médecin généraliste et soulignant l'importance de confirmer le résultat du dépistage.

CONCLUSION

Les MRC restent à ce jour un problème majeur de santé publique. C'est une maladie qui est fréquente mais mal diagnostiqué. Plus de la moitié des patients sont déjà en stage d'insuffisance rénale sévère lors de leurs premières visites chez le néphrologue. Cette prise en charge tardive a pour conséquence une progression plus rapide de la maladie et une qualité de vie dégradée par les complications de l'IRC. Nous avons vu que la loi HPST et la convention nationale amène plusieurs nouvelles missions aux pharmaciens en plus des missions classiques de la profession. L'une de ces nouvelles missions est le dépistage en officine. Ceci ouvre une grande possibilité d'améliorer le dépistage de l'IRC.

L'objectif de la campagne de dépistage et de prévention des MRC en officine est la détection précoce de l'IRC chez les personnes à risques. Plus la maladie est détectée rapidement, plus il est possible de mieux la soigner. L'intérêt de cette détection précoce est de retarder les traitements de suppléance (dialyse) et la greffe rénale.

A l'initiative de NEPHRONOR, une première action en 2013 avait été organisée avec un groupement de pharmacie. Cette action avait pour objectif de former les pharmaciens sur le repérage précoce des MRC. À la suite de cette première expérimentation, l'URPS pharmacien a apporté son soutien au pilotage de ce projet et un plus grand nombre de pharmacies ont participé aux formations. En 2015 le projet a eu comme nouvel objectif de renforcer la coordination entre médecin généraliste et pharmacien. Lors de cette campagne de dépistage, 20 officines de la région du Dunkerquois ont participé. Plus de 120 dépistages ont été réalisés, parmi 3 patients ont par la suite été diagnostiqués.

Durant la campagne de 2016, 109 officines de la région des Hauts de France ont participé au projet. La campagne a permis de dépister 532 patients à risque. Deux tiers d'entre eux ont mentionné à leur médecin les risques de développer une MRC et parmi 109 patients ont effectué un bilan rénal. Cette action a permis de déceler chez 10% d'entre eux une insuffisance rénale modérée et chez 53% des patients ayant réalisé un bilan, une insuffisance rénale légère avait été identifiée.

Cette action a permis de démontrer qu'il y avait un réel intérêt à inclure le pharmacien d'officine dans le dépistage des MRC et montre que la coopération entre professionnels de santé peut améliorer la prise en charge des patients à risque. Elle renforce aussi le rôle du pharmacien dans la prévention de l'IRC par la communication sur la maladie et la détection de prise de médicaments néphrotoxiques.

Notons que certains outils, tel que le DMP, pourraient jouer un rôle crucial sur le dépistage et la prise en charge des MRC car ce dernier nous permettrait de consulter le dossier médical du patient ainsi que les analyses biologiques lors de la vérification de l'adaptation posologique ou d'un simple conseil.

Bibliographie

1. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl.* janv 2013;3(1):63-72.
2. Les chiffres du R.E.I.N. - Agence de la biomédecine [Internet]. 2021 [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-chiffres-du-R-E-I-N>
3. de Santé HA. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Bio Trib Mag.* déc 2011;41(1):6-9.
4. La maladie rénale chronique – Fondation du rein [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-du-rein.org/la-maladie-renale-chronique/>
5. Le rapport annuel REIN 2016 est disponible - Agence de la biomédecine [Internet]. 2018 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/rapport-annuel-REIN-2016>
6. Les glomérulonéphrites primitives en bref [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-381/les-glomerulonephrites-primitives-en-bref>
7. RESERVES IU--TD. Orphanet: Polykystose rénale autosomique dominante [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=730
8. Pyélonéphrite chronique - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/infections-urinaires/py%C3%A9lon%C3%A9phrite-chronique>
9. RESERVES IU--TD. Orphanet: Syndrome d'Alport [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=63
10. Fédération des Maladies Dysimmunitaires. Le lupus érythémateux systémique [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://www.chu-nimes.fr/federation_maladies_dysimmunitaires/patients-le-lupus-erythemateux-systemique.html
11. <https://www.francerein.org/fiche/23-fiche-pratique-n032-lupus-et-atteinte-renale> [Internet]. France REIN. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/fiche/23-fiche-pratique-n032-lupus-et-atteinte-renale>

12. Évaluer la fonction rénale [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/evaluer-la-fonction-renale>
13. Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1064297/fr/evaluation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-et-du-dosage-de-la-creatininemie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation
14. Delanaye P, Souvignet M, Dubourg L, Thibaudin L, Maillard N, Krzesinski J-M, et al. Le dosage de l'inuline : mise au point. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 mai 2011;69(3):273-84.
15. Leriverend H, Annaix V, Faure S. La fonction rénale, une donnée essentielle. *Actual Pharm*. 1 juin 2016;55:20-2.
16. S. Levey A, P. Bosch J, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* [Internet]. 15 août 2000 [cité 26 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
17. MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft | SFNDT [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sfnfdt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>
18. Dubourg L, De Souza V, Rabilloud M, Lemoine S, Cochat P, Selistre L. Quelle formule d'estimation du débit de filtration glomérulaire peut-on utiliser lors du suivi de nos patients de la pédiatrie à la gériatrie ? *Néphrologie Thérapeutique*. 1 sept 2015;11(5):373.
19. HENG (1) AE. Répercussion rénale, précautions rénales de l'utilisation des ARV [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-clermontferrand.fr/Documents/file/CoreVIH/Onglet%20COMPLICATIONS/R%C3%A9percussion%20r%C3%A9nale,%20pr%C3%A9cautions%20r%C3%A9nales%20de%20l%E2%80%99utilisation%20des%20ARV%20-%20Pr%20A.E.%20Heng.pdf>
20. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
21. Brunelle C. Performance des formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire chez les patients avec une obésité sévère et morbide. *Médecine humaine et pathologie. Médecine Hum Pathol*. 2016;
22. Guyon M. La cystatine C: un nouveau marqueur de la fonction rénale ? *Sci Pharm*. 2001;
23. Cystatine C – Mesure quantitative par immunoturbidimétrie. Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2018.

24. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
25. Cystatine C - sérum | Référentiel des examens [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/en/english-news/>
26. Cystatine c [Internet]. CBM 25. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: https://www.cbm25.fr/dictionnaires-des-analyses-cystatine-c_1152
27. Bargnoux A-S, Piéroni L, Cristol J-P, Kuster N, Delanaye P, Carlier M-C, et al. Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. *Clin Chem.* avr 2017;63(4):833-41.
28. Hougardy J, Delanaye P, Moine AL, Nortier J. L'Estimation de la filtration glomérulaire en 2014: Intérêts et limites des tests et formules. undefined [Internet]. 2014 [cité 26 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/L%27Estimation-de-la-filtration-glom%C3%A9rulaire-en-2014%3A-Hougardy-Delanaye/4e4da177caac663de41be0123aafaae6a8244c8c>
29. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* juin 1997;43(6 Pt 1):1016-22.
30. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* janv 1995;47(1):312-8.
31. Delanaye P. L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. *Néphrologie.* 2003;457-68.
32. La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-55/la-cystatine-c-peut-elle-remplacer-la-creatinine-comme-marqueur-du-taux-de-filtration-glomerulaire>
33. Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1169049/fr/evaluation-du-rapport-albuminurie/creatininurie-dans-le-diagnostic-de-la-maladie-renale-chronique-chez-l-adulte-rapport-d-evaluation
34. de Seigneux S. Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* 2012 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-330/proteinurie-rappel-physiologique-et-applications-pratiques>
35. HENG (1) AE. Estimation de la fonction rénale et principales causes de maladie rénale chronique.

36. La microalbuminurie [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.esculape.com/uronephro/microalbuminurie.html>
37. SUIVI DU PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2 A L'EXCLUSION DU SUIVI DES COMPLICATIONS [Internet]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES); 1999. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_99_rap.pdf
38. Mendu ML, Waikar SS, Rao SK. Kidney Disease Population Health Management in the Era of Accountable Care: A Conceptual Framework for Optimizing Care Across the CKD Spectrum. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juill 2017;70(1):122-31.
39. Lequeux DY. MALADIE RENALE CHRONIQUE : Dépistage et prise en charge [Internet]. 2017. Disponible sur: https://apimed-pl.org/contenu/uploads/2019/12/Dossier-documentaire-MRC.janv_.2017.pdf
40. Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Recommandations pour la pratique clinique Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte [Internet]. 2004. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_rap.pdf
41. Maladie rénale chronique : diagnostic et évolution [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/symptomes-diagnostic-evolution>
42. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 1 mai 2015;20(3):259-72.
43. Pruijm M, Battegay E, Burnier M. Hypertension artérielle et insuffisance rénale. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum.* 8 juill 2009;9.
44. Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1647165/fr/anemie-chez-l-insuffisant-renal-comment-utiliser-les-agents-stimulant-l-erythropoiese
45. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* août 2010;78(3):303-9.
46. Bicarbonate de sodium pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-284/bicarbonate-de-sodium-pour-ralentir-la-progression-de-la-maladie-renale-chronique>
47. Masson E. Traitement de l'insuffisance rénale chronique : stratégie thérapeutique [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/698931/traitement-de-linsuffisance-renale-chronique-strat>

48. Masson E. Dénutrition au cours des maladies rénales chroniques : techniques de renutrition et pratique de la nutrition artificielle [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1175914/denuitration-au-cours-des-maladies-renales-chroniqu>
49. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France [Internet]. HAS; 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/argumentaire_irct_vf_2014-11-06_19-21-13_876.pdf
50. Bourquin V, Martin P-Y. Insuffisance rénale chronique: prise en charge. Forum Med Suisse. 6 sept 2006;6.
51. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033507633>
52. Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article207>
53. La régulation du réseau des pharmacies d'officine [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article559>
54. Bilan Partagé de Médication - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/lien-ville-hopital/pharmacie-clinique/accompagnements-pharmaceutiques-ville/accompagnement-des-patients-sous-traitements-chroniques__trashed/bilan-partage-de-medication/
55. Pharmacien : gestes de premiers secours et soins d'urgence, obligations et formations [Internet]. PERF Santé. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.perfsante.com/blogs/actualites/pharmacien-geste-premiers-secours-urgence>
56. Télémédecine [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/facturation-remuneration/telemedecine/telemedecine>
57. FLAJOLET A. Disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire. Rapport (...) - Addicthèque [Internet]. 2008 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <http://peidd.fr/spip.php?article2597>
58. FLAJOLET A. Rapport Flajolet Annexe1 La prévention : définitions et comparaisons [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
59. Duranton F, Brunet P, Laville M, Landais P, Daurès J-P, Mourad G, et al. [Preventing chronic kidney disease in France: advantages, feasibility and concerns]. Nephrol Ther. déc 2014;10(7):492-9.
60. boss. Risques liés à une mauvaise observance thérapeutique [Internet].

RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2019 [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/risques-lies-a-mauvaise-observance-therapeutique/>

61. L'observance thérapeutique : l'adéquation entre un traitement et sa prise [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacienghpar.com/medicaments/prise-medicaments/observance-therapeutique-adequation-entre-un-traitement-et-sa-prise>
62. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. nov 2017;40(11):1588-96.
63. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
64. Boffa J-J, Chauvet S, Mihout F. Ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique : espoirs et déceptions. *La réparation vasculaire du rein chronique*. Presse Médicale. 1 nov 2011;40(11):1065-73.
65. Perrault-Dulbecco E. Dépistage et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique modérée et sévère. Propositions d'améliorations fondées sur deux audits de pratique réalisés en médecine générale en Lorraine. *Sciences du Vivant*; 2018.
66. Dépistage [Internet]. France REIN. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/articles/depistage>
67. POURRAT J, CHAUVEAU D. QU'EST-CE QUE LA NEPHROPROTECTION ET COMMENT LA REALISER ? [Internet]. Service de Néphrologie et Immunologie Clinique – CHU Ranguéil; 2008. Disponible sur: http://maitredetage.free.fr/congres/forum_ranguéil_2008/pages/11_12h30/pdf_ cardio_vasc/NEPHROPROTECTION%20JP%20ET%20DC.pdf
68. Guillon B. NEPHROPROTECTION – Nephronor [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://nephronor.fr/index.php/proteger-ses-reins/>
69. Fiche conseil pour le phosphore - Pour patients dialysés | CHL [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/fiche-conseil-pour-le-phosphore-pour-patients-dialyses>
70. Traitement de la goutte chez l'insuffisant rénal [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-284/traitement-de-la-goutte-chez-l-insuffisant-renal>
71. Fiche conseils pour le potassium - Pour patients dialysés | CHL [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chl.lu/fr/dossier/fiche-conseils-pour-le-potassium-pour-patients-dialyses>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME UNIVERSITAIRE EN PHARMACIE

Année Universitaire 2020/2021

Nom : RAMDOYAL

Prénom : DANISHAN

Titre de la thèse : La place du pharmacien d'officine dans le dépistage des néphropathies chroniques: une nouvelle mission destinée à prévenir l'insuffisance rénale chez les patients à risque

Mots-clés : Insuffisance rénale chronique ; néphrotoxicité ; prévention et dépistage ; nouvelles missions du pharmacien d'officine ; loi HPST ; réseau Nephronor ; coopération interprofessionnelle

Résumé : La maladie rénale chronique (MRC) reste un problème majeur de santé publique. Le nombre de personnes souffrant de cette maladie est évalué à trois millions en France. La MRC évolue silencieusement et si elle n'est pas dépistée précocement, elle conduit à l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elle est souvent associée à d'autres pathologies telles que le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Sa prise en charge repose sur son dépistage précoce, la protection de la fonction rénale, la prévention des risques cardiovasculaires et le traitement des complications liées à l'IRC. Cependant le diagnostic de cette maladie est difficile et elle est trop souvent découverte à un stade avancé. Cette découverte tardive nécessite souvent la mise en place de traitement de suppléance (dialyse) et dégrade la qualité de vie des patients. La loi HPST ajoute aux missions classiques et obligatoires du pharmacien d'officine des activités optionnelles visant à la prise en charge globale et rapprochée du patient. L'une de ces missions est le dépistage à l'officine. Une expérimentation sur le dépistage de l'IRC à l'officine a été organisée par le réseau NEPHRONOR, la faculté de pharmacie de Lille et l'URPS en 2016 dans le but de repérer précocement les IRC chez les personnes à risques et de renforcer la coopération entre médecin généraliste, néphrologue et pharmacien d'officine.

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : - Monsieur le Docteur Thomas MORGENROTH, maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille ;

- Monsieur le Docteur Aniss LOUCHEZ, docteur en pharmacie, Doctorant contractuel en économie de la santé