



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

# UNIVERSITE DE LORRAINE

## 2015

---

### FACULTE DE PHARMACIE

### T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 9 Mars 2015 sur un sujet dédié à :

### **Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique : ses nouvelles missions.**

pour obtenir

### **le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Ouliana BREL

née le 27 avril 1977

### **Membres du Jury**

Président : Mme Béatrice FAIVRE

Professeur des Universités

Directeur : Mme Nathalie THILLY

Maître de Conférences des Universités

Juges : Mme Sylvie SIDOT

Praticien Hospitalier

Mme Catherine ALLARD

Pharmacien d'officine

Médecin néphrologue, chef du service de  
néphrologie du CHR Metz-Thionville

**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen***

Béatrice FAIVRE

***Directeur des Etudes***

Virginie PICHON

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Président, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Président, Raphaël DUVAL

***Responsable de la filière Officine***

Béatrice FAIVRE

***Responsables de la filière Industrie***

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable de la filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

***Responsable Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Responsable Pharma Plus ENSAIA***

Raphaël DUVAL

***Responsable de la Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Responsable de la Cellule de Formation Continue***

Béatrice FAIVRE

***et individuelle***

***Responsable de la Commission d'agrément***

Béatrice FAIVRE

***des maîtres de stage***

Bertrand RIHN

***Responsables des échanges internationaux***

Mihayl VARBANOV

***Responsable ERASMUS***

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

## **PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

## **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

## **MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Mariette BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

## **ENSEIGNANTS**

*Section CNU*

*Discipline d'enseignement*

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>

Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

#### ***MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS***

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biote</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

#### ***MAITRES DE CONFÉRENCES***

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

Florence DUMARCAZ	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## **SERMENT DES APOTHICAires**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

À ma Directrice de thèse,  
madame Nathalie THILLY,  
Maître de Conférences des Universités,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette recherche ,  
pour toute votre aide, vos relectures, le temps que vous m'avez accordé tout  
au long de ce travail.

À mon Président de thèse,  
madame Béatrice FAVRE,  
Professeur des Universités,  
Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver  
ici l'assurance de mon profond respect.

À mes juges,  
madame Sylvie SIDOT,  
Pharmacien d'officine,  
Pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter de faire partie de ce  
jury, pour l'intérêt que vous portez à mon travail,  
Pour avoir été mon maître de stage en 6ème année et m'avoir permis de  
progresser dans le métier, pour votre patience, votre dynamisme et votre  
sympathie

À madame Catherine ALLARD,  
Médecin néphrologue, chef du service de néphrologie du CHR Metz-Thionville,  
Pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

À Monsieur Jean-Daniel THOMAS  
Pour avoir été mon maître de stage en 6ème année, pour votre aide précieuse dans la progression de mon métier, votre professionnalisme et votre gentillesse

À Madame Marie-Anne THOMAS  
Pour votre regard bienveillant, pour vos encouragements et votre professionnalisme.

À toute l'équipe de la Pharmacie de la Patrotte pour leur soutien au cours de ce travail

À Madame Ghislaine CHAUVET  
Pour votre aide et votre soutien précieux, pour vos conseils et pour avoir su trouver les mots qui redonnent confiance dans les moments difficiles

À mes parents et ma soeur, à qui je dédie cette thèse  
Pour le bonheur d'avoir recueilli votre confiance et votre soutien

À mon mari Michael et mon fils Anatole qui ont toujours été à mes côtés

## *Sommaire*

Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations	6
Partie 1. L'insuffisance rénale chronique	9
I.    Définition de l'insuffisance rénale chronique	9
II.    Stades de l'insuffisance rénale chronique	9
III.    Epidémiologie	14
3.1. Incidence et prévalence de l'IRC avant le stade terminal	14
3.2. Incidence et prévalence de l'IRC au stade terminal	14
IV.    Etiologie de l'insuffisance rénale chronique	15
4.1. Le diabète et l'hypertension artérielle	15
4.2. Les glomérulonéphrites primaires (ou primitives)	16
4.3. La polykystose rénale	16
4.4. La pyélonéphrite	17
4.5. Autres causes de l'insuffisance rénale chronique	17
V.    Les facteurs de risque et les facteurs aggravants	18
VI.    Complications de l'insuffisance rénale chronique	19
6.1. Les complications cardiovasculaires de l'IRC	19
6.1.1. Hypertension artérielle	19
6.1.2. Atteintes cardiaques et vasculaires	20
6.2. Les troubles du métabolisme phosphocalcique	21
6.3. Les troubles hématologiques	21
6.4. Les troubles de l'équilibre acide-base	22
6.5. Les conséquences métaboliques	22
6.5.1. Hyperuricémie	22
6.5.2. Hyperkaliémie	22
6.5.3. Dyslipidémie	23
6.6. Dénutrition protéino-énergétique	23
Partie 2. La place du pharmacien d'officine dans la prévention de l'IRC	24
I.    Les principes de la prévention.	24
1.1. Les classifications de la prévention	24
1.2. La politique de prévention.	25

1.3. Le dépistage.	26
1.4. L'éducation thérapeutique.	28
II. Prévention primaire de l'insuffisance rénale chronique.	28
2.1. Le pharmacien et l'observance thérapeutique	28
2.2. Rôle du pharmacien dans la prévention primaire de la néphropathie hypertensive	30
2.2.1. L'automesure tensionnelle	30
2.2.2. Les mesures hygiéno-diététiques	31
2.2.3. Le traitement médicamenteux	32
2.3. Rôle du pharmacien dans la prévention primaire de la néphropathie diabétique	33
2.3.1. L'autosurveillance glycémique	34
2.3.2. Les mesures hygiéno-diététiques	34
III. Prévention secondaire de l'insuffisance rénale chronique.	35
3.1. Le dépistage de l'insuffisance rénale chronique	35
3.1.1. Intérêt du dépistage de l'IRC	35
3.1.2. Objectifs de dépistage de l'IRC	36
3.1.3. Populations à dépister	36
3.1.4. Tests de dépistage et de diagnostic de l'IRC	37
3.2. La prévention du déclin de la fonction rénale : néphroprotection	38
3.2.1. Contrôle de l'hypertension artérielle et de la protéinurie	39
3.2.2. La prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë	40
3.2.3. Apport protéique alimentaire	41
3.2.4. Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire associés	43
IV. Prévention tertiaire dans l'IRC	46
4.1. Prévention et traitement des complications cardiovasculaires	47
4.2. Traitement des troubles du métabolisme phosphocalcique	47
4.3. Traitement de l'anémie	48
4.4. Traitement des troubles de l'équilibre acide-base	49
4.5. Traitement des conséquences métaboliques et nutritionnelles	49
4.5.1. Traitement de l'hyperuricémie	49
4.5.2. Traitement d'hyperkaliémie	50
4.5.3. Prise en charge de la dénutrition	51
4.6. L'éviction de tout médicament néphrotoxique	51

4.7. Adaptation posologique des médicaments à élimination rénale	53
4.8. Les sources d'information pour les pharmaciens	54
Partie 3. Organisation multidisciplinaire de la prise en charge de l'IRC et place du pharmacien d'officine	55
V. Rôle du médecin généraliste	55
VI. Rôle du néphrologue	56
VII. Rôle du diabétologue	58
VIII. Rôle du cardiologue	58
IX. Rôle du diététicien	58
X. Rôle du pharmacien	59
6.1. Les missions classiques du pharmacien d'officine	59
6.2. Les nouvelles missions du pharmacien d'officine et application à la prise en charge de l'IRC	60
6.2.1. Contexte réglementaire	60
6.2.1.1. Loi HPST	60
6.2.1.2. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales	60
6.2.1.3. Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie	64
6.2.2. Perspectives d'application des nouvelles missions du pharmacien à la prise en charge de l'IRC	66
6.2.2.1. Dépistage de l'IRC par le pharmacien d'officine	66
6.2.2.2. Accompagnement pharmaceutique du patient insuffisant rénal chronique	66
6.2.2.3. Bilans de médication	69
6.2.2.4. Préparation des doses à administrer et suivi de l'observance	70
Conclusion	72
Bibliographie	73

## *Liste des figures*

Figure 1 : Répartitions des IRCT selon la maladie rénale initiale .....	18
Figure 2 : Conséquences de l'IRC .....	19
Figure 3 : Comparaison de deux tests de dépistage .....	27

## *Liste des tableaux*

Tableau I : Classifications HAS et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC .....	10
Tableau II : Définitions de l'albuminurie et de la protéinurie pathologiques .....	13
Tableau III : Différences entre test de dépistage et test de diagnostic.....	28
Tableau IV : Les aliments à surveiller contenant du sel .....	32
Tableau V : Groupes à risque pour un dépistage ciblé de la maladie rénale chronique .....	37
Tableau VI : Les principaux facteurs aggravants une IRC .....	41
Tableau VII : L'apport protéique recommandé en fonction du degré de l'IRC .....	42
Tableau VIII : Répartition des protéines dans les aliments .....	42
Tableau IX : Évolution de la clairance de la créatinine chez les fumeurs, ex-fumeurs et non fumeurs.....	44
Tableau X : Objectifs de contrôle phosphocalcique .....	48
Tableau XI : Valeurs cibles des paramètres biologiques dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'IRC .....	49
Tableau XII : Mécanismes de néphrotoxicité des médicaments .....	52
Tableau XIII : Suivi minimal de la MRC avant épuration extra-rénale et fréquence de consultations médicales en l'absence de complication ou de facteurs de progression rapide .....	57

## *Liste des abréviations*

AET : Apport Energétique Total

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARA II : Antagonistes du Récepteur de l'Angiotensine II

ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

AVK : Anti-Vitamine K

Clcr : Clairance de la créatinine

CRP : C-Réactive Protéine

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CV : Cardio-Vasculaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DCCT : Diabetes Control and Complication Trial

DP : Dossier Pharmaceutique

EER : Épuration Extra-Rénale

EPO : Erythropoïétine

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HDL-cholestérol : High Density Lipoprotein - cholestérol

HTA : Hypertension Artérielle

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

ICAR : Information Conseil Adaptation Rénale

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

GC : Glycémie Capillaire

GPR : Guide de Prescription et Rein

KEEP : Kidney Early Evaluation Program

LDL-cholestérol : Low Density Lipoprotein - cholestérol

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MRFIT : Multiple Risk Factor Intervention Trial

MG : Médecin Généraliste

MRC : Maladie Rénale Chronique

NKF/KDOQ : National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCI : Produits de Contraste Iodés

PKRAD : Polykystose Rénale Autosomique Dominante

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SRA : Système Rénine-Angiotensine

TG : Triglycérides

TSAT : Taux de Saturation de la Transferrine

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VGM : Volume Globulaire Moyen

## *Introduction*

En France, la prévalence globale de l'IRC non terminale est estimée entre 1,74 et 2,50 millions (1). D'après le registre REIN le nombre de nouveaux patients en traitement de suppléance ne cesse de croître. L'IRC, à son stade terminal nécessite la mise en œuvre de techniques de suppléance de la fonction rénale. A ce stade l'IRC a un retentissement sévère sur la vie des patients, mais elle représente également un poids important pour la société du fait du coût élevé de ces traitements. L'insuffisance rénale constitue également un facteur de risque important de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire.

Grâce aux dernières études sur les processus physiopathologiques sous-jacents à la dégradation de la fonction rénale, on sait aujourd'hui qu'il existe des méthodes thérapeutiques efficaces pour retarder, voire prévenir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique vers l'insuffisance rénale terminale (2). Ces connaissances importantes pourraient changer la situation actuelle à condition que le dépistage et le diagnostic précoce de l'IRC soient effectifs.

Dans ce cadre, la diffusion des connaissances à la population et la prise en charge des facteurs de risques de l'IRC par l'ensemble des professionnels de santé devrait permettre une plus grande efficience. Le pharmacien d'officine occupe sans doute un poste-clé pour proposer le dépistage à tous les patients à risque élevé de néphropathie dans le cadre d'une prévention ciblée. Il doit également évaluer la bonne observance du traitement médicamenteux prescrit, donner les conseils indispensables, éviter ou anticiper au maximum les situations à risque de dégradation de la fonction rénale. En cas de diagnostic précoce de néphropathie, le pharmacien pourrait réaliser un suivi de la bonne observance des mesures spécifiques permettant au mieux d'arrêter la progression des lésions. Son rôle pourrait aussi être éducatif si le patient nécessite des informations au sujet de sa maladie et de son traitement.

Une première partie de ce travail sera consacrée à des généralités sur l'insuffisance rénale chronique.

Une deuxième partie abordera les préventions primaire, secondaire et tertiaire de l'insuffisance rénale chronique intégrant la place du pharmacien d'officine dans ces domaines.

Une troisième partie sera consacrée à l'organisation générale et multidisciplinaire de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie.

Enfin, nous présenterons dans les deux dernières parties les nouveaux rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux dans le cadre de la nouvelle législation française.

# **Partie 1. L'insuffisance rénale chronique**

## **I. Définition de l'insuffisance rénale chronique**

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) a défini l'insuffisance rénale chronique (IRC) par une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) (3).

Quel que soit le niveau du DFG, la persistance pendant plus de trois mois d'un ou plusieurs marqueurs biologiques d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1) et/ou d'anomalies morphologiques témoignent d'une maladie rénale chronique (MRC) qui impose un diagnostic étiologique (diabète, hypertension, néphropathie glomérulaire, interstitielle ou héréditaire) et une surveillance néphrologique.

L'IRC est secondaire à une maladie rénale chronique (3).

## **II. Stades de l'insuffisance rénale chronique**

Les critères de diagnostic et de degré de sévérité se fondent sur les classifications de l'IRC adoptées en 2012 par la HAS et en 2002 par le NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir du DFG estimé et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale.

**Tableau I. Classifications HAS et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC**

DFG (mL/ mn/ 1,73m <sup>2</sup> )	HAS 2012 (4)	NKF/KDOQI 2002 (5)
≥90	Stade 1: Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou ↑	Stade 1: Atteinte rénale avec DFG normal ou ↑
60-89	Stade 2: Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué	Stade 2: Atteinte rénale avec légère ↓ du DFG
30-59	Stade 3A: (DFG entre 45-59): Insuffisance rénale chronique modérée  Stade 3B: (DFG entre 30-44): Insuffisance rénale chronique modérée	Stade 3: Diminution modérée du DFG
15-29	Stade 4: Insuffisance rénale chronique sévère	Stade 4: Diminution sévère du DFG
< 15	Stade 5: Insuffisance rénale chronique terminale	Stade 5: Défaillance rénale

\* - anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques persistant pendant plus de trois mois

A partir de 2012 et selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le stade 3 d'insuffisance rénale modérée intègre deux niveaux de sévérité, le stade 3A (débit de filtration glomérulaire entre 45 et 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et le stade 3B (30 à 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Un suivi partagé entre néphrologue et médecin généraliste est désormais recommandé à partir du stade 3B (4).

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 (6). Selon la Haute Autorité de Santé, elle pourrait s'imposer dans les années à venir.

La fonction rénale, appréciée par le débit de filtration glomérulaire, peut être mesurée ou estimée. Elle peut être mesurée à partir de la clairance de marqueurs exogènes, tels que l'inuline (méthode de référence), l'iohexol ou des mesures isotopiques. Ces substances n'étant ni métabolisées, ni sécrétées, ni réabsorbées par les tubules, leur clairance rénale est égale au DFG. La mesure du DFG par ces techniques lourdes est réservée à des situations cliniques qui imposent une évaluation précise du DFG. En pratique clinique courante et en situation de dépistage ou de

diagnostic précoce, la fonction rénale est évaluée à partir de la créatininémie à l'aide d'équations permettant d'estimer le DFG ou la clairance de la créatinine. Chez l'adulte, différentes équations ont été conçues. Les deux principales sont l'équation de Cockcroft et Gault (CG), proposée en 1976, et l'équation issue de l'étude Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) établie en 1999. Une nouvelle équation a été développée en 2009 par Levey, appelée CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Ces trois équations sont d'une part moins précises que la mesure du DFG par marqueur exogène et, d'autre part, le DFG estimé dépend de la qualité du dosage de la créatininémie pour lequel deux types de méthodologie existent : les techniques enzymatiques et les techniques de Jaffé (7).

### **Equation de Cockcroft et Gault**

La créatinine est le paramètre d'exploration rénale le plus utilisé. Cette substance, dite marqueur endogène, est un produit de dégradation du métabolisme musculaire normal. Sa concentration sérique est donc très dépendante de la masse musculaire des individus (7). Dans leur étude, Cockcroft et Gault en 1976 (8), ont eu l'idée de développer une formule qui prenne en compte les facteurs non rénaux de variations de la créatininémie, c'est-à-dire le poids, l'âge et le sexe pour prédire la clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ ) :

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

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

Âge exprimé en années

Poids exprimé en Kg

La formule de Cockcroft et Gault estime la clairance de la créatinine (en mL/min), très proche du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle consiste à estimer l'excrétion urinaire (concentration urinaire  $\times$  débit urinaire) de créatinine en fonction de l'âge, du poids et du sexe.

Cette équation a été recommandée par l'ANAES en 2002, ayant l'avantage d'être facile d'utilisation. Cependant, elle présente plusieurs limites : elle surestime le DFG chez les sujets obèses, très maigres ou œdémateux, et le sous-estime chez les sujets âgés (patients âgés > 75 ans). Elle tend à sous-estimer la valeur fonctionnelle des patients à fonction rénale normale.

La correction effectuée pour les femmes est basée sur le fait qu'à poids égal la femme a en moyenne 15 % de muscle en moins que l'homme. La formule est donc potentiellement prise en défaut chaque fois que la masse musculaire des sujets ne correspond pas à celle qu'ils devraient avoir pour leur sexe en fonction de leur âge et de leur poids (9). Selon les recommandations HAS de 2012, pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique chez l'adulte, la fonction rénale doit être évaluée en pratique, à partir de la créatininémie, par l'estimation du débit de filtration glomérulaire et non plus par l'estimation de la clairance de la créatinine (7). Par contre, l'adaptation des posologies des médicaments se fait encore en fonction de la clairance calculée

par l'équation de Cockcroft et Gault (comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits). Dans ce seul but, l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault peut encore être utilisée, dans l'attente d'une évolution permettant l'adaptation des posologies en fonction du DFG estimé par l'équation MDRD ou CKD-EPI.

### Équation MDRD

L'équation MDRD a été développée à partir des données de 1628 patients inclus dans l'étude « MDRD » ((Modification of Diet in Renal Disease) qui avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la restriction protéique et de la baisse de la tension artérielle sur l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Cette étude a permis d'établir en 1999, une nouvelle équation pour estimer le DFG à partir de la créatinine sérique (10).

L'équation MDRD initialement à six variables est peu utilisée en pratique. En 2000, Levey, dans le but d'en faciliter l'utilisation clinique, a simplifié cette équation en supprimant les variables 'urémie' et 'albuminémie'. En 2006, cette dernière équation a été modifiée pour l'adapter aux dosages standardisés de créatinine.

$$DFG = 175 \times (\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l}))^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

$\times 1,212$  pour les sujets d'origine africaine

$\times 0,742$  pour les femmes

Cette formule a l'avantage de ne pas prendre en compte le poids des sujets (non sensible aux poids extrêmes) et d'être plus fiable que la formule de Cockcroft en cas d'insuffisance rénale sévère. Elle rend un DFG normalisé sur la surface corporelle en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cependant cette formule sous-estime souvent les DFG supérieurs à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Équation CKD-EPI

En 2009, Levey a proposé une nouvelle équation qui augmenterait la précision de l'estimation pour les valeurs de DFG supérieures à 60 mL/mn/1,73m<sup>2</sup> (6). Cette équation peut être exprimée par la formule suivante :

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

$\times 1,159$  pour les sujets d'origine africaine

$\times 1,018$  pour les femmes

Avec Scr : Créatininémie

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

$\alpha$  : - 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

La formule CKD-EPI ne doit pas être utilisée pour les jeunes de moins de 18 ans.

### **Mesures de la protéinurie et de l'albuminurie**

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).

L'albumine est une protéine globulaire hydrosoluble avec un poids moléculaire de 65 kDa fabriquée par le foie. En présence d'anomalies de la barrière de filtration ou d'anomalies de réabsorption tubulaire, une quantité plus importante d'albumine et de protéines peut être retrouvée dans les urines, ce qui signe un état pathologique.

Microalbuminurie pathologique, quantifiée par un dosage radioimmunologique, est définie par une excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300mg/j et elle est spécifique d'une atteinte glomérulaire.

**Tableau II : Définitions de l'albuminurie et de la protéinurie pathologiques .**

albuminurie normale	< 30 mg/24 h
microalbuminurie	30-300 mg/24h ou 3-30 mg/mmol de créatininurie ou 30-300 mg/g de créatininurie
albuminurie	> 300mg/24 h
protéinurie clinique	> 500 mg/24 h ou rapport protéinurie/créatininurie > 0,5 g/g

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

- le diagnostic nosologique d'une maladie rénale chronique ;
- l'évaluation de la progression de l'insuffisance rénale chronique et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique ;
- l'appréciation du risque de maladie cardiovasculaire.

La protéinurie clinique peut être définie par :

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

Actuellement, une albuminurie de faible débit (ratio albuminurie/creatininurie 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 (11).

### **III. Epidémiologie**

#### **3.1. Incidence et prévalence de l'IRC avant le stade terminal**

En France, la prévalence globale de l'IRC non terminale est estimée entre 1,74 et 2,50 millions (1). Cette prévalence non négligeable s'explique par la pyramide des âges observée dans les pays développés, avec plus de 10% de la population ayant plus de 60 ans et donc le risque de pathologies vasculaires, qui se répercutent sur le rein et peuvent aboutir à une IRC. Par ailleurs, la prévalence de l'IRC croît avec l'âge. A partir de 40 ans, on observe une diminution du DFG de 1 mL/min par an chez 60% des patients (12).

Le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période donnée. Comme l'IRC est le plus souvent longtemps silencieuse, il est difficile d'établir son incidence avant le stade terminal.

#### **3.2. Incidence et prévalence de l'IRC au stade terminal**

Le nombre de personnes traitées pour une IRC au stade terminal (IRCT) en France est connu grâce au registre national REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie), qui a été mis en place progressivement à partir de 2002. L'objectif de ce registre est d'estimer la prévalence et l'incidence de l'IRCT et d'évaluer sa prise en charge par traitement de suppléance, dans le but d'adapter le système de soins aux besoins. Il repose sur l'enregistrement continu et exhaustif d'informations sur l'ensemble des malades en traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale.

Selon le onzième rapport annuel REIN, 9 710 personnes ont commencé un traitement par dialyse (incidence de la dialyse: 149 par million d'habitants) et 338 ont bénéficié d'un premier traitement de suppléance par transplantation rénale (incidence de la greffe préemptive : 5 par million d'habitants) en 2012 en France (13). Les personnes âgées constituent la majorité des patients. Ces patients se caractérisent par des pathologies associées, comme le diabète (42% des incidents) et les maladies cardiovasculaires dont les plus fréquemment déclarées sont l'insuffisance cardiaque et la pathologie coronarienne (26% des incidents). La probabilité d'avoir au moins une pathologie cardiovasculaire (pathologie coronarienne, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, artérites des membres inférieurs et/ou antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire) augmente avec l'âge. Elle 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 les plus âgés. En dépit de la stabilité de l'incidence, le nombre de nouveaux patients en traitement de suppléance ne cesse de croître, de 8% entre 2008 et 2012, la moitié de cette augmentation étant attribuable au vieillissement (13).

Concernant la prévalence, au 31 décembre 2012, on dénombre 73 491 personnes en traitement de suppléance dont 40 983 (56%) en dialyse et 32 508 (44%) porteuses d'un greffon rénal. En France, la prévalence brute globale de l'IRCT traitée par dialyse ou transplantation est de 1 127 par million d'habitants. Elle est 1,6 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 63 ans, avec 55% ayant moins de 65 ans. Néanmoins, il varie de façon significative selon la région de résidence et selon la maladie rénale initiale (13).

Par rapport à la population générale, l'écart d'espérance de vie entre les hommes et les femmes est réduit. L'espérance de vie des patients IRCT dépend fortement de leur traitement de suppléance. A 30 ans, une femme dialysée a une espérance de vie de 22 ans alors qu'elle est de 42 ans pour une femme greffée et de 55 ans pour une femme issue de la population générale (13). La présence d'un diabète ou d'une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires altère significativement la survie des patients. Les maladies cardiovasculaires représentent 26% des causes de décès des patients en IRCT, devant les maladies infectieuses (12%) et les cancers (10%). Un état de cachexie est considéré à l'origine du décès dans 7% des cas (13).

## **IV. Etiologie de l'insuffisance rénale chronique**

### **4.1. Le diabète et l'hypertension artérielle**

L'insuffisance rénale chronique est secondaire dans presque un quart des cas à une hypertension artérielle et un autre quart à un diabète. Ces deux pathologies entraînent des lésions vasculaires qui altèrent la fonction des reins. Selon une étude publiée en 2003, dix ans après le début d'un diabète, un tiers des patients développe une insuffisance rénale chronique dont 6 % a un stade avancé (1).

Selon les données du registre REIN pour l'année 2012, les néphropathies hypertensive et vasculaire (26%) et la néphropathie diabétique (22%) représentent 48% des cas de la maladie rénale initiale (13).

L'atteinte rénale par l'hyperglycémie (ou néphropathie diabétique) est une atteinte spécifique, portant sur les petits vaisseaux des glomérules du rein. La première manifestation décelable de la néphropathie diabétique est une augmentation de l'albumine dans les urines, d'abord infime (micro-albuminurie), puis plus importante (protéinurie), avec une diminution progressive de la capacité du rein à filtrer ('insuffisance rénale chronique) qui peut aboutir à l'insuffisance rénale chronique terminale nécessitant un traitement de suppléance.

L'effet délétère sur la fonction rénale d'une pression artérielle élevée et le bénéfice du traitement antihypertenseur sont bien documentés depuis des décennies. Le lien entre hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique est complexe. D'une part, l'hypertension artérielle est une cause

potentielle d'insuffisance rénale chronique dans la mesure où elle est responsable de près de 30% des cas d'insuffisance rénale terminale (14). Dans ce cas, la dégradation des reins est lente s'exprimant au début par la présence dans les urines d'une micro-albuminurie. Des lésions peuvent toucher soit l'artère rénale principale entraînant un déficit de perfusion des reins responsable d'une ischémie rénale (néphropathie vasculaire), soit se localiser sur les petites artères et les artéries irriguant le tissu rénal et sont à l'origine d'une néphroangiosclérose. La réduction du débit sanguin va affecter diverses fonctions, dont le débit de filtration glomérulaire. Le plus souvent, l'insuffisance rénale s'aggrave lentement, évoluant en parallèle à la progression des lésions artérielles.

D'autre part, l'hypertension artérielle est une conséquence fréquente de l'insuffisance rénale chronique; 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 (14).

#### 4.2. Les glomérulonéphrites primaires (ou primitives)

Les glomérulonéphrites primaires étaient les causes principales d'insuffisance rénale chronique dans les années 1990, mais ne concernent plus que 11% des patients en IRCT aujourd'hui (14). Il s'agit le plus souvent d'une maladie inflammatoire auto-immune du glomérule. L'hématurie et la protéinurie sont des signes cardinaux des glomérulonéphrites. Certains types de glomérulonéphrites sont relativement bénins, d'autres ont une évolution lentement progressive et sont souvent associés à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale chronique progressive. La réduction de la fonction rénale aboutit à une adaptation des néphrons restants qui contribue à son tour à l'installation d'une hyperfiltration avec hyperpression intraglomérulaire. Cette dernière aboutit à la perte des néphrons restants et à la progression de l'IRC (15).

#### 4.3. La polykystose rénale

La polykystose rénale, maladie génétique héréditaire, caractérisée par de nombreux kystes au niveau des reins, est responsable de 6% des cas d'IRCT. La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie héréditaire la plus fréquente, avec une prévalence de 1/1 000 dans la population générale. C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires (16). L'atteinte rénale est secondaire au développement progressif de multiples kystes dans les deux reins. La formation des kystes est due à une protéine impliquée dans la différenciation des cellules de l'épithélium tubulaire.

Cette maladie se caractérise par une période de plusieurs décennies sans aucune anomalie clinique. Une HTA apparaît vers 30-40 ans, puis survient une insuffisance rénale chronique sans protéinurie ni hématurie. Une fois l'insuffisance rénale apparue, le déclin annuel moyen du débit de filtration glomérulaire est de 5 mL/min. L'âge habituel de l'insuffisance rénale chronique terminale se situe entre 50 et 70 ans (16).

## 4.4. La pyélonéphrite

Les pyélonéphrites récidivantes (une cause infectieuse de néphropathie interstitielle chronique) sont à l'origine d'environ 4 % des IRCT, surtout chez la femme (13). La pyélonéphrite se manifeste souvent par des poussées fébriles à répétition dès l'enfance. La répétition dans le temps de ces accès infectieux entraîne au fil des années la destruction des reins et peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Un obstacle sur les voies excrétrices du rein peut aussi être en cause, par exemple des calculs, une tuberculose urinaire, une grosse prostate etc.

Les signes qui permettent d'aboutir au diagnostic de néphropathie interstitielle chronique peuvent être :

- des données de l'interrogatoire (antécédents répétés d'infections urinaires, prises médicamenteuses...) ;
- des signes liés à la découverte d'une insuffisance rénale chronique ou d'une anomalie telle que protéinurie de faible débit, hématurie microscopique, leucocyturie ;
- une fréquente polyurie avec nycturie ;
- une HTA d'apparition plus tardive que dans les autres néphropathies chroniques (stade 4 et 5 de l'IRC).

En général, l'insuffisance rénale chronique évolue lentement (perte de 2 à 4 mL/min par an).

## 4.5. Autres causes de l'insuffisance rénale chronique

### *Le syndrome d'Alport*

C'est une maladie héréditaire caractérisée par des anomalies de la composition biochimique de la membrane basale du glomérule entraînant un défaut de filtration. Elle se rencontre avec une fréquence d'un cas sur 10 000. L'association de troubles auditifs, voire oculaires et d'insuffisance rénale chronique, surtout chez le garçon, doit faire penser à cette maladie. L'IRC s'installe précocement entre 15 et 30 ans (17).

### *Les néphropathies glomérulaires chroniques secondaires*

Ce sont des néphropathies secondaires notamment à une maladie de système comme le lupus érythémateux disséminé, le purpura rhumatoïde, l'amylose et d'autres causes plus rares comme une cirrhose voire le syndrome d'immunodéficience humaine et la maladie de Berger. Cliniquement, les signes d'appel les plus fréquents sont la protéinurie dont l'importance est variable mais qui peut parfois dépasser 3 grammes par 24 heures, l'hématurie et l'hypertension artérielle qui va s'aggraver au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale chronique. La maladie de Berger et le Purpura Rhumatoïde, à l'origine des Néphropathies dites à IgA, ont en commun la présence de dépôts d'immunoglobuline IgA dans une partie du glomérule appelée mésangium (17).

### *Le Lupus Erythémateux Disséminé*

C'est une maladie, préférentiellement féminine, auto-immune qui par l'action d'autoanticorps et des complexes immuns qu'elle produit entraîne des lésions sur certains organes et tissus de

l'organisme. Les symptômes les plus fréquents sont les lésions cutanées au visage, des douleurs articulaires et surtout un retentissement sur différents organes notamment les reins (17). Dans 16 % des cas, l'IRCT est de cause inconnue (13).

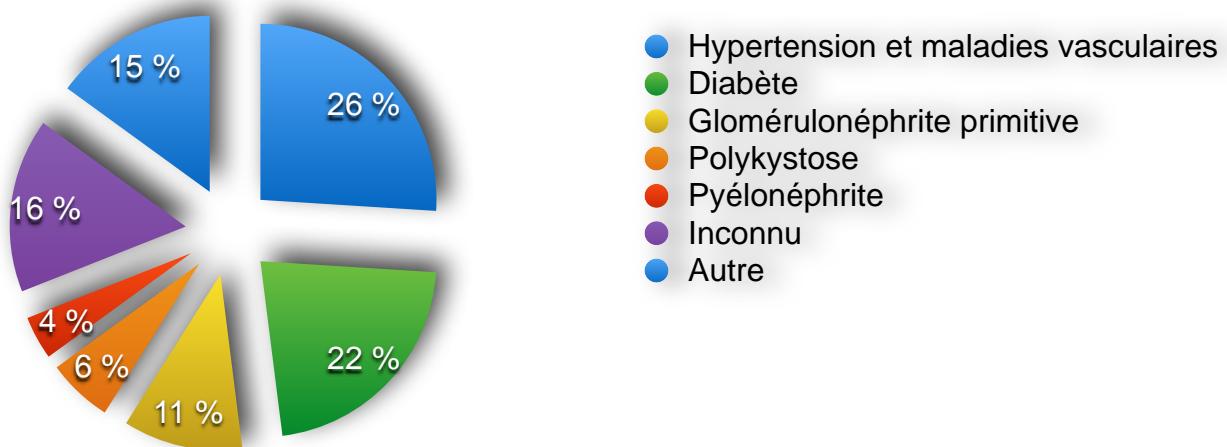


Figure 1. Répartitions des IRCT selon la maladie rénale initiale (13).

## V. Les facteurs de risque et les facteurs aggravants

Le risque de présenter une insuffisance rénale chronique est favorisé par un ensemble de facteurs intervenant lors des différents stades évolutifs de la maladie rénale chronique. La connaissance de ces facteurs permet d'envisager de façon plus appropriée la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (18). On peut distinguer :

- les facteurs de susceptibilité, qui augmentent la probabilité de développer une maladie rénale chronique : antécédents familiaux de néphropathie, petit poids de naissance, diminution de masse rénale, âge élevé, prise de médicaments néphrotoxiques, épisodes d'insuffisance rénale aiguë, exposition à des toxiques professionnels (plomb, mercure, cadmium), bas niveau de revenus ou d'éducation ;
- les facteurs d'initiation, qui jouent un rôle direct dans l'initiation de l'IRC. Ces facteurs diffèrent selon la lésion rénale primitive considérée: diabète, hypertension artérielle, maladies auto-immunes, infections systémiques, infections urinaires, calculs, obstructions, toxicité médicamenteuse, maladies héréditaires.
- les facteurs de progression, qui sont susceptibles d'aggraver le dommage rénal et d'accélérer le déclin de la fonction rénale. Ils sont modifiables par une prise en charge adaptée : protéinurie importante, pression artérielle élevée, glycémie élevée, dyslipidémie, tabagisme, médicaments néphrotoxiques, grossesse, certaines mesures de régime, diabète survenant dans le cadre de néphropathies non diabétiques (18).

L'hypertension artérielle (HTA) et la protéinurie représentent deux facteurs majeurs de progression de l'IRC. L'HTA induit une hyperfiltration des néphrons résiduels, ce qui entraîne leur destruction accélérée et l'évolution vers la glomérulosclérose. Elle peut également induire une insuffisance cardiaque par augmentation de la post-charge du ventricule gauche, dont les effets s'ajoutent à ceux de l'insuffisance rénale. La protéinurie est favorisée par l'hyperfiltration des néphrons restants. Lorsqu'elle est abondante (glomérulopathies avec syndrome néphrotique), elle accentue l'évolution de l'IRC par un effet "toxique" sur le néphron. La maîtrise de l'HTA et de la protéinurie sont les principaux moyens utilisés actuellement pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique, quelle que soit l'origine de la néphropathie (2).

## VI. Complications de l'insuffisance rénale chronique

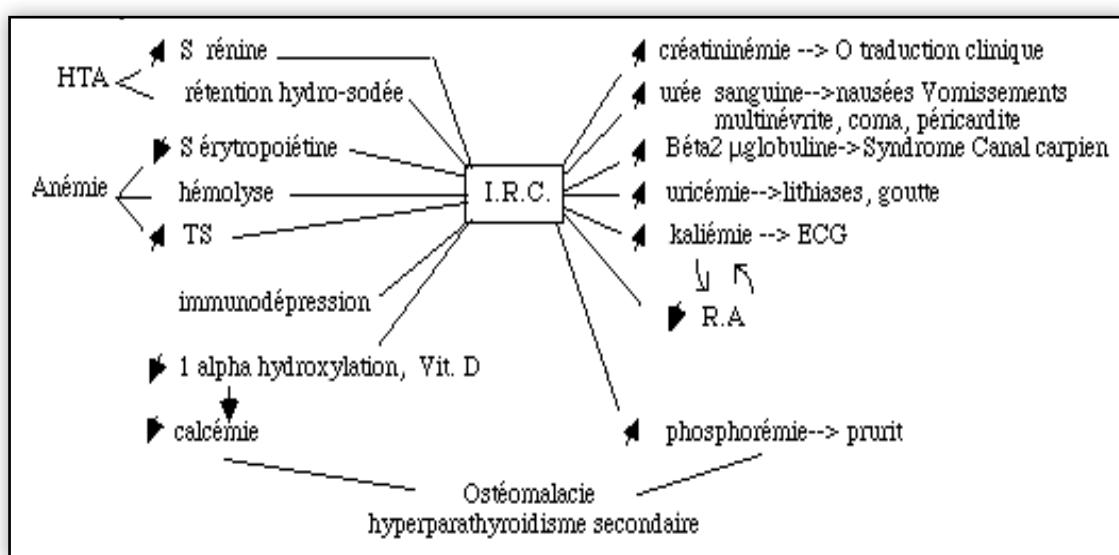


Figure 2. Conséquences sur l'organisme de l'IRC (19).

### 6.1. Les complications cardiovasculaires de l'IRC

L'insuffisance rénale chronique contribue à une dégradation de la fonction cardiaque, à une hypertrophie cardiaque et à un risque accru d'événements cardiovasculaires. La détérioration de la fonction rénale favorise l'altération du système cardiovasculaire et vice-versa définissant le syndrome cardio-rénal (20).

#### 6.1.1. Hypertension artérielle

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

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. 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 comme l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, l'élévation du calcium intracellulaire liée à l'hyperparathyroïdie secondaire, l'emploi d'agents stimulant l'erythropoïèse et l'accumulation de toxines urémiques sont impliqués.

#### 6.1.2. Atteintes cardiaques et vasculaires

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). L'HVG est précoce dans l'IRC, probablement dès 60 mL/min de clairance de la créatinine, et sa physiopathologie est mixte (20). En effet, elle est secondaire aux anomalies hémodynamiques (augmentation de la post-charge liée à l'hypertension artérielle) et fonctionnelles (anémie chronique, hypervolémie, hypertonie sympathique). L'HTA, de par sa fréquence, représente l'étiologie principale de l'HVG. Elle entraîne très précocement des modifications morphologiques et surtout fonctionnelles du ventricule gauche, définissant la cardiopathie hypertensive (21). L'HVG, en dehors de toute insuffisance cardiaque, est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire, en particulier du fait de troubles du rythme ventriculaire paroxystique qu'elle favorise. A long terme, l'HVG évolue en insuffisance ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque.

Les calcifications valvulaires et coronariennes. Le système vasculaire de l'insuffisant rénal chronique est dilaté, épaissi et rigide. Parallèlement, les troubles du métabolisme minéralocalcique vont également contribuer à la calcification des vaisseaux, notamment coronaires et des tissus mous (valves), en représentant l'étiologie principale de la maladie coronaire (20). En conséquence, plus de 50% des décès sont liés à un accident vasculaire artériel : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs.

La cardiototoxicité des toxines urémiques (surcharges en mercure, cobalt, phosphore, fer, plomb, lithium) par l'accumulation des guanidines (petites molécules urémiques), a montré qu'elle entraînait une augmentation de l'épaisseur de l'intima et de la media (20). En effet, le remodelage généralisé de la média artérielle conduit à la rigidité de l'arbre vasculaire. Elle entraîne une augmentation de la vitesse de l'onde pulsatile et de la pression artérielle systolique ainsi qu'une diminution de la pression diastolique. Ce remodelage produit une augmentation de la pré-charge ventriculaire gauche et une altération de la perfusion coronarienne (22). Les conséquences sont l'ischémie coronarienne, la fatigue de la paroi artérielle avec dilatation et hypertrophie de la paroi des grandes artères, aboutissant à un risque accru d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'anévrisme carotidien ou aortique.

## 6.2. Les troubles du métabolisme phosphocalcique

Dans l'IRC, dès que le débit de filtration glomérulaire passe en dessous de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, on note la réduction de l'excrétion urinaire du phosphate, induisant une hyperphosphatémie. Il va s'ensuivre une cascade d'événements, en commençant par une augmentation de la sécrétion d'une hormone d'origine osseuse dénommée de FGF23 (Fibroblast Growth Factor23), responsable d'une diminution de la réabsorption proximale des phosphates et de la synthèse rénale de calcitriol. Cette diminution aboutit à une réduction de l'absorption intestinale de calcium, se traduisant par une hypocalcémie. De plus, la diminution du calcitriol entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH par rétrocontrôle de parathyroïde (hyperparathyroïdie secondaire), entraînant une augmentation du remodelage osseux avec la résorption et la dégradation corticale (23).

Cliniquement ces troubles du métabolisme phosphocalcique se manifestent par deux grands types de lésions osseuses, qui peuvent s'associer pour constituer la maladie osseuse rénale (ostéodystrophie rénale) :

- l'ostéite fibreuse correspondant à une destruction osseuse accélérée, consécutive à l'hyperparathyroïdie secondaire ;
- l'ostéomalacie correspondant à une diminution de la formation osseuse, consécutive à une carence en vitamine D (23).

## 6.3. 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. C'est souvent la carence en fer qui limite le fonctionnement de l'érythropoïèse. D'une part, l'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. L'origine rénale de l'anémie est affirmée sur (23,24):

- l'absence de saignement en particulier gastro-intestinal, ou gynécologique ;
- le caractère arégénératif (taux de réticulocytes bas) ;
- le caractère normochrome ;
- le caractère normocytaire, absence de carence en folates et vitamine B12 (VGM normal) ;
- l'absence d'inflammation chronique ou aiguë (C-réactive protéine (CRP) normale).

## 6.4. 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 (23).

Chez le sujet sain, une alimentation normale et sa métabolisation génèrent une charge acide quotidienne équivalente à 50 à 100 mmol de protons, que l'organisme doit éliminer pour maintenir le pH du liquide extracellulaire à 7,4. Les reins éliminent cette charge en acidifiant les urines à un pH habituellement compris entre 5 et 6. L'excrétion acide dans les urines est principalement réalisée sous forme d'ion ammonium.

Lorsque l'IRC est légère, la réduction du nombre de néphrons fonctionnels est compensée par une augmentation de l'excrétion des protons par néphron, ce qui permet de maintenir l'équilibre acido-basique. Lorsque l'IRC progresse, la réduction de la masse néphronique dépasse les capacités d'adaptation tubulaires. L'excès de protons accumulé consomme des ions bicarbonate dont la concentration s'abaisse et se stabilise généralement entre 12 et 20 mmol/L au stade 5 de l'IRC(25).

L'acidose métabolique chronique a pour conséquences :

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

Il est recommandé de doser annuellement les bicarbonates plasmatiques en cas d'IRC légère pour détecter l'acidose métabolique en stade précoce de l'IRC et débuter la correction médicamenteuse dès que le taux de bicarbonates est < 22 mmol/L (2).

## 6.5. Les conséquences métaboliques

### 6.5.1. Hyperuricémie

L'hyperuricémie et ses éventuelles manifestations cliniques sont un problème fréquent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Des travaux récents ont démontré une association entre le taux d'urates sanguins et d'une progression de l'IRC (26).

L'hyperuricémie, définie par un taux d'acide urique supérieur à 420 µmol/L chez l'homme et à 360 µmol/L chez la femme, présente des conséquences directes sur le rein et la fonction glomérulaire (26). Cliniquement, la plupart des patients hyperuricémiques restent asymptomatiques et ne nécessitent pas d'être traités. Cependant, en cas de crise de goutte, l'hyperuricémie doit être prévenue et traitée (23).

### 6.5.2. 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 (90% du potassium est

éliminé par voie rénale). Au cours de l'insuffisance rénale chronique, cette fonction du rein est déséquilibrée. L'hyperkaliémie se définit comme un taux sérique de potassium supérieur à 5,5 mmol/L. 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. Le risque d'hyperkaliémie est majoré chez les diabétiques (due à l'hyporéninisme et l'hypoaldostéronisme) et chez les patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) et les diurétiques épargneurs de potassium (23).

#### 6.5.3. Dyslipidémie

Le développement précoce d'une artériosclérose est favorisé par de nombreux facteurs dont les anomalies lipidiques dès les stades précoce de l'IRC. L'anomalie la plus fréquente consiste en une hypertriglycéridémie modérée qui est retrouvée chez 30 à 70% des IRC. Elle est liée à un défaut d'épuration des triglycérides en rapport avec une baisse de l'activité des différentes lipases. Une augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol (low density lipoprotein) est rarement observée en l'absence de syndrome néphrotique.

L'hypertriglycéridémie, définie par une concentration sérique des triglycérides supérieure à 1,70 mmol/L, n'est pas athérogène en soi. Par contre, 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.

### 6.6. Dénutrition protéino-énergétique

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, une dénutrition peut apparaître lorsque la filtration glomérulaire devient inférieure à 40 mL/mn/1,73m<sup>2</sup> (27). Cette dénutrition relève de différents mécanismes : réduction spontanée des apports protéino-caloriques alimentaires (due à l'anorexie), d'autant plus prononcée que la fonction rénale est plus altérée, altération du métabolisme des principaux nutriments, catabolisme protéique exagéré lié à l'acidose métabolique (hypercatabolisme musculaire), résistance à l'insuline, hyperparathyroïdie et résistance à l'effet anabolique de l'hormone de croissance, dues aux pathologies infectieuses ou inflammatoires intercurrentes.

# Partie 2. La place du pharmacien d'officine dans la prévention de l'IRC

## I. Les principes de la prévention.

### 1.1. Les classifications de la prévention

La prévention selon l'OMS (1948), c'est « *l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre ou la gravité des maladies ou accidents* » (28). Une première classification de la prévention, proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1948, distingue plusieurs niveaux de prévention en fonction du moment où elle se situe par rapport à la survenue de la maladie (28) :

- *la prévention primaire* : «ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie, donc à réduire l'apparition de nouveaux cas». Elle fait appel à des mesures de prévention individuelle (hygiène corporelle, alimentation...) et/ou collective (distribution d'eau potable, vaccination...) ;
- *la prévention secondaire* : «actes destinés à réduire la prévalence d'une maladie en réduisant sa durée d'évolution». Elle comprend le dépistage et le traitement des premières atteintes ;
- *la prévention tertiaire* : «actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récidives dans la population donc à réduire les invalidités fonctionnelles dues à la maladie». Elle a pour objectif de favoriser la réinsertion sociale et professionnelle après la maladie. Cette définition étend la prévention aux soins de réadaptation.

Une première adaptation de cette classification a été proposée par R.S. Gordon en 1982. Sa classification fait référence à la population à laquelle s'adresse la prévention et non plus au stade de la maladie. Il distingue (29) :

- *la prévention universelle*, destinée à l'ensemble de la population, sans tenir compte de son état de santé, et qui rassemble les grandes règles de l'hygiène;
- *la prévention sélective*, qui cible les personnes potentiellement exposées à certaines maladies, avec ou sans facteur de risque;
- *la prévention ciblée*, qui cible les personnes malades afin de leur apprendre à gérer leur traitement pour éviter les complications;

Partant des avantages et des inconvénients de ces 2 classifications de la prévention, San Marco en 2003 propose une définition de la prévention qui se veut globale dans la mesure où cette prévention serait fondée sur des actions visant à lutter contre les comportements à risques – conduite automobile, alimentation industrielle, alcool, tabac, etc. La participation du sujet est d'une importance majeure dans la prévention de ces affections, et elle est indispensable à l'efficacité de leurs soins. San Marco distingue trois types de prévention (30) :

- *la prévention universelle*, inchangée dans sa cible, qui correspond à l'éducation pour la santé et à la promotion de la santé, nécessaires pour que la population puisse s'impliquer activement dans la mise en œuvre des actions de prévention;
- *la prévention orientée*, destinée aux divers sous-groupes en fonction de leurs risques spécifiques et qui repose à la fois sur des mesures extérieures et sur l'apprentissage de chacun à la gestion de ses propres risques;
- *la prévention ciblée*, qui s'adresse aux malades pour leur apprendre à gérer leur affection et son traitement. Elle correspond à l'éducation thérapeutique.

Cette représentation souligne la part importante de chacun dans la gestion de sa santé, quel qu'en soit le niveau, sans réduire l'importance des mesures extérieures prescrites.

## 1.2. La politique de prévention.

La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé donne, pour la première fois en droit français, une définition précise de la politique de prévention. Celle-ci « *a pour but d'améliorer l'état de santé de la population en évitant l'apparition, le développement ou l'aggravation des maladies ou accidents et en favorisant les comportements individuels et collectifs pouvant contribuer à réduire le risque de maladie et d'accident. A travers la promotion de la santé, cette politique donne à chacun les moyens de protéger et d'améliorer sa propre santé* » (31).

La promotion de la santé correspond à une prévention universelle, elle n'est pas orientée vers un risque spécifique, elle vise le sujet et s'appuie sur sa participation active. La promotion de la santé désigne à la fois:

- une stratégie d'action collective, – un processus qui confère aux populations les moyens d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé et d'améliorer celle-ci (33) ;
- une démarche professionnelle, c'est-à-dire un ensemble de pratiques spécialisées visant le changement des comportements humains et des environnements sociaux liés à la santé (34).

La charte d'Ottawa (32), précise cinq axes d'intervention en promotion de la santé, qui sont de:

- promouvoir des politiques publiques de bonne santé,
- créer des environnements favorables,
- réorienter les services de santé,
- renforcer l'action communautaire,
- acquérir des aptitudes individuelles.

Les déterminants sur lesquels on peut agir en promotion de la santé sont de plusieurs ordres :

- déterminants comportementaux : habitudes de vie ayant un rapport avec la santé (alimentation, activité physique, etc.) ;
- déterminants environnementaux (qualité de l'air et de l'eau, habitat, transports, urbanisme, conditions de travail, environnement socio-économique etc.) ;
- déterminants liés au système de santé (accès aux soins, qualité des soins).

### 1.3. Le dépistage.

La définition du « dépistage » proposée aux Etats-Unis par la Commission on Chronic Illness (CCI) en 1957 a été adoptée et acceptée par le Comité régional de l'OMS pour l'Europe en 1970 (34) : « *Le dépistage consiste à identifier présomptivement à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être orientées vers leur médecin pour vérification du diagnostic et, si besoin est, pour la mise en place d'un traitement* ».

Le progrès social et l'amélioration des conditions d'hygiène s'accompagnent d'une régression des maladies transmissibles et d'une progression des maladies dégénératives et des maladies chroniques. En 1970, l'Organisation Mondiale de la Santé a fait le point sur la définition et les principes fondamentaux du dépistage précoce considéré comme une intervention de prévention secondaire : « ..... *Le dépistage précoce (recherche des cas) a pour objet de découvrir et de traiter des maladies ayant déjà produit une altération pathologique mais n'ayant pas encore atteint le stade auquel l'intéressé vient spontanément se faire soigner* » (34).

Le dépistage systématique ne se justifie que si certains critères sont satisfaits :

- la maladie doit être suffisamment fréquente ;
- la maladie doit être grave ou potentiellement grave ;
- elle doit présenter un stade pré-symptomatique clairement différentiable de la normalité ;
- il doit exister un traitement efficace administrable dès le stade initial, les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont disponibles.

Le dépistage est une démarche de prévention secondaire qui a pour caractéristiques (35) :

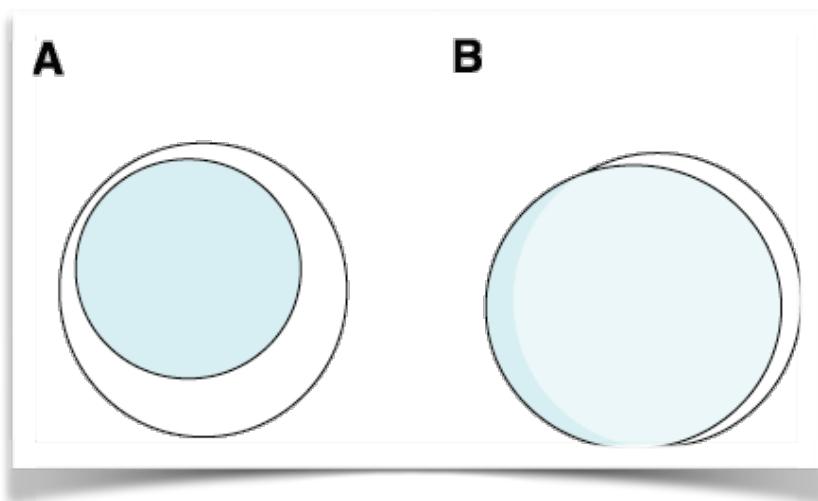
- de ne pas répondre à une demande explicite des populations : c'est le médecin qui prend l'initiative de l'examen, clinique ou biologique, de personnes à risque mais a priori en bonne santé car ne présentant pas de signes cliniques de la maladie;
- de n'être qu'une étape avant le diagnostic de certitude. Les outils utilisés pour le dépistage sont différents des examens diagnostiques : ils permettent de différencier au sein de la population générale, avec un certain taux d'erreur, les sujets probablement sains des sujets probablement malades. Ces derniers seront ensuite adressés aux médecins et soumis à d'autres tests afin que le diagnostic ne soit établi ou récusé.

Le test de dépistage doit être fiable, acceptable et relativement économique. La décision d'appliquer une méthode de dépistage systématique à un sous groupe ou à l'ensemble de la population, dépend donc de l'évaluation du rapport coût / bénéfice attendu de ce dépistage. Il doit répondre aux 3 critères (35) :

- avoir le pouvoir de repérer des malades et de discriminer les personnes porteuses d'une affection définie de celles qui ne le sont pas ;

- modifier l'histoire naturelle de la maladie ;
- avoir un rapport coût/efficacité acceptable.

Ce test doit donc avoir une sensibilité et une spécificité acceptables, sachant que la sensibilité du test est l'aptitude à déceler la maladie chez un sujet réellement atteint et la spécificité est la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Le test de dépistage n'est pas un outil diagnostique, dans le sens où il doit seulement permettre d'identifier des sujets chez lesquels il existe un risque élevé de trouver une anomalie par des examens de confirmation. Inversement, il doit permettre, lorsqu'il est négatif, d'exclure les patients indemnes (absence de faux négatifs). En pratique, le choix des seuils de dépistage priviliege souvent la spécificité au détriment de la sensibilité (36).



**Figure 3. Comparaison de deux tests de dépistage (37).**

Sous-ensembles de population de sujets réellement atteints (ronds bleus clairs) et ceux supposés atteints par le dépistage (ronds blancs). Le test de dépistage A est meilleur que le test B car il a une spécificité à 100% (absence de faux négatifs) même s'il a une sensibilité moins bonne (plus de faux positifs).

**Tableau III. Différences entre test de dépistage et test de diagnostic (35)**

Test de dépistage	Test de diagnostic
Appliqué aux personnes apparemment en bonne santé	Doit donner une certitude diagnostique (examens spécifiques)
Pratiqué sur des groupes d'individus	Appliqué aux personnes présentant des troubles définis
Il ne constitue pas une base de traitement	Il est essentiellement individuel
Moins précis que le test de diagnostic	Il constitue une base du traitement
Coûte moins cher que le test de diagnostic	Plus précis que le test de dépistage
	Coûte plus cher que le test de dépistage

En pratique courante, la démarche du médecin est de répondre à une demande de la part du patient : cette démarche aboutit parfois à un diagnostic et à la mise en place d'un traitement.

#### 1.4. L'éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique s'adresse à un patient atteint d'une maladie chronique. Elle satisfait à des objectifs de prévention tertiaire.

L'éducation thérapeutique a été définie, en 1998, par l'OMS comme (37) « *...comprenant des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Elle a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique*

 ».

## II. Prévention primaire de l'insuffisance rénale chronique.

### 2.1. Le pharmacien et l'observance thérapeutique

L'observance thérapeutique peut être définie comme le niveau de concordance entre les recommandations du médecin et le comportement du patient. L'OMS considère que l'efficacité des interventions favorisant l'observance peut avoir un impact bien plus important que n'importe quelle découverte médicale (38).

Plusieurs composantes concourent à l'observance thérapeutique et à son maintien: cognitive, émotionnelle, comportementale et sociale. Elle inclut trois aspects (39) :

- l'observance médicamenteuse (concerne la thérapie médicamenteuse)
- l'observance hygiénico-diététique (concerne l'hygiène de vie et l'hygiène alimentaire)
- l'observance du suivi médical (concerne le suivi en structure et/ou avec des professionnels de santé).

Il est reconnu aujourd'hui que l'observance des traitements médicamenteux par les patients atteints de maladies chroniques est mauvaise. En 2005, la HAS a relevé que des études faisaient état de problèmes d'observance chez 18 à 50% des patients (40). Les études plus récentes révèlent que environ 60% des patients atteints de maladies chroniques, âgés de 28 à 45 ans, ne respectent pas les consignes de traitement, pour des raisons dues aux modalités du traitement, au comportement du patient face à sa pathologie, ou encore à l'organisation du système de soins. Il apparaît également que près de 50% des patients ne suivent pas leurs prescriptions (41). Ce phénomène de non-observance a des conséquences néfastes en matière d'efficacité des traitements, de qualité de vie, de sécurité pour les patients.

Le pharmacien d'officine occupe certainement un poste-clé pour évaluer la bonne observance du traitement médicamenteux prescrit chez les patients ambulatoires atteints de maladies chroniques, notamment chez les sujets âgés. D'après le Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales le pharmacien dispose aujourd'hui des outils informatiques (historique du patient et Dossier Pharmaceutique (DP)) lui permettant de repérer des sur ou sous-consommations de traitement (42). Au moment de la dispensation, le pharmacien peut faire le point avec le patient pour détecter d'éventuels problèmes d'observance. Il doit chercher à en comprendre l'origine et inciter le patient à respecter la prescription et favoriser l'observance du traitement.

L'attitude du pharmacien doit être empathique, attentive aux problèmes rencontrés par chaque patient et motivationnelle. Si la prise de médicament est adéquate et que les objectifs thérapeutiques sont atteints ou si l'adhésion s'améliore avec le temps, le pharmacien félicite le patient et l'encourage à continuer. Par contre, si la prise de médicament est irrégulière, le patient et le pharmacien cherchent ensemble des solutions adaptées aux problèmes. L'approche est multifactorielle. Elle est d'abord éducationnelle si le patient nécessite des informations au sujet de sa maladie et de son traitement. Un patient bien informé est un patient plus observant. L'approche est également comportementale à la recherche d'une meilleure intégration du médicament dans la vie quotidienne du patient. Le patient est largement sollicité dans cette démarche à la recherche de solutions qui lui sont acceptables (43).

Les recommandations pour favoriser l'observance du traitement peuvent être (44) :

- consulter attentivement l'historique médicamenteux du patient ; s'il n'est pas disponible, interroger le patient ou son entourage ;
- fournir des conseils clairs sur les avantages et les effets secondaires possibles du traitement, ainsi que la durée du traitement et les heures de prises ;
- prendre en considération les habitudes et les préférences des patients ;
- demander aux patients (sans donner l'impression de les juger) comment le médicament fonctionne pour eux, et discuter des raisons possibles de non-observance ;
- mettre en œuvre la surveillance répétitive et le retour de l'information ;

- éviter de changer de marque de médicament générique lors du renouvellement d'un traitement ;
- signaler au patient tout changement de présentation des médicaments qu'il prend régulièrement, en particulier tout changement de conditionnement et de forme galénique ;
- dans le cas de non-observance persistante, contacter le médecin traitant pour proposer une consultation médicale.

## 2.2. Rôle du pharmacien dans la prévention primaire de la néphropathie hypertensive

L'hypertension artérielle est essentiellement une maladie silencieuse. Malgré l'absence de manifestations cliniques, elle peut induire des lésions au niveau des organes - cibles (cerveau, œil, cœur, rein, en particulier). De ce fait, le diagnostic et la prise en charge précoce de l'HTA sont les points-clé dans la prévention primaire de la néphropathie hypertensive.

Un dépistage de l'HTA devrait être réalisé au moins une fois tous les 2 ans dès l'âge adulte, mais aussi chez l'enfant et l'adolescent, lorsque c'est possible (45). Compte tenu de la variabilité des valeurs de pression artérielle, le diagnostic d'HTA doit être basé sur de multiples mesures, obtenues durant plusieurs semaines. Chez l'adulte, l'HTA est défini par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg (45).

En cas de diagnostic de la HTA, le traitement optimal de l'hypertension artérielle est essentiel car cela permet non seulement de diminuer le risque cardiovasculaire global, mais aussi de préserver la fonction rénale. La non observance thérapeutique est largement répandue et touche de nombreux patients hypertendus quelles que soient leur identité socio-culturelle et l'étiologie de l'HTA. Selon plusieurs études, moins de 50% des patients hypertendus adhèrent correctement à leur traitement deux ans après le diagnostic d'hypertension. Chez les patients hypertendus dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée, une adhésion thérapeutique insuffisante est en cause près de deux fois sur trois (46). Le pharmacien a toute sa place dans l'éducation du patient hypertendu, notamment en ce qui concerne l'automesure tensionnelle, le bon usage et l'observance des traitements ainsi que les mesures hygiéno-diététiques visant à limiter l'augmentation tensionnelle.

### 2.2.1. L'automesure tensionnelle

Il est établi que le contrôle régulier de la pression artérielle par les patients est plus précis qu'une évaluation ponctuelle par un professionnel de santé à condition de bien respecter les règles d'automesure (45). Il permet également d'impliquer le patient dans sa prise en charge.

Lors de l'acquisition d'un appareil d'automesure tensionnelle, le pharmacien doit expliquer à son patient quel tensiomètre privilégier (les modèles au poignet ou au bras, la taille d'un brassard au bras), quand il faut mesurer sa tension artérielle (la « règle des 3 »), comment effectuer l'auto

mesure (une bonne position du brassard au bras ou au poignet et le comportement à tenir pendant la mesure), comment analyser les chiffres de la tension artérielle (en auto mesure, on est considéré comme normotendu si PA<135-85). La vente par le pharmacien d'un appareil adapté à chaque patient doit impérativement être accompagnée par une démonstration et des conseils pour une utilisation correcte.

Pour une meilleure reproductibilité et fiabilité des résultats, il est recommandé d'effectuer (45):

- 3 mesures consécutives, le matin entre le lever et le petit déjeuner, à quelques minutes d'intervalle ;
- 3 mesures consécutives, le soir entre le dîner et le coucher, à quelques minutes d'intervalle ;
- réaliser ces 2 séries de mesures, 3 jours de suite, la semaine précédant la consultation.

Il est conseillé de réaliser une série d'automesures à présenter au médecin lors de la consultation (45).

### 2.2.2. Les mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques contribuent, au même titre que la prise en charge médicamenteuse, à la réduction des chiffres de pression artérielle (47). Sont recommandées les mesures suivantes (47) :

- une réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC (indice de masse corporelle) en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup>, ou à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10% du poids initial ;
- la pratique d'une activité physique régulière d'au moins 30 min, adaptée à l'état clinique du patient, environ 3 fois par semaine ;
- un régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisse d'origine animale) ;
- l'arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique ;
- une limitation de la consommation en sel (NaCl) jusqu'à 6 g/j (47).

Si l'apport en sel doit être réduit, il faut conseiller aux patients de :

- ne pas saler les plats (ni l'eau de cuisson) ;
- parfumer les plats avec beaucoup d'aromates (citron, vinaigre, herbes, épices...) et utiliser le sel avec modération ;
- limiter la consommation des plats préparés ;
- ne consommer qu'une petite part de fromage par jour en complément de produits laitiers frais ;
- ne consommer la charcuterie qu'une fois par semaine ;
- éviter de saler le reste du repas s'il y a consommation de jambon blanc ;
- proscrire le sel de régime (à base de potassium).

**Tableau IV. Les aliments à surveiller contenant du sel.**

Portions apportant 1 g de sel	Aliments et boissons riches en sel
1/4 de baguette ou 1 viennoiserie	beurre salé, demi-sel, margarine, beurre allégé
30 g bleu, roquefort, fêta	moutarde, olives, câpres, sauces du commerce (sauce de soja)
40 g camembert, brie, raclette	chips, biscuits apéritifs, fruits oléagineux
60 g gouda, St Paulin, Pont l'Evêque...	pastille Vichy, caramel au beurre salé
50 g jambon, pâté, thon en conserve, saumon	potage industriel, jus de légumes (tomates, carottes)
1 merguez ou chipolata	eaux gazeuses (sauf Perrier, Vitteloise)
150g légumes conserve ou 1 verre potage	
3 c. à café de moutarde	
2 petits paquets de chips	
1/4 litre de Vichy Saint Yorre	

### 2.2.3. Le traitement médicamenteux

Si la tension artérielle reste supérieure à 140/90 mmHg après 3 à 6 mois de suivi de mesures hygiéno-diététiques, il est recommandé de passer à une approche pharmacologique (47). Les IEC/ antagonistes de l'angiotensine II, les inhibiteurs calciques et les diurétiques font partie des classes d'antihypertenseurs de premier choix tandis que les bêtabloquants sont actuellement considérés comme 2ème choix (45). Le choix de la classe de traitement antihypertenseur doit tenir compte des co-morbidités.

Les conseils sur le traitement antihypertenseur que le pharmacien doit rappeler systématiquement à ses patients hypertendus sont les suivants:

- ne jamais arrêter brutalement le traitement, même si la tension artérielle est bien stabilisée ;
- prendre ses médicaments tous les jours à la même heure ;
- utiliser un autotensiomètre validé par l'ANSM et de préférence un modèle huméral ;
- tenir un carnet de suivi.

En matière de prévention primaire de néphropathie hypertensive, il est recommandé par le HAS en cas de HTA contrôlée et non compliquée, de faire une recherche de protéinurie avec les bandelettes urinaires une fois par an et estimer le DFG tous les 1 à 2 ans (47).

## 2.3. Rôle du pharmacien dans la prévention primaire de la néphropathie diabétique

La prévention de la néphropathie diabétique passe par un contrôle optimal du diabète grâce à une adaptation du régime alimentaire, l'augmentation d'activité physique et éventuellement le traitement médicamenteux. Selon les recommandations actuelles, la prévention primaire de la néphropathie diabétique consiste en (48) :

- la recherche de la normalisation glycémique définie par une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 7% pour le diabète de type 1 et 2 (49,50). D'après l'étude « DCCT » (diabetes control and complication trial), une thérapie intensive du diabète (contrôle glycémique via une thérapie à l'insuline, éducation diabétique, contrôle nutritionnel et auto-surveillance) pourrait réduire le risque de développement de microalbuminurie de 34 % et celui d'albuminurie clinique ultérieure de 56 % chez les personnes atteintes de diabète de type 1 (51). Concernant le diabète de type 2, selon l'étude de Kumamoto, après 6 ans de suivi, le risque d'apparition de la microalbuminurie chez les diabétiques était significativement diminué dans le groupe bénéficiant d'un traitement intensif (incidence de microalbuminurie à 6 ans de 7.7% vs 28.0%, p=0.03) (52) ;
- la prise en charge précoce et stricte des autres facteurs de risque : pression artérielle (contrôle tensionnel strict < 130 /80 mmHg) et dyslipidémie. Le traitement antihypertenseur est capital pour prévenir la néphropathie diabétique. Chez le diabétique de type 1, la mise en route d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion au stade d'une microalbuminurie isolée (quel que soit le niveau de pression artérielle) ralentit et parfois prévient totalement la survenue d'une protéinurie avérée. Chez le diabétique de type 2, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA2) ont un effet similaire sur l'incidence de la survenue d'une protéinurie (48, 50) ;
- l'arrêt du tabac, souvent négligé, diminuerait de 30% le risque de survenue et d'aggravation de la microalbuminurie dans les 2 formes de diabète (48, 50).

Le pharmacien doit participer au suivi thérapeutique, et encourager le respect de l'observance. Il peut par exemple suivre les évolutions des constantes biologiques, citées ci-dessus. Pour atteindre l'objectif fixé par le médecin, le pharmacien doit délivrer des conseils sur l'hygiène de vie (alimentation, activité physique, tabac, soins des pieds) mais aussi expliquer et accompagner un changement de traitement, de posologie, donner des informations nécessaires au bon usage du médicament.

Au fur et à mesure des passages à l'officine, le pharmacien pourra suivre avec son patient l'évolution des paramètres biologiques, donner très régulièrement des conseils, fixer de nouveaux objectifs à atteindre, expliquer l'autosurveillance, détailler l'utilisation du lecteur de glycémie si besoin et l'orienter vers des spécialistes (ophtalmologistes, cardiologues). Il a un rôle de conseil, d'information, de rappel, d'alerte et de vérification.

### 2.3.1. L'autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique est reconnue comme un outil indispensable pour atteindre les objectifs chez les patients diabétiques de type 1, ainsi que chez les diabétiques de type 2 traités par insuline et en cas de diabète gestationnel (53). Selon la HAS l'autosurveillance glycémique doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient (53). Cette éducation est réalisée par le médecin lors de la prescription d'un appareil d'autosurveillance, mais aussi par le pharmacien lors de sa délivrance. Le pharmacien doit expliquer le fonctionnement par une démonstration de l'appareil, rappeler au patient ses objectifs glycémiques, la fréquence et les horaires d'auto contrôle. Il expliquera également l'entretien de l'appareil et son mode de remboursement. Il incitera le patient à revenir en cas de questions concernant ce dispositif médical.

Il dispensera obligatoirement des conseils pour un bon prélèvement capillaire :

- se laver les mains à l'eau chaude savonneuse, les essuyer soigneusement ; ne pas utiliser d'alcool, ni de lotion désinfectante.
- se masser le doigt de la paume de main vers l'extrémité afin d'activer la circulation
- régler la profondeur de prélèvement en fonction de l'épaisseur de la peau et du volume de sang nécessaire au lecteur de glycémie
- piquer les doigts sur les côtés, éviter le pouce et l'index; faire une rotation des points de piqûre pour éviter les callosités
- après avoir piqué, ne pas presser trop fortement le doigt ; une goutte de sang bien ronde est nécessaire, ne pas utiliser l'échantillon si le sang s'étale ou coule.
- changer de lancette à chaque test.

Les résultats d'auto contrôle glycémique obtenus sont consignés dans un carnet de surveillance dans lequel peuvent être reportés également d'autres paramètres.

### 2.3.2. Les mesures hygiéno-diététiques

La première étape du traitement du diabète de type 1 et 2 est la mise en place d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière.

L'apport calorique doit être réparti au moins en 3 prises par jour. La prise du petit déjeuner, souvent absente chez le patient obèse, est tout à fait indispensable. Le fractionnement de l'alimentation en cinq prises (3 repas principaux et 2 collations) permettant une meilleure répartition de l'apport calorique sur la journée est souvent intéressant. Les repas et les collations doivent être mixtes, l'association aux glucides de protides et de lipides rendant le repas moins hyperglycémiant. Les sucres d'absorption rapide (sucre, bonbons, chocolat, miel, confitures, sirops) doivent être évités, d'une part du fait de leur caractère hyperglycémiant, mais également parce qu'ils apportent une quantité non négligeable de calories sous un faible volume. La consommation de fruits est autorisée mais limitée. Les fruits représentent 5% de la ration glucidique, le lait 5%, et les sucres lents 90% (flocons d'avoine, pain complet, lentilles, pâtes, riz complet). La consommation d'acides gras polyinsaturés et monoinsaturés (la plupart des huiles végétales, notamment les huiles de colza, de maïs, d'olive, de noix et d'arachides) est favorisée

par rapport à celle des acides gras saturés (graisses et viande de ruminants, graisse de lait, et surtout pain de sandwich, viennoiseries, craquelins, pâte à pizza, pâte feuilletée, gâteaux).

L'activité physique fait partie intégrale de l'hygiène de vie du diabétique. Elle contribue à améliorer l'équilibre glycémique, la capacité cardiaque à l'effort, la vascularisation des jambes, la sensibilité des tissus à l'insuline. La reprise d'une activité physique régulière permet souvent de réduire les doses de médicaments ou d'insuline. Le pharmacien, de par ses multiples contacts avec les patients diabétiques peut leur rappeler à chaque occasion les bienfaits de l'activité physique sur le taux de glycémie et le risque cardio-vasculaire. Il doit transmettre deux notions clés au patient : il faut essayer d'avoir une activité physique régulière et se fixer des objectifs atteignables.

Il est important de savoir donner les conseils pratiques pour faciliter l'intégration de l'exercice physique dans le quotidien des patients avec le diabète :

- surveiller la glycémie avant l'effort et au besoin prendre une collation ;
- boire régulièrement 1/2L d'eau/heure tout au long de l'activité ;
- porter des chaussures confortables ;
- inspecter ses pieds après l'exercice à la recherche de plaies, ampoules, écorchures, à traiter ;
- avoir en permanence du sucre sur soi et une carte de diabétique.

Pour les diabétiques de type 1 une autosurveillance glycémique rapprochée est indispensable avant, pendant, après l'effort et la nuit suivante.

### **III. Prévention secondaire de l'insuffisance rénale chronique.**

#### **3.1. Le dépistage de l'insuffisance rénale chronique**

##### **3.1.1. Intérêt du dépistage de l'IRC**

L'évolution de l'IRC est généralement irréversible et reste longtemps silencieuse. La progression vers le stade de l'IRCT est très variable selon l'étiologie. Une fois ce stade atteint, les traitements de suppléance « coûteux » sont nécessaires. Le diagnostic et la prise en charge au stade précoce peuvent prévenir et réduire les risques liés à l'insuffisance rénale, surtout des complications cardiovasculaires, mais également ralentir ou même parfois arrêter la progression de la maladie (54).

L'IRCT est une affection de longue durée (ALD) et la prise en charge de ces patients représente un enjeu médical et financier important pour l'assurance maladie. Le coût annuel de la dialyse en France a été estimé à 2,1 milliards d'euros en 2005 (55). Les plus gros postes de remboursement identifiés sont l'hospitalisation (75% des dépenses) et les transports (11,4% des dépenses). L'hémodialyse en centre est la modalité de prise en charge la plus coûteuse comparativement aux modalités "hors centre" : techniques de domicile (hémodialyse à domicile et dialyse péritonéale), autodialyse et, dans une moindre mesure, unité de dialyse médicalisée. Le coût de la dialyse est environ 5 fois supérieur à celui de la greffe, au-delà de la première année de greffe. Au 31 décembre 2007, le coût de la prise en charge de 61 000 patients traités pour IRCT a été estimé à

plus de 4 milliards d'euros qui se répartissent à près de 77% pour l'hémodialyse, 5% pour la dialyse péritonéale et 18% pour la greffe de rein. Cette somme va vraisemblablement augmenter à 5 ou 6 milliards entre 2025 à 2050. Le coût annuel par patient varie avec le mode de prise en charge : 88 608 euros pour l'hémodialyse et 20 147 euros pour la greffe (55), d'où l'importance du dépistage précoce.

### 3.1.2. Objectifs de dépistage de l'IRC

Le dépistage de l'IRC inclue 2 volets, qui consiste à :

- parler de l'IRC auprès de la population générale car il existe une méconnaissance générale de cette pathologie ;
- identifier des personnes avec une IRC à un stade précoce de la maladie, afin qu'elles puissent bénéficier d'une prise en charge adaptée dont l'un des objectifs est de ralentir la progression de la maladie.

### 3.1.3. Populations à dépister

Les revues récentes sur le dépistage des MRC posent la question de savoir s'il convient d'effectuer un dépistage systématique dans toute la population générale et avec quelle fréquence. Un programme de dépistage de l'IRC par la recherche de protéinurie, conduit aux Etats-Unis entre 2000 et 2013 (KEEP : Kidney early evaluation program) a montré que le rapport coût / bénéfice du dépistage par le dosage annuel de la protéinurie de toute la population générale était défavorable (56). En France, l'HAS en février 2012 le recommande uniquement pour des populations à risque (2). Un dépistage systématique devrait être proposé chaque année à toutes les personnes qui présentent des facteurs de risque tels qu'un diabète, une HTA, une obésité, une maladie cardiovasculaire, des antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique, la prise de médicaments néphrotoxiques, l'hyperuricémie ou un âge supérieur à 60 ans. Cependant, ces facteurs de risque n'ont pas tous le même poids.

**Tableau V. Groupes à risque pour un dépistage ciblé de la maladie rénale chronique (2).**

**Priorité très élevée**

Diabète

Hypertension artérielle

Maladie cardiovasculaire

**Dépistage à considérer**

Age élevé supérieur à 60 ans

Antécédents familiaux de maladie rénale chronique

Obésité

Autres facteurs de risque cardiovasculaire

Réduction néphronique (antécédent de néphrectomie ou de petit poids de naissance)

Médicaments néphrotoxiques

Infections chroniques des reins ou des voies urinaires

Cancers des reins, des voies urinaires, ou hématologiques

### 3.1.4. Tests de dépistage et de diagnostic de l'IRC

*Test de diagnostic.* Les recommandations et les dernières études françaises et internationales (2,57) recommandent pour le diagnostic précoce de la maladie rénale chronique la prescription annuelle d'une créatininémie permettant le calcul du DFG et d'une recherche de protéinurie chez tous les patients à risque. Ces examens diagnostiques doivent être réalisés par le médecin généraliste ou le médecin du travail.

*Test de dépistage.* Il doit être pratiqué sur des groupes d'individus à risques et réalisé par les professionnels de santé de proximité (médecins généralistes, pharmaciens d'officine). La recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire, en raison de sa spécificité, de sa simplicité, et de son coût relativement modeste, s'inscrit complètement dans le cadre des examens permettant le dépistage à grande échelle d'une atteinte rénale (36). La bandelette urinaire devrait être utilisée de façon systématique en dépistage de tous les patients à haut risque de pathologie rénale. Elles permettent d'éliminer en toute sécurité les urines « négatives », ce qui témoigne d'une bonne spécificité (36).

La bandelette urinaire est une méthode d'analyse biologique instantanée des urines qui sont mises en contact avec des réactifs spécifiques. Elle est constituée par un support plastique rigide sur lequel sont fixées des plages réactives distinctes. Elle ne nécessite aucun matériel de laboratoire particulier et la manipulation est simple (36).

Le test permet de détecter une protéinurie. Le réactif sur la bandelette est particulièrement sensible à l'albumine avec une limite de détection située à 60 mg/L. Cependant, si les bandelettes urinaires permettent un dépistage qualitatif de la protéinurie (4,58), elles ne sont pas assez

précises pour quantifier la protéinurie. Par ailleurs, elles ne peuvent pas détecter de faibles concentrations d'albumine dans les urines.

En outre la bandelette permet de mesurer le PH urinaire, et détecter la présence de glucose, corps cétoniques, sang, leucocytes et nitrites.

*Validité.* L'examen par bandelettes multiréactives est un moyen commode de dépister les principales anomalies cytologiques ou biochimiques de la composition de l'urine. Par principe, aucun diagnostic ou traitement ne doit être établi sur la base du résultat d'un test isolé. Un examen pratiqué dans des conditions rigoureuses et qui se révèle totalement négatif permet d'exclure raisonnablement une protéinurie significative, une hématurie ou une leucocyturie et permet de ne pas prescrire d'examens cytobactériologiques urinaires en l'absence de contexte clinique évocateur. Inversement toute anomalie à la bandelette impose une confirmation et des précisions par des examens biologiques appropriés (36). Les recommandations actuelles réservent les bandelettes au dépistage de masse et préconisent la recherche de protéinurie à la bandelette urinaire (1) :

- une fois par an chez les diabétiques et les hypertendus non contrôlés et une fois tous les deux ans chez les hypertendus contrôlés et non compliqués ;
- une fois par an chez les sujets présentant une histoire familiale de MRC ;
- une fois par an chez les sujets atteints de maladie athéromateuse et d'insuffisance cardiaque (59) ;
- une fois par an chez les sujets présentant des œdèmes généralisés ;
- une fois par an chez les sujets de plus de 60 ans.

### 3.2. La prévention du déclin de la fonction rénale : néphroprotection

La néphroprotection est 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 (60). Elle vise à protéger le rein contre les mécanismes d'autodestruction 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-interstielles. A moyen et à long terme, ces lésions irréversibles vont entraîner le déclin de la fonction rénale restante (60).

Les interventions que l'on propose actuellement pour ralentir la progression des maladies rénales chroniques sont (18) :

- le contrôle parfait de la pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg (18);
- la diminution de la protéinurie au maximum, avec une cible inférieure à 0,5 g/j 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 .

### 3.2.1. Contrôle de l'hypertension artérielle et de la protéinurie

Chez les patients atteints d'IRC, un contrôle strict de la pression artérielle est fondamental à la fois pour ralentir la progression de l'IRC et pour prévenir l'atteinte cardiovasculaire (18,61). Le risque cardio-vasculaire (CV) des patients atteints d'IRC est considéré comme très élevé, équivalent à celui des coronariens ayant eu un infarctus du myocarde, exigeant un contrôle strict de la pression artérielle (18). Chez l'insuffisant rénal, un consensus est établi pour adopter comme cible une pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg en évitant d'atteindre une pression systolique inférieure à 110 mmHg et en contrôlant l'absence d'hypotension orthostatique surtout chez le sujet âgé (18).

La principale stratégie pour atteindre ces cibles et ralentir ainsi la progression de l'IRC est d'instaurer en 1<sup>ère</sup> intention un traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA). Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont pour propriété de faire baisser la pression artérielle et de diminuer le débit de protéinurie et ainsi de ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II) permettent de réduire la protéinurie d'environ 30% chez l'homme, avant toute baisse significative de la pression artérielle. Au-delà, chaque réduction de 1% de la pression artérielle s'accompagne d'une diminution supplémentaire de 1,5% de la protéinurie (23). Ce sont deux classes de médicaments antihypertenseurs qui protègent le glomérule par une action spécifique sur l'artéiole efférente.

Il est recommandé de débuter par une posologie basse, puis d'augmenter progressivement par paliers sur au moins 4 semaines, d'autant plus que le patient est âgé et la fonction rénale altérée. L'augmentation des doses se fait jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques. Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie est recommandé après 7 à 15 jours de traitement initial et après chaque modification de la posologie du fait du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle sous inhibiteurs du système rénine-angiotensine (23):

- en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 %, il est recommandé d'arrêter temporairement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), qui pourront être réintroduits ultérieurement, de manière progressive après avoir écarté une sténose de l'artère rénale ;
- en cas d'hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L, il est également recommandé d'arrêter temporairement le traitement (23).

Si les cibles thérapeutiques sont atteintes, il faut poursuivre le traitement et la surveillance clinique et biologique. Dans le cas contraire :

- si la pression artérielle reste supérieure à 130/80 mmHg, il faut vérifier l'observance du traitement médicamenteux et de la restriction sodée. Au besoin, un diurétique thiazidique (si clairance > 30 mL/min) ou un diurétique de l'anse peut être prescrit en complément des IEC ou ARA 2. En cas d'échec, il faut associer une 3ème classe thérapeutique (bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques) et demander un avis spécialisé néphrologique.
- si la protéinurie reste supérieure à 0,5 g/j, il est recommandé d'augmenter progressivement la posologie de l'antagoniste du système rénine-angiotensine prescrit (jusqu'à la dose maximale autorisée). En cas de persistance d'une protéinurie élevée (> 0,5 g/j), il est recommandé d'associer IEC et ARA2 (23). La place de l'association IEC-ARA2 est discutée et relève d'un avis néphrologique.

Chez les patients protéinuriques, les doses d'inhibiteurs du SRA doivent être adaptées non seulement en fonction du contrôle tensionnel mais également de façon à obtenir une réduction maximale du débit de protéinurie et de la progression de la maladie rénale. Il est donc recommandé de traiter les patients ayant une maladie rénale chronique protéinurique (> 0,5 g/24 h) par un inhibiteur du SRA, même s'ils ne sont pas hypertendus, sans pour autant baisser la pression artérielle systolique en-dessous de 110 mmHg (23).

En pratique, il est recommandé de prescrire en première intention :

- un ARA2 pour les patients diabétiques de type 2 ;
- un IEC pour les autres patients.

La mise en route d'un traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine nécessite des précautions pour éviter (23) :

- une hypotension à l'introduction du traitement ou lors de l'augmentation des doses ;
- une insuffisance rénale aiguë, possible s'il existe en même temps une hypovolémie efficace ;
- une hyperkaliémie.

### 3.2.2. La prévention des épisodes d'insuffisance rénale aiguë

Les reins atteints par une néphropathie sont particulièrement sensibles aux agressions extérieures. Il paraît souhaitable d'éviter ou d'anticiper au maximum ces situations à risque de dégradation de la fonction rénale : médicaments néphrotoxiques, déshydratation, hypovolémie, insuffisance cardiaque, infection urinaire, facteurs obstructifs sur les voies urinaires (lithiase, adénome prostatique).

Devant toute insuffisance rénale chronique d'aggravation brutale, il faut rechercher un facteur aggravant surajouté.

Tableau VI. Les principaux facteurs aggravants une IRC (62).

Facteurs	Causes	Caractéristiques
Déshydratation extra-cellulaire	Diurétiques Troubles digestifs	Réversibilité après apport de sel et d'eau, correction du trouble digestif
Médicaments à effets hémodynamiques	AINS* IEC ARA2	Hypovolémie associée Sténose des artères rénales, ou lésions vasculaires graves Réversibilité à l'arrêt
Obstacle	Toutes les causes d'obstacle	Réversibilité après levée de l'obstacle
Produits toxiques	Produits de contraste iodés	Nécessité d'une préparation par hydratation Peser les indication
	Médicaments néphrotiques	Respecter les règles de prescription Bannir certains produits
Pathologie surajoutée	Pyélonéphrite aiguë Néphropathie vasculaire surajoutée	Réversibilité après traitement spécifique et préventif

\*- Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Il est souhaitable d'éduquer le patient à l'arrêt des diurétiques et du ou des inhibiteurs du SRA en cas de déshydratation extra-cellulaire aiguë (ex.: gastro-entérite, fièvre importante), pour éviter une insuffisance rénale fonctionnelle sévère.

### 3.2.3. Apport protéique alimentaire

De nombreux travaux ont montré que l'hyperfiltration glomérulaire aggravait la fonction rénale. Parmi les facteurs qui entretiennent ou déclenchent l'hyperfiltration, les protéines alimentaires sont au premier plan, quel que soit leur mode d'administration (voie orale ou perfusion d'acides aminés). En revanche, une restriction en protéines diminue cette hyperfiltration ainsi que les lésions histologiques rénales et ralentit par conséquent la progression de l'insuffisance rénale. Ces restrictions protéiques ont été prescrites depuis 1930 (régime à base de blancs d'œufs, pommes de terre, à l'exclusion des viandes, poissons et laitages). Depuis la fin des années 90, des grandes études ont permis de penser avec suffisamment d'évidence qu'il faut limiter les apports protéiques à 0,6 à 0,8 g/kg/j (2,63) au cours de l'insuffisance rénale chronique, et cela doit être instauré au stade précoce de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine supérieur à 50 mL/min) et poursuivi jusqu'au stade de la dialyse (64). Aujourd'hui l'apport protéique optimal préconisé représente un compromis entre trois impératifs: réduire la génération des déchets azotés, prévenir

toute malnutrition et ralentir la progression de l'IRC, tout en s'efforçant de préserver la qualité de vie du patient.

D'après la HAS, l'apport en protéines ne doit pas excéder 1,2 g/kg/j au stade débutant de l'IRC, mais il ne doit jamais devenir inférieur à 0,7 g/kg/j, afin d'éviter toute dénutrition protéique (2). L'apport protéique doit être constitué, au moins pour moitié, de protéines de haute valeur biologique. A titre d'exemple, chez un homme pesant 55 kg, cet apport correspondrait à environ 100 g de viande ou équivalent. Le reste de l'apport azoté est fourni par les protéines contenues dans les autres nutriments, notamment les produits laitiers, les féculents et les céréales.

Actuellement l'apport protéique recommandé est calculé en fonction du degré de l'IRC.

**Tableau VII. L'apport protéique recommandé en fonction du degré de l'IRC.**

Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Apport en protéines (g /kg de poids corporel/j)
> 60	1-1,2
30-60	1,0
15-30	0,8
< 15	0,7

Aux stades précoces de l'IRC (stade 1 et 2), le régime consiste à consommer 120 à 150 g/j de viande, selon le poids corporel du patient, sans modifier le reste de l'alimentation, ce qui correspond aux besoins en protéines d'une personne sans insuffisance rénale (2). A partir du stade 3 d'IRC, il est préconisé de normaliser la consommation des protéines entre 0,8 et 1 g/kg/j et de la poursuivre jusqu'au stade de la dialyse (2). Pour calculer la ration de viande recommandée pour le patient, il faut tenir compte des protéines dans chaque aliment. Chaque portion indiquée dans le tableau ci-dessous contient 5 grammes de protéines.

**Tableau VIII. Répartition des protéines dans les aliments.**

Protéines animales	Protéines végétales
25 g de viande	60 g de pain
25 g de poisson	40 g de pâtes
20 g de fromage	75 g de riz
1 oeuf	250 g de pommes de terre
50 g de fromage blanc	20 g de lentilles
1 yaourt	150 g de petits pois

En pratique en fonction du poids du patient on calculera son régime protéique et on lui conseillera de consommer 2/3 de protéines animales et 1/3 de protéines végétales quotidiennement.

Les patients avec une IRC sévère diminuent souvent spontanément leurs apports caloriques. Il faut cependant leur conseiller des apports énergétiques minimum de 30 à 35 kcal/kg par jour. Ces apports permettent de maintenir une balance azotée équilibrée et d'éviter la dénutrition tout en respectant la préconisation des apports modérés en protéines. Dans ce cas, il faut expliquer au patient que si son apport de calories provenant d'aliments protéiques diminue parce qu'il surveille son apport protéique, il est important d'augmenter son apport calorique provenant d'autres sources alimentaires (65). Il sera possible d'augmenter le total calorique quotidien en fractionnant les repas, en incluant dans la ration des matières grasses végétales et des glucides. La consommation de matières grasses est indispensable pour contribuer à la couverture de l'apport calorique. Elles doivent représenter 35% de l'apport énergétique total (AET) (65). Il sera nécessaire de privilégier les acides gras mono et poly-insaturés (huile d'olive, de colza, de noix...). Les glucides sont également utilisés comme principale source d'énergie. Ils représenteront 55% de l'AET. Il est recommandé d'avoir une ration plus importante en glucides complexes (comme le riz, les pâtes, les biscuits, le pain) avec une présence de glucides simples (comme le miel, les confitures, les pâtisseries) (65). Le régime alimentaire devra prendre en compte les co-morbidités fréquemment associées à l'insuffisance rénale : diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle.

### 3.2.4. Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire associés

#### *Tabac*

Le lien entre le tabac et les effets d'aggravation des néphropathies est mal connu et probablement multifactoriel. Paradoxalement, les effets du tabac sur le rein n'ont fait l'objet que d'un nombre limité d'études et il n'est pas définitivement établi à l'heure actuelle si le tabagisme est un facteur aggravant ou déclenchant d'une IRC. Il existe un effet hypertenseur de la cigarette qui persiste environ 30 minutes et semble lié à une activation du système sympathique et à la libération de noradrénaline. Or dans l'étude MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), le tabac est identifié comme facteur de risque de survenue d'une HTA, indépendamment de l'âge, de la pression artérielle, du diabète (66). Le risque d'insuffisance rénale chronique est multiplié par 1,7 chez les fumeurs d'après cette étude. C'est dans les néphropathies diabétiques que le rôle du tabac est le mieux établi. Chez les diabétiques de type 1, le tabagisme augmente l'incidence de la microalbuminurie et de la protéinurie (odds ratio 2,8), réduit le délai de survenue d'une microalbuminurie ou celui du passage de la microalbuminurie à la protéinurie permanente, accélère également la vitesse de progression vers l'insuffisance rénale terminale (odds ratio 2,74 pour chaque 10 paquets/années) (66). Ces résultats se retrouvent aussi dans le diabète 2 et la vitesse de progression de la néphropathie est multiplié par 2 chez les fumeurs dans les deux types de diabète (66).

Le rôle du tabac dans les autres néphropathies a été peu étudié. Parmi les 332 544 hommes âgés de 35 à 57 ans inclus dans l'étude MRFIT et suivis pendant 16 ans en moyenne, la morbidité et la mortalité rénale augmentent de façon significative avec la quantité de tabac fumée, le risque relatif

le plus élevé de développer une IRC (RR = 1,69 [1,31-2,16]) étant observé chez les fumeurs de 30 à 39 cigarettes par jour (68). Le tableau X montre l'évolution de la clairance de la créatinine chez les fumeurs, ex-fumeurs et non fumeurs, d'après Schiffli, 2002 (67).

**Tableau IX. Évolution de la clairance de la créatinine chez les fumeurs, ex-fumeurs et non fumeurs (67).**

	Fumeurs	Ex-fumeurs dans l'année précédent l'arrêt	Ex-fumeurs dans l'année suivant l'arrêt	Non-fumeurs
Évolution de la clairance de la créatinine	- 1,2 +/- 0,2 ml/min/mois	-1,2 +/- 0,2 ml/min/mois	-0,7 +/- 0,1 ml/min/mois	-0,6 +/- 0,2 ml/min/mois

(D'après Schiffli H, Lang S, Fisher R, 2002)

En tant que professionnel de 1<sup>er</sup> recours, le pharmacien d'officine est bien placé pour poser la question du tabagisme à chaque occasion, pour expliquer au patient que la consommation de tabac est associée à un risque accru de dégradation rénale, et pour donner une information complète sur les différentes méthodes de sevrage. Les médecins manquant souvent de temps pour assurer cette fonction, le pharmacien peut alors assurer ce rôle dans le cadre de sa mission de promotion de santé en population générale et de prévention secondaire dans l'IRC. Selon les recommandations de la HAS une évaluation du tabagisme inclut les étapes suivantes (2) :

- expliquer l'importance prioritaire de l'arrêt du tabac et préciser que le tabagisme va être pris en charge ;
- explorer le degré de dépendance physique (test de Fagerström) ;
- rechercher des troubles psychiques associés : états dépressifs et anxieux, d'autres addictions (alcool, cannabis, autre substance illicite), et explorer le tabagisme de l'entourage ;
- explorer l'histoire du tabagisme : l'âge de la première cigarette, les tentatives d'arrêt antérieures et les bénéfices obtenus lors de ces arrêts, en particulier respiratoires, et les raisons de la reprise ;
- analyser les raisons pour lesquelles le patient fume et apprécier l'intensité de ces facteurs par les échelles visuelles analogiques ;
- étudier avec empathie le degré de motivation à s'arrêter de fumer par une échelle visuelle analogique et les freins à l'arrêt du tabagisme ;
- négocier avec le patient les conditions d'une tentative d'arrêt du tabac (entretien motivationnel).

Si l'arrêt d'emblée ne peut pas être obtenu, l'arrêt progressif avec réduction du tabagisme sous substitution nicotinique orale durant quelques jours ou semaines est une alternative. La discussion sur la progression dans l'arrêt du tabac en augmentant la substitution nicotinique sera reprise à chaque visite à l'officine.

### *Contrôle de la dyslipidémie*

Outre ses effets athérogènes, la dyslipidémie associée aux néphropathies protéinuriques, et particulièrement à la néphropathie diabétique, accélère la progression de l'IRC (68). Le traitement par les statines réduit le risque d'accidents athérothrombotiques chez des patients atteints d'IRC modérée et pourrait ralentir l'évolution de l'IRC, parallèlement à une réduction de la protéinurie (68). Dans une étude regroupant les essais WOSCOPS, CARE, et LIPID effectués avec la pravastatine, il est montré que celle-ci permettait, chez les 3 402 patients ayant un DFG entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, de ralentir la progression de l'IRC d'environ 34% par an, ainsi que la fréquence des épisodes d'insuffisance rénale aiguë (69). Les effets néphroprotecteurs potentiels des statines pourraient être dus à la fois à leur action sur la dyslipidémie et à des effets indépendants de leur action hypolipémiant. En effet, les statines diminuent la génération d'espèces réactives de l'oxygène et de lipides oxydés ainsi que l'activation du facteur de transcription, réduisant ainsi la micro-inflammation (69).

L'absence de symptômes cliniques de la dyslipidémie, l'incompréhension du besoin de prendre le médicament à long terme, la méconnaissance de la maladie rénale chronique, la crainte des effets indésirables sont des facteurs qui découragent les patients à prendre leur traitement hypolipémiant. Pour favoriser l'atteinte des objectifs, les patients doivent être sensibilisés et comprendre l'objectif thérapeutique du traitement, l'intérêt de l'observance et l'importance du respect des règles hygiéno-diététiques. Le pharmacien a tout sa place pour instaurer un dialogue avec les patients lors de la dispensation des médicaments et leur faire comprendre l'intérêt d'une bonne observance aussi bien médicamenteuse qu'hygiéno-diététique.

Le traitement médicamenteux de la dyslipidémie doit être institué chez les patients atteints d'IRC dès que le taux de LDL-cholestérol est supérieur à 1,30g/L (3,4 mmol/L).

Les nouvelles recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) en matière de prise en charge des dyslipidémies incluent les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère dans la catégorie à très haut risque cardiovasculaire (ce qui correspond à un risque de mortalité supérieur à 10 % à 10 ans). D'après la Société européenne de cardiologie et la Société Européenne d'Athérosclérose pour cette catégorie de patients le LDL reste la cible prioritaire et il est désormais recommandé d'abaisser le taux de LDL cholestérol à 0,7 g/l (2 mmol/L), contre 1 g/l (2,6 mmol/L) auparavant, ou de le réduire de moitié lorsque cet objectif thérapeutique ne peut être atteint (70). En conséquence, en complément des mesures hygiéno-diététiques, la prescription de statines avec les précautions d'usage (surveillance de la toxicité musculaire) est justifiée en cas de hypercholestérolémie. Selon les recommandations, les statines ont un effet bénéfique sur la protéinurie pathologique (>300 mg/jour), elles devraient être envisagées pour les patients atteints d'IRC de stades 2-4 (71) avec la dyslipidémie. L'atorvastatine et la fluvastatine, majoritairement éliminées par voie non rénale, peuvent être administrées à la posologie usuelle chez le patient insuffisant rénal, quelle que soit la sévérité de l'insuffisance rénale chronique. Une introduction du traitement à la posologie minimale usuelle sous une surveillance étroite de l'apparition des effets indésirables sera nécessaire pour la pravastatine, la rosuvastatine et la simvastatine (70).

L'hypertriglycéridémie est également considérée comme un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires. La dyslipidémie chez le patient insuffisant rénal se caractérise souvent par une augmentation des triglycérides (TG). En cas d'hypertriglycéridémie sévère et isolée (TG > 4g/L (> 10 mmol/L)) le bézafibrate peut être administré avec une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine. Il est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min. Le gemfibrozil peut également être utilisé tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. L'ézétimibe est un traitement adapté de la dyslipidémie du patient insuffisant rénal chronique surtout en cas d'intolérance aux statines et aux fibrates (71).

#### **IV. Prévention tertiaire dans l'IRC**

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.

## 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 (cf. «*Contrôle de l'hypertension artérielle et de la protéinurie*»).

## 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 (2). 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)(2). 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. Il faudra éviter notamment :

- tous les produits laitiers,
- les légumes secs,
- les abats,
- les poissons, les crustacés et coquillages,
- les œufs,
- les charcuteries industrielles en raison de la présence d'un conservateur à base de phosphore,
- les céréales complètes, pain complet.

Si les mesures diététiques sont insuffisantes, le traitement nécessite la prescription de chélateurs du phosphore calciques (carbonate de Ca fortement dosé) ou non calciques (lanthane et hydrocarbonate d'aluminium). L'objectif du traitement est une phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/L.

La correction de l'hypocalcémie comprend l'augmentation des apports calciques à 1 g/jour en calcium élément et l'administration des sels de calcium (carbonate de calcium). L'objectif de traitement est une calcémie normale comprise entre 2,2 et 2,5 mmol/L.

Tableau X. Objectifs de contrôle phosphocalcique (72).

Stades de l'IRC	PTH (pg/ml)	Phosphorémie (mmol/L)	Calcémie (mmol/L)
3	35 – 70	0,95 – 1,45	2,2 – 2,55
4	70 – 110	0,95 – 1,45	2,2 – 2,55
5	150 – 300	1,13 – 1,78	2,1 – 2,37

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 (cholécalciférol) sont utilisées de préférence à la vitamine D2 (ergocalciférol) : vitamine D<sub>3</sub> naturelle (Uvedose®), 1-alpha OH-vitamine D<sub>3</sub> (Un-Alfa®) en l'absence d'hyperphosphorémie (2).

#### 4.3. Traitement de l'anémie

Le traitement de l'anémie doit être envisagé dès que l'hémoglobine est inférieure à 10 g/dL de façon stable. Il a pour objectif l'obtention d'une hémoglobine entre 10 et 12 g/dL, en évitant d'augmenter l'hémoglobine au-dessus de 12 g/dL (risques cardiaques et vasculaires accrus) (24).

Le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'IRC améliore la qualité de vie ainsi que la tolérance à l'effort et diminue la morbidité (73). Lorsqu'il n'y a pas d'autre explication à l'anémie que l'insuffisance rénale chronique (saignements digestifs, gynécologiques, etc), cette dernière est donc considérée comme la cause. Avant toute prescription médicale, il faut évaluer les réserves en fer, principalement par dosage de la ferritine, mais aussi du fer sérique et de la transferrine, car la ferritine peut être faussement normale ou élevée chez l'insuffisant rénal (74).

En cas de carence martiale (révélée notamment par une ferritine inférieure à 100 ng/mL et une transferrine (TSAT) supérieure à 20%), une supplémentation en fer sera mise en place, par voie orale ou injectable. Le fer par voie intraveineuse ne sera utilisé qu'en cas d'inefficacité du fer oral, ou d'intolérance. La cible thérapeutique est une ferritine comprise entre 100 et 200 ng/mL, afin d'éviter une surcharge martiale iatrogène. Si le taux de Hb n'est pas corrigé par la seule supplémentation en fer, il est recommandé d'instaurer un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) sous trois conditions (24) :

- le taux d'hémoglobine est ≤ 10 g/dL ;
- l'anémie est responsable de symptômes gênants ;
- elle est exclusivement secondaire à l'IRC (liée à un déficit de production d'érythropoïétine).

Le traitement par ASE est divisé en deux phases, une phase correctrice et une phase d'entretien (24) :

- En phase correctrice : il faut augmenter l'hémoglobine de 1 à 2 g/dL par mois jusqu'à atteindre un niveau compris entre 10 à 12 g/dL. Il faut éviter d'augmenter le taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dL sur une période de 4 semaines.

- En phase d'entretien : il faut maintenir le taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dL. En raison des variations intra-individuelles, on peut observer ponctuellement une concentration d'hémoglobine passant au-dessous ou au-dessus du taux recherché. Cette variabilité sera contrôlée en ajustant la posologie de façon à éviter le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL (75).

Pour assurer le suivi du traitement par ASE, outre l'hémoglobine, il faut surveiller :

- les réserves en fer, car en cas de carence martiale non corrigée, le traitement par ASE sera inefficace (tableau XII) ;
- la pression artérielle, le principal effet indésirable de l'ASE étant une élévation de cette dernière (surveillance stricte si le patient est hypertendu et adaptation du traitement antihypertenseur si besoin) ;
- la numération formule sanguine (NFS), les réticulocytes.

**Tableau XI. Valeurs cibles des paramètres biologiques dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'IRC (2).**

---

Hb compris entre 10 et 12 g/dl

Ferritinémie > 100 µg/L ou > 200 si traitement par ASE

Transferrinémie > 20% ou > 25% si traitement par ASE

GR hypochrome inférieur à 6%

---

#### 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 NaHCO<sub>3</sub> 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 (2).

Cet alcalinisateur ralentit la progression de l'insuffisance rénale chronique, réduit la déminéralisation osseuse et améliore le bilan nutritionnel (25). 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.

#### 4.5. Traitement des conséquences métaboliques et nutritionnelles

##### 4.5.1. 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 débuter 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 (76).

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 (77).

#### 4.5.2. 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 (2). La prise en charge d'une hyperkaliémie repose sur (23) :

- la limitation des apports en potassium parfois difficile à concilier avec la restriction des apports protéiques ;
- la correction de l'acidose métabolique ;
- la diminution de posologie voire l'arrêt temporaire des médicaments pouvant provoquer une hyperkaliémie (IEC, ARA2) ;
- 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).

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 :

- les légumes secs : haricots secs, flageolets, fèves, pois chiches, lentilles... ;
- les fruits secs : raisins, pruneaux, figues, dattes, etc. ;
- les oléagineux : cacahuètes, amandes, noisettes, noix, pistaches, pignons, avocats... ;
- certains légumes frais : radis noirs, champignons crus, épinards, fenouil, bettes, endives crues, artichauts crus, mâche ;
- certains fruits : les bananes, châtaignes, noix de coco, abricots... ;
- le chocolat, le cacao et toutes les préparations chocolatées ;
- toutes les boissons instantanées : café, chicorée, etc. ;
- le beurre d'arachide ;
- le ketchup ;
- tous les aliments avec substitut de sel : sel de régime, jambon sans sel, etc. En effet, le sodium y est remplacé par du sel de potassium.

La méthode de cuisson peut avoir une incidence sur la quantité de potassium dans certains aliments. La chaleur ne détruit pas le potassium, mais les légumes-racines cuits dans de grandes quantités d'eau perdent une partie de leur potassium, qui se retrouve ainsi dans l'eau. Pour la

même raison il ne faut pas boire ou utiliser le liquide provenant de fruits et de légumes en conserve (77).

#### 4.5.3. Prise en charge de la dénutrition

Selon la HAS, l'évaluation clinique du patient comprend la mesure du poids, le calcul de l'indice de masse corporelle, l'évaluation de l'état nutritionnel (suivant les questionnaires recommandés : Self Global Assessment ou Mini Nutritional Assessment) et la recherche des principales causes d'anorexie chez l'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) (18). Il est recommandé de doser l'albuminémie, marqueur de dénutrition chronique (dénutrition si albuminémie < 35 g/L) et de l'interpréter en fonction de l'état inflammatoire (à partir de la protéine C-réactive). 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 (18).

### 4.6. 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 (tableau VII).

**Tableau XII. Mécanismes de néphrotoxicité des médicaments (23).**

Mécanismes, atteinte	Principaux médicaments
Insuffisance rénale fonctionnelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diurétique</li> <li>• AINS<sup>1</sup></li> <li>• Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus)</li> </ul>
Toxicité tubulaire directe aiguë : nécrose tubulaire aigue (NTA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminosides</li> <li>• Produits de contraste iodés</li> <li>• Anticancéreux (cisplatine, ifosfamide)</li> </ul>
Toxicité tubulaire indirecte aiguë : <ul style="list-style-type: none"> <li>- par rhabdomyolyse</li> <li>- par hémolyse</li> <li>- par cristallurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statines, fibrates</li> <li>• Rifampicine</li> <li>• Méthotrexate, acyclovir, indinavir</li> </ul>
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë allergique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINS, allopurinol, rifampicine, β-lactamines</li> </ul>
Atteinte glomérulaire d'origine immunologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINS</li> <li>• Interferon</li> </ul>
Toxicité tubulaire (ou tubulo-interstitielle) chronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lithium</li> <li>• Antalgiques</li> <li>• Ciclosporines, tacrolimus</li> </ul>

AINS<sup>1</sup> - anti-inflammatoires non stéroïdiens

(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 suivantes (23):

- traitement le plus court possible ;
- posologies adaptées à la fonction rénale et dosages des concentrations sanguines en principe actif ;
- surveillance stricte de créatininémie et protéinurie ;
- maintien d'un état d'hydratation optimal ;
- interdiction d'associer plusieurs médicaments néphrotoxiques.

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 (23).

En cas de recours nécessaire aux aminosides, il faut adapter la posologie à la clairance de la créatinine et limiter la durée du traitement à 3 jours.

En cas d'administration des produits de contraste iodés chez l'IRC, il est nécessaire d'appliquer les règles suivantes (23) :

- hydratation et alcalinisation avant, pendant et après l'examen ;
- expansion du volume extracellulaire par perfusion de soluté salé isotonique (9 g/L) ou de bicarbonate isotonique (14 g/L), à débuter avant l'examen et à poursuivre 6 à 12 heures après ;
- surveillance de la fonction rénale ;
- arrêt ou diminution des diurétiques.

L'utilisation de la N-acetylcysteine (600 mg 2 fois par jour la veille et le jour de l'examen) reste très discutée.

#### 4.7. Adaptation posologique des médicaments à élimination rénale

En cas d'IRC, il est indispensable d'adapter la posologie des médicaments éliminés sous forme active par voie rénale au niveau de clairance de la créatinine du patient. Tout nouveau traitement instauré chez un patient insuffisant rénal chronique nécessite de la part du pharmacien au moment de la dispensation une vérification de la posologie en fonction de la clairance.

L'adaptation posologique est nécessaire quand (78) :

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

L'adaptation de la posologie peut se faire selon deux méthodes (78) :

- l'augmentation de l'intervalle de temps entre les prises avec conservation des doses préconisées chez le patient non insuffisant rénal; cette approche permet d'obtenir les mêmes concentrations plasmatiques maximales ;
- la diminution de la posologie en conservant le même intervalle entre les prises que chez le patient non insuffisant rénal.

La méthode d'adaptation de la dose doit être appliquée lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir la concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement. La méthode d'adaptation de l'intervalle doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (Cmax) en médicament et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un Cmax suffisamment élevé.

Par ailleurs, le niveau d'adaptation varie selon la proportion du médicament ou des métabolites actifs éliminés par le rein. Si le médicament est à élimination rénale exclusive (par exemple des aminosides), la réduction de la dose administrée est proportionnelle à l'insuffisance rénale. Par exemple, si l'insuffisance rénale entraîne une réduction de 50% de la fonction rénale, il faut (78) :

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

En cas d'élimination rénale partielle le pharmacien peut trouver l'information dans les monographies du Vidal. Les RCP des médicaments dans cet ouvrage utilisent généralement la formule de Cockcroft pour l'adaptation des posologies des médicaments au cours de l'IRC. Par

ailleurs, il existe d'autres sources réservées aux pharmaciens et aux autres professionnels de santé.

#### 4.8. Les sources d'information pour les pharmaciens

Il n'est pas toujours simple de trouver des sources d'information fiables quant à l'utilisation des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. En France, le premier réflexe des pharmaciens est de recourir au dictionnaire Vidal®. Il constitue la source de référence officielle sur le médicament. Toutefois, d'après une étude, les informations sur le maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique sont souvent inadaptées (78).

Par ailleurs, il existe des articles et des ouvrages spécifiques à cette thématique comme :

- 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.

Le Service de Conseil ICAR, créé en 1999, propose une aide à la prescription des médicaments chez les patients présentant une insuffisance rénale, sur la base de données disponibles dans la littérature internationale. Cela permet d'obtenir des informations mises à jour en fonction des données les plus récentes de la littérature internationale.

Actuellement, le Site GPR (Guide de Prescription et Rein) propose d'accéder en ligne aux informations publiées dans la collection des GPR®, qui compte à ce jour 29 volumes sur 18 classes thérapeutiques. Initialement réservé aux néphrologues et pharmaciens uniquement, le Site GPR ([www.sitegpr.com](http://www.sitegpr.com)) est en ligne depuis fin 2010 avec une nouvelle version, accessible à tous les professionnels de santé.

## **Partie 3. Organisation multidisciplinaire de la prise en charge de l'IRC et place du pharmacien d'officine**

L'IRC est une pathologie complexe dans sa prise en charge liée au fait que comorbidités et complications touchent de nombreux organes et systèmes. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, le patient sera orienté vers différents spécialistes. Au début c'est le médecin généraliste qui assure le diagnostic et le traitement précoce du patient atteint de l'IRC. Il doit bien connaître tous les objectifs du traitement et c'est lui qui doit impliquer les spécialistes (néphrologue, cardiologue, diabétologue) si les objectifs du traitement donné ne sont pas atteints (2).

Le patient doit rencontrer le diététicien qui définira le régime alimentaire à respecter et donnera des outils pratiques concernant l'alimentation à partir du stade 3 de l'IRC (ou plus précocement selon contexte). Le co-suivi néphrologue-diététicien est nécessaire aux stades 4 et 5 (2).

Le néphrologue doit être impliqué dans la prise en charge du patient à partir du stade 3B.

En fonction de l'étiologie de l'IRC ou de ses conséquences, le médecin généraliste peut être également amené à orienter le patient vers d'autres spécialistes : diabétologue, cardiologue, ophtalmologue.

La maladie rénale peut aussi être le révélateur ou la cause de souffrances ou de maladies psychiques, et de difficultés sociales chez les patients et leur entourage. Un soutien psychologique et/ou social est indiqué le cas échéant (2).

Chaque fois que le patient se rend à la pharmacie pour ses médicaments, il peut rencontrer le pharmacien et lui poser toutes les questions qu'il souhaite sur sa maladie et sa prise en charge thérapeutique. Il n'est pas envisageable pour le pharmacien de délivrer un médicament sans apporter une information professionnelle adaptée à chacun.

### **V. Rôle du médecin généraliste**

Les médecins généralistes jouent un rôle central dans le diagnostic et la prise en charge initiale de la maladie rénale chronique. Il s'agit tout d'abord de diagnostiquer la maladie rénale chronique le plus précocement possible. Pour cela, ils doivent savoir identifier les principaux facteurs de risque (2):

- diabète ;
- hypertension artérielle traitée ou non ;
- âge > 60 ans ;
- obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) ;
- maladie cardio-vasculaire athéromateuse ;
- insuffisance cardiaque ;

- maladie de système ou 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.).

Il est recommandé de pratiquer chaque année chez les personnes à risque un dosage de la créatininémie (avec estimation du débit de filtration glomérulaire), de l'albuminurie et de la créatininurie (calcul du ratio albuminurie/créatininurie) (2). Le diagnostic d'IRC est confirmé par le médecin généraliste par la persistance d'une diminution du DFG (DFG < 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sur deux ou trois examens consécutifs positifs réalisés dans les trois mois ou par la persistance d'une albuminurie sur deux ou trois examens consécutifs positifs réalisés dans les 3 mois (2).

Après confirmation de l'IRC, le médecin généraliste doit identifier les situations nécessitant 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.

Après confirmation du diagnostic, le médecin généraliste réalise ensuite l'évaluation initiale de la néphropathie. Elle a pour objectifs (2) :

- 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.

Le médecin généraliste doit également évaluer le risque cardio-vasculaire global par la recherche des facteurs de risque cardio-vasculaire. Après l'annonce du diagnostic et l'évaluation initiale, la prise en charge thérapeutique et les modalités de suivi doivent être définies et discutées avec le patient.

## VI. Rôle du néphrologue

L'orientation du patient vers un néphrologue doit se faire dans les situations suivantes (2):

- mettre en place et surveiller les mesures de néphroprotection ;

- adapter les traitements (posologie, éviction de néphrotoxiques) ;
- informer et éduquer le patient à propos de :
  - mesures de néphroprotection, suivi des conseils diététiques,
  - l'adaptation de son mode de vie (arrêt du tabac, activité physique, alimentation équilibrée),
  - l'autosurveillance de son poids et de sa pression artérielle
- définir les stratégies de traitement et modalités de suivi des complications ;
- adopter les mesures de protection du capital veineux ;
- préparer l'épuration extrarénale et/ou 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 (2).

**Tableau XIII. Suivi minimal de la MRC avant épuration extra-rénale et fréquence de consultations médicales en l'absence de complication ou de facteurs de progression rapide (2).**

Stades 1, 2 et 3A DFG >45 mL/min/ 1,73m	Stade 3B DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m	Stade 4 DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73m	Stade 5 avant EER DFG <15 mL/min/ 1,73m
MG	MG 1/6 mois Néphrologue au moins 1/an	MG 1/3 mois Néphrologue au moins 1/6 mois	MG Néphrologue au moins 1/3 mois

MG<sup>1</sup> - médecin généraliste

EER<sup>2</sup> - Épuration extra-rénale

(D'après HAS, 2012)

En pratique clinique courante, la majorité des patients IRC sont adressés tardivement au néphrologue. En effet, les études montrent que la moitié des patients sont vus moins d'un an avant la mise en dialyse. Cette prise en charge tardive entraîne une 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 (selon les statistiques) avant la mise en dialyse (80).

## **VII. Rôle du diabétologue**

En cas de diabète et/ou néphropathie diabétique, le recours au diabétologue peut être nécessaire dans les situations suivantes (2):

- instauration d'une insulinothérapie à injections multiples ;
- difficulté d'équilibre glycémique.

Chez le patient diabétique, une surveillance renforcée est justifiée (évolution plus rapide de l'IRC, risque de survenue de complications liées à l'IRC plus élevé que chez le non-diabétique, risque de survenue des complications liées au diabète plus élevé que chez le patient diabétique sans atteinte rénale). Cette surveillance inclut :

- un suivi ophtalmologique ;
- un suivi podologique ;
- un suivi vasculaire ;
- un suivi clinique permettant d'identifier l'apparition de neuropathies périphériques et autonomes ;
- une surveillance des complications de l'IRC (dénutrition, acidose) dès le stade 3.

## **VIII. Rôle du cardiologue**

La principale cause de décès chez l'insuffisant rénal chronique est représentée par les maladies cardiovasculaires. Le cardiologue peut intervenir dans la prise en charge du patient à tous les stades de l'IRC. Aux premiers stades il est impliqué principalement dans la prise en charge de l'HTA réfractaire, car le fait d'atteindre une tension normale est crucial pour l'avenir du patient. Par la suite il assure le contrôle du fonctionnement du système cardiovasculaire spécifique à cette pathologie.

## **IX. Rôle du diététicien**

La prescription diététique dans l'insuffisance rénale chronique implique un contrôle qualitatif et quantitatif de nombreux nutriments. Pour être efficaces, les conseils diététiques doivent tenir compte de la fonction rénale et des complications métaboliques, ainsi que des goûts et possibilités du patient. Il s'agit d'adapter la prescription diététique aux habitudes alimentaires du patient et au stade de l'évolution de la pathologie rénale. Les diététiciens effectuent une anamnèse alimentaire quantitative, informent le patient des principes du régime et établissent avec lui un programme alimentaire personnalisé. La plupart du temps, un compromis doit être trouvé entre le vécu du patient et la prescription diététique de base, la priorité étant de préserver ou restaurer un bon état nutritionnel en évitant d'altérer les paramètres sanguins associés à un risque supplémentaire.

## X. Rôle du pharmacien

### 6.1. Les missions classiques du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine a pour mission, au sein de sa pharmacie dédié à l'accueil du public, d'assurer la préparation, la dispensation et la vente de produits de santé réglementés dans un but de protection de la santé publique. Dans ce contexte, l'activité centrale du pharmacien d'officine est la dispensation du médicament, qui recouvre un processus d'analyse, de décision, de conseil et d'orientation du patient (R. 4235 - 48 CSP), et aboutit ou non à la délivrance d'un produit (R 4235 - 61 CSP). Les responsabilités propres qui découlent de l'acte pharmaceutique de dispensation justifient la qualification scientifique élevée, le monopole de compétence, le droit exclusif de vente, l'indépendance professionnelle et le devoir d'exercice personnel du pharmacien d'officine.

L'analyse de l'ordonnance, mission fondamentale du pharmacien, est un acte professionnel dont l'objectif est de sécuriser la délivrance des médicaments et lutter contre la iatrogénèse médicamenteuse. Elle comporte deux étapes essentielles :

- l'analyse réglementaire consistant à vérifier la conformité de l'ordonnance (identification du prescripteur, interrogatoire du malade...) ;
- l'analyse pharmaco-thérapeutique consistant à vérifier l'absence d'interactions, de contre-indications ou des redondances pharmacologiques. Dans ce cadre, depuis 2007 le pharmacien dispose du Dossier Pharmaceutique qui désormais constitue un nouvel outil majeur pour l'officine. Il est destiné à « favoriser la coordination, la qualité, la continuité des soins et la sécurité de la dispensation des médicaments ». En consultant la carte vitale du patient, le pharmacien a une vision globale sur la prise en charge médicamenteuse du patient durant les quatre derniers mois ce qui doit permettre d'éviter des interactions médicamenteuses mais aussi de contre-indications entre plusieurs médicaments délivrés à différentes occasions.

Une autre mission fondamentale du pharmacien, à l'issue de l'analyse de l'ordonnance consiste à délivrer des informations et les conseils sur le bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux. Les pharmaciens donnent alors des informations sur les effets secondaires, les actions pharmacologiques et les modalités de prise, ce qui permet au patient de tirer le meilleur parti de son traitement médicamenteux. Pour bien informer le malade au moment de la dispensation il faut respecter la démarche suivante :

- faire reconnaître le médicament par le malade et lui expliquer à quoi il sert ;
- expliquer le mode d'emploi de la forme galénique ;
- informer sur la fréquence d'administration et la durée du traitement ;
- mettre en garde contre les traitements cumulés (l'automédication, prévenir une pharmacodépendance) ;
- signaler les effets secondaires les plus graves ;

- rappeler les rendez-vous pour consultation ou pour des examens biologiques ;
- vérifier la compréhension des informations et des mises en garde.

Ces rôles classiques du pharmacien vont certainement se transformer avec le temps face à de nouvelles techniques dans un cadre de rationalisation globale des soins.

## 6.2. Les nouvelles missions du pharmacien d'officine et application à la prise en charge de l'IRC

### 6.2.1. Contexte réglementaire

#### 6.2.1.1. Loi HPST

La loi « 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 (81). La loi vise à réorganiser et moderniser l'ensemble du système de santé. Elle doit permettre de mettre en place une offre de soins gradués de qualité, accessibles à tous, satisfaisante à l'ensemble des besoins de santé.

Elle comprend quatre titres 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 historiques, fondamentales et obligatoires du pharmacien d'officine des activités optionnelles visant à la prise en charge globale rapprochée du patient. Ces activités prolongent l'acte de dispensation du médicament en matière de conseil pharmaceutique, prévention, éducation à la santé, dépistage, surveillance et suivi des patients. A partir des soins de premier recours, les usagers peuvent être orientés vers le système de soins plus spécialisés ou soins de second recours. Toutes ces activités sont nécessairement accomplies sous l'autorité du ou des pharmaciens titulaires de l'officine, chargés d'accomplir eux - mêmes les actes ou de surveiller leur accomplissement par les collaborateurs pharmaciens et préparateurs.

#### 6.2.1.2. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales

En 2011, l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a publié un rapport issu d'une enquête nationale qu'elle a menée sur les pratiques officinales à la lumière des nouvelles missions du pharmacien proposées par la loi HPST (42). Cette évaluation avait pour but de répondre aux questions principales : « comment se porte l'officine et quel est son avenir ?» et de faire des propositions concernant la rémunération des pharmaciens, les nouveaux rôles qu'ils pourraient occuper et l'optimisation du réseau des officines sur le territoire. Le rapport propose 37 recommandations et liste 12 nouveaux services que le pharmacien d'officine pourrait effectuer. Il s'agit de :

- Dépistage
- Entretien d'accompagnement des patients chroniques
- Éducation thérapeutique des patients

- Bilan de médication
- Rôle de pharmacien correspondant
- Renouvellement de la prescription après bilan pharmaceutique
- Test de dépistage rapide des angines streptococciques
- Préparation des doses à administrer
- Dispensation à domicile
- Suivi vaccinal et vaccination par les pharmaciens
- Soins de premiers secours
- Téléconsultation en pharmacie

*Le dépistage à l'officine.*

Selon le Rapport de l'IGAS et d'après des données de l'ordre des pharmaciens, « *les pharmaciens, ont au total entre trois et quatre millions de contacts quotidiens avec la population, cette dernière incluant des personnes n'ayant pas de prescription médicamenteuse et se rendant rarement chez un médecin. Les pharmaciens peuvent donc organiser des dépistages sur ce type de patients. Les promoteurs de ces initiatives (de dépistage à l'officine) avancent qu'un nombre important de porteurs de maladies chroniques s'ignorent et que les gains sanitaires et économiques d'une prise en charge précoce seraient importants*

 » (42).

Il est souligné dans le rapport, que « *le terme de dépistage est impropre dans la mesure où le pharmacien doit s'abstenir de formuler des diagnostics. Il s'agit donc plutôt de réaliser des tests simples, qui faisant soupçonner un problème de santé, conduisent à une orientation vers le médecin qui procédera au réel dépistage*

 » (tests d'orientation diagnostique).

D'après le Rapport de l'IGAS les points à prendre en compte lors mise en place de cette mission à l'officine sont les suivants:

- le dépistage devrait être réalisé par un pharmacien dans un local de confidentialité, il ne peut pas être conduit dans l'espace de vente de la pharmacie ;
- afin d'éviter la multiplication de dépistages pour un même patient, leur réalisation devrait être enregistrée dans le Dossier Pharmaceutique du patient. Cette donnée devrait être conservée durant plusieurs années ;
- les dépistages devraient être réalisés durant toute l'année par les pharmaciens et non de façon discontinue pendant les campagnes nationales ou régionales ;
- la prise en charge de ces dépistages par l'assurance maladie doit être effective. Le patient ne devrait pas avoir à s'acquitter d'une franchise qui serait un frein pour les populations défavorisées ;
- la possibilité pour une pharmacie de proposer le dépistage doit être subordonnée à une formation préalable des pharmaciens concernés. La formation initiale doit également être complétée par des cours théoriques et pratiques sur ces questions (42).

Les recommandations de l'IGAS sont :

- il faut déterminer les pathologies qui pourraient être dépistées en officine car cette mission peut différer d'une pathologie à l'autre avec la fixation des critères qui permettront de cibler les dépistages sur les populations pour lesquelles ils peuvent s'avérer pertinents ;
- il faut définir les protocoles de dépistage pour garantir que le taux de faux négatifs et de faux positifs soit acceptable.

L'arrêté du 11 juin 2013 « déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques » autorise les pharmaciens à réaliser 3 tests de dépistage dans " un emplacement de confidentialité " (82) :

- 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 « test oro-pharyngé d'orientation diagnostique des angines à streptocoque du groupe A » et le «test naso-pharyngé d'orientation diagnostique de la grippe» constituent une nouveauté pour les pharmaciens. Autrefois réservé aux médecins, leur accès aux pharmaciens est plus controversé.

#### *Entretien d'accompagnement des patients chroniques*

D'après le Rapport de l'IGAS, « *les résultats obtenus par la prise en charge des patients souffrant de pathologies chroniques dépendent très largement du patient lui-même et de ses comportements à l'égard du système de soins (régularité des contacts avec son médecin traitant...), à l'égard des médicaments (observance...), à l'égard des règles de vie adaptées à sa pathologie (comportements hygiéno-diététiques...). Certains patients ont besoin d'un accompagnement tant un terme d'information, d'acquisition de savoirs que de soutien à leur motivations pour engager les changements de style de vie éventuellement nécessaires* » (42).

L'IGAS donne la définition de cette mission: « *L'entretien d'accompagnement consisterait en une rencontre entre un patient et un pharmacien, généralement un patient souffrant d'une affection chronique, qui permettrait d'expliquer les prescriptions, de former à l'utilisation des dispositifs médicaux, de promouvoir l'observance, d'informer sur la pathologie traitée, de motiver le patient pour qu'il adopte des comportements hygiéno-diététiques adaptés* ». Le but de l'accompagnement est de renforcer l'adhésion du patient à son traitement, sans pour autant intervenir dans la stratégie thérapeutique. Le principe qui justifie l'accompagnement pharmaceutique du patient est que « *le bon usage du médicament est favorisé par la précision et la pertinence des informations et des recommandations qui sont dispensées aux malades* ».

L'amélioration de l'observance thérapeutique est l'un des principaux objectifs de l'accompagnement pharmaceutique. L'entretien avec le patient permet d'évaluer son observance et favoriser son adhésion au traitement.

Concernant la mise en place des entretiens à l'officine, les préconisations de l'IGAS sont suivantes:

- les entretiens pharmaceutiques d'accompagnement sont réalisés sur prescription du médecin traitant. D'un côté, la prescription médicale apporte des garanties que les entretiens seront réalisés pour des patients qui en ont réellement besoin, et de l'autre - la réalisation de ces entretiens sur prescription du médecin traitant est conforme à son rôle de coordonnateur des soins ;
- l'entretien pharmaceutique d'accompagnement doit mobiliser de fortes compétences en matière de médicaments et de dispositifs médicaux; pour pouvoir réaliser de tels entretiens, 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 (42).

#### *Éducation thérapeutique des patients.*

Selon le Rapport de l'IGAS « *Les pharmaciens ont toute leur place 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. La tendance est plutôt de réaliser des séances de groupe, ce qui rend difficile leur tenue dans l'officine. Dans les faits, le pharmacien qui souhaite participer à ces programmes sera généralement amené à le faire en dehors de son officine* ». L'éducation thérapeutique du patient (ETP) atteint de la maladie chronique est un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient et construit une base pluridisciplinaire (42). 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* ».

L'IGAS recommande de développer les formations initiales et continues pour que les pharmaciens remplissent les exigences de formation réglementaire afin de développer leur participation à des programmes d'éducation thérapeutique. Par ailleurs, les textes d'application de la loi HPST imposent une formation de quarante heures pour pouvoir dispenser l'éducation thérapeutique (42). En conclusion l'IGAS souligne, que « *au total, il apparaît que l'éducation thérapeutique telle qu'elle est dessinée à travers les textes n'est pas une mission de l'officine mais une activité structurée autour de programmes auxquels les pharmaciens peuvent participer* ».

#### *La rémunération des nouvelles missions.*

L'introduction de nouvelles missions signifie des nouveaux actes à rémunérer. En conséquence, l'IGAS recommande, pour la première fois dans l'histoire de la profession, de rémunérer à l'acte les nouveaux services que pourraient fournir les pharmaciens : « *La mise en place de ces nouveaux services n'engage pas une responsabilité globale du pharmacien à l'égard du patient comme peut l'être celle des médecins dans le système où ils sont payés à la capitation. Les services seront prestés de manière ponctuelle et souvent sur prescription médicale. Un forfait ne*

*permettrait pas de faire correspondre la rémunération aux prestations effectivement fournies (risque de sélection des patients, de comportements opportunistes des pharmaciens...). Les actes des pharmaciens ainsi rémunérés devraient être pris en charge par l'assurance maladie avec un ticket modérateur qui aurait vocation à être assumé par les organismes complémentaires du moins pour les patients qui en bénéficient et à être intégré dans le « panier CMU ». La réforme ne devrait « pas générer de surcoût pour l'assurance-maladie », donc, ces nouvelles missions « devront être exemptées de TVA, comme les actes des autres professionnels de santé » (42). Suggérée par l'IGAS en 2011, le principe de rémunération des pharmaciens à l'acte a été confirmé dans la loi de financement de la Sécurité sociale de 2012, par l'introduction, pour la première fois dans la profession de pharmacien, de la rémunération sur objectifs de santé publique. Désormais, le pharmacien sera payé pour l'accompagnement pharmaceutique des patients sous anticoagulants et pour les dépistages des 3 pathologies pré-citées.*

#### **6.2.1.3. Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie**

Suite à la loi HPST, la convention nationale pharmaceutique a été signée le 4 avril 2012 entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et les trois syndicats représentatifs des pharmaciens (la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine et l'Union nationale des pharmacies de France).

Publiée au Journal officiel du 6 mai 2012, la convention est entrée en vigueur le 7 mai 2012 (83). Cette Convention redéfinie les relations entre les pharmaciens d'officine et l'Assurance Maladie, en tenant compte des nouvelles missions pour les pharmaciens définies par la loi HPST.

La nouvelle convention se décline en 3 axes principaux :

- Promouvoir la qualité de la dispensation
- Renforcer la modernisation et la simplification de la qualité de service de l'officine
- Mettre en place de nouveaux modes de rémunération.

##### *Promouvoir la qualité de la dispensation.*

La qualité de la dispensation se concentre sur deux objectifs : l'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques et la prévention des risques iatrogènes, formalisés par la mise en œuvre d'entretiens pharmaceutiques et l'engagement de stabiliser la délivrance de génériques pour les patients de plus de 75 ans.

L'avenant n° 1 à la convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012 fixe les modalités de mise en œuvre du dispositif d'accompagnement par le pharmacien des patients sous traitement chronique par antivitamines K. L'accompagnement des patients sous anticoagulants oraux se concrétise sous la forme d'entretiens pharmaceutiques au cours desquels le pharmacien informe le patient sur les principes du traitement par anti-vitamines K, la surveillance biologique du traitement, la surveillance de l'apparition des signes de surdosage, les interactions

médicamenteuses, l'alimentation, la nécessité d'informer tous les professionnels de santé de la prise du traitement.

L'article 28.1.2 de la convention nationale prévoit que l'accompagnement des patients sous AVK passe par :

- un entretien à l'initiation du traitement ;
- la réalisation d'au moins deux entretiens pharmaceutiques annuels, au cours desquels le pharmacien informe et conseille le patient sur le bon usage des médicaments qui lui ont été prescrits dans le cadre de son traitement ;
- le contrôle de la réalisation de l'INR ;
- en cas de besoin, la prise de contact avec le prescripteur avec l'accord du patient.

#### *Renforcer la modernisation et la simplification de la qualité de service de l'officine.*

La convention favorise la modernisation des officines et facilite les actions quotidiennes des pharmaciens grâce au passage à la norme d'échange SESAM-Vitale 1.40, dématérialisation de la facturation et des pièces justificatives ainsi que le développement des téléservices.

Cette démarche de simplification a pour le but de moderniser l'ensemble du système de santé et d'apporter aux officines et aux patients une qualité de service accrue.

#### *Mettre en place de nouveaux modes de rémunération*

Un des grands principes de la convention est la création d'un honoraire de dispensation, déconnecté du prix du médicament. Ce nouveau principe de rémunération a pour objectif de valoriser l'acte de dispensation des médicaments qui comprend :

- l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance : vérification des conditions de prescription et analyse des interactions et contre-indications médicamenteuses, des posologies et des prescriptions abusives,
- la préparation éventuelle des doses à administrer,
- les conseils aux patients favorisant le bon usage et la bonne observance.

Dans un premier temps, l'honoraire de dispensation représentera 12,5% de la marge des médicaments présentés au remboursement. Les modalités afférentes à cette évolution de rémunération fait l'objet d'un avenant conventionnel n° 6 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. Il est approuvé par l'arrêté du 4 mai 2012 et publié au Journal officiel du 6 mai 2012. « *La nouvelle convention marque une véritable évolution du métier de pharmacien avec l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique et de faire progresser la santé* » - on retrouve cette conclusion sur le site officiel de l'Assurance maladie.

Cette reconnaissance du rôle du pharmacien se traduit par la création de modes de rémunération diversifiés portant notamment sur des engagements individualisés de qualité, d'efficience et de modernisation.

## 6.2.2. Perspectives d'application des nouvelles missions du pharmacien à la prise en charge de l'IRC

### 6.2.2.1. Dépistage de l'IRC par le pharmacien d'officine

L'objectif du dépistage de l'insuffisance rénale chronique est de retarder le passage au stade terminal de l'insuffisance rénale nécessitant un traitement de suppléance et de réduire les complications associées.

La réalisation de tests urinaires par bandelette pour toutes les personnes qui présentent des facteurs de risque est réalisable par le pharmacien en officine dans le cadre du dépistage précoce des maladies rénales chroniques en raison de sa facilité de réalisation, de son coût modeste et de sa spécificité. En cas de résultat négatif, le test urinaire par bandelette doit être renouvelé tous les ans chez les personnes à risque. En cas de résultat positif, le patient sera orienté vers son médecin pour la réalisation du test de diagnostic de l'IRC.

Il sera bénéfique dans le cadre de la proposition du dépistage d'avoir des plaquettes d'information sur le dépistage accessibles aux patients sur le comptoir. Les vitrines peuvent être très utiles également. Le pharmacien doit être bien informé sur la pathologie et prêt à répondre à toutes les questions du patient, à expliquer la procédure d'un test urinaire par bandelette.

Une étude nationale visant à évaluer la faisabilité d'un co-dépistage diabète et maladies rénales chroniques dans les 291 pharmacies d'officine a été menée d'octobre 2008 à février 2009 (60). Le pharmacien proposait de réaliser une glycémie capillaire (GC) et une bandelette urinaire à tout patient non connu comme étant diabétique et/ou IRC, et présentant au moins un des facteurs de risques suivants : âge > 65 ans, hypertension artérielle, antécédents familiaux de diabète et/ ou de maladie rénale chronique. En cas de résultat positif à l'un ou l'autre des 2 tests, le patient était orienté vers son médecin traitant. Ensuite, le patient revenait à l'officine ayant réalisé le dépistage pour transmettre les résultats du diagnostic. Au total, 404 personnes avaient une glycémie capillaire supérieure à la normale au test de dépistage et 391 avaient une protéinurie ou hématurie positive. Cependant, seuls 110 patients ont vu leur médecin traitant et ont transmis les résultats à l'officine. Au final, 51 cas de diabète et 12 cas de maladies rénales chroniques ont été diagnostiqués. Selon les auteurs, cette étude illustre la possibilité d'associer les pharmaciens d'officine au plan de dépistage, puis d'orienter les patients positifs au dépistage vers leur médecin traitant. Cependant le lien entre pharmaciens et médecins traitants doit être mieux construit, et l'organisation pratique des officines mieux adaptée à la pratique de tels examens.

### 6.2.2.2. Accompagnement pharmaceutique du patient

#### insuffisant rénal chronique

##### *Principe de l'accompagnement pharmaceutique*

La loi HPST ouvre la possibilité d'élargir et de valoriser les compétences du pharmacien d'officine, en lui confiant cette mission d'accompagnement des malades chroniques. Cette possibilité est concrétisée par l'arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale. D'après cet arrêté «la finalité de l'accompagnement pharmaceutique du patient par le pharmacien est de

*garantir les meilleures conditions d'initialisation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement»* (85). La prise en charge du patient dans ce cadre est particulièrement nécessaire dans plusieurs situations, notamment :

- la dispensation de traitements au long cours ;
- la dispensation de traitements à des personnes âgées ;
- la dispensation de médicaments ou de dispositifs médicaux soumis à des conditions de prescription et de délivrance particulières ;

L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient. Il convient d'abord d'évaluer la connaissance par le patient de sa maladie et son traitement et d'ajuster le niveau d'information en fonction de la compréhension du patient.

Dans le cadre de l'IRC les patients qui pourraient être éligibles au dispositif d'accompagnement sont ceux qui ont le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique posé par le médecin traitant après la réalisation des examens biologiques. A tous les stades de l'IRC l'entretien doit être tourné vers le patient, sa vie quotidienne et ses habitudes, plus que vers la prescription car la maladie rénale implique pour lui des changements importants dans ses habitudes alimentaires et son mode de vie. Le rôle du patient dans sa prise en charge est essentiel car son attitude peut radicalement modifier l'évolution de la maladie et ses répercussions sur sa qualité de vie.

Pour préparer sa rencontre avec le patient le pharmacien doit :

- prévoir un espace dédié à l'entretien ;
- s'assurer de l'existence d'un dossier pharmaceutique ouvert et actif ;
- prendre connaissance de l'historique et vérifier la régularité des prescriptions du patient ;
- avoir la connaissance de la pathologie, de ses complications et de certaines constantes biologiques notamment la clairance de la créatinine.

A la fin de chaque rencontre le pharmacien rédige une petite synthèse de l'entretien : durée, appréciation sur le niveau d'information du patient et principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant.

#### *Accompagnement pharmaceutique du patient insuffisant rénal non terminal*

L'objectif de l'entretien d'accompagnement du patient atteint de la maladie rénale chronique aux stades 1, 2 et 3 est de l'aider à changer son mode de vie, à intégrer son traitement médicamenteux dans son quotidien et à lui expliquer les mesures de néphroprotection.

Pour accompagner le patient dans l'adaptation de son mode de vie à sa maladie les aspects suivants doivent être abordés pendant la rencontre avec le pharmacien :

- maintien d'une glycémie équilibrée en cas de diabète, utilisation d'un appareil d'autocontrôle de glycémie, connaissance des précautions d'emploi de chaque médicament utilisé pour le traitement du diabète ;
- maîtrise de l'hypertension artérielle, utilisation d'un tensiomètre ;
- arrêt du tabac ;

- pratique d'exercices physiques réguliers adaptés à chaque patient.

La prise en charge diététique de l'IRC est primordiale. Cependant, à long terme, un contrôle excessif de l'alimentation de l'insuffisant rénal peut entraîner une lassitude conduisant le patient à arrêter son régime. Pour une bonne observance alimentaire, un accompagnement adapté est nécessaire. L'objectif de la mise en place de conseils diététiques est de pouvoir diriger le patient vers une alimentation équilibrée et variée, adaptée à ses besoins et à ses habitudes alimentaires : le patient doit consommer tous les groupes alimentaires sans exclure de nutriments indispensables. Il doit savoir reconnaître notamment les aliments riches en protéines et en sel.

Il est important d'apprendre aux patients les mesures de néphroprotection, ce qui inclut la connaissance et l'évitement des médicaments néphrotoxiques (AINS, produits de contraste pour les examens radiologiques, aminosides, lithium, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus), l'évitement de l'automédication et la bonne observance du patient au traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 en cas d'albuminurie et/ou HTA. Les précautions d'emploi, posologie, effets indésirables doivent être discutés avec le patient de manière répétitive pour améliorer l'observance du traitement.

#### *Accompagnement pharmaceutique du patient dialysé*

Les patients insuffisants rénaux dialysés ont souvent un traitement complexe et lourd. D'après le RENIF (Réseau de néphrologie de l'Île de France), 50 % des patients traités pour une maladie chronique ont des difficultés avec leur traitement, ce qui se traduit notamment par la non prise de leur médicament (86). Tout d'abord, on constate que le patient dialysé dans la plupart des cas, est un patient âgé, polymédiqué, avec de nombreuses comorbidités. Lors de l'accompagnement du patient dialysé à l'officine, il convient de s'assurer que l'observance sera la meilleure possible. Dans le but de favoriser l'observance, les grandes thématiques de l'accompagnement pharmaceutique du patient dialysé sont :

- la compréhension de sa maladie et son traitement ;
- les conseils sur l'administration des médicaments ; le pharmacien rédigera un plan de prise des médicaments ;
- un rappel des précautions d'emploi de chaque médicament utilisé en stade de dialyse ;
- la mise en place d'une stratégie personnelle qui permet de limiter les oubli(s) ; proposition éventuellement de l'acquisition d'un pilulier ;

Dans le cadre de l'accompagnement il convient de conseiller :

- une attention particulière à son régime nutritionnel : éviter la dénutrition donc manger équilibré, contrôler les apports en phosphore, potassium et calcium dans les aliments, contrôler les apports en boisson, adapter la prise en charge diététique au diabète ;
- l'arrêt de toute automédication sans l'accord du médecin ou du pharmacien ;
- la mise en garde contre les principaux effets indésirables ;
- l'arrêt du tabac, qui est un facteur de risque cardiovasculaire important ;

Les prescriptions annexes, faites notamment par le médecin généraliste, le dentiste et les autres spécialistes doivent faire l'objet d'une attention particulière du pharmacien.

### *Accompagnement pharmaceutique du patient transplanté*

Les conséquences de la non observance médicamenteuse chez le patient transplanté rénal sont importantes avec le risque de rejet aigu, rejet chronique et de la perte du greffon. On estime qu'environ 1/3 des pertes de greffons est associé à une mauvaise observance et que comparés aux patients observants, les non observants ont un risque d'échec de greffe 7 fois plus important (87). L'impact de la non observance peut être brutal avec un rejet aigu mais il peut être plus insidieux. Une analyse rétrospective des comportements suggérant une non observance (rendez-vous manqués, concentration d'immunodépresseurs fluctuante) a montré qu'elle serait responsable de la moitié des pertes de greffons attribuées à un rejet chronique (87).

Après la greffe les patients doivent assumer un régime thérapeutique nouveau et complexe qui vient s'ajouter aux traitements des comorbidités et/ ou complications de l'IRC et pour certains, le nombre de médicaments et de prises est énorme et les effets secondaires sont fréquents. Les patients ont parfois du mal à percevoir le bénéfice d'une bonne observance et celle-ci repose pour beaucoup sur la prise de conscience qu'elle diminue le risque immunologique (88). Une approche éducationnelle paraît essentielle pour améliorer l'adhésion au traitement. L'éducation du transplanté doit commencer avant que le patient ne quitte l'hôpital et être ensuite poursuivie par des ateliers collectifs et des rencontres individuelles avec un soignant. Le pharmacien d'officine pourrait également être associé à cette démarche lors de chaque renouvellement de l'ordonnance mais aussi lors des rencontres personnalisées dans le cadre de l'accompagnement pharmaceutique. L'importance de la prise régulière à vie des médicaments immunodépresseurs doit être bien précisée. Les effets secondaires doivent être discutés et des conseils pratiques pour les éviter ou les minimiser doivent être donnés. Une stratégie individualisée peut être mise en place utilisant tout ce qui permet de limiter les oubli : calendrier, instructions écrites, prise des médicaments à l'occasion d'activités journalières rituelles telles que le brossage des dents, la pose ou la dépose des lentilles de contact, le petit déjeuner, le déjeuner ou le dîner, les piluliers électroniques et les alarmes électroniques pour rappeler l'heure des prises.

#### **6.2.2.3. Bilans de médication**

D'après le rapport de l'IGAS « ... la longueur des ordonnances est considérée comme un problème en France. Le nombre moyen de médicaments prescrits par ordonnance figure parmi les indicateurs de qualité annexés aux lois de financement de la sécurité sociale » (79). Chez l'insuffisant rénal chronique aux stades avancés une ordonnance comporte fréquemment plus de huit médicaments (89), ce qui peut être expliqué par les nombreuses comorbidités et complications de cette pathologie. La polymédication augmente le risque iatrogène, diminue la qualité de l'observance, augmente le coût du traitement. La complexité du traitement des patients atteints de l'IRC est un facteur de risque indépendant d'une mauvaise observance.

Il appartient aux médecins de rationaliser les ordonnances et d'expliquer aux patients le traitement prescrit. Cependant, le manque de temps pendant la consultation, la complexité de cette

pathologie et l'intervention de plusieurs prescripteurs constituent un problème. Selon l'IGAS « *le pharmacien, parce qu'il apporte un autre regard sur la prescription et parce qu'il dispose d'une compétence spécifique en matière de médicaments, pourrait contribuer à optimiser la prescription* ». Il s'agit d'un service au patient offert par un pharmacien, par le biais d'un rendez-vous individuel, durant lequel patient et pharmacien identifient l'ensemble des médicaments prescrits, discutent de la meilleure façon de les prendre et des problèmes liés à cette médication. Le bilan de médication améliore les connaissances du patient, son observance et son utilisation des médicaments en définissant et en expliquant leur usage, en corrigeant les usages inefficaces, en identifiant les effets secondaires ou interactions médicamenteuses, en améliorant l'efficacité clinique et la rentabilité ainsi qu'en réduisant le gaspillage. A l'issue du bilan, le pharmacien signalera au médecin les problèmes liés à la médication afin que ce dernier puisse, à son tour, ajuster le traitement médicamenteux.

#### 6.2.2.4. Préparation des doses à administrer et suivi de l'observance

Selon les recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie, on entend par « *préparation des doses à administrer (PDA) l'action qui, après validation de la prescription médicale, consiste en la préparation personnalisée des médicaments selon le schéma posologique du traitement prescrit, dans un conditionnement spécifique (pilulier ou autre), nominatif et tracé. Elle permet de délivrer la quantité nécessaire et suffisante de médicaments à un traitement pour une période déterminée selon le schéma posologique prescrit, sous la forme la plus intelligible et praticable pour le patient et son entourage. La PDA est destinée à faciliter la compréhension, l'administration et l'observance d'un traitement par exemple hebdomadaire, en cas de complexité de ce traitement (polymédication, etc.), ou en cas de défaut d'autonomie ou de dépendance du patient. Elle doit garantir la traçabilité des médicaments prescrits, de leur préparation, et de leur administration. Elle ne peut concerner que les formes éligibles (formes orales sèches essentiellement), selon les besoins du patient* » (90). Cette action est particulièrement utile pour les personnes présentant une polypathologie, donc prenant un nombre important de médicaments et pour les patients présentant des difficultés cognitives à l'origine de risques dans la prise de leur traitement.

La PDA, une composante de l'acte de dispensation du médicament, constitue un service que le pharmacien d'officine peut offrir aux patients atteints d'IRC dont l'état nécessite un accompagnement et un suivi spécifiques.

Il existe deux groupes de méthodes de présentation de la PDA : les méthodes manuelles et les méthodes automatisées. Les méthodes manuelles incluent le conditionnement par pilulier rigide, par carte blisterisée et par pilulier électronique. Le pilulier électronique, ou semainier électronique, le moyen le plus progressif et le plus pratique contient 4 compartiments par jour. Le pilulier a jusqu'à cinq alarmes quotidiennes lumineuses et sonores qui servent à prévenir le patient de sa prise de médicament, et en cas de non-exécution il y a possibilité d'avertir les aidants voire le médecin traitant par messagerie électronique. Ceci est souvent fait pour les maisons de retraite mais aussi pour tout client de l'officine qui en fait la demande.

Il n'en reste pas moins que les systèmes électroniques pouvant enregistrer et apposer la date de l'ouverture des flacons fournissent des aperçus précis et détaillés du comportement du patient vis-à-vis de la prise de son traitement médicamenteux, mais il s'agit là de méthodes indirectes de mesure de l'adhésion qui ne renseignent pas sur l'ingestion réelle ou supposée du médicament adéquat ou de la dose correcte. Les patients peuvent ouvrir un emballage et ne pas prendre les médicaments, en prendre une quantité inappropriée ou invalider les données en plaçant les médicaments dans un autre flacon ou encore prélever d'un seul coup dans un flacon des doses multiples d'un médicament.

## *Conclusion*

L'objectif de notre recherche bibliographique a été de connaître l'état actuel de la science concernant l'insuffisance rénale chronique et d'évaluer les possibilités d'améliorer la prévention et la prise en charge de cette maladie.

En 2002 la création du REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) marque une nouvelle étape en matière d'insuffisance rénale chronique. Depuis, cette organisation collecte les données sur la prise en charge par traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique en France pour analyser ces données à des fins de recherche ou d'actions en santé publique. D'après ce système d'information le nombre de nouveaux patients bénéficiant du traitement de suppléance ne cesse de croître (+ 8% entre 2008 et 2012).

Or la science actuelle a fait des progrès importants en matière de diagnostic de l'IRC et de nephroprotection, les mesures ralentissant la progression de l'IRC étant révélée précocement.

Notre recherche a montré que le dépistage précoce de l'IRC chez toutes les personnes à risques est une préoccupation primordiale. La détection précoce permet soit de stabiliser la maladie, soit au moins de retarder son évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Dans ce contexte la loi HPST et la convention nationale autorisant les pharmaciens à faire le dépistage en officine ouvre une grande possibilité d'améliorer le dépistage de l'IRC. Il n'y a pas d'autre professionnel de santé qui ait autant la possibilité de divulguer l'information auprès de la population et d'identifier des personnes avec une IRC à un stade précoce à l'aide des bandelettes urinaires.

Mais le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints d'IRC n'est pas limité au dépistage. Il comporte aussi une attention particulière lors de la délivrance des médicaments néphrotoxiques ; le pharmacien vérifie l'adaptation posologique des médicaments à élimination rénale et il contrôle l'observance thérapeutique ainsi que les facteurs de risque. L'évolution de la profession devrait conduire à l'accompagnement pharmaceutique du patient et à son bilan de médication.

## Bibliographie

1. Simon P. L'insuffisance rénale. Prévention et Traitements. Edition Elsevier Masson S.A.S. 2007 ; 5 p.
2. Olmer M. Vivre avec une maladie des reins. 3ème édition. Liaison Information en Néphrologie 2007, disponible sur : <http://www.soc-nephrologie.org>
3. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Rapport et Texte des Recommandations 2002, disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc\\_chez\\_ladulte\\_2002\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002_-_recommandations.pdf)
4. HAS (Haute Autorité de Santé). Guide du parcours de soins: Maladie Rénale Chronique de l'adulte, 2012, disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1241102/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241102/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte)
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. 2002, disponible sur [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm).
6. Levey AS, Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010.
7. HAS (Haute Autorité de Santé). Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte, 2011, disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte\\_court\\_dfg\\_creatininemie.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_dfg_creatininemie.pdf)
8. Cockcroft DW, Gault MH. *Néphron* 1976 ; 16, p.31-41.
9. Hadj-Aissa A., Assaqua H., Fauvel J.-P. L'estimation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault est-elle fiable ? *Médecine thérapeutique* 2005 ; 11 (5).
10. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994 ; 331, 330(13), pp. 877-84.
11. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique* 2009 ; 5.
12. Choukroun G. Epidémiologie de l'IRC en France Mesure de la Fonction rénale. CHU Amiens Picardie 2011.
13. REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie). Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport Annuel 2012, disponible sur : [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2012\\_vdef.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2012_vdef.pdf)
14. Alhenc-Gelas F. Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique. L'expertise collective INSERM 1997 ; p.57.

15. CUEN (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie). Néphropathies Glomérulaires. 2010, disponible sur : <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique228>
16. Site internet : cuen.fr/umvf/IMG/pdf/Chapitre\_17-PKR-2.pdf
17. Landais P. L'épidémiologie des maladies rénales : pour quoi faire? et à quoi ça sert? Flammarion médecine-sciences. Actualités néphrologiques 2009 ; p. 55.
18. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique 2004, disponible sur : <http://www.has-sante.fr>.
19. Maurizi-Balzan J., Zaoui P. Insuffisance rénale chronique. Corpus Médical de la faculté de Médecine de Grenoble 2005, disponible sur : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr>.
20. Cottin Y. Les cinq syndromes cardiorénaux. CHU, Dijon Charles Guenancia Claire Tinel Jean-Michel Rebibou. Consensus Cardio 2010 ; p 62.
21. Choukroun G., Force T., Hajjar R. Mécanismes moléculaires d'hypertrophie ventriculaire gauche. Flammarion médecine – sciences – Actualités néphrologues 2002 ; p.221.
22. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996 ; 50(2), pp.600-8.
23. Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie. Néphrologie. 5<sup>e</sup> édition, 2012.
24. HAS (Haute Autorité de Santé). Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse, 2013, disponible sur : <http://www.fnair.asso.fr/images/HAS%20EPO%20guide%20utilisation.pdf>.
25. Rossier A., Bullani R., Teta D., Bumier M. Bicarbonate de sodium pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7, pp. 478-482.
26. Bertrand J., Genevay S., Saudan P. Traitement de la goutte chez l'insuffisant rénal. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7, pp.483-489.
27. Bourquin V., Martin P. Insuffisance rénale chronique: prise en charge. *Forum Med Suisse* 2006 ; 6, pp. 794–803
28. Flajolet A. Les disparités territoriales des politiques de prévention sanitaire. Rapport. 28 avril 2008, disponible sur : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Flajolet.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Flajolet.pdf)
29. Gordon RS. An operational classification of disease prevention. *Public Health Rep* 1983 ; 98(2): pp.107–109
30. Bourdillon F. La prévention : fondements et méthodes. In : *Traité de prévention*. Paris : Flammarion (Médecine-Sciences) 2009 ; pp.1-7.
31. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000227015&categorieLien=id>
32. OMS (Organisation mondiale de la Santé). Charte d'Ottawa, novembre 1986.
33. O'Neill M., Cardinal L. Les ambiguïtés québécoises dans le domaine de la promotion de la santé. *Recherches sociographiques* 1998 ; 39(2) : pp. 9-37.
34. Wilson JMP., Junger G. Principles and practices of screening for disease. *World Health Organization*. Geneva. *Public health papers* 1968 ; (39).

35. Arnaud C. Evaluation des procédures de dépistage. Faculté de Médecine de Toulouse Purpan et Toulouse Rangueil, disponible sur : [http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous\\_module1/011\\_depistage\\_CA\\_SA.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module1/sous_module1/011_depistage_CA_SA.pdf)
36. Hannedouche T. Bandelettes Urinaires. [En ligne] Nephrohus learning 2000, disponible sur : <http://www.nephrohus.org>.
37. OMS (Organisation mondiale de la Santé). Rapport. Europe: Therapeutic Patient Education - Continuining Education Programmes for Health Care Providers in thé field of Chronic Desease 1996.
38. OMS (Organisation mondiale de la Santé). Observance thérapeutique. 2003.
39. Bauer C., Tessier S. Observance thérapeutique chez les personnes âgées. Synthèse documentaire. CRESIF 2001 : p.32.
40. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. HAS 2005.
41. Scheen AJ. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. Revue Médicale de Liège 2010 ; 65.
42. Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau, 2011, disponible sur : <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article207>
43. Santschi V., Favrat B., Bugnon O., Taddei S., Bumier M., Schneider M-P. Promouvoir l'adhésion au traitement du patient dans le cadre d'une collaboration entre pharmaciens et médecins. Revue Médicale Suisse 2004.
44. Boustam F. Les nouvelles recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique (version 2012), disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/recommandations/recommandations-2012-introduction.pdf>
45. Blacher J., Halimi J-M, Hanon O., Mourad J-J, Pathak A., Schnebert B., Girerd X. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Société Française d'Hypertension Artérielle 2013.
46. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The JNC 7 report. JAMA 2003 ; 289 : 2560-72.
47. HAS (Haute Autorité de Santé). Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations. 2005.
48. CUEN. Nephropathies diabétiques. 2007, disponible sur [www.cuen.fr/umvf/](http://www.cuen.fr/umvf/).
49. HAS (Haute Autorité de Santé). L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. 2011, disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/a\\_p\\_p\\_l\\_i\\_c\\_a\\_t\\_i\\_o\\_n/\\_p\\_d\\_f/\\_2\\_0\\_1\\_1\\_-0\\_4/\\_autosurveillance\\_glycémique\\_diabète\\_type\\_2\\_fiche\\_de\\_bon\\_usage.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/a_p_p_l_i_c_a_t_i_o_n/_p_d_f/_2_0_1_1_-0_4/_autosurveillance_glycémique_diabète_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf)

50. Sociétés de Néphrologie. Prise en charge du patient diabétique présentant une atteinte de la fonction rénale. Recommandations. 2010, disponible sur : <http://www.soc-nephrologie.org/enephro/recommandations/index.php>
51. The Diabetes Control and Complications Trial Research GroupThe Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: pp.977-98.
52. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 ; 23.
53. HAS (Haute Autorité de Santé). Indications et prescription d'une autosurveillance glycémique chez un patient diabétique. Octobre 2007, disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse\\_glycemie\\_2007.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-03/autoanalyse_glycemie_2007.pdf)
54. Levey AS. Chronic kidney disease as a global public health problem : Approaches and initiatives – a position statement from KDIGO. *Kidney international*, 2010.
55. HAS (Haute Autorité de Santé). Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale en France, 2010 disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/note\\_cadrage\\_irct\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/note_cadrage_irct_vf.pdf)
56. McGill JB, Brown WW, Chen SC, Collins AJ, Gannon MR. Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Findings from a community screening program. *Diabetes Educ* 2004; 30(2).
57. Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN). Northern Ireland guidelines for management of Chronic Kidney Disease 2010, disponible sur : <http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/Chronic%20Kidney%20Disease.pdf>
58. Halimi S., Hourmant M., Pene-Marie M., Boize R. Évaluation de la faisabilité d'un co-dépistage diabète et maladies rénales dans les pharmacies d'officine. *Diabetes et Métabolisme* 2011.
59. Haute Autorité de Santé, Insuffisance cardiaque systolique symptomatique chronique, guide ALD, Mars 2007 [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
60. Pourrat J., Chauveau D. Qu'est-ce que la néphroprotection et comment la réaliser? Service de Néphrologie et Immunologie Clinique – CHU Rangueil, disponible sur [http://maitredestage.free.fr/congres/forum\\_rangueil\\_2008/pages/11\\_12h30/pdf\\_cardio\\_vasc/NEPHROPROTECTION%20JP%20ET%20DC.pdf](http://maitredestage.free.fr/congres/forum_rangueil_2008/pages/11_12h30/pdf_cardio_vasc/NEPHROPROTECTION%20JP%20ET%20DC.pdf)
61. Thilly N, Boini S, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Management and control of hypertension and proteinuria in patients with chronic kidney disease under nephrologic care or not: data from the AVENIR study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 934-939
62. Site internet : [http://www.cuen.fr/umvf/IMG/pdf/Chapitre\\_UMVF\\_IRC\\_BM-CM\\_2-2.pdf](http://www.cuen.fr/umvf/IMG/pdf/Chapitre_UMVF_IRC_BM-CM_2-2.pdf)
63. Thilly N. Low-protein diet in chronic kidney disease: from questions of effectiveness to those of feasibility. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2203-5.
64. Nutrition et insuffisance rénale. *Cah. Nutr. Diét.* 2001 ; (36).
65. Gruman R. La diététique de l'insuffisant rénal chronique. *Nutrition et Endocrinologie*. Janvier-Fevrier 2008; 5.

66. Stemler J., Vaccaro O., Neaton JD., Wenworth D. Diabetes, other risk factors and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Diabetes Care* 1993; 16.
67. Schiffli H., Lang S., Fisher R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol* 2002; 15 (3) : pp.270-4.
68. Combe C., Delmas Y., Bocquentin F., Vendrely B., De Precigout V., Lasseur C., Chauveaules Ph. Statines chez les patients insuffisants rénaux chroniques : indications et bénéfices. *Flammarion Médecine-Sciences - Actualités néphrologues* 2006, disponible sur : [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2006/2006\\_16.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2006/2006_16.pdf)
69. Tonellim M., Isles S., Cravent T., et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005 ;112: pp.171-178
70. Guide de poche des recommandations de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies, 2011, disponible sur: [http://www.lipidclub.be/resources/pdf/Guidelines\\_FR.pdf](http://www.lipidclub.be/resources/pdf/Guidelines_FR.pdf)
71. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFFSAPS). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Argumentaire, mars 2005, disponible sur : [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie\\_argu.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf)
72. RENIF. Formations en néphrologie. Traitement des complications de l'insuffisance rénale. Fiche de synthèse du Dr Joly D., disponible sur : <http://www.renif.fr/formations-nephrologie-detail>)
73. Tremblay R. Anémie et insuffisance rénale chronique. *Le Médecin du Québec* 2002; 37, (6).
74. Thilly N., Boini S., Loos-Ayav C., Kessler M., Briançon S., Frimat L. Factors associated with anemia among incident pre-dialysis patients managed within a French care network.. *Clin Nephrol* 2007; 67: 81-88.
75. Thilly N., Frimat L. Erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease: for better or for worse. *Eur Renal Dis* 2007(edito); 1: 15-16.
76. Bertrand J., Genevay S., Saudan P. Traitement de la goutte chez l'insuffisant rénal *Rev Med Suisse* 2011; 7: pp.483-489.
77. La Fondation canadienne du rein. Mars 2010, disponible sur : [www.kidney.ca/Document.Doc?id=827](http://www.kidney.ca/Document.Doc?id=827).
78. Zimner-Rapuch S., Launay-Vacher V. Adaptation posologique des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique. *J Pharm Clin* 2011 ; 30(4) : pp.223-8.
79. Launay-Vacher V. Source d'information sur l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénale. *J.Pharm.Clin* 2010; 29 : pp.211-4.
80. Bourquin V., Martin P-Y. Insuffisance rénale chronique: prise en charge. *Forum Med Suisse* 2006 ; 6: pp.794–803.
81. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>.

82. Arrêté du 11 juin 2013 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
83. Convention National organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, 2012, disponible sur : [http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/index\\_yvelines.php](http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/index_yvelines.php)
84. Haut Conseil de la santé publique. La prise en charge et la protection sociale des personnes atteintes de maladie chronique. Novembre 2009.
85. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie, disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804248>
86. Site internet : [www.renif.fr](http://www.renif.fr)
87. Couzi F., Moulin B., Morin M., Albano L., Godin M., Barrou B., et al. Facteurs prédictifs de l'observance en transplantation rénale : étude française observationnelle, Néphrologie & Thérapeutique 2011 ; 7( 5): p. 270.
88. Kessler M. Améliorer l'observance en transplantation rénale : une priorité. Service de Néphrologie CHU de Nancy, disponible sur : [www.rein-echos.org/22.html](http://www.rein-echos.org/22.html)
89. Riemer E., Werling E., Kribs M., et al. Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse. Néphrologie et thérapeutique 2005; 1: p. 234-240.
90. Académie Nationale de Pharmacie. La préparation des doses à administrer - PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament. Rapport & Recommandations, 2013, disponible sur: [http://acadpharm.org/doses\\_public\\_Recommandations\\_Rapport\\_AnP\\_PDA\\_adoptE\\_Conseil\\_02.07.2013\\_et\\_sEance\\_du\\_03.07.2013\\_\\_VF.pdf](http://acadpharm.org/doses_public_Recommandations_Rapport_AnP_PDA_adoptE_Conseil_02.07.2013_et_sEance_du_03.07.2013__VF.pdf)

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 9 Mars 2015

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : <b>Ouliana BREL</b>  <u>Sujet :</u></p> <p><b>Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique : ses nouvelles missions.</b></p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : Mme FAIVRE, Professeur des Universités          Directeur : Mme THILLY, Maître de Conférences          Juges : Mme SIDOT, Pharmacien          Mme ALLARD, Médecin néphrologue</p>		<p>Vu,</p> <p>Nancy, le</p> <p>Le Président du Jury</p> <p>Mme B. FAIVRE,</p> <p>Professeur</p>	<p>Directeur de Thèse</p> <p>Mme N.THILLY,</p> <p>Maître de Conférences</p>
<p>Vu et approuvé,</p> <p>Nancy, le <u>23.02.2015</u></p>		<p>Vu,</p> <p>Nancy, le <u>28.02.2015</u></p>	 
<p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p></p>			<p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p> <p align="center">Pour le Président et pour délégation Le Vice-Président</p> <p align="center"><b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> <p align="center"></p> <p align="center">Martial DELUSSON</p>
<p>N° d'enregistrement : <u>6925</u></p>			

N° d'identification :

TITRE

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique : ses nouvelles missions.**

Thèse soutenue le 9 Mars 2015

Par Ouliana Brel

RESUME :

L'évolution de l'IRC est généralement irréversible et reste longtemps silencieuse. La progression vers le stade de l'IRCT est très variable selon l'étiologie. Une fois ce stade atteint, des traitements de suppléance « coûteux » sont nécessaires. Le diagnostic et la prise en charge au stade précoce peuvent prévenir et réduire les risques liés à l'insuffisance rénale chronique, surtout des complications cardiovasculaires, mais également ralentir ou même parfois arrêter la progression de la maladie. Le pharmacien d'officine occupe un poste-clé pour divulguer l'information auprès de la population, proposer le dépistage à tous les patients à risque, évaluer la bonne observance du traitement médicamenteux, donner les conseils indispensables, éviter ou anticiper les situations à risque de dégradation de la fonction rénale. Dans le contexte de la loi HPST l'évolution de la profession de pharmacien devrait conduire à un dépistage de la maladie rénale chronique en officine, à l'accompagnement pharmaceutique du patient atteint de cette maladie et à son bilan de médication.

**MOTS CLES : insuffisance rénale chronique, pharmacien d'officine, dépistage précoce, accompagnement pharmaceutique, bilan de médication**

<b>Directeur de thèse</b>	<b>Intitulé du laboratoire</b>	<b>Nature</b>
Mme Thilly Nathalie		<input type="checkbox"/> Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème

<b>Thèmes</b>	<b>1 – Sciences fondamentales</b> 3 – Médicament 5 – Biologie	<b>2 – Hygiène/Environnement</b> 4 – Alimentation – Nutrition <b>6 – Pratique professionnelle</b>
---------------	---	---