

Année 2022-2023

N°75

THÈSE D'EXERCICE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
ALMEDIN HODZIC

Présentée et soutenue publiquement le
14 Octobre 2022

**Pharmacien d'officine et clairance rénale : Intérêt du Bilan
Partagé de Médication dans l'adaptation posologique
individualisée**

JURY

Président : Mme Véronique MAUPOIL, Pharmacien, Professeur, UFR Pharmacie Tours

Membres : M. Romain BORDY, Pharmacien, Maître de Conférence, UFR Pharmacie, Tours
M. Cédric GALLARD, Pharmacien, Maître de stage, Romorantin-Lanthenay

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

*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.*

Date : 13/09/2022

*L'étudiant
Almedin Hodzic*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Deny BRAND*

REMERCIEMENTS

A Madame Véronique Maupoil,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, d'avoir pris le temps de lire ce manuscrit ainsi que pour vos enseignements.

A mes directeurs de thèse : Messieurs Romain Bordy et Vincent Joyeux,

Merci d'avoir accepté de m'encadrer et de m'accompagner dans ce long travail. Merci pour les échanges très enrichissants, pour tous vos conseils si précieux et surtout votre grande disponibilité pour répondre à mes questions, me rassurer et m'aider à achever ce long travail. Un grand merci à vous.

A Monsieur Cédric Gallard,

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre pharmacie pour mon stage qui a été très formateur et de m'avoir permis de mettre en place ce travail. Je vous remercie vous mais aussi Madame Marie Gallard pour toute l'implication que vous avez mis durant ces six mois pour ma thèse. Et je vous remercie également de votre confiance en m'offrant l'opportunité de continuer de travailler et d'apprendre à vos côtés.

A mes parents,

Merci pour tout ce que vous avez fait et tout le mal que vous vous êtes donnés pour nous. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé durant toutes ces années pour que je puisse aller au bout. Je ne vous le dirais jamais assez, mais merci d'être là, et pour tout ce que vous faites.

A Melisa,

Merci d'avoir été là et de m'avoir accompagné durant ces longues années. Un soutien depuis petits, qui m'a écouté et encouragé quand j'en avais le plus besoin notamment durant le concours. J'espère réussir à t'apporter le même soutien avec la même réussite cette année pour toi.

A Laurence, Isabelle et Solange,

Merci d'avoir été là et de nous avoir accompagné depuis notre arrivé en France jusqu'à aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous avez fait, on n'en serait pas là aujourd'hui sans vous. Donc un grand merci à toutes les trois.

A mes amis : Coco, Pauline, et toute la bande,

Merci à tous d'avoir partagé avec moi tous ces bons moments de notre vie étudiante, qui resteront inoubliables pur moi.

A Romane,

Merci pour ton aide et ta présence durant cette année et ce le long travail. Pour ta relecture, ta patience, et tes encouragements qui m'ont beaucoup aidé.

A Sama,

Merci à ma binôme et amie pour ces années de fac passées ensemble et le soutien que tu m'as apporté jusqu'à la toute fin.

A tous les membres de la pharmacie des Favignolles,

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et sympathie dès le premier jour de stage jusqu'à aujourd'hui. Merci de me transmettre vos connaissances, de me permettre d'apprendre à vos côtés, et me permettre d'évoluer dans un environnement agréable. Merci en particulier à Sophie pour ses relectures, ses conseils, et son intérêt pour ce travail.

A mes anciennes pharmacies,

Merci de m'avoir donné la chance de travailler à vos côtés durant mes études, ce qui m'a permis de découvrir les différents aspects du métier et de me forger une petite expérience à vos côtés.

LE RESUMÉ :

Le Bilan Partagé de Médication (BPM) a été mis en place en 2018 et représente une des nouvelles missions attribuées au pharmacien d'officine dans le cadre de la loi HPST de 2009. Cette mission a pour but de cibler les patients polymédiqués de plus de 65 ans, afin de permettre aux pharmaciens, en collaboration étroite avec les médecins, de participer à la réduction des risques iatrogènes dans cette catégorie de patients.

Dans ce travail, une première partie présente la physiologie rénale puis la physiopathologie de l'insuffisance rénale. Une seconde partie montre les adaptations posologiques à mettre en place chez des patients insuffisants rénaux. Enfin, une troisième partie présente les résultats d'une étude de terrain mise en œuvre afin de montrer l'intérêt du BPM et son utilité dans l'adaptation posologique chez le patient souffrant de dysfonction rénale.

La mise en place pratique de ces entretiens a démontré un réel intérêt pour les patients. D'une part, grâce à une réduction des risques iatrogènes par l'adaptation posologique engagée par le pharmacien. Et d'autre part, les BPM permettent aux patients d'avoir accès à des explications approfondies sur leurs traitements afin d'en avoir une meilleure connaissance et compréhension, ce qui impacte positivement leur observance. De plus, les patients se sont montrés très réceptifs et satisfaits de la mise en place de ces entretiens qu'ils estiment bénéfiques.

Bien que les BPM aient été mis en place en 2018, ils sont restés largement inexploités par les pharmaciens. Cela est d'abord dû à un manque de temps notamment lié à la crise sanitaire qui perdure depuis 2 ans maintenant, mais aussi à cause des conditions de rémunération mal adaptées. La collaboration pharmacien-médecin souvent difficile selon les praticiens environnants est également un frein important.

Cependant, avec la modification apportée en début 2022 sur la tarification à l'acte, et la sortie proche de la crise sanitaire, ces BPM constitueront un atout majeur du pharmacien d'officine pour améliorer la prise en charge de ses patients. Cela lui permettra de valoriser et d'élargir son champ d'action en exploitant son expertise d'analyse pharmaceutique.

Table des matières

DE LA PHYSIOLOGIE À LA THÉRAPEUTIQUE	15
I. Introduction.....	16
II. Physiologie de la fonction rénale	17
A. Anatomie.....	17
1. Localisation.....	17
2. Structure générale de l'appareil urinaire.....	17
3. Vascularisation des reins	19
4. Structure du néphron.....	20
a) Corpuscule rénal.....	22
b) Capsule glomérulaire.....	23
c) Membrane de filtration	23
d) Tube contourné proximal	27
e) Anse de Henlé (19)	28
f) Tube contourné distal et tubule rénal collecteur (19).....	29
B. Les différents rôles des reins.....	30
1. Épuration des déchets.....	30
2. Équilibre hydrique.....	30
3. Équilibre hydroélectrolytique	31
4. Équilibre acido-basique	32
5. Rôle endocrinien.....	32
a) Érythropoïèse	32
b) Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.....	32
c) Vitamine D active et homéostasie phosphocalcique.....	32
III. Maladie de la fonction rénale	34
A. Exploration de la fonction rénale (24,35)	34
1. Mesure du débit de filtration glomérulaire	34
2. Estimation du débit de filtration glomérulaire.....	34
a) La créatinine comme marqueur	34
b) Estimation du débit de filtration glomérulaire	34
(1) Formule de Cockcroft et Gault.....	35
(2) Formule MDRD	35
(3) Formule CKD-EPI.....	35
c) Choix des formules	36
B. Insuffisance rénale aiguë	36
1. Définitions	36
2. Étiologies de l'IRA	38
a) Insuffisance rénale aiguë pré-rénale ou fonctionnelle (26).....	38
b) Insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive (26,28)	39
(1) Obstacles intratubulaires	40
(2) Obstacles dans les cavités excrétrices	41
c) Insuffisance rénale aiguë organique ou atteintes parenchymateuses.....	42
(1) Nécrose tubulaire aiguë (26,29)	42
(2) Néphropathie interstitielle aiguë (26,30)	43
(3) Néphropathie glomérulaire (32,33)	44
(4) Néphropathie vasculaire (34,35)	45
3. Signes cliniques de l'IRA (26)	46

C.	Insuffisance rénale chronique	47
1.	Définitions (26)	47
2.	Étiologies de l'IRC	48
a)	Néphropathie chronique glomérulaire	49
b)	Néphropathie diabétique (37)	49
c)	Néphropathie chronique tubulo-interstitielle	50
d)	Néphropathie chronique vasculaire	50
e)	Néphropathie héréditaire : polykystose rénale (39,40)	51
3.	Signes cliniques de l'IRC (26)	51
4.	Ralentissement de la progression de la MRC	51
a)	Mesures de néphroprotection	51
(1)	Contrôler l'exposition aux produits néphrotoxiques	51
(2)	Lutter contre la sédentarité	52
(3)	Lutter contre la dépendance tabagique	52
(4)	Encourager le respect des conseils diététiques	52
b)	Contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires (41)	52
c)	Contrôle nutritionnel (43)	53
(1)	Importance d'une alimentation adaptée	53
(2)	Recommandations nutritionnelles	53
(a)	Respecter les apports énergétiques suffisants	53
(b)	Respecter les apports protéiques recommandés	53
(c)	Respecter l'apport hydrique	54
(d)	Limiter les apports en sel	54
(e)	Limiter les apports en potassium	54
(f)	Surveillance de l'apport en phosphore	55
d)	Vaccinations (41)	55
5.	Évolution de la MRC	56
IV.	Relation entre reins et médicaments	56
A.	Généralités (46)	56
B.	Mécanismes de néphrotoxicité des médicaments (47)	57
1.	Insuffisance rénale fonctionnelle	57
a)	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (48,49)	57
b)	Immunosuppresseurs (51)	58
c)	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	59
d)	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (55,56)	60
2.	Insuffisance rénale aiguë obstructive	62
a)	Méthotrexate	62
b)	Antiherpétiques : Aciclovir, Valaciclovir	63
3.	Néphropathie interstitielle aiguë	65
a)	Antibiotiques	65
(1)	Pénicillines (64)	65
(2)	Fluoroquinolones (64)	66
b)	Allopurinol (65,66)	66
4.	Nécroses tubulaires aiguës	67
a)	Antibiotiques	67
(1)	Aminosides (46,64)	67
b)	Amphotéricine B (67)	69
c)	Produits de contraste iodé (68)	70
V.	Le Bilan Partagé de Médication	74
A.	Présentation du Bilan Partagé de Médication	74
1.	Définitions	74
2.	Histoire du Bilan Partagé de Médication	75
a)	Avenant 11	75
b)	Avenant 12	75

c) Avenant 19	76
d) Avenant 21	76
B. Intérêts de la mise en place des BPM en France	76
1. Vieillesse de la population française (79)	76
2. Augmentation du risque iatrogène avec l'âge (80)	76
3. Problèmes d'observance (83)	78
C. Mettre en place un Bilan Partagé de Médication	78
1. Déroulé du Bilan Partagé de Médication (75)	79
a) Entretien de recueil d'informations	79
(1) Outils à disposition pour le recueil d'informations.....	79
(a) Dossier Pharmaceutique (84,85)	79
(b) Dossier Médical Partagé (DMP) (86)	79
(c) « Mon Espace Santé » (87,88)	80
b) Analyse pharmaceutique des traitements.....	82
(1) Outils à disposition pour l'analyse pharmaceutique.....	82
(a) Critères STOPP / START (90,91)	82
(i) Critères STOPP	83
(ii) Critères START	85
(b) Liste de Laroche (95)	86
(c) Les critères de Beers (96)	92
(d) Site GPR (98).....	98
c) Entretien conseil avec le patient	98
d) Entretien d'évaluation de l'observance.....	98
e) Accompagnement à N+1	98
2. Facturation et rémunération du Bilan Partagé de Médication (99).....	99
a) Accompagnement pour la 1 ^{ère} année	99
b) Accompagnement les années suivantes.....	99
MISE EN PLACE PRATIQUE DU BILAN PARTAGÉ DE MÉDICATION À L'OFFICINE	100
I. Introduction.....	101
II. Les BPM en pratique	101
A. Matériel et méthode	101
1. Présentation de l'étude	101
2. Choix de la méthode	101
3. Objectifs de l'étude	102
4. Phase de recrutement	102
5. Support utilisé.....	103
B. Résultats.....	103
1. Présentation des patients recrutés	103
2. Identification des problèmes	105
a) Détection de prescription inappropriées	105
(1) Absence de traitement de fond de la goutte.....	105
(2) Traitement chronique par COLCHIMAX®	106
(3) Allopurinol non adapté à la fonction rénale	106
(4) Benzodiazépine au long cours	106
b) Détection d'effets indésirables.....	107
C. Discussions	107
1. Limites	107
a) Détection de prescriptions inappropriées	107
b) Difficultés de relation pharmacien-médecin	107
c) Chronophage	108
2. Avantages	108
a) Meilleure compréhension et observance.....	108

b) Réduction du risque iatrogène	108
c) Nouveau système de rémunération	108
D. Conclusion	109
<i>CONCLUSION.....</i>	<i>111</i>
<i>ANNEXES</i>	<i>112</i>

Table des illustrations :

Figure 1 : Position des reins contre la paroi postérieure du tronc	17
Figure 2 : Anatomie interne du rein (2)	18
Figure 3 : Schéma représentant les principaux vaisseaux sanguins ainsi que le trajet du sang dans le rein (7)	19
Figure 4 : Schéma des néphrons corticaux (à gauche) et des néphrons juxtaglomérulaires (à droite) (9)	21
Figure 5 : Schéma de la structure d'un néphron, et du trajet de l'urine au sein de ce dernier (10)	22
Figure 6 : Schéma de la membrane de filtration glomérulaire (10)	24
Figure 7 : Schéma des pressions ayant une influence sur la filtration (13)	24
Figure 8 : Schéma de l'appareil juxta-glomérulaire (13)	25
Figure 9 : Schéma représentatif d'une partie du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (16)	26
Figure 10 : Schéma de la réabsorption tubulaire des différentes substances (18)	27
Figure 11 : Schéma représentatif du mouvement de l'eau et des solutés au sein de l'anse de Henlé (4)	28
Figure 12 : Schéma du métabolisme de la vitamine D d'origine solaire et alimentaire (23)	33
Figure 13 : Évolution de la clairance rénale en fonction de la durée d'utilisation de la ciclosporine chez les patients transplantés cardiaques (52)	58
Figure 14 : Relation entre la durée de traitement par les aminosides et le pourcentage de patients présentant une atteinte rénale (46)	68
Figure 15 : Proportion de la population ayant déclaré plusieurs Affections de Longue Durée (ALD) selon l'âge en 2011 et 2016 (81)	77
Figure 16 : Graphique illustrant l'évolution des dépenses de santé selon l'âge en euros (82)	77
Figure 17 : Illustration descriptive des fonctionnalités de "Mon Espace Santé" (87)	81
Figure 18 : Liste complète des critères STOPP (2ème Version) regroupés par systèmes physiologiques et médicaments / classes médicamenteuses (93)	84
Figure 19 : Liste complète des critères START (2ème Version) regroupés par systèmes physiologiques et médicaments / classes médicamenteuses (93)	85
Figure 22 : Répartition des Bilans Partagés de Médication & Entretiens Pharmaceutiques en France en Mai 2022 (101)	109

Table des tableaux :

Tableau I : Définition universelle de l'IRA selon les KDIGO (Kidney Disease/Improving Global Outcomes 2012) (26)	37
Tableau II : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (36)	47
Tableau III : Définitions des anomalies de l'excrétion urinaire de l'albumine (37)	49
Tableau IV : Adaptation posologique de certains AINS (50)	58
Tableau V : Adaptation posologique des IEC (50)	60
Tableau VI : Adaptation posologique des Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (50)	61
Tableau VII : Adaptation posologique des diurétiques (50)	62
Tableau VIII : Adaptation posologique du Méthotrexate (60,62)	63
Tableau IX : Adaptation posologique des antiherpétiques (50)	64
Tableau X : Adaptation posologique des sulfamides antibiotiques (50)	64
Tableau XI : Adaptation posologique des Pénicillines (50)	65
Tableau XII : Adaptation posologique des Fluoroquinolones (50)	66
Tableau XIII : Adaptation posologique de l'Allopurinol (50)	67
Tableau XIV : Adaptation posologique des Aminosides (50)	68
Tableau XV : Adaptation posologique de l'Amphotéricine B (50)	70
Tableau XVI : Adaptation posologique des produits de contraste iodés (50)	71
Tableau XVII : Adaptation posologique de la Metformine (50)	72
Tableau XVIII : Adaptation posologique des sulfamides hypoglycémisants (50)	73
Tableau XIX : Adaptation posologique de la Colchicine (50)	74
Tableau XX : Liste de Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus (95)	91
Tableau XXI : Liste de Beers des médicaments inappropriés chez les sujets de 65 ans et plus (97)	97
Tableau XXII : Tableau récapitulatif des différentes rémunérations de l'accompagnement pharmaceutique (99)	99
Tableau XXIII : Tableau présentation de chaque patient ayant participé au BPM	103

DE LA PHYSIOLOGIE À LA THÉRAPEUTIQUE

I. Introduction

Le métier de pharmacien est en constante évolution depuis de nombreuses années, ce qui lui a permis de prendre une place indispensable dans le parcours de soin des patients.

Cette place a été confirmée en 2009 par la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » qui est venue consolider le rôle du pharmacien dans le parcours de soins de premier recours pour répondre aux problématiques liées à l'accessibilité aux soins et des « déserts médicaux », ainsi qu'élargir son champ d'activité en lui attribuant de nouvelles missions au service de la santé publique.

En effet, du fait de sa disponibilité, son accessibilité, et son professionnalisme, le pharmacien se retrouve être l'un des premiers maillons d'une longue chaîne de professionnels au service de la santé des patients. En raison de ce positionnement, son rôle de prévention et d'orientation devient alors essentiel afin de permettre un gain de temps dans des situations pour lesquelles ce dernier peut constituer un facteur de gravité.

Parmi ces situations, l'insuffisance rénale est l'une des plus importantes car elle constitue une maladie d'évolution insidieuse, qui concerne environ 3 millions de personnes en France et dans laquelle le temps constitue un facteur délétère si le diagnostic n'est pas réalisé rapidement. Par conséquent, le rôle de prévention du pharmacien démontre toute son importance afin de freiner l'avancée de cette maladie vers des stades qui entraînent inévitablement une détérioration de la qualité de vie du patient, accroissent le coût de prise en charge de manière considérable, et *in fine* conduisent au décès du patient pour les cas les plus avancés.

Il s'agit donc d'un enjeu de santé publique majeur, que ce soit sur le plan humain à la vue des conséquences dramatiques qui peuvent en découler, et sur le plan financier pour l'Assurance Maladie, du fait de l'accroissement exponentiel des coûts de prise en charge avec l'avancée de la maladie rénale.

II. Physiologie de la fonction rénale

A. Anatomie

1. Localisation

Chez l'Homme, les reins sont localisés dans la partie postérieure de la cavité abdominale, qui correspond au rétropéritoine. Comme représenté sur la figure 1, les reins sont disposés de part et d'autre de la colonne vertébrale et s'étendent des vertèbres T12 à L3. Cela leur confère une protection par la partie inférieure de la cage thoracique, en plus de la capsule adipeuse qui les entourent. Comme indiqué sur la figure 1 ci-dessous, le rein droit est situé légèrement plus bas que le rein gauche du fait de la place occupée par le foie, et la compression réalisée par ce dernier. (1)

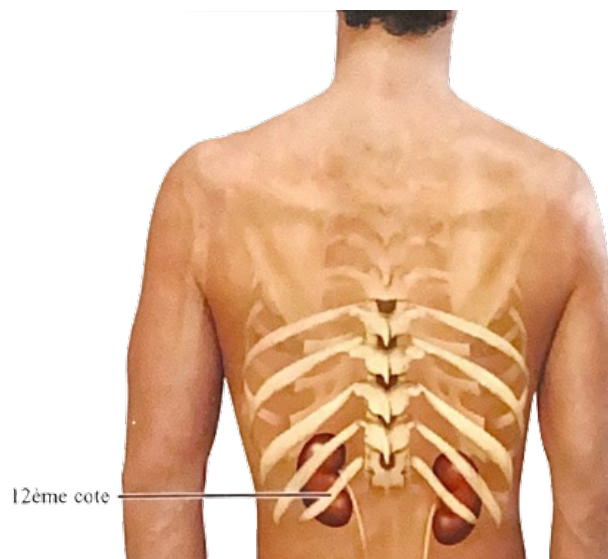


Figure 1 : Position des reins contre la paroi postérieure du tronc

2. Structure générale de l'appareil urinaire

Un rein se présente sous la forme d'un haricot d'environ 150 grammes et une taille d'environ 11 centimètres de haut, 6 centimètres de large et de 3 centimètres d'épaisseur. Du fait de sa forme, le rein possède une face latérale convexe, alors que sa face médiale est concave et présente une fente correspondant au hile rénal qui s'abouche à une cavité appelée sinus rénal.(2)

Chaque rein est entouré et soutenu par trois couches différentes : tout d'abord le fascia rénal qui correspond à une couche de tissu conjonctif dense qui permet de relier le rein aux structures voisines ainsi qu'à la glande surrénale qui surplombe le rein et qui lui confère une partie de sa fonction endocrine. La seconde couche correspond à la capsule adipeuse qui va permettre une protection contre les coups et les chocs. La troisième couche est la capsule fibreuse qui permet de protéger le rein contre les infections provenant des régions aux alentours.

Comme indiqué sur la figure 2, la partie la plus externe des reins correspond au cortex rénal. C'est une structure complexe qui contient les glomérules rénaux, et impliquée dans la filtration du sang ainsi que la production de l'urine.

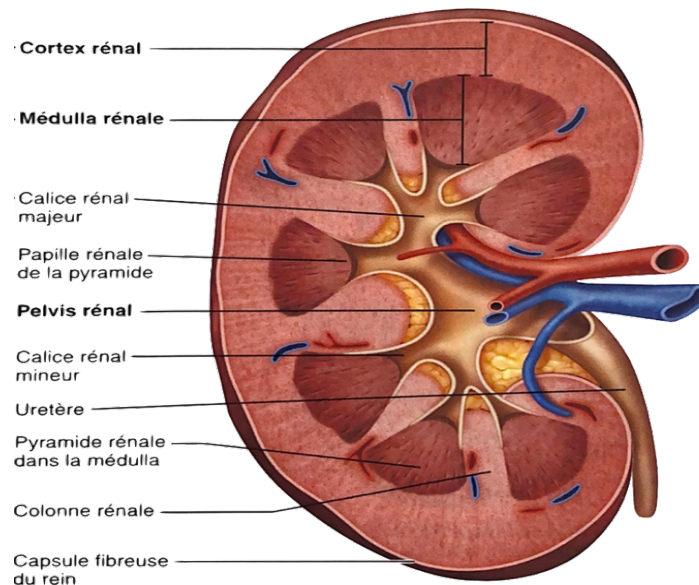


Figure 2 : Anatomie interne du rein (2)

La partie centrale représentée de façon plus sombre sur la figure 2, correspond à la médulla rénale qui contient les pyramides de Malpighi avec les papilles rénales à leur extrémité, qui sont séparées les unes des autres par des prolongements du tissu cortical appelés colonnes rénales. Chaque pyramide rénale et le tissu cortical qui les entoure forment le lobe rénal. Les papilles rénales débouchent sur les calices rénaux mineurs, qui se ramifient en calices rénaux majeurs pour former un tube, le pelvis rénal. C'est la partie la plus interne du rein et représentée en jaune sur la figure 2. L'urine s'y déverse en continue.

Le pelvis se prolonge par les uretères qui constituent de minces conduits, qui permettent l'acheminement de l'urine des reins jusqu'à la vessie. Il s'agit de prolongements du pelvis rénal, qui descendent derrière le péritoine pour pénétrer de façon oblique dans la paroi postérieure de la vessie. Les uretères jouent un rôle actif dans cet acheminement. L'arrivée de l'urine dans l'uretère provoque une distension de sa paroi et stimule la contraction de sa couche musculieuse de façon rythmique. Cela a pour effet de propulser l'urine dans la vessie par vagues (= péristaltisme) pouvant aller de deux à six par minute. La fréquence ainsi que la vigueur de ces ondes péristaltiques sont adaptées à la vitesse de la formation de l'urine. Leur conformation empêche l'urine d'être refoulée en arrière durant le remplissage de la vessie, en entraînant une augmentation de pression, qui va comprimer les extrémités distales de l'uretère. (3)

La vessie constitue un sac musculaire lisse et rétractile qui permet d'emmagasiner temporairement l'urine. Lorsqu'elle est vide, la vessie est contractée. Mais lorsqu'elle se remplit d'urine, elle se dilate pour pouvoir stocker de grandes quantités d'urines sans que la pression interne se retrouve augmentée de façon marquée. Habituellement, une vessie partiellement remplie, a une capacité d'environ 500 ml, mais cette quantité peut plus que doubler si le besoin en est. C'est donc une structure très extensible, qui s'adapte en fonction des besoins du corps. (4)

L'urètre est un conduit musculaire avec des parois minces qui s'abouche au plancher de la vessie, afin de transporter l'urine stockée à l'intérieur, en dehors de l'organisme. Au niveau de sa jonction avec la vessie, un épaississement de la couche musculuse de la vessie forme le muscle sphincter urétral interne. Ce dernier est contrôlé par le système nerveux autonome, et sa contraction va permettre d'éviter l'écoulement de l'urine entre les mictions. (5)

3. Vascularisation des reins

Le rein est un organe richement vascularisé. Les grosses artères rénales acheminent 20 à 25% du débit cardiaque au repos, ce qui correspond à un litre de sang par minute, et permet de filtrer la totalité du plasma environ 60 fois par jour. (6)

Les artères rénales droite et gauche émergent de l'aorte et pénètrent dans le rein via le hile rénal pour donner naissance à cinq artères segmentaires. Dans le sinus rénal, chaque artère segmentaire va se diviser pour donner les artères interlobaires, qui donneront elles-mêmes au niveau de la jonction du cortex et de la médulla, les artères arquées du rein. De ces dernières vont partir les artères interlobulaires, qui alimentent le tissu cortical et émettent des artérioles afférentes pour donner les glomérules rénaux. Ces derniers, vont former un complexe de vaisseaux sanguins microscopiques permettant aux reins d'assurer leurs fonctions.

Concernant les veines, représentées en bleu sur la figure 3, leur trajet est relativement similaire mais se déroule dans le sens inverse comme l'indique la partie droite du schéma. En partant des glomérules rénaux, le sang va emprunter successivement les artérioles efférentes, les veines interlobulaires, les veines arquées, les veines interlobaires et enfin les veines rénales qui débouchent dans la veine cave inférieure. (1)

Comme représenté sur la figure 3, le rein est composé d'une artère et d'une veine sans anastomose secondaire possible, ce qui en fait une vascularisation terminale.

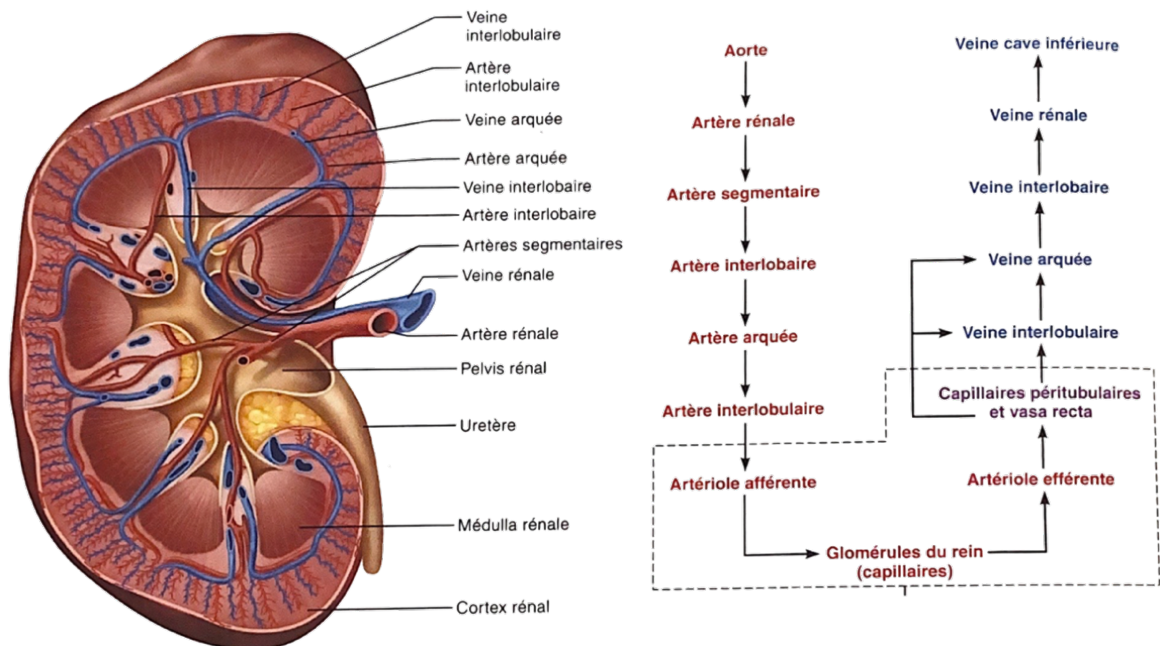


Figure 3 : Schéma représentant les principaux vaisseaux sanguins ainsi que le trajet du sang dans le rein (7)

4. Structure du néphron

Le néphron est l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Chaque néphron est composé d'un corpuscule rénal se trouvant dans le cortex rénal, et d'un tubule rénal qui prend naissance au niveau du cortex, puis traverse la médulla rénale avant de retourner à nouveau dans le cortex rénal. Le néphron a pour rôle de filtrer le sang en vue d'obtenir un filtrat dépourvu de tout déchet, et permettre à l'organisme de récupérer à l'intérieur du filtrat les substances utiles à son fonctionnement. Il existe environ un million de néphrons par rein, mais il s'agit d'un capital acquis à la naissance, qui peut se retrouver diminué au cours de la vie. Ainsi plus le capital de néphrons sera diminué, plus la filtration sera altérée. (7,8)

Les néphrons vont être divisés en deux groupes principaux. Comme présenté sur le schéma de la figure 4, il y a tout d'abord les néphrons corticaux qui sont présents de façon majoritaire et situés entièrement dans le cortex. Ils sont caractérisés par une anse de Henlé courte restant à la surface de la médulla et par la présence de capillaires péritubulaires. Ces capillaires issus des artérioles efférentes, présentent une structure poreuse et une localisation leur permettant de capter l'eau et les différents solutés.

De plus, la conformation très serrée des tubules rénaux permet aux capillaires péritubulaires de chaque néphron d'absorber les substances de plusieurs néphrons voisins.

Ensuite il y a les néphrons juxtamédullaires, qui sont beaucoup moins nombreux et situés près de la jonction du cortex et de la médulla. Ils sont caractérisés par une anse de Henlé longue qui pénètre en profondeur dans la médulla et par la présence de capillaires spéciaux appelés *vasa recta* (« vaisseaux droits »). Ce sont de longs vaisseaux qui s'enfoncent dans la médulla de façon parallèle aux anses de Henlé du néphron, afin d'apporter de l'oxygène et des nutriments à la médulla rénale. Ce type de néphrons et ces vaisseaux particuliers vont jouer un rôle primordial dans la formation de l'urine concentrée. (9)

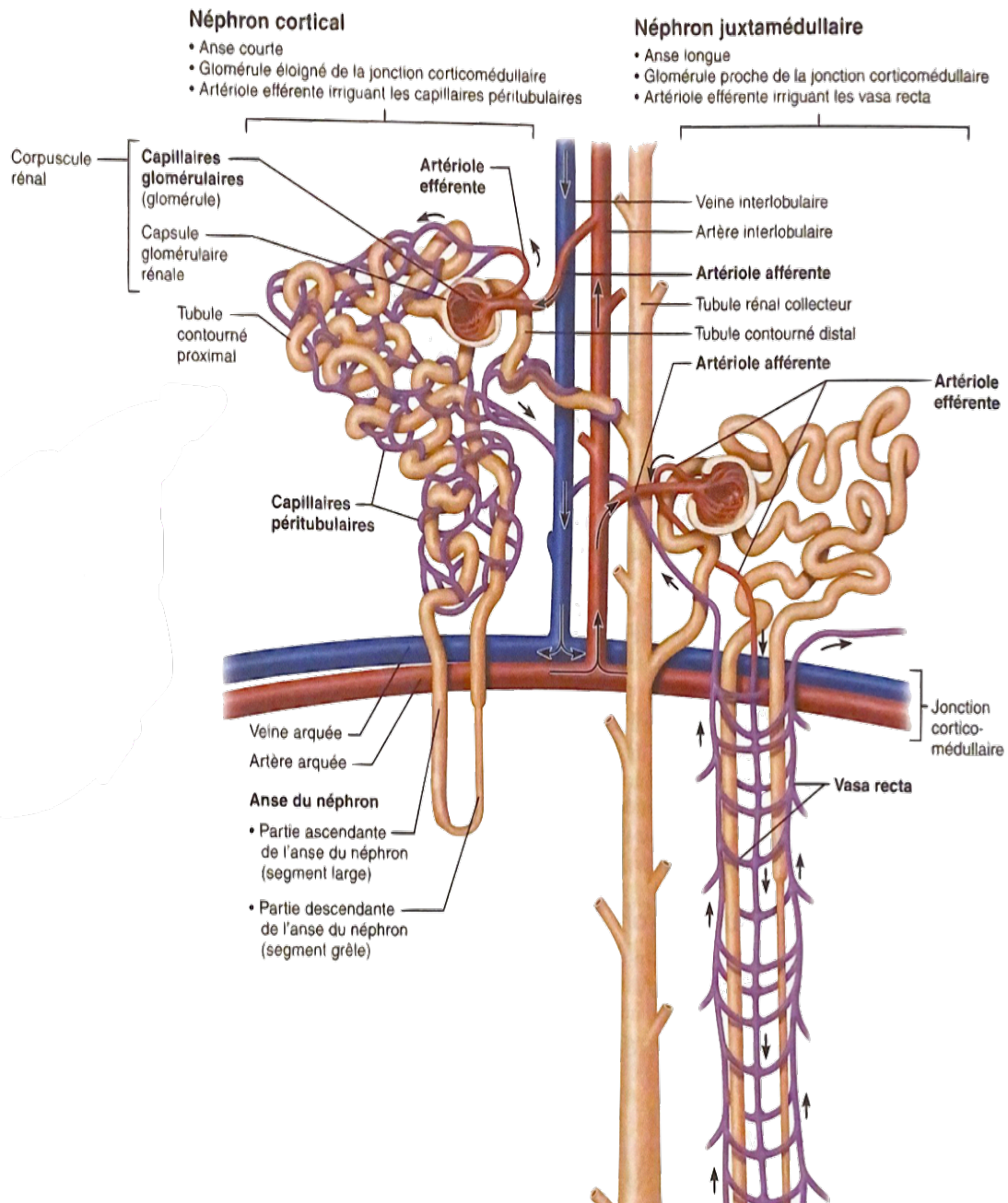


Figure 4 : Schéma des néphrons corticaux (à gauche) et des néphrons juxtaglomérulaires (à droite) (9)

De manière générale, le néphron est divisé en plusieurs structures successives, qui vont avoir des fonctions bien caractéristiques.

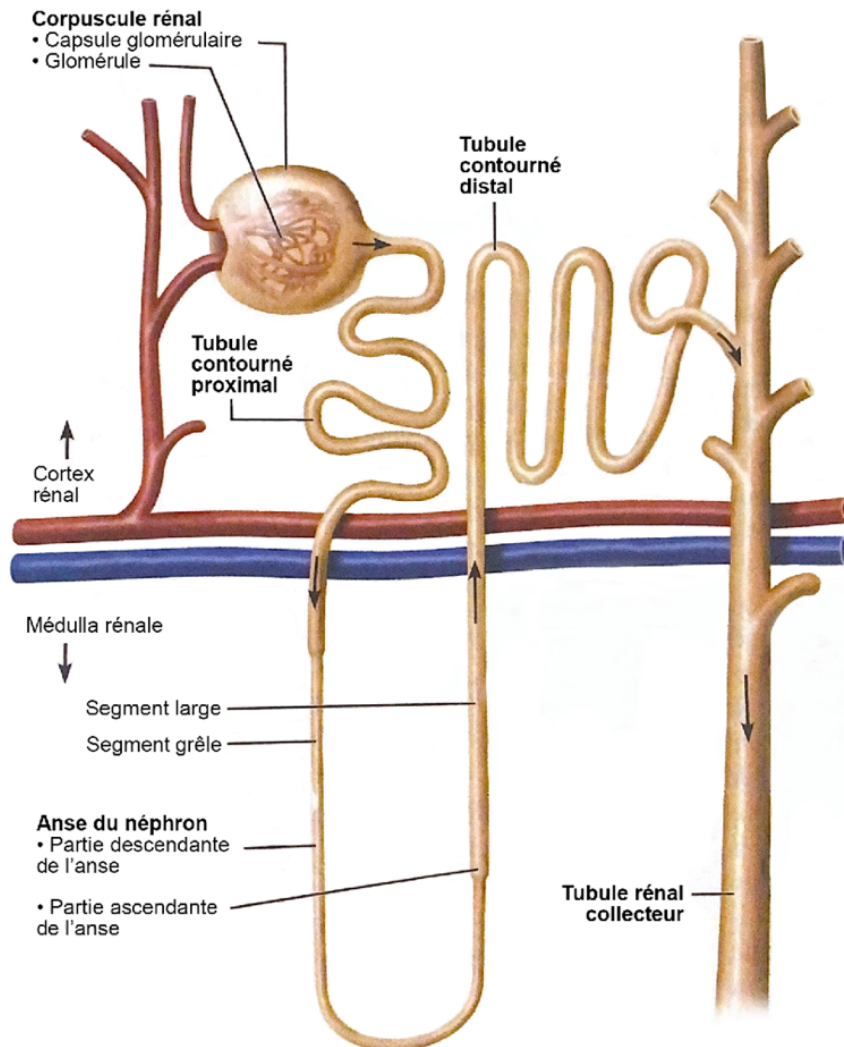


Figure 5 : Schéma de la structure d'un néphron, et du trajet de l'urine au sein de ce dernier (10)

a) Corpuscule rénal

Le corpuscule rénal est situé dans le cortex rénal. Il est composé d'une « pelote » de capillaires artériels appelé glomérule (représentée sur la figure 5). Cette structure est spécialisée dans la filtration glomérulaire avec une composition cellulaire correspond à un endothélium fenestré. Cette structure caractéristique le rend poreux, permettant ainsi le passage de liquides riches en solutés et presque totalement dépourvus de protéines, vers la chambre glomérulaire du corpuscule rénal. Cela forme le filtrat glomérulaire. (7)

b) Capsule glomérulaire

Autour de ce glomérule, il y a la capsule glomérulaire. C'est une structure qui entoure complètement le glomérule, en plus d'être en continuité avec le tubule rénal (voir figure 5). Cette capsule est composée d'un feuillet pariétal externe, qui ne présente aucun rôle dans la formation du filtrat, et d'un feuillet viscéral interne qui est constitué de cellules épithéliales modifiées et ramifiées appelées podocytes, qui vont constituer une partie de la membrane de filtration. Les prolongements cytoplasmiques de ces podocytes se terminent en pédicelles, qui constituent des structures enchevêtrées reliées à la lame basale des capillaires glomérulaires. Ces pédicelles vont délimiter des espaces, appelés fentes de filtration, dans lesquelles va s'étendre le diaphragme de la fente de filtration, qui permet au filtrat de passer dans la chambre glomérulaire. (8,11)

c) Membrane de filtration

La membrane de filtration forme un filtre entre le sang contenu dans le glomérule du rein et le filtrat contenu dans la chambre glomérulaire. Ce filtre permet la filtration d'environ 180 litres de sang toutes les 24 heures. Elle présente une structure poreuse permettant le passage libre d'eau et de solutés plus petits que les protéines plasmatiques. Comme représenté sur la figure 6, cette membrane est composée de trois couches différentes :

- La première couche est composée par l'endothélium des capillaires glomérulaires qui est dit fenestré, car il présente des pores permettant le passage de tous les constituants du plasma mais va retenir les cellules sanguines.
- La seconde couche est la membrane basale du glomérule qui permet :
 - De filtrer le passage des molécules en fonction de leur taille :
 - Les molécules ayant une taille inférieure à 3 nm comme l'eau, le glucose ou encore les acides aminés vont traverser librement la membrane de filtration vers la capsule glomérulaire.
 - Alors que les molécules qui présentent une taille supérieure à 5 nm ne pourront pas la traverser
 - De filtrer en fonction de la charge électrique du fait de la présence de glycoprotéines qui confèrent une charge négative à la membrane afin de repousser électriquement de nombreux anions macromoléculaires.
- La dernière couche de la membrane de filtration est constituée par une partie du feuillet viscéral de la capsule glomérulaire. Comme dit précédemment, ce feuillet est composé podocytes qui présentent des fentes de filtration entre leurs pédicelles. La quasi-totalité des macromolécules qui réussissent à traverser la membrane basale sera bloquée par la membrane mince qui s'étend dans les fentes de filtration, appelées diaphragme. (12)

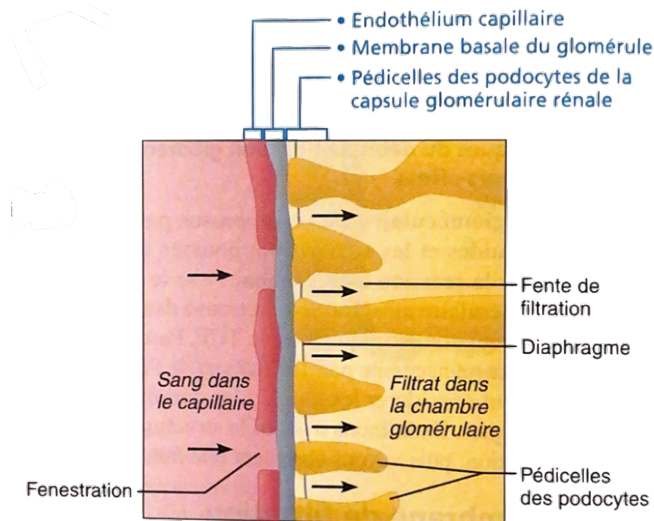


Figure 6 : Schéma de la membrane de filtration glomérulaire (10)

Malgré le fait qu'on parle d'un passage « libre » des molécules en fonction de leur taille et de leur charge à travers cette membrane de filtration, ce passage est également conditionné par une pression particulière qui va intervenir pour favoriser la filtration. Cette pression correspond à la pression hydrostatique glomérulaire (PH_g sur la figure 7) qui s'exerce dans les capillaires glomérulaires et correspond à la pression sanguine glomérulaire. Elle est d'environ 55mmHg et correspond à la principale force qui va pousser l'eau et les solutés à travers la membrane de filtration sur toute la longueur de chaque capillaire

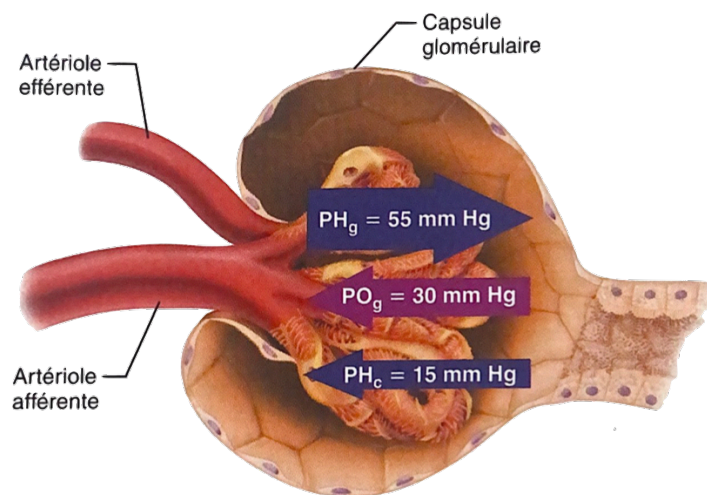


Figure 7 : Schéma des pressions ayant une influence sur la filtration (13)

Cependant, il existe aussi des pressions qui vont s'opposer à cette filtration. Ces pressions sont représentées sur la figure 7. D'abord il y a la pression colloïdosmotique glomérulaire (POg), d'environ 30mmHg. Elle correspond à la pression osmotique, liée à la présence de protéines plasmatiques dans le sang glomérulaire et qui va attirer l'eau dans les capillaires. Il y a également la pression hydrostatique capsulaire (PHc) qui est d'environ 15mmHg et correspond à la pression exercée par les liquides dans la chambre glomérulaire. En soustrayant ces deux pressions à la PHg, cela aboutit à la pression nette de filtration qui détermine en grande partie le débit de filtration glomérulaire (DFG). (13,14)

Le débit de filtration glomérulaire correspond au volume de filtrat formé par l'activité de tous les glomérules des reins par minutes. Ce DFG doit être finement régulé et relativement constant afin de permettre aux reins de bien fonctionner et maintenir l'homéostasie cellulaire. Il possède également un rôle dans le maintien de la pression artérielle. Donc l'organisme a besoin d'un DFG constant afin de maintenir le volume sanguin et *in fine* une pression artérielle constante. Afin de satisfaire ces deux paramètres, il y a deux types de mécanismes qui vont venir réguler de façon significative ce DFG.

Tout d'abord, il y a les mécanismes de régulation intrinsèques qui vont agir au niveau local. Ils reposent sur un mécanisme autorégulateur vasculaire myogène, qui maintient un DFG constant par la contraction ou la relaxation du muscle lisse vasculaire en fonction de la variation de la pression artérielle. Mais il y a aussi un mécanisme de rétroaction tubuloglomérulaire, qui va être dépendant de la concentration en NaCl du filtrat et de la libération de molécules vasoactives qui en découle afin de réguler le DFG.

Il y a également les mécanismes extrinsèques qui vont avoir pour fonction de maintenir la pression artérielle. Ce maintien se fait via la stimulation du système nerveux sympathique, par l'inhibition des barorécepteurs des vaisseaux sanguins lors d'une baisse de pression artérielle. Cela se traduit par une libération de Noradrénaline entraînant une contraction des muscles lisses et une augmentation des résistances vasculaires périphériques permettant le rétablissement de la pression artérielle. Le second mécanisme est hormonal et correspond au système Rénine-Angiotensine-Aldostérone qui va agir sur le DFG mais de façon indirecte, faisant intervenir l'appareil juxta-glomérulaire. (13)

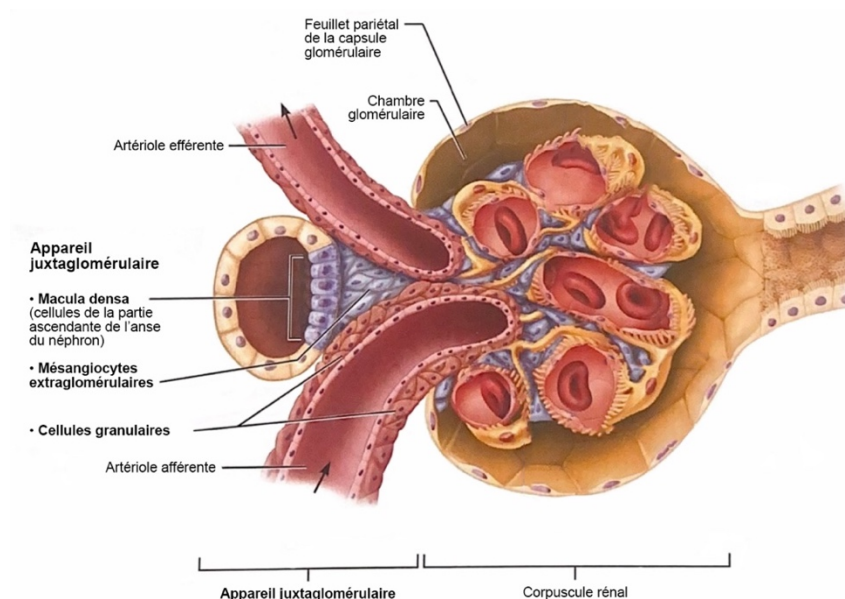


Figure 8 : Schéma de l'appareil juxta-glomérulaire (13)

Chaque néphron comprend une partie appelée « appareil juxta-glomérulaire ». Il correspond à la région qui se trouve en contact direct avec l'artériole afférente. Cet appareil possède un rôle important dans la régulation du volume du filtrat glomérulaire et de la pression artérielle. Comme représenté sur la figure 8, cet appareil est composé de la *macula densa*, correspondant à un regroupement de grandes cellules au niveau de la partie ascendante de l'anse du néphron. Ces cellules correspondent à des chimiorécepteurs qui réagissent aux variations en NaCl du filtrat, et en cas de baisse, induisent une libération de rénine par les cellules granuleuses. La partie centrale représentée en gris sur la figure 8 correspond aux mésangiocytes extraglomérulaires. Ils sont situés entre les cellules des artérioles et des tubules, et permettent de transmettre des signaux entre la *macula densa* et les cellules granuleuses. Ces dernières, vont avoir un rôle de barorécepteurs permettant de détecter le niveau de pression artérielle. Lors d'une baisse, il y a une libération de rénine par ces cellules granuleuses rénales afin de catalyser le clivage de l'Angiotensinogène, qui est une protéine d'origine hépatique en Angiotensine I comme indiqué sur le schéma de la figure 9. Une fois l'Angiotensine I obtenue, elle sera convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui a une origine pulmonaire, en Angiotensine II. (15)

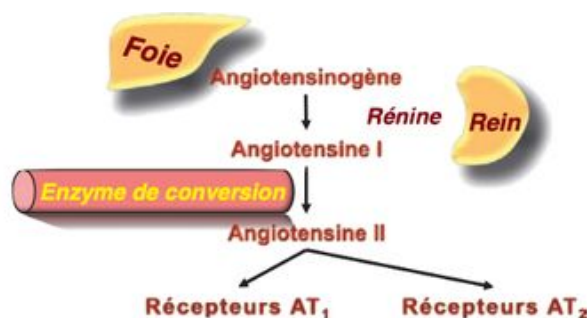


Figure 9 : Schéma représentatif d'une partie du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (16)

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur, qui se fixe principalement au niveau de ses récepteurs AT-1, exprimés au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux sanguins pour induire leur contraction. La finalité est d'augmenter le volume sanguin et la pression artérielle par des mécanismes précis, en plus de la vasoconstriction des vaisseaux. Il y a notamment la stimulation du système sympathique, l'augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium par l'aldostérone (hormone dont la sécrétion est activée par l'angiotensine II), qui a pour effet d'augmenter la rétention hydrosodée et donc la pression artérielle. Il y a aussi des mécanismes comme la stimulation de sécrétion de la vasopressine au niveau hypophysaire, qui a pour but d'augmenter également la rétention hydrique donc la pression artérielle, et indirectement le débit de filtration glomérulaire. (15,17)

Pour résumer, cette étape de filtration glomérulaire finement régulée correspond à la première étape de formation de l'urine et se traduit par l'obtention d'un filtrat glomérulaire dont la composition est proche de celle du plasma avec les protéines en moins. Ce filtrat va passer dans la chambre glomérulaire afin de poursuivre son trajet et rejoindre les tubules rénaux (voir figure 5).

Une fois la filtration effectuée, le filtrat arrive au niveau du tubule rénal qui mesure environ 3 centimètres de longueur et se retrouve délimité en trois parties principales. Comme représenté sur la figure 5, après la capsule glomérulaire le tubule devient sinueux pour former le tubule contourné proximal, il décrit ensuite un virage en épingle à cheveux appelé anse de Henlé, puis redevient sinueux pour former le tubule contourné distal.

d) Tube contourné proximal

Étant donné que le volume plasmatique total passe dans les tubules rénaux toutes les 22 minutes environ, le plasma serait complètement éliminé sous forme d'urine en moins de 30 minutes si la majorité du filtrat glomérulaire n'était pas récupérée et renvoyée dans le sang par les tubules rénaux. Cette récupération appelée « réabsorption tubulaire », constitue un mécanisme de transport transépithélial sélectif qui débute dès que le filtrat pénètre dans les tubules contournés proximaux. Les substances transportées vont traverser la membrane apicale, le cytoplasme et la membrane basolatérale des cellules des tubules, puis l'endothélium des capillaires péri-tubulaires (comme représenté sur la figure 10 ci-dessous).

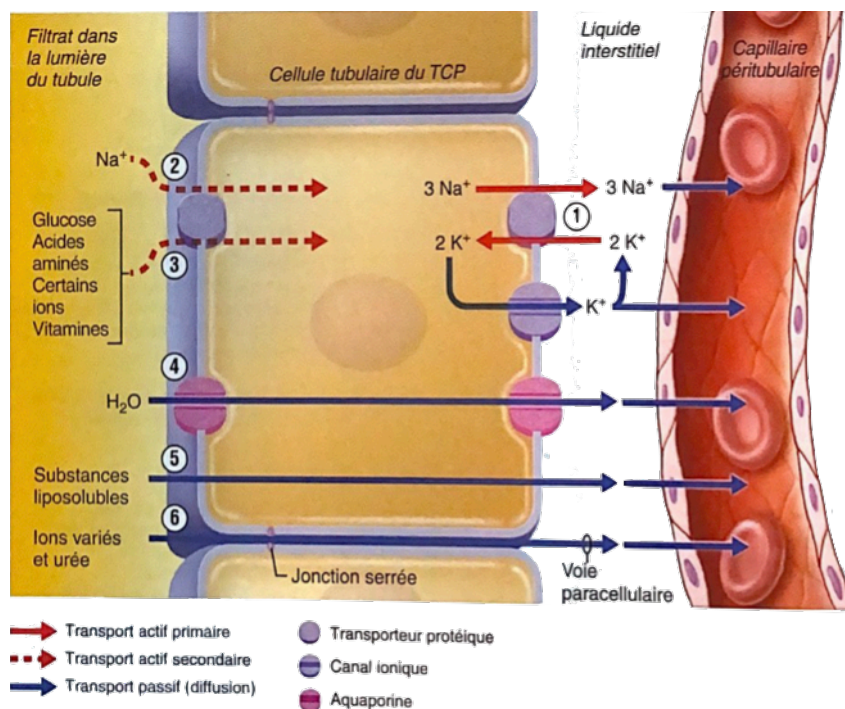


Figure 10 : Schéma de la réabsorption tubulaire des différentes substances (18)

Des reins sains réabsorbent en totalité l'ensemble des nutriments organiques comme le glucose, les acides aminés ou les vitamines, pour maintenir ou rétablir leurs concentrations plasmatiques normales. Par contre, les reins vont réajuster la réabsorption de l'eau et de nombreux ions en réponse à des signaux hormonaux. En fonction des substances transportées, la réabsorption peut se faire via un transport actif ou passif.

La réabsorption du Na^+ est presque toujours active. Il est transporté hors de la cellule tubulaire par un transport actif primaire via la pompe Na^+/K^+ ATPase présente dans la membrane basolatérale. Les ions Na^+ sont entraînés rapidement par l'écoulement d'une grande quantité d'eau car la pression hydrostatique du sang y est faible, et la pression colloïdo-osmotique élevée. Cette réabsorption par un transport actif primaire permet de fournir l'énergie

et les moyens nécessaires à la réabsorption d'autres substances, y compris l'eau. Pour presque toutes ces substances, un transporteur commun dans la membrane apicale déplace les ions Na^+ dans le sens de leur gradient de concentration. Dans ce même temps, il cotransporte un autre soluté mais dans le sens inverse de son gradient de concentration. Les solutés cotransportés traversent la membrane basolatérale par diffusion, qui est facilitée par l'action d'autres transporteurs protéiques, avant d'entrer dans l'espace interstitiel, puis dans les capillaires péritubulaires.

Le déplacement des ions Na^+ et celui des autres solutés instaure un fort gradient osmotique, qui se traduit par le passage de l'eau par osmose dans les capillaires péritubulaires. Ce processus sera facilité par des protéines transmembranaires : les aquaporines ; qui vont creuser des canaux spécifiques de l'eau à travers les membranes plasmiques.

e) Anse de Henlé (19)

Une fois le tube contourné proximal passé, le filtrat va arriver au niveau de l'anse de Henlé. Il s'agit d'une structure en forme de U avec une partie descendante, puis une partie ascendante (voir figure 5).

L'anse de Henlé possède également une capacité de réabsorption rendue possible par des variations d'osmolarités du filtrat et du liquide interstitiel. Cependant, cette réabsorption de l'eau n'est pas couplée à la réabsorption des solutés, on parle de réabsorption asymétrique. Comme le montre la figure 11 ci-dessous, l'eau va pouvoir sortir de la partie descendante de l'anse mais pas de la partie ascendante, dont les cellules sont quasiment dépourvues d'aquaporines. Ces différences de perméabilité fondent la capacité des reins à former de l'urine concentrée ou diluée.

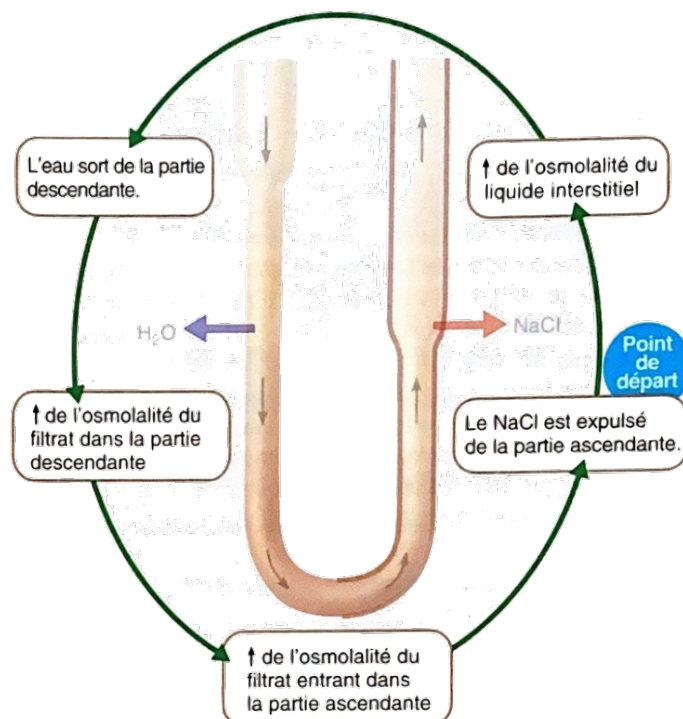


Figure 11 : Schéma représentatif du mouvement de l'eau et des solutés au sein de l'anse de Henlé (4)

À l'inverse, il ne se produit pratiquement aucune réabsorption de solutés dans la partie descendante, alors que la partie ascendante constitue le siège de la réabsorption active et passive des solutés. Le Na^+ va suivre le gradient de concentration créé par la réabsorption de l'eau, et traverse la membrane apicale dans le segment large de la partie ascendante via le symport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^{2-}$. De plus, au niveau de la membrane basolatérale, des pompes Na^+/K^+ ATPases vont créer un gradient ionique pour faire fonctionner ce symport.

f) Tube contourné distal et tubule rénal collecteur (19)

Étant donné que la grande majorité de l'eau et des solutés filtrés ont déjà été réabsorbés quand ils arrivent au niveau du tube contourné distal, une petite partie de la charge filtrée fera l'objet d'un réajustement qui concerne 10% du NaCl filtré et 25% de l'eau.

Alors que la réabsorption dans le tube contourné proximal et l'anse du néphron ne varie pas en fonction des besoins de l'organisme, la réabsorption dans le tube contourné distal et le tubule rénal collecteur est réajustée par différentes hormones.

Il y a tout d'abord l'hormone antidiurétique (ADH), dont le rôle est d'inhiber la diurèse. Elle permet d'augmenter la perméabilité à l'eau des cellules principales du tubule rénal collecteur, en permettant l'insertion des aquaporines dans la membrane apicale. La quantité en ADH détermine le nombre d'aquaporines, ce qui régule la quantité d'eau qui sera réabsorbée. Lorsque l'organisme est surhydraté, l'osmolarité du liquide extracellulaire diminue, ce qui va réduire la libération de l'ADH par la neurohypophyse, conduisant à une imperméabilité relative à l'eau du tubule rénal collecteur et donc à son élimination.

À l'inverse, lors d'une déshydratation, la neurohypophyse va libérer une grande quantité d'ADH, ce qui augmente le nombre d'aquaporines dans le tubule rénal collecteur. Lorsque cette sécrétion en ADH devient maximale, jusqu'à 99% de l'eau présente dans le filtrat pourra être réabsorbée et renvoyée dans le sang. Ce qui se traduit par la capacité des reins à excréter environ 500 ml d'urine fortement concentrée par jour. Ce mécanisme permet d'expliquer la capacité du corps humain à s'adapter pour survivre sans eau.

La deuxième hormone impliquée est l'aldostérone. Des situations comme l'hypovolémie, l'hypotension, l'hyponatrémie ainsi que l'hyperkaliémie peuvent entraîner une libération d'aldostérone par le cortex surrénalien. Tous ces états sauf l'hyperkaliémie, permettent le déclenchement du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui permet à son tour la libération d'aldostérone.

Le rôle de l'aldostérone est d'amener les cellules principales du tubule rénal collecteur et du tube contourné distal à synthétiser et à conserver plus de canaux sodiques et potassiques dans la membrane apicale, mais aussi plus de pompes Na^+/K^+ ATPases permettant la réabsorption de ces ions. Ce qui se traduit par une très faible quantité d'ions Na^+ excrétés dans l'urine. Si l'aldostérone était absente, le tube contourné distal et le tubule rénal collecteur ne réabsorberaient pratiquement pas d'ions Na^+ , ce qui entraînerait d'énormes pertes en ions Na^+ mettant en danger le pronostic vital.

Sur le plan physiologique, le rôle de l'aldostérone est d'augmenter le volume sanguin, et par conséquent, la pression artérielle en facilitant la réabsorption des ions Na^+ . Elle aura aussi pour rôle de réduire la concentration sanguine en ions K^+ , car la réabsorption des ions Na^+ est couplée à la sécrétion des ions K^+ dans les cellules principales du tubule rénal collecteur.

Ces deux hormones vont donc avoir un rôle primordial dans la réaction du corps lorsqu'il se trouve en situation de surhydratation, ou bien de déshydratation.

La troisième étape de la formation de l'urine correspond à la sécrétion tubulaire, qui a lieu dans le tube rénal collecteur. Il s'agit d'un mécanisme inverse à la réabsorption, qui consiste à éliminer les substances indésirables. Ce processus va déplacer certaines substances (ions H^+ , K^+ , créatinine...) des capillaires péri-tubulaires au filtrat à travers les cellules tubulaires. Par conséquent, l'urine est composée de substances filtrées et de substances sécrétées, qui seront éliminées dans l'urine, hors de l'organisme. Dès lors que l'urine commence à s'écouler du pelvis rénal vers les uretères, sa composition ne sera plus modifiée.

B. Les différents rôles des reins

Les reins font partie des organes vitaux du corps humain et vont remplir de nombreuses fonctions afin de maintenir le bon équilibre physiologique tout en ayant un rôle sur l'ensemble des systèmes de l'organisme.

1. Épuration des déchets

Chaque jour, les reins vont filtrer environ 180 litres de plasma afin de le débarrasser des différents déchets retrouvés dans l'organisme.

Comme le corps humain produit naturellement différentes toxines qui proviennent de nombreuses voies métaboliques, ces déchets d'origine endogènes vont être éliminés par les reins via l'urine afin d'éviter leur accumulation au sein du corps. Parmi ces déchets métaboliques nous retrouvons l'urée, qui dérive de la dégradation normale des acides aminés. Les autres déchets azotés présents dans les urines sont l'acide urique, qui est le produit final du métabolisme des acides nucléiques, mais aussi la créatinine, présente en grande quantité dans le tissu musculaire squelettique. Elle présente un rôle de réserve énergétique pour la régénération d'ATP.

Il y a également l'élimination des déchets d'origine exogène. Cela concerne les xénobiotiques, dont les médicaments et leurs métabolites qui ont leur majeure partie étroitement liée aux protéines plasmatiques. Comme ces protéines ne sont généralement pas filtrées, les substances liées ne le sont pas non plus, et seront donc sécrétées.

Cette fonction est donc essentielle afin de maintenir un fonctionnement normal des différents systèmes qui composent le corps humain, évitant ainsi l'accumulation de molécules toxiques pour l'organisme. (20)

2. Équilibre hydrique

L'eau est le principal constituant du corps humain. Pour être stable, le bilan hydrique correspondant aux entrées et aux sorties d'eau doit être nul. Les entrées d'eau dans l'organisme se répartissent entre l'eau endogène, qui est produite par le métabolisme oxydatif et qui représente un apport de 0,2 à 0,5 L/j ; mais aussi les apports quotidiens avec l'eau de boisson (60-70% des apports) ou l'eau des aliments (20-30% des apports). L'organisme va subir des pertes en eau via la transpiration, la respiration, ou encore la digestion qui ne sont pas régulées, et qui peuvent augmenter en cas d'hypersudation, de diarrhées ou d'hyperventilation. En revanche, les pertes rénales en eau sont très régulées car le bilan hydrique doit être nul.

Le rein assure l'homéostasie hydrique. Il permet de filtrer environ 180 litres de plasma chaque jour, qui sont essentiellement constitués d'eau, qui va être massivement réabsorbée dans le tube contourné proximal et la branche descendante de Henlé. Cette réabsorption est permise par l'ADH en modulant le nombre d'aquaporines, pour concentrer ou diluer les urines (comme vu précédemment).

La régulation du bilan hydrique est permise par une limitation des sorties d'eau, mais aussi par une augmentation des entrées d'eau liée au déclenchement de la sensation de soif.

La détermination des besoins en eau est un problème de santé publique du fait des conséquences liées à une déshydratation même modérée. Les apports journaliers sont définis par trois facteurs : les apports observés dans différents sous-groupes de la population, les valeurs d'osmolarité urinaire souhaitables, et le volume d'eau théorique nécessaire par tranche de 1 000 kcal. Il en résulte ainsi un apport recommandé de 2,5 litres par jour pour un homme, et 2 litres par jour pour une femme. (6)

3.  quilibre hydroélectrolytique

L'ion Na^+ est le plus abondant et joue un rôle central dans l'équilibre électrolytique, et dans l'homéostasie en général. Le maintien de l'équilibre entre les gains et les pertes d'ions Na^+ est l'une des principales fonctions du rein.

 tant donné que tous les liquides de l'organisme sont en équilibre osmotique, un changement de la concentration plasmatique des ions Na^+ se répercute non seulement sur le volume plasmatique et la pression artérielle, mais aussi sur le volume des liquides intracellulaires et extracellulaires.

L'aldostérone est le principal facteur de régulation rénale de la concentration d'ions Na^+ comme indiqué dans la partie II-4(f). L'excrétion urinaire de grandes quantités d'ions Na^+ entraine toujours l'excrétion de grandes quantités d'eau. A l'inverse, la réabsorption tubulaire des ions Na^+ sous l'action de l'aldostérone entraine la réabsorption de l'eau, l'augmentation du volume sanguin, et la diminution de la diurèse.

L'ion K^+ est le principal cation intracellulaire. Comme celui des ions Na^+ , l'équilibre des ions K^+ relève principalement de mécanismes rénaux, cependant, il y a des différences considérables entre les mécanismes qui permettent de maintenir l'équilibre de ces deux ions.

Le facteur le plus important dans la sécrétion de K^+ est la concentration d'ions K^+ dans le liquide extracellulaire. Un régime alimentaire riche en K^+ augmente la concentration dans le liquide extracellulaire. Cette élévation favorise le passage des ions K^+ vers les cellules principales, et les incite à sécréter des ions K^+ dans le filtrat pour en augmenter l'excrétion. Inversement, un régime alimentaire pauvre en K^+ , ou une perte en K^+ , réduit la sécrétion de K^+ .

Le deuxième facteur qui influe sur la sécrétion d'ions K^+ dans le filtrat est l'aldostérone. Comme elle stimule la réabsorption des ions Na^+ par les cellules principales, cette hormone augmente simultanément la sécrétion des ions K^+ . (21)

4. Équilibre acido-basique

Le rein et le poumon sont les deux organes principaux qui permettent la régulation du pH plasmatique, afin de le maintenir entre 7,38 et 7,42. Le poumon est essentiel pour éliminer le CO₂ produit chaque jour par le métabolisme cellulaire. En excréant la charge acide tamponnée, le rôle du rein sera de régénérer les bicarbonates consommés et maintenir leur concentration stable. C'est donc grâce au rein que les différents systèmes tampons ne sont pas épuisés : par la régénération des ions bicarbonates lors de l'excrétion de la charge acide et par la réabsorption de la quasi-totalité du bicarbonate filtré, qui a lieu à 85% dans le tube contourné proximal et 10% dans l'anse de Henlé. (6)

5. Rôle endocrinien

a) Érythropoïèse

L'érythropoïèse est l'ensemble du processus qui permet la synthèse de globules rouges (érythrocytes) à partir d'un précurseur indifférencié (proérythroblaste). L'érythropoïèse est stimulée par l'érythropoïétine (EPO), qui est sécrétée à 90% par les cellules péri-tubulaires des reins, et de façon minoritaire par le foie.

La production de l'EPO est induite par des stimuli comme une baisse de la pression partielle en oxygène (= hypoxie) comme par exemple en altitude, une diminution du nombre de globules rouges suite à une hémorragie, une anémie ou encore une augmentation des besoins tissulaires en oxygène. A l'inverse, un excès en oxygène dans les tissus diminue l'érythropoïèse. (22)

b) Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Le rôle du système rénine angiotensine aldostérone a été expliqué dans la partie II-4(c).

c) Vitamine D active et homéostasie phosphocalcique

La vitamine D circulante présente deux origines différentes. La première est une origine endogène (90% de la vitamine D circulante) par synthèse cutanée, suite à une exposition aux UV solaires de la peau. La deuxième est une origine alimentaire, qui peut être soit d'origine animale (thon, saumon, maquereau) avec le cholécalférol D3, soit d'origine végétale avec l'ergocalciférol D2.

L'absorption intestinale de la vitamine D se fait passivement dans l'intestin grêle, passe ensuite dans le sang circulant afin d'être transportée dans le foie par une protéine porteuse : *Vitamin D-binding protein* (VDBP). Comme le montre la figure 12, une fois arrivée au niveau du foie, la vitamine D2 ou D3 subit une hydroxylation en position C-25 par la 25-hydroxylase pour donner la 25 (OH) vitamine D (25(OH)D) ou encore calcidiol. Cette 25(OH)D, liée à la VDBP est filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules tubulaires. Dans le tubule proximal, elle sera hydroxylée en position C-1 par la 25(OH)D-1 α -hydroxylase pour conduire au 1,25(OH)₂vitamine D ou encore calcitriol. Le rein est donc à l'origine de l'essentiel du calcitriol circulant. (23)

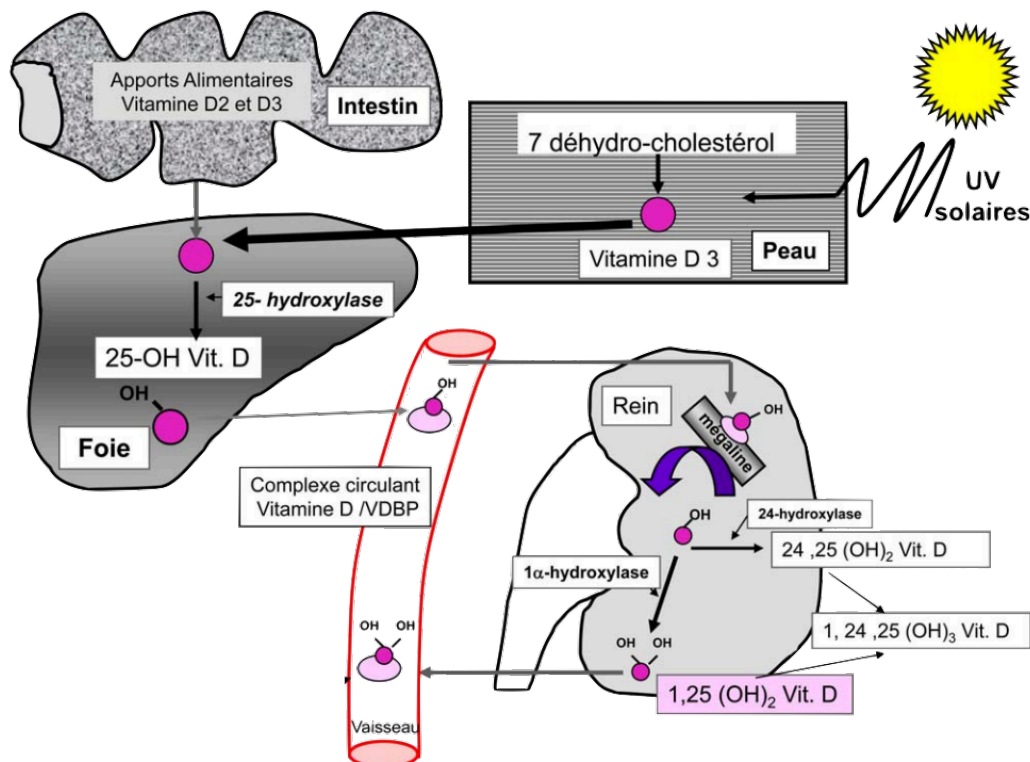


Figure 12 : Schéma du métabolisme de la vitamine D d'origine solaire et alimentaire (23)

L'homéostasie phosphocalcique implique majoritairement le rein, mais aussi les os, la parathyroïde et les intestins. La concentration du calcium et du phosphore dépend donc de la vitamine D active (ou calcitriol) mais aussi de la parathormone (PTH).

La sécrétion de la PTH est stimulée par la diminution de la concentration de calcium. Une fois libérée, la PTH circulante stimule la production de calcitriol par le rein et augmente la réabsorption rénale de calcium. Comme l'absorption du calcium dépend entre autres de l'action de la vitamine D active, car 20% du calcium ingéré est absorbé puis excrété par le rein, le calcitriol augmente l'absorption intestinale de calcium mais aussi de phosphore, puis stimule la résorption osseuse. Cependant, la réabsorption du phosphore au niveau du tube contourné proximal est diminuée par la PTH.

Au niveau tubulaire, l'action de la PTH au niveau du tube contourné proximal est de diminuer la réabsorption de sodium et de phosphore, alors qu'au niveau de la partie terminale de la branche ascendante large de l'anse et du tube contourné proximal, la PTH stimule la réabsorption de calcium. (6)

III. Maladie de la fonction rénale

A. Exploration de la fonction rénale (24,35)

Le débit de filtration glomérulaire est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale. L'évaluation du débit de filtration glomérulaire est avant tout nécessaire au diagnostic de la maladie rénale chronique, ainsi qu'à la classification de sa gravité.

1. Mesure du débit de filtration glomérulaire

La mesure du débit de filtration glomérulaire fait appel au concept de clairance rénale. Une substance (de petite taille et non liée aux protéines plasmatiques) qui présente une filtration glomérulaire libre, et qui durant le transit ne subit ni réabsorption, ni sécrétion nette, ni métabolisme, aura une quantité excrétée dans l'urine égale au débit de cette substance filtrée par le glomérule. Il n'y a pas de substance endogène qui réponde totalement à ces critères. C'est pour cela que la mesure du débit de filtration glomérulaire fait appel à des substances exogènes comme l'inuline. Elles seront administrées soit en bolus unique, soit en perfusion continue.

2. Estimation du débit de filtration glomérulaire

  côté de ces méthodes de mesure directe du débit de filtration glomérulaire, il existe de nombreuses formules pour l'estimer, car la méthode de référence à partir de l'inuline est très complexe à mettre en place. En effet elle nécessite entre autres l'hospitalisation du patient et un suivi étroit, ce qui rend complexe son utilisation dans la pratique quotidienne. L'estimation est réalisée à partir de marqueurs endogènes comme la créatinine sérique.

a) La créatinine comme marqueur

La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine musculaire, sa production quotidienne est donc très fortement liée à la masse musculaire. Cette production est stable mais des facteurs comme un repas riche en créatine, ou un effort musculaire intense peuvent la faire varier.

Comme elle présente un faible poids moléculaire, la créatinine est librement filtrée et excrétée dans les urines sous une forme non modifiée. Il existe une sécrétion tubulaire active de créatinine dans le tube contourné proximal. Mais cette sécrétion est en partie dépendante du niveau de la fonction rénale, car le débit de sécrétion augmente avec la baisse du débit de filtration glomérulaire.

En somme, la créatinine est la substance endogène dont les caractéristiques sont les plus proches d'une substance idéale. Ce qui en fait le marqueur de filtration le plus utilisé en pratique clinique.

b) Estimation du débit de filtration glomérulaire

Il existe une relation hyperbole inverse entre la créatinine plasmatique et le débit de filtration glomérulaire. Ce qui fait que la créatinémie est un marqueur peu sensible de l'insuffisance rénale débutante, mais très sensible en cas d'insuffisance rénale avancée.

Le débit de filtration glomérulaire et la concentration plasmatique de créatinine sont inversement liés à trois facteurs : la production musculaire de créatinine, la clairance extrarénale de créatinine (d'origine digestive), et sa sécrétion tubulaire rénale. Il est ainsi possible d'estimer le débit de filtration glomérulaire à partir de formules qui utilisent la créatinine plasmatique et des déterminants de la production musculaire.

(1) *Formule de Cockcroft et Gault*

$$DFG(ml/min/1,73m^2) = \frac{(140 - \text{âge})}{72 \times [Créatinine]_{\text{plasma}}} \times \text{poids} \times (0,85 \text{ si femme})$$

La formule a été développée dans l'esprit d'estimer la clairance de la créatinine en s'affranchissant du recueil urinaire. Elle donne donc une approximation de la clairance de la créatinine et non du DFG. Elle tend donc en théorie, à surestimer le DFG réel du fait de la prise en compte de la sécrétion tubulaire de créatinine. Cette formule a été établie pour une population quasi exclusivement masculine, d'effectif faible et le facteur lié au sexe dérive de données théoriques sur la différence moyenne de masse musculaire entre hommes et femmes ml/min/m².

(2) *Formule MDRD*

$$DFG (ml/min/1,73m^2) = A \times \frac{[Créatinine]_{\text{plasma}}}{88,5} - 1,154 \times \text{âge} - 0,203 \times Y$$

$$Y = 0,742 \text{ si femme}$$

$$Y = 1,212 \text{ si Afro-Américain}$$

$$A = 186 \text{ si mesure de créatinine plasmatique non standardisée}$$

$$A = 175 \text{ si mesure de créatinine plasmatique standardisée}$$

La formule *Modification of diet in renal disease* (MDRD) a été établie à partir d'une population importante de patients ayant une maladie rénale chronique de stade 2 à 5. Elle comprend 4 variables comme l'âge, le sexe, l'ethnie et la créatinine plasmatique. Elle a été réévaluée pour une utilisation à partir d'un dosage standardisé par méthode spectrométrique.

(3) *Formule CKD-EPI*

$$DFG(ml/min/1,73m^2) = A \times \left(\frac{[Créatinine]_{\text{plasma}}}{B} \right)^C \times 0,993^{\text{âge}}$$

Si Noir-Africain, femme et $[créatinine] \leq 62 \mu\text{mol/l}$: A = 166 ; B = 0,7 ; C = -0,329

Si Noir-Africain, femme et $[créatinine] > 62 \mu\text{mol/l}$: A = 166 ; B = 0,7 ; C = -1,209

Si Noir-Africain, homme et $[créatinine] \leq 80 \mu\text{mol/l}$: A = 163 ; B = 0,9 ; C = -0,411

Si Noir-Africain, homme et $[créatinine] > 80 \mu\text{mol/l}$: A = 163 ; B = 0,9 ; C = -1,209

La formule *Chronic kidney disease epidemiology* a   t  établie à partir de données multicentriques provenant de 26 centres ayant mesuré le débit de filtration glomérulaire par clairance urinaire de l'iothalamate. Elle est dérivée des quatre même paramètres que pour la formule MDRD. L'effectif de sujets est plus important que pour la formule MDRD, incluant un nombre élevé de sujets sains, ce qui explique ses performances supérieures pour cette population.

c) Choix des formules

Dans la population générale, la formule de Cockcroft a des performances très inférieures à celles de MDRD, du fait d'un biais par surestimation important et d'une précision inférieure. La formule MDRD a été montr e supérieure à la formule de Cockcroft dans des sous-populations comme les patients obèses, diabétiques ou greffés rénaux. La seule population dans laquelle la formule de Cockcroft démontre des performances supérieures à MDRD est la population à indice de masse corporelle faible. Pour cette raison, les recommandations de la HAS (*Haute Autorité de Santé*) et KDIGO (*Kidney Disease/Improving Global Outcomes*) ont fait le choix de ne plus proposer la formule de Cockcroft comme outil pour le diagnostic et la classification de la maladie rénale chronique.

Les performances relatives des formules MDRD et CKD-EPI ont également été étudiées. Aux stades évolués de la maladie rénale chronique, les estimations du débit de filtration glomérulaire obtenues par ces deux formules sont très proches. Cependant, dans la population âgée, la formule MDRD surestime le débit de filtration glomérulaire, alors que CKD-EPI est proche de la valeur mesurée. A ce jour, ces deux formules sont les formules qui ont démontré les meilleures performances dans la population globale ou dans les sous-groupes, mais la formule CKD-EPI est celle qui a été retenue par la HAS pour être utilisée en première intention.

Cependant, ces équations présentent tout de même des limites, notamment pour les populations à indice de masse corporelle faible pour les deux formules, et les valeurs normales ou hautes de débit de filtration glomérulaire pour MDRD seulement.

B. Insuffisance rénale aiguë

1. Définitions

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le reflet d'une diminution brusque de l'épuration rénale, avec accumulation des produits azotés tels que l'urée, la créatinine ou encore l'acide urique, en plus de nombreuses toxines dites « urémiques ». Celles-ci présentent des effets délétères sur les différentes fonctions de l'organisme avec un engagement du pronostic vital du patient aussi bien à court qu'à long terme. La définition de l'insuffisance rénale aiguë est universelle, en étant basée sur des critères prenant en compte la concentration plasmatique de la créatinine et la diurèse. A partir de cette définition, il va en découler différents stades d'IRA représentés par la classification KDIGO (*Kidney Disease/Improving Global Outcomes*), et chaque stade est déterminé par des degrés de sévérités associés. (5,6)

Pour parler d'insuffisance rénale aiguë, il doit y avoir :

- Une augmentation de la créatinine sérique supérieure ou égale à 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures
- Ou une augmentation de la créatinine sérique de plus de 50% en 7 jours
- Ou un débit urinaire inférieur à 0,5 ml/kg/h durant 6 heures.

Ces critères constituent le stade 1 de l'IRA représentés dans le tableau I ci-dessous. Les autres stades se traduisent par une atteinte encore plus importante, notamment le troisième qui est déterminé par une élévation très importante de la créatinémie avec un débit urinaire très fortement réduit, voire absent depuis plus de 12 heures.

**Tableau I : Définition universelle de l'IRA selon les KDIGO
(Kidney Disease/Improving Global Outcomes 2012) (26)**

Stade	Critère créatininémie	Critère débit urinaire
1	Augmentation > 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures ou > 50 % ($\times 1,5-1,9$) en 7 jours	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12 heures
2	$\times 2$	< 0,5 mL/kg/h ≥ 12 heures
3	$\times 3$ ou > 354 $\mu\text{mol/L}$ ou nécessité de dialyse	< 0,3 mL/kg/h ≥ 24 heures ou anurie ≥ 12 heures

En plus de ces critères, un paramètre essentiel va entrer en compte pour la détermination de l'IRA : le débit de filtration glomérulaire (DFG). En effet, l'IRA est un syndrome qui résulte d'une détérioration rapide de la fonction excrétrice des reins qui était stable jusque-là ; cela se traduit alors par une diminution brutale et importante du DFG. Comme expliqué précédemment, le DFG est dépendant de la différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire et la chambre urinaire du glomérule, ainsi que de la différence de pression oncotique entre le capillaire glomérulaire et la chambre urinaire. La pression hydrostatique du capillaire glomérulaire dépend du flux sanguin et de la différence de résistances entre les artérioles afférentes et efférentes. Ainsi, la filtration glomérulaire se retrouve diminuée :

- En cas d'hypovolémie, qui abaisse le débit sanguin rénal ;
- En cas de baisse des résistances vasculaires des artérioles efférentes (vasodilatation) ;
- En cas d'augmentation des résistances vasculaires des artérioles afférentes (vasoconstriction) ;
- En cas d'obstacle sur la voie excrétrice, qui entraîne une augmentation de la pression hydrostatique de la chambre urinaire. (26)

Concernant la prévalence de l'IRA, les facteurs résultant du vieillissement de la population, l'augmentation des comorbidités des patients ainsi que la multiplicité des traitements potentiellement néphrotoxiques, rendent la prévalence de plus en plus importante. Cependant, l'incidence réelle est relativement mal connue. Elle est estimée à 2 000 cas pour un million d'habitants par an en France, alors que le taux de mortalité est de l'ordre de 50% à 3 mois et de 66% à 2 ans. De plus, l'IRA est responsable d'1% des hospitalisations et entraîne des complications dans 5% des hospitalisations. Pour cela, la prévention de l'IRA constitue un enjeu de santé majeur en raison du mauvais pronostic global. (26)

Parmi les facteurs de risques qui peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë, il y a :

- L'âge, car l'IRA est plus fréquente chez les personnes âgées en raison d'altérations structurelles et fonctionnelles qui prédisposent à une hypoperfusion rénale ;
- La chirurgie constitue l'une des principales causes, en particulier s'il s'agit d'une chirurgie cardiaque ;
- Les patients hospitalisés présentant une pathologie chronique préexistante ;
- La station au sol ;
- Les médicaments ou les produits toxiques peuvent être à l'origine d'une IRA surtout en cas de déshydratation ou d'hypovolémie. (27)

2. Étiologies de l'IRA

Les causes d'une insuffisance rénale peuvent être multiples, et souvent intriquées entre elles, en particulier chez les patients hospitalisés. Ces causes vont permettre de distinguer trois types d'insuffisance rénale aiguë avec des proportions différentes. Parmi les plus fréquentes, il y a :

- **L'IRA pré rénale ou fonctionnelle** retrouvées dans 40 à 80% des cas ;
- **L'IRA post-rénale ou obstructive** qui représente environ 10% des cas ;
- **Les IRA organiques** qui représentent 10 à 15% des cas

De plus, il est primordial de pouvoir distinguer les trois types principaux d'IRA, car les modalités de prise en charge thérapeutique en dépendent. (26)

a) Insuffisance rénale aiguë pré-rénale ou fonctionnelle *(26)*

L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle est liée à une diminution du flux sanguin rénal qui peut survenir :

- En cas d'hypovolémie, qui peut être provoquée par :
 - o Des pertes hémorragiques ;
 - o Une baisse rapide du débit cardiaque qui entraîne une diminution du remplissage ventriculaire ;
 - o Une déshydratation consécutive à une perte rénale induite par des diurétiques ou des substances osmotiques ;
 - o Mais aussi à une perte extrarénale provoquée par des brûlures étendues, diarrhées ou encore des vomissements.
- En cas de baisse de la pression de perfusion, qui peut être due à :
 - o Une vasodilatation périphérique induite par un choc hémodynamique lors d'un choc septique notamment ;
 - o Une baisse de pression de perfusion en cas de :
 - vasoconstriction de l'artériole afférente provoquée par une infection, cirrhose ou certains médicaments (AINS, Tacrolimus ou Ciclosporine) ;
 - vasodilatation de l'artériole efférente provoquée par certains médicaments (IEC ou ARAII) ;
 - o Un trouble hémodynamique intra-rénal, qui peut résulter d'une rupture d'équilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et les facteurs vasodilatateurs des artères rénales afférentes et efférentes.

Tous ces phénomènes conduisent à la baisse de la filtration glomérulaire, qui est la conséquence de l'hypoperfusion rénale, sans altérer le parenchyme rénal. Cette baisse de filtration va entraîner l'activation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone qui entraîne la formation de l'angiotensine II puis la sécrétion d'aldostérone, qui est associé à l'activation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH).

Les conséquences rénales de cette activation sont alors une vasoconstriction post-glomérulaire de l'artériole efférente, qui maintient pendant un temps la pression de filtration malgré la chute du débit sanguin rénal. Mais au-delà d'une certaine limite, l'adaptation n'est plus possible, ce qui conduit à une chute de la pression de filtration, entraînant l'apparition de l'insuffisance rénale fonctionnelle. En ce qui concerne les phénomènes de réabsorption, il y a tout d'abord une réabsorption tubulaire proximale, qui est facilitée par la baisse de pression hydrostatique dans les capillaires péri-tubulaires. S'en suit une réabsorption distale accrue de sodium, qui est médiée par l'aldostérone, et associée à une augmentation de l'excrétion urinaire de potassium. Et pour terminer, il y a une réabsorption d'eau sous l'effet de l'ADH. Cela conduit à une urine excrétée peu abondante (oligurie) qui est pauvre en sodium, riche en potassium, acide et très concentrée. La réabsorption d'eau réalisée par le tubule collecteur s'accompagne d'une réabsorption passive d'urée, ce qui permet d'expliquer l'augmentation plus importante de l'urée plasmatique que de la créatinine au cours des IRA fonctionnelles.

La sévérité de l'IRA fonctionnelle est d'autant plus importante que les phénomènes de vasoconstriction de l'artériole efférente se retrouvent bloqués par la prise de bloqueurs du système rénine-angiotensine tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Sa sévérité est également augmentée par les phénomènes de vasodilatation de l'artériole afférente, qui est dépendante de la synthèse de prostaglandines, rendue impossible notamment par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Concernant l'évolution de l'IRA fonctionnelle, elle se retrouve améliorée en quelques heures lorsqu'il y a une prise en charge des facteurs déclenchants par :

- Traitement des problèmes de remplissage vasculaire
- Mise en place de traitement pour l'insuffisance cardiaque,
- Arrêt des médicaments responsables de cette IRA fonctionnelle.

Cependant, en l'absence de traitement et de mesures appropriées, il y a une persistance de l'hypoperfusion rénale qui peut entraîner secondairement des lésions anatomiques, et conduire à une transformation de l'IRA fonctionnelle en IRA organique.

b) Insuffisance rénale aiguë post-rénale ou obstructive (26,28)

L'insuffisance rénale aiguë obstructive est assimilée à un obstacle des voies urinaires, responsable d'une dilatation des cavités excrétrices visibles à l'échographie. Ces obstacles tubulaires peuvent être de natures très différentes :

- Soit intrinsèque, comme dans les précipitations cristallines ou la formation de cylindres et gels protéiques lors de lésions tubulaires d'origines ischémiques ou toxiques,
- Soit extrinsèque, lors de la formation de kystes qui vont comprimer les tubules avoisinants.

En raison des différences notables dans les mécanismes mis en jeu, l'approche physiopathologique des insuffisances rénales aiguës obstructives consiste à distinguer les obstacles par précipitations intratubulaires des obstacles au niveau des voies excrétrices.

(1) *Obstacles intratubulaires*

Habituellement, la formation de bouchons protéiques, cristallins et/ou médicamenteux intratubulaires est évitée par la présence :

- D'un flux tubulaire conséquent ;
- D'une faible présence de protéines ou métabolites exogènes ;
- D'une sursaturation en solutés, qui est inférieure à la concentration nécessaire pour la formation rapide de germes cristallins oxalocalciques ou phosphocalciques.

Si quelques cristallites se forment au niveau du néphron, du fait d'un allongement du temps de transit ou en cas de sursaturation dans un des segments du néphron, des mécanismes de compensation vont se mettre en place afin de les éliminer vers les cavités excrétrices sans entraîner d'obstruction tubulaire. Cependant, en cas de précipitation massive due à un effondrement de la filtration glomérulaire, et donc du flux tubulaire, les mécanismes de compensation ne suffiront pas et il y aura la formation d'obstacles au niveau de certains segments du néphron.

Concernant la formation des dépôts cristallins, protéiques ou encore médicamenteux qui conduit à l'obstruction tubulaire, elle va se dérouler de façon préférentielle dans certaines régions du néphron.

En théorie, le canal collecteur apparaît comme le segment du néphron le plus exposé à la survenue d'obstruction, en raison du faible débit urinaire lorsque le patient se trouve en antidiurèse. Ce risque se retrouve d'autant plus élevé que le pH intratubulaire varie entre 4,5 et 7 en situation physiologique, et que des conditions particulières viennent réduire ces variations. Cela a pour conséquence d'augmenter le risque de cristallisation des espèces fortement dépendantes du pH, comme l'acide urique qui va cristalliser lorsque le pH est inférieur à 5,5 ou certaines variétés de phosphates de calcium, lorsque le pH est supérieur à 6,8-7.

Concernant le tube contourné proximal, il est en théorie moins exposé au risque d'obstruction tubulaire car il présente un flux tubulaire important, un temps de transit relativement court et un pH situé vers 6,9 en fin de segment après la réabsorption de la majorité des bicarbonates tubulaires. Cependant, une obstruction peut s'observer dans la zone du segment où le calibre de la lumière tubulaire est le plus étroit, en cas de forte augmentation de la charge filtrée en substances cristallisables. La géométrie des agrégats, notamment la taille et leur forme constituent des éléments facilitant l'obstruction tubulaire.

Lors de la constitution d'un obstacle, dans les 24 heures qui suivent, il a été observé une diminution importante de la pression de filtration ainsi qu'une augmentation de la pression intratubulaire en amont de l'obstacle. Cela s'explique par une augmentation de la pression hydrostatique intratubulaire, et par la vasoconstriction de l'artériole afférente.

L'obstruction va également avoir des conséquences sur les pressions dans la médullaire interne et la papille rénale. Du fait de l'absence d'autorégulation du flux sanguin rénal et de la limitation de la zone par les espaces urinaires, la déformation du parenchyme rénal se retrouve empêchée.

Pour cette raison, la dilatation tubulaire des canaux collecteurs va exercer une compression des structures voisines comme :

- Les segments de l'anse de Henlé, entraînant un rétrécissement de la lumière, qui est plus ou moins compensé par l'augmentation des pressions intraluminales dans les segments en amont ;
- Les segments de la vasa recta qui subissent une occlusion plus ou moins complète, empêchant la réabsorption tubulaire, et contribue de cette façon à la majoration de la pression interstitielle par la présence d'un œdème interstitiel.

(2) *Obstacles dans les cavités excrétrices*

Lors de la formation d'un calcul ou de tout autre obstacle au niveau de l'uretère et de son blocage dans le tractus urinaire, ceci génère une interruption du flux urinaire. En quelques minutes, cela va entraîner une augmentation de pression dans les cavités rénales en partant des tubes collecteurs jusqu'aux chambres urinaires glomérulaires, pouvant atteindre des pressions de 50 mmHg alors qu'elles sont habituellement situées aux alentours de 4 mmHg. Cette augmentation brutale des pressions hydrostatiques s'oppose à la pression de filtration et explique l'effondrement du débit de filtration glomérulaire.

Au décours de l'obstacle, il y a tout d'abord une réponse urétérale très rapide avec l'augmentation de la pression en amont de l'obstacle, qui entraîne une élévation de la tension pariétale de l'uretère expliquant la diminution de son péristaltisme. Cette augmentation de la tension pariétale est transmise aux parois des cavités excrétrices intrarénales et au parenchyme rénal. La survenue d'une dilatation va permettre l'adaptation des uretères et des cavités rénales à ce régime de pression inhabituel, pour réduire sensiblement la pression dans les cavités excrétrices.

La réponse rénale survient également de façon précoce, et entraîne dans la première heure une augmentation du débit sanguin rénal d'environ 30%, lié à un mécanisme d'autorégulation afin de le maintenir constant. Cependant cela présente un effet délétère qui va majorer la pression dans les systèmes tubulaires et urinaires. Ensuite le débit sanguin rénal se retrouve diminué de façon progressive d'environ 40% au cours des 24 heures qui suivent, ce qui correspond à l'augmentation des résistances intrarénales dans le cortex et se traduit par une diminution de la pression de filtration. Cette deuxième phase survient au moment de la dilatation des cavités excrétrices et contribue potentiellement à une normalisation relative des valeurs de pression dans le système urinaire. Cependant, la diminution des pressions de filtration glomérulaire observée ne permet pas une production d'urine, même si les pressions intratubulaires qui s'opposent à la filtration diminuent sensiblement.

Les causes les plus fréquentes d'une insuffisance rénale aiguë obstructive sont constituées :

- des pathologies tumorales tels que les :
 - Adénomes et cancers de la prostate
 - Cancers de la vessie, de l'ovaire ou encore de l'utérus.
- lors de **lithiase bilatérale** (cristallisation et précipitation de sels de calcium, magnésium ou d'acide urique dans le pelvis rénal) ou de **calcul unilatéral** sur un rein fonctionnel unique

les pathologies inflammatoires tels que les fibroses ou liposcléroses péritonéales.

L'obstacle qui se forme sera visible en échographie et marqué par une dilatation des cavités pyélocalicielles. Cela conduit à l'augmentation de la pression hydrostatique au pôle urinaire, et à un arrêt de la filtration glomérulaire. Un examen échographique doit être pratiqué systématiquement devant toute suspicion d'IRA obstructive.

La réversibilité de l'IRA est obtenue assez rapidement lors de la libération de la voie excrétrice, et l'élimination de l'obstacle.

c) Insuffisance rénale aiguë organique ou atteintes parenchymateuses

L'insuffisance rénale aiguë organique par lésion du parenchyme rénal est due à des lésions anatomiques des différentes structures du rein. En fonction du type de lésion, les IRA organiques retrouvées vont être soit d'origine tubulaire (les plus fréquentes), glomérulaire, interstitielle ou bien vasculaire.

(1) Nécrose tubulaire aiguë (26,29)

La nécrose tubulaire aiguë est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë chez l'adulte. Elle se caractérise dans le temps par une phase d'induction, une phase de constitution des lésions au niveau des cellules tubulaires et se termine par une phase de régénération de l'épithélium tubulaire. Ces phases vont évoluer sur une période qui s'étend de 5 à 20 jours.

Au cours des nécroses tubulaires aiguës, les deux mécanismes les plus fréquemment retrouvés et souvent associés sont l'ischémie et les facteurs toxiques. Les nécroses tubulaires vont avoir, dans plus de 50% des cas une origine ischémique, qui se traduit par une diminution de la perfusion rénale liée à une cause pré-rénale. Ainsi, parmi les principales causes des nécroses tubulaires aiguës il y a :

- L'hypoperfusion rénale, qui conduit à un état de choc caractérisé par une hypovolémie induite par des hémorragies abondantes, des brûlures étendues ou encore par des déshydratations extracellulaires ;
- Les hémolyses aiguës intravasculaires, ou encore les rhabdomyolyses qui sont à l'origine de 15% des causes de nécrose tubulaire aiguë ;
- L'administration de produits néphrotoxiques, qui constitue une cause très fréquente.

Cette nécrose tubulaire aiguë est habituellement réversible et sans séquelle. Cependant, la nécrose tubulaire peut être prévenue et évitée car l'agent néphrotoxique n'est pas le seul facteur responsable de l'atteinte rénale. En effet, la toxicité est majorée lorsque l'agent néphrotoxique est associé à des facteurs tels que la déshydratation extracellulaire, l'hypovolémie, un bas débit cardiaque, ainsi qu'un âge supérieur à 60 ans, qui constituent des facteurs favorisants de nécrose tubulaire aiguë. Les principaux produits impliqués vont être des médicaments (antibiotiques et chimiothérapies anticancéreuses par exemple), les produits de contraste radiologique et certains toxiques industriels comme le plomb, et le mercure.

La nécrose tubulaire aiguë comme les autres types d'insuffisance rénale aiguë va se caractériser par une chute brutale du débit de filtration glomérulaire. Cela entraîne un syndrome commun à l'ensemble des nécroses tubulaires aiguës appelé « syndrome d'urémie aiguë » qui comprend entre autres :

- Une rétention azotée avec l'augmentation de la créatinémie ;
- Une hyperkaliémie ;
- Une acidose métabolique souvent aggravée par l'état de choc ;
- Une hypocalcémie et hyperphosphorémie surtout présents en cas de rhabdomyolyse ;
- Une dénutrition ;
- Des troubles de l'hémostase.

(2) Néphropathie interstitielle aiguë (26,30)

Les néphropathies interstitielles aiguës (NIA) constituent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à un infiltrat inflammatoire interstitiel. Ce dernier est majoritairement composé de cellules mononucléées, telles que les lymphocytes, macrophages ou polynucléaires éosinophiles, et peut s'accompagner d'œdèmes et de tubulites lorsque l'infiltrat est en contact avec la membrane basale tubulaire. De manière générale, les NIA se caractérisent par une présentation clinique très variable. Il peut y avoir une insuffisance rénale aiguë à diurèse préservée, et dans moins de 10% des cas, l'insuffisance rénale se caractérise par une triade de symptômes qui va comprendre une fièvre sans germes associés, une éruption cutanée et une hyperéosinophilie. De plus, il n'est pas rare d'observer la présence d'hématurie et de leucocyturie de moyenne abondance.

Les NIA vont avoir le plus souvent une cause iatrogène avec deux mécanismes différents, soit d'origine toxique, soit d'origine immunoallergique. Cependant, il peut y avoir aussi une cause infectieuse ou bien auto-immune comme le lupus.

Ces NIA représentent la troisième cause de néphropathies aiguës médicamenteuses, derrière les nécroses tubulaires et les néphropathies fonctionnelles. Cependant, il est difficile de définir leur prévalence. Des chiffres qui datent de 1986 issus d'une étude menée dans 58 centres en France montrent que la proportion des IRA d'origine médicamenteuse constitue 18,3% des cas, et que la part des IRA en rapport avec une néphropathie interstitielle aiguë médicamenteuse représente 0,8% des cas. Cependant, à l'heure actuelle ces chiffres sont probablement bien plus élevés car on observe une augmentation significative des IRA liées à des néphropathies interstitielles aiguës en particulier chez les personnes âgées. En étudiant les données étiologiques, les médicaments représentent environ 70% des causes de NIA et ce chiffre monte à 90% chez les personnes de plus de 65 ans. Les NIA médicamenteuses représentent 10% des cas d'IRA. Cela peut s'expliquer par un vieillissement de la population, une polymédication croissante au fil des années dans cette catégorie de patients et d'une plus grande susceptibilité à développer des néphropathies interstitielles aiguës lors de lésions rénales préexistantes.

Concernant la physiopathologie des NIA médicamenteuses, elle se traduit par une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV. Le terme « retardé » est utilisé car l'apparition de cette néphropathie survient en moyenne deux semaines après l'administration du médicament.

Dans d'autres cas, la survenue peut avoir lieu après une seule journée, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois après. Ces néphropathies vont être associées à des signes peu spécifiques comme les nausées, vomissements, malaises ou bien encore des douleurs lombaires liées au syndrome inflammatoire local. Mais il est possible de retrouver des signes plus évocateurs tels qu'une fièvre, une éruption cutanée ainsi que la présence importante de lymphocytes CD4+ dans l'infiltrat.

Les classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées sont :

- Les antibiotiques comme les céphalosporines, les sulfamides, les fluoroquinolones ;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- Les inhibiteurs de la pompe à protons qui représentent une part importante actuellement du fait d'une explosion de leur utilisation chez les personnes âgées ;
- Les anti-vitamine K représentés par la fluindione (PREVISCAN®) constituent aussi une classe à très haut risque de survenue de néphropathie interstitielle aiguë médicamenteuse. C'est pour cela qu'il n'est plus recommandé, et ce pour la population générale, de faire une initiation de traitement anticoagulant par ce dernier.

Ces éléments ont été mis en évidence par une étude menée entre 2012 et 2014 dans 13 centres de néphrologie en France(31). L'étude a démontré que sur les 46 cas retenus :

- 42 cas étaient liés soit :
 - o à un antibiotique pour 14 cas ;
 - o à un anti-inflammatoire non stéroïdien pour 11 cas ;
 - o à la fluindione pour 11 cas ;
 - o à des IPP pour les 6 autres cas.
- Les quatre cas qui restent concernent quatre médicaments différents : le Furosémide, le Vémurafénib (ZELBORAF®), la Vildagliptine (GALVUS®) et la COUMADINE®.

(3) Néphropathie glomérulaire (32,33)

Les néphropathies glomérulaires désignent les affections qui entraînent des lésions qui touchent principalement les glomérules. Ces néphropathies sont anatomiquement caractérisées par des lésions de la matrice extracellulaire et de la membrane basale glomérulaire avec une présence de dépôts d'immunoglobulines, mais aussi par une infiltration du glomérule par des cellules d'origine sanguine. Les néphropathies glomérulaires se manifestent par divers syndromes tels que le syndrome néphrotique, le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive ou encore le syndrome néphritique aigu.

Concernant l'ensemble de ces syndromes glomérulaires, les principaux signes retrouvés dans les néphropathies glomérulaires sont :

- La protéinurie qui est constante, et majoritairement composée d'albumine. Cela traduit une anomalie de la perméabilité glomérulaire induite par des lésions structurales permettant le passage de molécules de hauts poids moléculaires telles que l'albumine ;
- Une élévation de la pression de filtration intraglomérulaire ;
- L'hématurie qui est liée à des ruptures de la membrane basale glomérulaire ;
- L'hypertension artérielle causée par une rétention hydrosodée avec une hypervolémie.

A propos du syndrome néphrotique, il peut être induit par toutes les glomérulopathies et se définit par :

- Une protéinurie supérieure à 3g/24h entraînant une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l ;
- Des œdèmes déclives avec une rétention hydrosodée qui peut s'aggraver et induire des épanchements pleuraux et de l'ascite ;
- Une prise de poids pouvant dépasser les 20%.

Le syndrome néphritique aigu est l'expression clinique d'une affection glomérulaire d'installation brusque avec une réduction brutale du DFG et un maintien de la réabsorption rénale de sodium. Ce syndrome se caractérise par l'installation en moins de 48 heures d'une protéinurie et d'une hématurie, des œdèmes généralisés ainsi que pulmonaires, et pour finir une hypertension artérielle hypervolémique. Il est rapidement réversible, mais doit être pris en charge de façon urgente. Les principales causes du syndrome néphritique aigu sont une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (causées par une infection streptococcique, telle que l'angine), une vascularite aiguë, ou encore une poussée aiguë d'une glomérulopathie à dépôts d'IgA.

Pour finir, le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive comporte une installation en deux à huit semaines environ. Il est caractérisé par une protéinurie d'abondance variable avec parfois un syndrome néphrotique et des œdèmes. Il peut également y avoir une hématurie et une insuffisance rénale aiguë, ou rapidement progressive avec une créatinémie qui dépasse les 600 à 700 $\mu\text{mol/l}$, en plus d'une oligurie. L'affection peut être soit primitive, soit dépendante d'une vascularite aiguë nécrosante, ou encore satellite d'un état infectieux bactérien.

(4) Néphropathie vasculaire (34,35)

Les néphropathies vasculaires regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux. Certaines maladies vont impliquer les gros vaisseaux comme l'obstruction des artères rénales, alors que d'autres vont plutôt impliquer les petits vaisseaux comme la néphroangiosclérose. De manière générale l'hypertension artérielle est au premier plan, et peut être la cause ou la conséquence de la maladie rénale. Ces néphropathies vasculaires sont classées selon leur vitesse d'évolution et la localisation de l'atteinte rénale.

Concernant les différentes néphropathies vasculaires qui peuvent être retrouvées, il y a tout d'abord celles qui sont liées à une sténose athéromateuse du tronc et des branches principales de l'artère rénale. L'athérome représente la plus fréquente des atteintes artérielles rénales, qui touche principalement les patients de plus de 50 ans. Cet athérome est responsable de la sténose d'une ou deux artères rénales au niveau de l'ostium ou du tiers proximal de l'artère rénale. Ces sténoses artérielles athéromateuses sont à l'origine de la néphropathie ischémique et sont une cause importante d'insuffisance rénale.

Les autres néphropathies vasculaires sont liées à une occlusion aiguë de l'artère rénale qui peut résulter d'une thrombose aiguë ou d'une embolie rénale liée au cholestérol. Cette occlusion artérielle se manifeste par des douleurs lombaires, mais aussi par des hématuries, des poussées hypertensives et une insuffisance rénale aiguë. A propos des thromboses veineuses rénales aiguës, elles sont rares et symptomatiques, se manifestant par des douleurs lombaires, une hématurie et surtout une insuffisance rénale aiguë lorsque la thrombose est bilatérale.

Le dernier type de néphropathie vasculaire est la néphroangiosclérose. C'est une maladie rénale qui se caractérise par la sclérose des artères induisant des dépôts hyalins dans la paroi des artérioles préglomérulaires, un épaississement intimal des artères arquées et interlobulaires. Ces lésions artérielles retentissent sur les glomérules et l'interstitium sous forme de glomérulosclérose et de fibrose tubulo-interstitielle avec une atrophie tubulaire. Dans ce type de lésions, il n'y a pas d'hématurie ni de protéinurie, mais il y a une forte relation entre l'âge et la prévalence des lésions histologiques des néphroangioscléroses, qui augmente jusqu'à 73% chez les sujets entre 70 et 77 ans.

3. Signes cliniques de l'IRA (26)

Les signes cliniques observés lors d'une insuffisance rénale aiguë résultent soit de la pathologie à l'origine de la maladie rénale, soit des conséquences des troubles hydroélectrolytiques et acido-basiques. Même s'il n'existe pas de véritables signes cliniques spécifiques à l'état d'insuffisance aiguë, certains signes peuvent être déterminés comme tels. Parmi ces signes il peut y avoir :

- Des signes **digestifs** :
 - Le syndrome urémique peut entraîner une anorexie, des nausées et des vomissements ;
 - Un état septique peut aggraver les atteintes gastriques jusqu'à entraîner des hémorragies digestives.
- Des signes **respiratoires** :
 - L'acidose métabolique est souvent à l'origine d'une hyperventilation
- Des signes **neurologiques** :
 - Ces signes constituent une conséquence des désordres métaboliques de l'eau et du sodium. Ils se manifestent par :
 - Des troubles de la mémoire et une confusion ;
 - Une somnolence, de l'asthénie ou encore des myalgies ;
 - Des crises convulsives ou un coma.
- Des signes **hématologiques** :
 - Présence d'une anémie résultant d'une insuffisance de production d'érythropoïétine, d'une hémodilution ainsi que des phénomènes d'hémolyse.
 - Cette anémie est accompagnée d'un risque de thrombose vasculaire ou une coagulation intravasculaire d'origine multifactorielle (responsables du décès d'environ 10% des patients souffrants d'une IRA)
- Un **état nutritionnel perturbé** :
 - Les nausées et vomissements, ainsi que l'impossibilité de s'alimenter peuvent être à l'origine d'une malnutrition. La perte de poids qui en résulte est souvent masquée par l'état d'hyperhydratation.
 - Le signe extérieur le plus évident de la dénutrition est l'amyotrophie, qui va altérer les défenses immunitaires et favoriser les infections, mais aussi retarder les processus de cicatrisation et de récupération rénale.

C. Insuffisance rénale chronique

1. Définitions (26)

L'insuffisance rénale chronique se définit par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire. Elle résulte de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC) ou de la non récupération suite à une agression rénale aiguë. Les maladies rénales chroniques sont définies par l'existence depuis trois mois minimums :

- D'une insuffisance rénale définie par un **DFG < 60 mL/min/1,73m²** vérifié à au moins 2 reprises au cours de la période ;
- Et/ou d'une **anomalie rénale morphologique ou histologique** à condition qu'elle soit « cliniquement significative » ;
- Et/ou d'une **anomalie dans la composition du sang ou de l'urine**, secondaire à une atteinte rénale

Une classification internationale de l'insuffisance rénale chronique en cinq stades a été mise en place de façon à harmoniser les définitions pour chaque cas. Comme le présente le Tableau II, cette classification repose sur le niveau du débit de filtration glomérulaire, dont la valeur normale chez un adulte jeune est de 120 mL/min/1,73m² de surface corporelle.

Tableau II : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique (36)

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

Le rein est le seul organe qui possède la capacité physiologique d'adapter l'excrétion d'une substance en fonction de son apport quotidien. Lors d'une insuffisance rénale chronique, les lésions vont altérer des néphrons qui seront définitivement perdus car ils ne possèdent pas de capacité de régénération. Cependant, les néphrons sains résiduels dont le nombre devient minoritaire à partir du stade 3A (voir Tableau II), vont s'hypertrophier sous l'influence de facteurs de croissance pour maintenir les capacités d'excrétion du rein, et assurer l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme. Ce maintien de l'homéostasie peut se faire tant que la perte des néphrons fonctionnels ne dépasse pas 90% du capital de départ.

Cette adaptation fonctionnelle des néphrons résiduels par augmentation du DFG, par diminution de la réabsorption tubulaire et /ou augmentation de la sécrétion tubulaire a pour conséquence d'accélérer la dégénérescence des néphrons restants, mais aussi de masquer l'importance de l'insuffisance rénale. Cela explique que le diagnostic est souvent tardif, limitant ainsi la mise en place de traitements préventifs.

Cependant, l'IRC ne se réduit pas qu'aux conséquences de la perte de la fonction excrétrice du rein, et à l'accumulation dans l'organisme des substances azotées toxiques, qui ne peuvent plus être filtrées et éliminées dans l'urine. Le rein étant à la fois une glande endocrine, et le site d'action de plusieurs hormones (parathormone, calcitonine, aldostérone...), une déficience des capacités anaboliques et cataboliques du parenchyme rénal entraîne des dérèglements physiologiques importants. Ces dérèglements peuvent affecter :

- L'érythropoïèse : à l'origine d'anémie, responsable de l'asthénie, la pâleur et l'essoufflement ;
- Le contrôle de la pression sanguine entraînant une hypertension artérielle ;
- Le métabolisme lipidique ;
- Le métabolisme phosphocalcique et osseux à l'origine de l'hyperparathyroïdie secondaire, carence en vitamine D active, hyperphosphatémie et hypocalcémie ;
- La kaliémie dans le sens d'une augmentation ;
- L'équilibre protéino-énergétique dans le sens d'une dénutrition ;
- L'équilibre acido-basique.

L'ensemble de ces dysfonctionnements biologiques et physiologiques sont regroupés dans le syndrome urémique. Ce syndrome est défini comme un « Syndrome toxique résultant d'une insuffisance glomérulaire et de troubles des fonctions tubulaires et endocriniennes du rein. Il se caractérise par une rétention de métabolites toxiques provenant principalement du métabolisme protéique associé à des variations de volume et de composition en électrolytes des liquides de l'organisme ainsi que des excès ou des déficits de différentes hormones ». (26)

Ce syndrome urémique représente l'ensemble des symptômes et des signes cliniques provoqués par les anomalies métaboliques de l'IRC.

En France, il est estimé que 10% de la population adulte est atteinte d'insuffisance rénale chronique, c'est-à-dire avec un DFG inférieur à 60mL/min/1,73m². Concernant la répartition des maladies rénales, elles sont deux fois plus fréquentes chez l'homme que chez la femme dans toutes les tranches d'âges confondues. Mais cette fréquence augmente jusqu'à atteindre un facteur 3 au-delà de 75 ans.

2. Étiologies de l'IRC

Dans 80% des cas, l'atteinte du parenchyme rénal est la conséquence de néphropathies primitives, qui constituent des maladies qui affectent exclusivement les reins et l'appareil urinaire. Parmi les principales causes des maladies rénales, il y a :

- les maladies vasculaires dont l'HTA, représentent 26% des cas d'IRC ;
- le diabète est la deuxième cause la plus fréquente d'IRC et représente 22% des cas ;
- les lésions glomérulaires primitives représentent 11% des cas ;
- les polykystoses sont responsables de 6% des cas d'IRC. (26)

a) Néphropathie chronique glomérulaire

Les néphropathies glomérulaires ont une présentation ainsi qu'une évolution aiguë mais aussi chronique. Les principales néphropathies glomérulaires sont :

- Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales qui constitue la cause la plus fréquente chez l'enfant ;
- La glomérulopathie extra-membraneuse, qui constitue la cause la plus fréquente chez l'adulte de plus 60 ans ;
- La glomérulonéphrite à dépôt d'IgA, qui est la cause de glomérulopathies primitives la plus fréquente dans le monde ;
- Les glomérulopathies rapidement progressives avec installation d'une insuffisance rénale entre quelques jours à quelques semaines, associée à une hématurie et une protéinurie. (26)

Le mécanisme physiopathologique des néphropathies glomérulaires a été présenté dans la partie III-B (c).

b) Néphropathie diabétique (37)

L'atteinte rénale chez le diabétique s'intègre dans le cadre des complications de microangiopathies. Les atteintes rénales liées au diabète sont en constante augmentation depuis les années 1990, jusqu'à représenter 42% des insuffisances rénales terminales liées au diabète, en France.

La néphropathie diabétique se caractérise dès le début par une atteinte glomérulaire secondaire liée à la maladie endothéliale. Elle s'accompagne d'une élévation de la pression intraglomérulaire, liée à un hyperdébit dans les artéioles rénales afférentes. A ce stade, l'augmentation de la pression intraglomérulaire va s'accompagner d'une hypertrophie rénale et d'une hyperfiltration.

Au fil du temps, si l'hyperglycémie chronique persiste, un épaissement de la membrane basale ainsi qu'une prolifération des cellules mésangiales se met en place. S'en suit une augmentation modérée de l'excrétion urinaire d'albumine avec un déclin progressif de la filtration glomérulaire. Ce point d'inflexion du débit d'albumine urinaire détermine alors le seuil d'albuminurie pathologique (microalbuminurie dans le Tableau III) : >30 mg /24h ou >20 µg/min. Si les troubles métaboliques persistent, et si le patient présente une hypertension artérielle débutante négligée ou mal contrôlée, l'excrétion urinaire d'albumine continuera d'augmenter, jusqu'à atteindre des niveaux détectables par des bandelettes urinaires. Cela correspond à la macroalbuminurie ou albuminurie clinique dans le Tableau III : >300 mg/24h ou >200 µg/min, ou protéinurie.

Tableau III : Définitions des anomalies de l'excrétion urinaire de l'albumine (37)

Catégorie	Recueil sur 24 h	Recueil sur un temps donné	Recueil ponctuel
Normal	< 30 mg/24 h	< 20 µg/min	< 30 µg/mg de créatinine
Microalbuminurie	30–300 mg/24 h	20–200 µg/min	30–300 µg/mg de créatinine
Albuminurie clinique	> 300 mg/24 h	> 200 µg/min	> 300 µg/mg de créatinine

Les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire vont s'altérer de plus en plus, ce qui aura pour conséquence une forte augmentation des quantités d'albumine qui traverseront le filtre glomérulaire. *In fine*, ces troubles vont avoir un effet délétère sur les segments les plus distaux du néphron avec l'apparition d'une tubulopathie, caractérisée par la présence d'une β -microglobulinurie lorsque l'albuminurie dépasse 800 mg/24h, conduisant à l'insuffisance rénale sévère puis terminale.

En remontant 20 ans en arrière, la protéinurie précédait de 3 à 10 ans l'apparition de l'insuffisance rénale sévère. Aujourd'hui, les traitements néphroprotecteurs qui sont mis en place de façon précoce, associés à la prise en charge des facteurs de risque permettent de ralentir, voire même d'interrompre cette évolution.

Parmi les différents facteurs de risque qui peuvent augmenter la probabilité de développer une néphropathie diabétique il y a :

- Un mauvais équilibre glycémique et/ou tensionnel ;
- Des signes d'insulinorésistance ;
- Le tabagisme ;
- L'ancienneté du diabète : l'insuffisance rénale chronique terminale survient en moyenne 25 ans après le diagnostic du diabète de type 1 par exemple. (38)

c) Néphropathie chronique tubulo-interstitielle

Les néphropathies tubulo-interstitielles se caractérisent par une atteinte de l'interstitium avec la présence d'une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire, qui sera plus ou moins associée à une infiltration cellulaire interstitielle.

Les principales causes retrouvées dans ces néphropathies tubulo-interstitielles sont :

- Les infections urinaires hautes, favorisées par une malformation urologique ou des lithiases ;
- Les causes toxiques comme les médicaments (ciclosporine, tacrolimus, aspirine ou paracétamol à très forte dose) agissant sur les vaisseaux en induisant une ischémie par vasoconstriction, mais aussi sur les cellules tubulaires épithéliales ;
- Les anomalies métaboliques comme l'hypokaliémie chronique, goutte, oxalose...

Si le traitement est sur une courte période de temps, l'atteinte ischémique régresse après l'arrêt de la prise médicamenteuse. En revanche, lorsque le traitement est poursuivi pendant plusieurs mois, voire plusieurs années comme pour la Ciclosporine ou le Tacrolimus, l'insuffisance rénale se développe et persiste dans le temps. (26)

d) Néphropathie chronique vasculaire

Le mécanisme physiopathologique des néphropathies vasculaires a été développé dans la partie III « Maladies de la fonction rénale ». Les causes les plus fréquentes sont une hypertension artérielle aiguë, une sténose athéromateuse des artères rénales, mais aussi une embolie rénale de cholestérol provoquée par des interventions vasculaires ou un traitement médicamenteux. (26)

e) Néphropathie héréditaire : polykystose rénale (39,40)

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie rénale héréditaire la plus fréquente. En France, sa prévalence est estimée à 4,59 sur 10 000, et selon le registre REIN 2017, elle représente 6,2% des patients au stade d'insuffisance rénale chronique terminale. C'est une pathologie génétiquement hétérogène car elle est due à un variant du gène PKD1 (codant pour la polycystine 1) dans 85% des cas, et à un variant du gène PKD2 (codant pour la polycystine 2) dans 15% des cas.

La PKRAD se caractérise par un développement progressif de kystes liquidiens intrarénaux à l'origine d'une insuffisance rénale terminale qui survient à un âge médian de 58,1 ans lorsqu'il y a une mutation sur le gène PKD1, et à un âge de 79,7 ans lorsqu'il s'agit d'une mutation sur le gène PKD2.

Au niveau du cil primaire des cellules épithéliales rénales, la polycystine 1 et 2 interagissent pour former un complexe qui participe à la régulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire. Une altération de ces voies de transduction conduit à la formation et à la croissance des kystes. Ce phénomène est secondaire à une dysfonction de la polarité cellulaire planaire, une prolifération anormale des cellules épithéliales, une sécrétion active et abondante du liquide kystique et enfin, à une interaction aberrante entre les cellules épithéliales et les membranes basales modifiées. La croissance de ces kystes conduit au final à une compression et une modification du tissu, conduisant à la perte de fonctionnalité rénale, pour finir avec la mise en place d'une insuffisance rénale chronique.

3. Signes cliniques de l'IRC (26)

Dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique, en dépit de la perte de la moitié des capacités normales de filtration glomérulaires, il n'y a pas de manifestation clinique en général. Cela s'explique par le phénomène de compensation qui se met en place afin de maintenir une filtration suffisante. L'insuffisance rénale chronique se caractérise par une évolution lente et insidieuse, et peut demeurer asymptomatique pendant plusieurs années. Certains symptômes peuvent être révélateurs d'une IRC comme :

- Une hypertension artérielle ;
- Une asthénie et des céphalées ;
- Un teint pâle et jaunâtre qui caractérise les patients atteints d'une IRC ;
- Une dyspnée d'effort ;
- Des mictions trop fréquentes ;
- Des troubles digestifs.

4. Ralentissement de la progression de la MRC

a) Mesures de néphroprotection

(1) *Contrôler l'exposition aux produits néphrotoxiques*

De nombreux médicaments, ou leurs métabolites (voir partie IV), ont une élimination rénale prédominante, voire quasi exclusive. La maladie rénale entraînera des modifications dans le métabolisme, la pharmacocinétique et la biodisponibilité.

Il sera alors nécessaire de choisir en priorité les traitements dont les voies d'éliminations sont connues et non modifiées par la maladie rénale. Mais également de substituer, d'ajuster les posologies à l'état de la fonction rénale, voire d'arrêter les traitements néphrotoxiques afin de prévenir toute accumulation médicamenteuse dans l'organisme.

Le rôle du pharmacien consistera à prévenir et sensibiliser sur les dangers de l'automédication, demander au patient de ramener avec lui ses derniers résultats d'analyses médicales afin d'en vérifier la compatibilité avec le traitement prescrit. (41)

(2) *Lutter contre la sédentarité*

Le patient doit être encouragé à maintenir une activité physique adaptée à son état physiologique. Cela permet de réduire le risque cardiovasculaire et ralentir la dégradation de la fonction rénale. (41)

(3) *Lutter contre la dépendance tabagique*

Le tabac est un facteur de risque connu pour le système cardiovasculaire, mais représente également un facteur de risque de dégradation de la fonction rénale. Le rôle du pharmacien sera alors d'aider le patient, et l'encourager à initier un processus de sevrage en l'orientant vers le médecin afin qu'il puisse obtenir une prescription pour des substituts nicotiniques. (41)

(4) *Encourager le respect des conseils diététiques*

L'alimentation doit être variée, équilibrée et adaptée aux goûts afin de maintenir un poids idéal et assurer un statut nutritionnel optimal. Le descriptif du régime alimentaire spécifique est décrit ci-dessous. (41)

b) Contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires (41)

Le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au traitement de la maladie rénale chronique, afin de réduire le risque cardiovasculaire, et ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Les cibles tensionnelles doivent être adaptées selon la présence de diabète, d'albuminurie ainsi qu'avec l'âge du patient pour arriver à des valeurs de pression artérielle systolique inférieures à 140 mmHg et de pression artérielle diastolique inférieures à 90 mmHg. Avant la mise en place d'un traitement pharmacologique, il est primordial d'intervenir sur le mode de vie avec différentes mesures à mettre en place :

- Réduction du poids en cas de surpoids ;
- Réduction voire suppression de la consommation d'alcool ;
- Activité physique régulière ;
- Adaptation d'une alimentation saine et équilibrée ;
- Arrêt du tabac.

Si ces mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour atteindre les cibles tensionnelles, un traitement pharmacologique doit être mis en place en adaptant les posologies à l'état de la fonction rénale.

Concernant les anomalies lipidiques, les mesures de prévention chez les patients avec une MRC sont identiques à celles de la population à risque élevé sans MRC. Elles reposent sur l'application de mesures hygiéno-diététiques associées à des traitements pharmacologiques hypolipémiants.

c) Contrôle nutritionnel (43)

(1) *Importance d'une alimentation adaptée*

A tous les stades de la pathologie, la prise en charge nutritionnelle fait partie intégrante du traitement de l'insuffisance rénale chronique, en complément de l'observance du traitement médicamenteux prescrit. Cette prise en charge contribue à ralentir l'altération des reins et la progression de l'insuffisance rénale. Mais présente aussi un rôle dans la réduction des symptômes liés à l'urémie et des complications métaboliques en permettant de :

- Prévenir l'hyperkaliémie ;
- Corriger l'acidose métabolique ;
- Préserver l'équilibre hydroélectrolytique ;
- Lutter contre les troubles du métabolisme phosphocalcique ;
- Prévenir la dénutrition qui est fréquente au cours de l'IRC et constitue un facteur de mauvais pronostic.

Ce travail est réalisé par un diététicien, sur les recommandations du néphrologue et en tenant compte du stade de la déficience rénale. Ce travail sera poursuivi par le pharmacien afin d'accompagner le patient en cas de difficultés avec ses traitements ou les mesures diététiques mises en place, et lui réexpliquer les bénéfices d'une alimentation adaptée en reprenant avec lui les points clés du régime alimentaire.

(2) *Recommandations nutritionnelles*

(a) *Respecter les apports énergétiques suffisants*

La dégradation de la fonction rénale est souvent responsable d'une perte d'appétit. Pour éviter l'apparition d'une dénutrition, les apports énergétiques doivent être compris entre 30 et 40 kcal/kg/j tout en respectant un apport modéré en protéines. Concernant les calories, elles sont apportées par les glucides, les lipides et les protides, qui nécessiteront une adaptation en cas de diabète ou d'hyperlipidémie.

(b) *Respecter les apports protéiques recommandés*

La diminution de l'apport protéique dépend du stade de l'insuffisance rénale. Au stade précoce de l'insuffisance rénale chronique, les apports seront modérément réduits, entre 0,8 et 1 g/kg/j sans que l'alimentation soit restrictive. Cependant, le patient s'expose à un risque de dénutrition au long cours, ce qui nécessite un suivi spécifique par des diététiciens afin de limiter toute dérive au régime protidique, en maintenant un apport calorique suffisant.

Les protéines sont retrouvées dans la viande, le poisson, l'œuf, les produits laitiers, ainsi que les légumineuses comme les lentilles ou le soja. Mais les protéines d'origine animale (poisson, viande blanche ou rouge, œufs) doivent être privilégiées par rapport aux protéines d'origine végétale.

(c) Respecter l'apport hydrique

Les apports liquidiens sont définis et adaptés par le médecin selon la soif, la diurèse et le risque de déshydratation. Il est recommandé de boire une quantité proche de 1,5 litre d'eau par jour sans restreindre ni forcer. Cependant, il faut rappeler au patient qu'il n'est pas nécessaire de dépasser les 2 litres d'eau par jour, car un apport liquidien excessif ne pourra être éliminé en raison du dysfonctionnement rénal, donc va s'accumuler dans l'organisme.

Les recommandations qui peuvent être faites au patient sont :

- Boire de petites quantités réparties sur la journée ;
- Proscrire les boissons sucrées qui augmentent la sensation de soif, ainsi que les plats trop salés ou trop épicés ;
- Privilégier l'eau, notamment gazeuse pauvre en sodium, et les tisanes.

(d) Limiter les apports en sel

Dès les stades précoces de l'insuffisance rénale chronique, une rétention hydrosodée se met en place, ce qui contribue à une hypertension artérielle. Il est donc nécessaire de limiter les apports en sel à moins de 6 grammes par jour, soit 2,4 grammes de sodium.

Les recommandations qui peuvent être faites au patient sont :

- Ne pas resaler les plats ;
- Diminuer le sel de cuisson et la consommation d'aliments naturellement riches en sel comme la charcuterie, les viandes ou poissons fumés, et globalement tous les plats industriels ;
- Ne pas utiliser les substituts de sel, qui n'apportent que du chlorure de potassium ;
- Privilégier les épices, le citron ou le vinaigre afin de relever le goût des aliments sans utiliser le sel.

(e) Limiter les apports en potassium

Comme dit précédemment, l'hyperkaliémie fait partie des complications retrouvées lors de l'insuffisance rénale chronique, et se retrouve favorisée par une diminution de l'excrétion de potassium par les reins. L'hyperkaliémie est également favorisée par l'acidose métabolique, mais aussi certains médicaments hyperkaliémisants comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques épargneurs de potassium. Ce phénomène va avoir une conséquence sur l'activité électrique cardiaque, pouvant menacer le pronostic vital.

Les différents conseils qui peuvent être apportés au patient pour contrôler la kaliémie sont :

- De limiter la consommation d'aliments riches en potassium comme :
 - o Les fruits secs : figues, raisins, bananes, dattes ;
 - o Les fruits oléagineux : pistache, noisettes, noix et avocat ;
 - o Légumes secs : lentilles, haricots blancs et fèves ;
 - o Certains légumes verts : blettes, épinards, mâche, pissenlit ;
 - o Les céréales complètes : pâtes et riz complets, pain et farine ;
- Privilégier la cuisson à l'eau.

Si le régime alimentaire n'est pas suffisant pour contrôler la kaliémie, des chélateurs de potassium peuvent être prescrits en compléments comme le KAYEXALATE®.

(f) Surveillance de l'apport en phosphore

Les apports quotidiens en phosphore doivent être limités à 800 mg. Il est donc important de préciser au patient les aliments qui en contiennent, pour éviter qu'il se retrouve en hyperphosphorémie. Les aliments qui en contiennent sont :

- Les abats ;
- Certains poissons comme la sardine, la dorade ou le hareng ;
- Les céréales complètes comme le riz et les pâtes ;
- Certains fromages à pâte dure comme le gruyère, l'emmental ou le comté ;
- Les fruits oléagineux ;
- Les lentilles ou haricots blancs.

Lors de l'évolution de l'insuffisance rénale, l'hyperphosphorémie est généralement associée à une hypocalcémie avec une carence en vitamine D active.

La prise en charge de ces troubles repose sur le traitement de la carence en vitamine D, la lutte contre l'hyperphosphorémie avec la mise en place d'un régime alimentaire réduit en phosphore. Mais aussi une supplémentation calcique pour corriger l'hypocalcémie, et enfin, la lutte contre l'hyperparathyroïdie.

d) Vaccinations (41)

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'un déficit immunitaire modéré, ce qui fait que le risque infectieux est plus important chez les patients souffrant de maladie rénale chronique. Tout événement infectieux est alors susceptible d'aggraver l'insuffisance rénale, quel qu'en soit le stade.

Il est recommandé de vacciner de façon précoce en respectant le calendrier vaccinal en particulier pour les pathologies comme :

- La grippe, avec une vaccination annuelle quel que soit le stade et le risque de progression ;
- Les infections à pneumocoques ;
- Les infections au virus SARS-CoV-2 ;
- L'hépatite B pour les patients séronégatifs, et les patients vaccinés mais non protégés avec des anticorps anti-HBs < 10 UI/L.

5. Évolution de la MRC

La maladie rénale chronique présente souvent une évolution silencieuse, d'où le fait qu'elle soit, dans la plupart des cas, découverte de façon fortuite. La mise en place du traitement des causes de la maladie ainsi que les règles hygiéno-diététiques citées précédemment, permettent de ralentir la progression de la maladie rénale chronique. Cependant, malgré la mise en place de ces mesures, il se peut que la maladie rénale s'aggrave en conduisant à des complications plus ou moins impactantes avec :

- l'apparition d'œdèmes liés une accumulation des déchets et des liquides dans l'organisme ;
- l'augmentation de la tension artérielle liée à une accumulation de sel et la sécrétion d'hormones hypertensives rénales ;
- une anémie ;
- des carences nutritionnelles et une dénutrition ;
- une répercussion sur la qualité de vie à cause :
 - o d'une fatigue importante ;
 - o des somnolences ;
 - o un prurit cutané ;
 - o un syndrome des jambes sans repos ainsi que des crampes. (44)

Lorsque ces mesures ne suffisent plus à contenir l'évolution de la maladie rénale chronique, et qu'elle évolue de façon très importante, on parle alors d'insuffisance rénale terminale (cf Tableau II). A ce stade, deux traitements possibles peuvent être mis en place : la dialyse et la greffe rénale.

La greffe rénale constitue le meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale. Elle permet au patient de retrouver un train de vie presque normal avec une amélioration de la fonction rénale. Cependant la greffe nécessite la mise en place d'immunosuppresseurs, modifiant les habitudes de vie et pourvoyeurs d'effets indésirables, à vie, afin d'éviter le rejet du greffon par l'hôte.

Avant d'avoir accès à la greffe, le patient est inscrit sur une liste d'attente, et en attendant, un traitement de supplémentation de la fonction rénale (=dialyse) peut être mis en place. Ce traitement a pour but de pallier le dysfonctionnement rénal du patient. Cependant, la dialyse peut être également mise en place chez des patients qui ne sont pas en attente d'une greffe. (45)

IV. Relation entre reins et médicaments

A. Généralités (46)

Les atteintes rénales induites par l'administration médicamenteuse sont des situations relativement fréquentes, et se retrouvent associées à une mortalité et une morbidité importante. En France, environ 20% des insuffisances rénales aiguës sont attribuées à l'usage d'un médicament, mais compte tenu de la consommation non avouée de médicaments liée à l'automédication, cette évaluation est largement sous-évaluée. Comme dit précédemment, le rein est un organe richement vascularisé, ce qui le rend particulièrement vulnérable et fortement exposé à la toxicité des médicaments auxquels est exposé l'organisme. Le rein présente une activité métabolique élevée, un débit sanguin rénal et une surface endothéliale importante, ainsi que des mécanismes de contre-courant au niveau de la médulla. Tous ces phénomènes réunis lui confèrent la capacité d'augmenter les concentrations intraparenchymateuses ainsi que les

fractions libres des molécules médicamenteuses, en rompant leurs liaisons aux protéines plasmatiques. Ces raisons font que les reins se retrouvent largement exposés vis-à-vis de diverses substances toxiques.

La toxicité rénale des médicaments va s'exprimer dans des circonstances particulières faisant intervenir différents facteurs, dont les principaux vont être le médicament directement néphrotoxique, mais aussi les médicaments associés et enfin, le patient et ses comorbidités. Le surdosage du médicament à l'origine de la toxicité est souvent consécutif à une évaluation imprécise de la fonction rénale du patient, qui va être surestimée de manière générale, mais peut aussi être aggravé par la prescription de nouveaux médicaments induisant des interactions avec d'autres médicaments déjà pris par le patient.

C'est pour ces raisons que l'atteinte rénale médicamenteuse peut concerner l'entièreté de la structure rénale, notamment les glomérules, les tubules, les tissus interstitiels et les vaisseaux sanguins.

B. Mécanismes de néphrotoxicité des médicaments (47)

1. Insuffisance rénale fonctionnelle

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (48,49)

Au cours des dernières années, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a fortement augmentée, que ce soit avec ou sans prescription médicale. Ces AINS sont des inhibiteurs des deux isoformes de cyclo-oxygénases : les COX 1 et COX 2, de façon plus ou moins sélective.

Les COX 1 sont exprimées de façon constitutive dans la plupart des tissus et sont responsables d'une production physiologique de prostaglandine au niveau du tractus gastro-intestinal et des vaisseaux. Les COX 2, quant à elles, sont retrouvées à des taux assez faibles en condition physiologique, mais leur synthèse est stimulée en cas d'inflammation par des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1.

Lors d'un phénomène inflammatoire, il y a une stimulation de la synthèse de prostaglandines, à partir de l'acide arachidonique via les cyclo-oxygénases, lui-même obtenu à partir des phospholipides membranaires. Ces prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation, qui vont avoir une action locale et être à l'origine de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation. Mais comme dit précédemment, elles sont également retrouvées dans différentes parties du corps comme les reins, les bronches, ou encore l'estomac.

Ces prostaglandines ne modulent pas la fonction rénale dans les situations physiologiques. Cependant, lors d'une hypoperfusion rénale les COX 2 se retrouvent surexprimées pour permettre l'augmentation de la synthèse des prostaglandines qui auront, via leur effet vasodilatateur, un rôle essentiel dans le maintien de la perfusion rénale. En bloquant ces cyclo oxygénases avec les AINS, cela a pour conséquence d'inhiber la synthèse et l'action des prostaglandines au niveau de l'artériole afférente. Cela entraîne également une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, pouvant aller jusqu'à l'anurie. Par conséquent, cela entraîne une diminution de la diurèse et de la natriurèse à l'origine d'œdèmes, une vasoconstriction systémique à l'origine d'une hypertension artérielle. Par ailleurs, les AINS augmentent les effets de l'hormone antidiurétique, ce qui pourrait augmenter la néphrotoxicité des médicaments associés, par augmentation de leur concentration urinaire.

Cette insuffisance rénale aiguë sous AINS survient après plusieurs jours de traitement, et se retrouve être dose et durée dépendante, mais réversible en 2 à 7 jours après à l'arrêt du traitement.

Tableau IV : Adaptation posologique de certains AINS (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m²				
	80	60	30	15	10
Acide acétylsalicylique	Pas d'adaptation	2g/j			Déconseillé
Acide niflumique	Pas d'adaptation			Contre-indiqué	
Ibuprofène	Pas d'adaptation				
Kétoprofène	Pas d'adaptation			Contre-indiqué	

b) Immunosuppresseurs (51)

Les immunosuppresseurs tels que la Ciclosporine et le Tacrolimus sont utilisés lors des transplantations d'organe afin de diminuer le risque de rejet du greffon et augmenter significativement leur longévité. Pour la ciclosporine, une étude de Goldstein *et al.* (52) a démontré que 6,5% des patients traités par cette molécule ont développé une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse et l'intervalle de temps entre la transplantation et la première hémodialyse variait entre 3,7 et 9,5 ans. Pour la créatinémie sérique, elle pouvait être augmentée de 80% après 6 mois de traitement, jusqu'à atteindre une augmentation de 125% après 3 ans (figure 13).

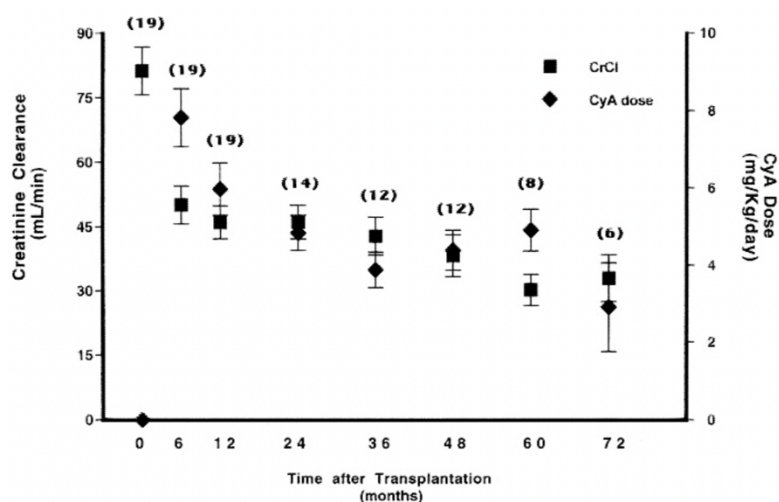


Figure 13 : Évolution de la clairance rénale en fonction de la durée d'utilisation de la ciclosporine chez les patients transplantés cardiaques (52)

Pour le Tacrolimus, il a une néphrotoxicité similaire à celle de la ciclosporine. Ces deux molécules conduisent à des insuffisances rénales aiguës qui surviennent habituellement après quelques semaines de traitement et pour tout type de transplantation. Cette IRA se manifeste par une oligurie et une augmentation de la créatinémie, qui sera dose-dépendante et qui peut être réversible avec la réduction des doses.

Cependant, la marge thérapeutique étroite de ces molécules et la nécessité d'une surveillance accrue par les services hospitaliers spécialisés dans la transplantation d'organe, limiteront le rôle du pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies. Le pharmacien jouera, par contre, un rôle essentiel dans l'observance du traitement, dans la surveillance d'apparition d'évènements indésirables, et dans la prévention de l'automédication en conseillant le patient afin d'éviter tout risque iatrogène de néphrotoxicité.

c) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) interviennent dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (*voir figure 8*). Ce système présente un rôle majeur dans la régulation de la pression sanguine, l'hémodynamie rénale et la contractilité du myocarde.

L'enzyme de conversion, d'origine pulmonaire permet de cliver l'angiotensine I en angiotensine II. Comme leur nom l'indique, le mécanisme d'action des IEC est de bloquer ce clivage, par inhibition de cette enzyme, réduisant ainsi la concentration en angiotensine II. Ils sont très fréquemment retrouvés dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais ils vont avoir un rôle à double tranchant. En effet, les IEC peuvent être néphrotoxiques lors d'une insuffisance rénale aiguë car ils peuvent provoquer le déclin rapide de la fonction rénale. Cela se produit lorsque la pression de perfusion rénale diminue, ce qui fait que l'artériole afférente glomérulaire se dilate par action des prostaglandines. S'en suit une constriction de l'artériole efférente médiée par l'angiotensine II intrarénale afin de permettre le maintien de la pression capillaire glomérulaire. En utilisant un IEC, la constriction induite par l'angiotensine II est bloquée, en lien avec la diminution de sa concentration. Cela se traduit par le blocage de l'autorégulation et conduit à une baisse de la pression capillaire glomérulaire et du taux de filtration glomérulaire. Tout ce phénomène aboutit à une insuffisance rénale fonctionnelle (53).

L'insuffisance rénale aiguë sous IEC survient dans un contexte où au moins un des quatre mécanismes suivants est impliqué :

- Une chute de la pression artérielle moyenne à un niveau ne permettant plus de maintenir une perfusion rénale adéquate, à cause d'une hypotension induite par une augmentation des prostaglandines vasodilatatrices ou encore une baisse des résistances périphériques ;
- Une hypovolémie chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un diurétique en même temps ;
- La présence de sténose au niveau de l'artère rénale ou chez les patients qui présentent un rétrécissement des artérioles afférentes causés par l'hypertension ;
- L'association avec des traitements ayant des effets vasoconstricteurs tels que les AINS.

L'insuffisance rénale aiguë qui survient est presque toujours réversible, lorsque l'angiotensine II revient à des concentrations suffisantes. Concernant la prévention, il est donc primordial de surveiller régulièrement le DFG chez les patients traités par un IEC afin de pouvoir l'arrêter à temps et éviter une dégradation rapide d'une fonction rénale déjà atteinte. (54)

Tableau V : Adaptation posologique des IEC (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Captopril	Pas d'adaptation	25 mg/j	12,5mg/j	6,25 mg/j	
Enalapril	Initiale : 5-10 mg/j		2,5-5 mg/j		
Lisinopril	Pas d'adaptation	5 à 10 mg/j	2,5 à 5 mg/j	2,5 mg/j	
Périndopril	4 mg/j	2 mg/j	2 mg tous les 2 jours		
Ramipril	Pas d'adaptation	Initiale : 2,5mg/j Max: 10 mg/j	Initiale : 1,25 mg/j Max: 5 mg/j		
Trandolapril	Pas d'adaptation		0,5 à 1 mg/j	0,5 mg/j	

d) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (55,56)

De la même manière que les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) interviennent dans le système rénine-angiotensine-aldostérone, en s'y opposant. (Voir figure 8).

Comme mentionné dans la partie II-4(c), l'angiotensine II régule l'équilibre hydro-électrique et la pression artérielle. Ainsi, elle assure le maintien du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole efférente.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT-1, ce qui empêche la liaison de l'angiotensine II à ses récepteurs, empêchant ainsi leur activation. Par conséquent, l'utilisation de ces antagonistes entraîne une perturbation de l'hémodynamisme rénal et des mécanismes d'autorégulation de la pression glomérulaire, expliqués précédemment avec les IEC. Chez des patients prédisposés, cela engendre une accélération vers l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

Il devient nécessaire de surveiller la fonction rénale lors de ces traitements, car bien qu'ils présentent un effet néphroprotecteur lors d'une maladie rénale chronique comme les IEC, ils deviennent néphrotoxiques lors d'une insuffisance rénale aiguë. Lorsque les ARA II sont utilisés seuls, il n'est pas nécessaire d'adapter leur posologie. Cependant lorsqu'ils sont en association avec des diurétiques comme l'hydrochlorothiazide, il devient alors indispensable d'adapter leur posologie à l'état de la fonction rénale.

Tableau VI : Adaptation posologique des Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Candésartan	Pas d'adaptation : posologie initiale 75 mg/j				
Irbésartan	Pas d'adaptation : posologie initiale 4mg/j				
Losartan	Pas d'adaptation : posologie initiale 25 mg/j				
Valsartan	Pas d'adaptation : selon indication				
Tous les SARTAN avec l'Hydrochlorothiazide	Pas d'adaptation		Contre-indiqué		

e) Diurétiques

Les diurétiques sont des agents pharmacologiques dont le mécanisme d'action principal est l'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium, et donc d'eau. Cela expose les patients à un risque de déshydratation importante, qui peut venir aggraver une insuffisance rénale aiguë existante.

Les diurétiques de l'anse sont les plus prescrits en pratique. Leur chef de file est le furosémide, qui est prescrit de façon majoritaire, mais il y a aussi le bumétanide. Ils vont agir au niveau du versant luminal de l'anse de Henlé en inhibant le transport actif du chlore dans la branche ascendante. Ils s'opposent ainsi à la réabsorption du sodium, et d'autres ions comme le potassium. Par ce mécanisme, ils sont à l'origine d'une perte électrolytique importante, car ces électrolytes ne seront pas réabsorbés. Il en résulte des hypokaliémies fréquentes, qui peuvent induire une iatrogénie avec des troubles du rythme cardiaque. Ces diurétiques vont également être à l'origine d'une déplétion volémique par fuite d'eau plasmatique, pouvant aller jusqu'à une réduction du débit de perfusion des organes et aboutir à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (cas pour l'ensemble des diurétiques).

Les diurétiques thiazidiques sont des sulfamides, dont l'action est d'inhiber la réabsorption de NaCl au niveau du segment proximal du tube contourné distal. Cela conduit à une élévation de la natriurèse, ainsi qu'une augmentation proportionnelle de la kaliurèse, de la chlorurie et d'ions H⁺. Ces diurétiques entraînent une perte électrolytique qui est à l'origine d'une hypokaliémie. Ils entraînent aussi une hyponatrémie, qui est souvent aggravée par un régime désodé trop strict, ainsi qu'une hypovolémie pouvant aggraver une insuffisance rénale aiguë.

Les diurétiques épargneurs de potassium constituent la dernière classe de diurétiques. Ils sont composés des :

- Antagonistes des récepteurs à l'aldostérone dont l'action est d'empêcher la synthèse de la pompe Na^+/K^+ ATPase, ce qui augmente l'excrétion urinaire de Na^+ et d'eau, et une augmentation de la réabsorption du K^+ (Spironolactone, Eplérénone).
- Bloqueurs du canal sodique du tube contourné distal, ce qui augmente l'excrétion urinaire de Na^+ et augmente la réabsorption de K^+ (Amiloride).

L'effet diurétique est donc obtenu en augmentant la fraction excrétée du sodium au niveau du tube contourné distal, et en diminuant l'excrétion de K^+ et de H^+ . Cela a pour conséquence d'induire une hyponatrémie, une hyperkaliémie, en plus de l'hypovolémie induite par tous les diurétiques. (57)

Comme présenté dans le tableau VII ci-dessous, tous les diurétiques sauf les diurétiques de l'anse de Henlé sont contre indiqué en cas de DFG inférieur à 30 mL/min. Cette contre-indication vient du fait que les diurétiques doivent être présents dans l'urine pour être fonctionnels, mais en cas d'insuffisance rénale, le diurétique ne sera pas filtré et donc rendu inefficace, en plus du risque d'aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les diurétiques de l'anse échappent à cette contre-indication car ils sont sécrétés en plus d'être filtrés, permettant leur présence dans l'urine et donc leur utilisation en cas d'insuffisance rénale. (58)

Tableau VII : Adaptation posologique des diurétiques (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Amiloride	Pas d’adaptation			Contre-indiqué	
Bumétanide	0,5 à 20 mg / jour PO			0,5 à 2 mg / jour IV	
Eplérénone	Pas d’adaptation			Contre-indiqué	
Furosémide	Pas d’adaptation posologique				
Hydrochlorothiazide	Pas d’adaptation			Contre-indiqué	
Indapamide					
Spironolactone					
Spironolactone + Hydrochlorothiazide					

2. Insuffisance rénale aiguë obstructive

a) Méthotrexate

Le méthotrexate est un inhibiteur de la synthèse de l'acide folique par inhibition de la dihydrofolate réductase, ce qui empêche la synthèse des bases puriques et pyrimidiques indispensables à la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est majoritairement excrété par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le mécanisme de néphrotoxicité résulte du fait que le méthotrexate et son métabolite, précipitent dans le tubule rénal, entraînant une obstruction tubulaire qui peut être favorisée par un pH urinaire inférieur à 7.

La néphrotoxicité du méthotrexate dépend de la dose administrée. Cependant, une dose inférieure à 25mg par semaine peut également être responsable d'une diminution significative de la fonction rénale. Dans la plupart des cas, l'évolution de l'atteinte est favorable, et la fonction rénale revient à la normale en 1 à 3 semaines.

La prévention de la néphrotoxicité du méthotrexate, repose sur :

- Une hydratation intense ;
- L'alcalinisation des urines pour obtenir un pH urinaire supérieur à 7,5 ;
- La suspension de tout autre traitement potentiellement néphrotoxique dans la mesure du possible, notamment les AINS qui peuvent modifier la sécrétion tubulaire du méthotrexate.

Une insuffisance rénale aiguë induite par de fortes doses de méthotrexate peut mettre en jeu le pronostic vital du patient à cause d'une exacerbation des autres toxicités du méthotrexate, relatives à sa rétention tissulaire qui peut être induite par la dysfonction rénale.(59)

Tableau VIII : Adaptation posologique du Méthotrexate (60,62)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²			
	80	60	30	10
IMETH®	Pas d'adaptation 7,5 à 25mg /semaine	50% de la dose	Ne doit pas être utilisé	
METOJECT®	Pas d'adaptation 7,5 à 25mg /semaine	50% de la dose	Ne doit pas être utilisé	
NOVATREX®	Pas d'adaptation 7,5 à 25mg /semaine	50% de la dose	Ne doit pas être utilisé	

b) Antiherpétiques : Aciclovir, Valaciclovir

L'aciclovir est le traitement antiherpétique le plus fréquemment prescrit contre des infections virales par le Herpès simplex virus (HSV) ou encore le Varicella-zoster virus (VZV). Il s'agit d'un antiviral qui après phosphorylation dans les cellules infectées, inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale des herpès virus.

L'aciclovir est éliminé par voie rénale sous forme inchangée, et son élimination est dépendante de la fonction rénale : la clairance totale de l'aciclovir est corrélée à la clairance de la créatine, mais aussi à l'âge. Donc une adaptation posologique en modulant l'intervalle d'administration sera nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

L'aciclovir est un traitement bien toléré dans l'ensemble, mais son principal risque est une toxicité rénale par cristallisation intra-tubulaire, à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë obstructive. En effet, cette molécule est soluble dans l'eau et la cristallisation peut se produire dans les tubes collecteurs lorsque la concentration urinaire dépasse sa concentration maximale de solubilité. Cette précipitation est favorisée par un pH urinaire alcalin et une réduction du débit urinaire.

A propos du Valaciclovir, il ne possède pas d'activité thérapeutique en lui-même : il s'agit d'une prodrogue de l'aciclovir. Ses mécanismes de néphrotoxicité sont semblables à ceux de l'aciclovir. (63)

Tableau IX : Adaptation posologique des antiherpétiques (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	50	30	15	10
Aciclovir <i>Infections cutanéomuqueuses</i>	800 mg/j	600 mg/j en 2 prises	400 mg/j en 2 prises	200 mg/j en 1 prise	
Aciclovir <i>Infections oculaires</i>	1600 mg/j en 4 prises	1200 mg/j en 3 prises	800 mg/j en 2 prises		
Valaciclovir <i>Infection à VZV</i>	Pas d'adaptation	1000 mg / 12h	1000 mg/24h	500 mg/24h	
Valaciclovir <i>Infection à HSV</i>	Pas d'adaptation			500 mg/24h	

c) Sulfamides antibactériens (64)

Les sulfamides antibactériens utilisés actuellement sont relativement peu nombreux, mais présentent des indications dans de nombreuses pathologies infectieuses de par leur activité bactériostatique.

Leur mécanisme de néphrotoxicité repose sur le fait que les sulfamides et leurs dérivés acétylés peuvent entraîner la formation de cristaux médicamenteux par précipitation dans les tubules rénaux et conduire à une obstruction tubulaire, voire à une lithiase médicamenteuse.

La toxicité liée à cette formation de cristaux peut être prévenue par la mise en place durant le traitement d'une hydratation abondante allant jusqu'à 2 litres d'eau de boisson par 24 heures, de façon à avoir une diurèse aux alentours de 1200 mL par jour. De plus, il est préférable d'éviter d'associer ces sulfamides à d'autres traitements susceptibles d'induire une atteinte de la fonction rénale.

Tableau X : Adaptation posologique des sulfamides antibiotiques (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Sulfadiazine	Pas d'adaptation			Contre-indiqué	
Sulfaméthoxazole + Triméthoprime	Pas d'adaptation : 800/160 mg / 8 à 12 heures			400/80 mg / 8 heures	

3. Néphropathie interstitielle aiguë

a) Antibiotiques

(1) Pénicillines (64)

Les pénicillines sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines. Ils ont une activité bactéricide, par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

La toxicité rénale des pénicillines s'exprime principalement par une néphrotoxicité tubulo-interstitielle aiguë, même si elle est relativement rare. Parmi les antibiotiques classés dans la famille des pénicillines, il y a l'Amoxicilline, un des antibiotiques les plus prescrits et dont la toxicité se manifeste par une néphrite interstitielle aiguë ou encore une cristallurie qui peut conduire à une insuffisance rénale aiguë obstructive. Une posologie élevée, une déshydratation ou encore une faible diurèse favorisent l'excrétion de l'amoxicilline sous forme inchangée, et abouti à la cristallurie. Les néphrites interstitielles aiguës, comme décrit plus haut, sont la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent en sept à quinze jours après le début du traitement.

Tableau XI : Adaptation posologique des Pénicillines (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Amoxicilline	Pas d'adaptation		1 à 3 g/j	500 à 1500 mg/j	
Amoxicilline + Ac clavulanique	Pas d'adaptation		500 mg / 8 à 12h	500 à 750 mg / 24h	
Cefpodoxime	Pas d'adaptation	100 à 200 mg / 12 à 24h	100 à 200 mg / 24h		
Ceftazidime	Pas d'adaptation	Dose initiale 2g	Dose initiale 2g	Dose initiale 2g	
		Dose entretien : 1 à 3 g /24h	Dose entretien : 1 g / 24h	Dose entretien 1 g / 48h	
Cefuroxime PO	Pas d'adaptation		250 à 500 mg / 24h	750 à 100 mg / 24 à 48h	
Cefuroxime IV			750 à 1000 mg / 24h	250 à 500 mg / 48h	
Ceftriaxone	Pas d'adaptation de posologie				
Cloxacilline					
Oxacilline					
Pipéraciline + Tazobactam	Pas d'adaptation		4g / 8h	4g / 12h	

(2) Fluoroquinolones (64)

Les fluoroquinolones sont des inhibiteurs de l'ADN gyrase et de l'ADN topoisomérase de type IV, induisant une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN bactérien. Leurs indications sont nombreuses et vont des infections ORL jusqu'aux infections génito-urinaires.

Il a été démontré qu'une néphrite interstitielle aiguë d'origine immunoallergique était possible à la ciprofloxacine. Cette néphrotoxicité se manifeste par de la fièvre, des douleurs lombaires, une hématurie ainsi que des éruptions cutanées. Elle ne serait pas dose dépendante et surviendrait dans les premières heures jusqu'à 10 jours après le début du traitement. A noter qu'en plus de ce risque de néphrotoxicité, les fluoroquinolones sont connues pour leurs atteintes tendineuses, et dont l'insuffisance rénale semble être un des facteurs de risque majeur de survenue.

Un certain nombre de facteurs de risque sont responsables de l'atteinte rénale. Il y a :

- La molécule utilisée, dont la ciprofloxacine est la plus à risque ;
- La posologie ;
- L'âge du patient.

La mise en place d'une bonne hydratation durant le traitement permettrait de limiter le risque de survenue de cette néphropathie, tout comme la limitation de l'administration concomitante d'autres substances potentiellement néphrotoxiques.

Tableau XII : Adaptation posologique des Fluoroquinolones (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Ciprofloxacine <i>Infections urinaires basses</i>	Pas d'adaptation			250 mg / 24 h	
Ciprofloxacine <i>Autres infections</i>	Pas d'adaptation			500 à 750 mg / 24 h	
Lévofloxacine	Pas d'adaptation	250 mg / 12 h	250 mg / 24 h	250 mg / 48h	
Ofloxacine <i>Infection urinaire</i>	Pas d'adaptation			200 mg / 24h	200 mg / 48 h
Ofloxacine <i>Infection sévère</i>	Pas d'adaptation			400 mg / 24h (PO)	200 mg / 24h ou 400 mg / 48 h (PO)

b) Allopurinol (65,66)

L'allopurinol est le traitement hypo-uricémiant le plus utilisé dans la prise en charge de la goutte. Bien que ce traitement existe depuis plus de 40 ans, son utilisation chez les patients goutteux est souvent sous-optimale et son usage lors d'atteintes rénales reste encore controversé.

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase, une enzyme impliquée dans l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine, pour aboutir à la formation de l'acide urique.

L'allopurinol est utilisé pour abaisser les taux d'urate chez les patients atteints de goutte car un taux élevé d'urate sérique constitue la cause principale de la crise de goutte. Lorsque les niveaux de sursaturation sont atteints, cela entraîne la formation de cristaux d'urates monosodiques aboutissant à une réaction inflammatoire intense. Les symptômes principaux de cette crise sont une articulation chaude, rouge, gonflée, sensible et extrêmement douloureuse.

Concernant le métabolisme de l'allopurinol, ce dernier est d'abord absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Par la suite, son élimination se fait principalement via sa métabolisation par l'aldéhyde-oxydase en oxypurinol à hauteur de 80%, alors que 10% sont métabolisés en allopurinol-1-riboside et les 10% restant sont éliminés sous forme inchangée par les reins. En situation physiologique, la demi-vie de l'allopurinol est relativement courte, entre 1 à 2 heures, alors que celle de l'oxypurinol, dont l'élimination se fait en grande partie sous forme inchangée est beaucoup plus longue, entre 18 et 30 heures. Alors que chez un patient qui présente une atteinte de sa fonction rénale, cette demi-vie pourra atteindre une semaine.

Lors d'une forte diminution du débit de filtration glomérulaire aux alentours des 10 mL/min, la clairance rénale de l'oxypurinol devient quasi nulle, ce qui entraîne son accumulation au sein de l'organisme.

Cette accumulation de l'oxypurinol est à l'origine du syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol, qui est relativement rare mais mortel dans 27% des cas. Ce syndrome se caractérise par une éruption cutanée associée à une éosinophilie, de la fièvre et une insuffisance rénale rapidement progressive. L'insuffisance rénale chronique, la prise concomitante de diurétique, une faible durée de traitement, ainsi qu'une dose initiale élevée d'allopurinol constituent les principaux facteurs de risque de survenue du syndrome d'hypersensibilité. Afin d'en limiter la survenue, l'instauration du traitement doit se faire de façon progressive, avec une adaptation de la posologie à la fonction rénale, pour éviter l'aggravation d'une atteinte déjà existante.

Tableau XIII : Adaptation posologique de l'Allopurinol (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min1,73m ²				
	100	80	40	20	10
Allopurinol	300 mg/j	200 mg/j	100mg/j	100mg 1 jour sur 2	

4. Nécroses tubulaires aiguës

a) Antibiotiques

(1) *Aminosides (46,64)*

Les aminosides correspondent à des antibiotiques bactéricides, qui inhibent la synthèse des protéines, par action sur le ribosome. Ils sont responsables d'environ 25% des insuffisances rénales aiguës par effet cytotoxique direct, qui conduit à une nécrose tubulaire aiguë. Les aminosides sont faiblement liés aux protéines plasmatiques, et éliminés par filtration glomérulaire sans métabolite. Leur toxicité est liée à leur très longue demi-vie (100h environ pour la Gentamicine) et au fait qu'ils s'accumulent dans les lysosomes des cellules tubulaires proximales en pénétrant par endocytose.

Cela induit d'importantes lésions tubulaires au niveau de la partie proximale du néphron. Cette accumulation progressive permet d'expliquer le fait que l'atteinte rénale ne se manifeste qu'après plusieurs jours de traitement, et peut être réversible à l'arrêt du traitement.

Pour limiter l'atteinte rénale liée aux aminosides, il est possible de réduire les facteurs de risque à travers des conseils qui comprennent :

- Un respect strict des doses prescrites ;
- La réduction de la durée de traitement à quatre ou cinq jours maximums, afin de limiter l'exposition à la molécule toxique, comme le montre le graphique sur la figure 14 ;
- Une hydratation adaptée ;
- Une administration du traitement en dose unique journalière.

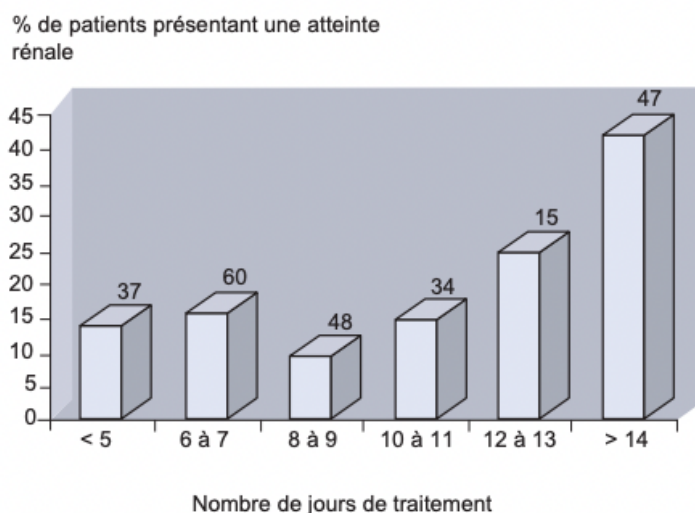


Figure 14 : Relation entre la durée de traitement par les aminosides et le pourcentage de patients présentant une atteinte rénale (46)

Une seule administration d'aminoside permet d'atteindre un pic de concentration plasmatique et urinaire très élevé, qui dépasse la capacité de réabsorption du tubule proximal. Ce qui fait que la majorité du médicament sera excrétée, sans être réabsorbée par les cellules tubulaires. Cependant, si la dose du médicament est fractionnée, la réabsorption tubulaire n'est pas limitée, et il y aura une récupération plus importante du médicament sur 24 heures.

Les aminosides nécessitent une adaptation posologique à l'état de la fonction rénale du patient en raison de ce risque de néphrotoxicité.

Tableau XIV : Adaptation posologique des Aminosides (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Amikacine	20 à 30 mg/kg			5 à 7,5 mg/kg	
Gentamicine	5 à 8 mg/kg Pas d'adaptation			1,5 à 2 mg/kg/j	
Tobramycine	2 à 3 mg/kg/j			1,5 à 2 mg/kg/j	

b) Amphotéricine B (67)

L'amphotéricine B est un antifongique à large spectre qui interagit avec l'ergostérol de la membrane plasmique de nombreuses levures et forme un pore détruisant le pathogène. Cette molécule est utilisée en première ligne dans le traitement des infections fongiques prouvées ou suspectées chez le patient immunodéprimé. Toutefois, l'utilisation de cette molécule peut s'accompagner d'une mauvaise tolérance rénale liée à une toxicité tubulaire et des phénomènes ischémiques pour les formes injectables. Cette toxicité ne concerne pas la forme orale, vu que le médicament n'est pas absorbé dans la circulation systémique.

Le mécanisme de toxicité est lié à l'effet vasomoteur de la molécule qui induit immédiatement une vasoconstriction sur l'artériole afférente, entraînant une diminution du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Cet effet vasoconstricteur serait lié à la capacité de l'amphotéricine B d'induire l'ouverture des canaux calciques du muscle lisse. De plus, cet effet est majoré lors de l'administration conjointe avec d'autres molécules comme les AINS, et minoré par une expansion volémique.

A ces mécanismes fonctionnels s'ajoute une toxicité tubulaire, qui touche en premier lieu la branche ascendante de l'anse de Henlé, au niveau de la médullaire, une région particulièrement pauvre en oxygène. Cette molécule induirait, par la formation de pores dans la membrane des cellules de l'épithélium tubulaire, une hyperperméabilité avec une rétrodiffusion des constituants du secteur urinaire vers le secteur plasmatique, et une perte de potassium et d'ATP nécessaires à la survie cellulaire. Ces lésions sont dépendantes du pH urinaire, car une diminution de celui-ci prolongerait la fuite extracellulaire de potassium et augmenterait la consommation d'ATP, alors qu'une alcalinisation des urines réduirait la toxicité tubulaire de l'amphotéricine B. Et pour finir, elle entraînerait une perte de polarité des cellules tubulaires au niveau du tube contourné distal, altérant ainsi les processus de sécrétion et réabsorption.

Parmi les facteurs de risque qui augmentent la susceptibilité de développer une infection rénale aiguë lors d'un traitement par amphotéricine B, il y a :

- Une forte dose administrée ;
- L'existence d'une dysfonction rénale préalable ;
- Le surpoids ;
- L'association à des médicaments néphrotoxiques ;
- Une forte déplétion hydrosodée.

En ce qui concerne la prévention du risque de néphrotoxicité, les moyens qui peuvent être mis en place regroupent :

- L'alcalinisation des urines permettrait de réduire la toxicité tubulaire ;
- Une expansion volémique par l'administration concomitante de solutés de remplissage, de façon à augmenter le volume intravasculaire lors de l'administration d'amphotéricine B permettrait aussi de réduire le risque de nécrose tubulaire ;
- L'utilisation d'amphotéricine B liposomale injectable qui présente une néphrotoxicité diminuée. Elle présente une meilleure tolérance rénale grâce à une excellente diffusion tissulaire, sans interagir avec le cholestérol membranaire des cellules humaines, et va se complexer à l'ergostérol membranaire fongique, pour former le pore.

Tableau XV : Adaptation posologique de l'Amphotéricine B (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m²				
	80	60	30	15	10
FUNGIZONE® PO	Pas d'adaptation, car le médicament n'est pas absorbé dans la circulation systémique				
FUNGIZONE® IV	/		A éviter en cas d'insuffisance rénale préexistante		
AMBISOME® (Forme liposomale)	Peuvent être néphrotoxiques Aucun schéma ne permet de garantir l'efficacité et l'innocuité du traitement. Nécessite l'évaluation du rapport bénéfice/risque				
ABELCET®					

c) Produits de contraste iodé (68)

La néphrotoxicité des produits de contraste iodé est la première cause d'insuffisance rénale aiguë médicamenteuse ou iatrogène, et la deuxième cause d'insuffisance rénale aiguë après les causes fonctionnelles. Chez les personnes sans aucun facteur de risque, cette néphrotoxicité est quasiment inexistante, alors qu'elle peut être très fréquente chez les personnes qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque comme le diabète, l'hypotension, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min, un âge supérieur à 75 ans, ...

La néphropathie induite par les produits de contraste iodés se présente comme une insuffisance rénale aiguë survenant entre 24 et 72 heures après l'injection. Elle se manifeste par une insuffisance rénale aiguë, avec une diurèse habituellement conservée et une protéinurie minime. Parmi les critères qui font consensus pour son diagnostic, il y a l'augmentation de plus de 25% de la valeur de base de la créatinémie dans les 48 heures qui suivent l'examen, et le retour à la normale se fait en deux semaines environ.

Les produits de contraste iodés sont quasi exclusivement éliminés par les reins. En effet, après l'injection, il y a tout d'abord une phase dite transitoire, durant laquelle il se produit une vasodilatation et une augmentation du flux sanguin rénal. Cependant, elle ne dure pas et laisse place à une augmentation durable des résistances vasculaires intrarénale conduisant à une baisse du flux sanguin rénal. Il en résulte une diminution du débit de filtration glomérulaire et une ischémie intrarénale. De plus, ils induisent une diurèse osmolaire qui augmente l'activité de réabsorption des cellules tubulaires de l'anse de Henlé, ce qui aggrave l'hypoxie ; dont la conséquence est la formation de radicaux libre de l'oxygène toxiques pour les cellules tubulaires.

En situation de fonction rénale normale, les produits de contraste iodés sont excrétés en quelques heures. Mais chez le patient qui présente une atteinte rénale, la demi-vie peut dépasser les 10 heures, et après filtration glomérulaire, la concentration dans la lumière tubulaire peut atteindre plus de 100 fois celle dans le sérum. Pour cette raison, la néphrotoxicité induite par ces produits de contraste n'est pas sans risque. Elle peut engendrer une insuffisance rénale chronique terminale à moyen et long terme, et présente aussi un risque de mortalité important en cas de survenue chez des patients présentant déjà une altération de la fonction rénale, associée à des comorbidités sévères.

Parmi les moyens de prévention qui peuvent être retrouvés, il y a :

- L'identification avant toute injection des patients à risque et estimer leur fonction rénale ;
- Suspendre avant l'examen les autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ;
- Recommander de bien s'hydrater après l'examen afin de favoriser l'élimination du produit.

Tableau XVI : Adaptation posologique des produits de contraste iodés (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min				
	80	60	30	15	10
DOTAREM	Respecter les mesures préventives			Seul utilisable dans l'insuffisance rénale sévère	
OMNIPAQUE	Respecter les mesures préventive			Contre-indiqué	
VISIPAQUE	Respecter les mesures préventives			Contre-indiqué	
GADOVIST	Respecter les mesures préventives			Contre-indiqué (sauf si absence d'alternative et examen indispensable)	
IOMERON	Pas de données sur l'adaptation posologique, mais possibilité d'altération transitoire, ou aggravation d'une fonction rénale déjà existante.				
OPTIJECT					

5. Patient diabétique

a) Metformine (69,70)

La metformine est un antidiabétique oral de la classe des biguanides, et constitue le traitement pharmacologique de première intention dans la prise en charge du diabète de type 2. De manière générale, cette molécule est bien tolérée par les patients, avec quelques effets indésirables mineurs comme des troubles digestifs. Cependant, il existe une principale complication potentiellement mortelle, qui est liée à une intoxication à la metformine : **l'acidose lactique**. C'est un phénomène beaucoup plus rare avec la metformine, jusqu'à 10 à 20 fois plus faible qu'avec son ancêtre la phenformine qui a été retirée du marché en raison d'une survenue trop importante d'acidose lactique.

Le mécanisme de survenue de cette acidose lactique est relativement complexe et multifactoriel. Tout d'abord, la metformine induit une baisse de l'absorption intestinale de glucose qui sera métabolisé en lactate. D'autre part, l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique empêche la métabolisation du lactate produit par le muscle. L'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire accélère la glycolyse, oriente le métabolisme vers un fonctionnement anaérobie, aboutit à une baisse de consommation d'oxygène et à la production de lactate.

Lorsqu'il est question d'acidose lactique associée à la metformine, cela correspond à une acidose induite par une accumulation de metformine en raison d'une atteinte rénale probable. En effet, une insuffisance rénale est très fréquemment le déclencheur de l'acidose lactique, car elle provoque une accumulation du médicament.

Il peut s'agir d'une insuffisance rénale chronique qui aurait dû constituer une contre-indication au traitement, mais aussi d'une insuffisance rénale aiguë, qui peut être précipitée par une déshydratation ou un traitement néphrotoxique associé.

Les signes de l'acidose qui sont retrouvés chez les patients traités par metformine sont :

- Une asthénie sévère ;
- Des crampes musculaires ;
- Des douleurs abdominales et thoraciques.

Les facteurs de risques quant à eux correspondent à :

- Un diabète mal équilibré ;
- Un jeûne prolongé ;
- Une insuffisance rénale, comme cité plus haut ;
- L'association avec des médicaments néphrotoxiques.

Les différents moyens de prévention permettant de réduire le risque de survenue d'acidose lactique sont :

- De respecter strictement les contre-indications de la metformine, à savoir interrompre le traitement chez les patients :
 - o souffrants d'insuffisance rénale ou d'hypoxie ;
 - o chez les sujets très âgés du fait de la régression physiologique de la fonction rénale liée l'âge.
- D'interrompre le traitement par metformine avant :
 - o un examen d'imagerie médicale avec un produit de contraste iodé et jusqu'à 48 heures après. Cela est dû au risque de néphropathie aiguë induite par ces produits de contraste, qui provoquerait une accumulation de metformine ;
 - o une intervention chirurgicale sous anesthésie générale.

De manière générale, il est nécessaire d'interrompre transitoirement le traitement avant toute procédure risquant d'induire une insuffisance rénale.

- De surveiller la fonction rénale :
 - o une fois par an chez les personnes présentant une clairance rénale normale ;
 - o 2 à 4 fois par an chez les personnes présentant des atteintes rénales.
- De surveiller l'association de la metformine avec d'autres médicaments néphrotoxiques, comme les diurétiques, les antihypertenseurs ou bien les AINS.

Tableau XVII : Adaptation posologique de la Metformine (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	45	30	10
Metformine	1 à 3g / j Pas d'adaptation <i>Surveillance annuelle</i>	500 mg à 2g /j <i>Surveillance tous les 3 à 6 mois</i>	<u>500mg à 1g</u> <i>Surveillance trimestrielle</i>	Contre-indiqué	
Sitagliptine (Retrouvée en association avec la Metformine)	100 mg / jour Pas d'adaptation		50 mg / jour	25 mg / jour	

b) Sulfamides hypoglycémiants (71)

Les sulfamides hypoglycémiants sont la première classe d'antidiabétiques oraux développés à la fin des années 50. Ces médicaments, utilisés dans le traitement du diabète de type 2 ont pour but de stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans en fermant les canaux potassiques. Comme cette sécrétion se fait indépendamment de la concentration plasmatique de glucose, ces sulfamides hypoglycémiants sont associés à un risque élevé d'hypoglycémies sévères. A savoir que ces hypoglycémies peuvent aller jusqu'au coma, donc présentent un risque non négligeable pour la santé des patients.

Pour ces raisons, il est préférable d'éviter l'usage de ces sulfamides hypoglycémiants chez les sujets fragiles, qui sont susceptibles de présenter une insuffisance rénale. Cela permet d'éviter de les exposer au risque de survenue d'une hypoglycémie, en lien avec une mauvaise élimination du médicament.

Tableau XVIII : Adaptation posologique des sulfamides hypoglycémiants (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Gliclazide	Pas d'adaptation			Contre-indiqué	
Glimépiride	Pas d'adaptation			Contre-indiqué	
Glibenclamide	Pas d'adaptation			Contre-indiqué	

6. Colchicine

La colchicine est un alcaloïde utilisé dans le traitement de première intention de la crise de goutte aiguë, mais aussi dans d'autres maladies rhumatismales. Il s'agit d'un poison du fuseau qui va se fixer de manière réversible mais prolongée à la tubuline, ce qui empêche sa polymérisation en microtubules. Cette propriété est responsable d'un effet cytostatique avec l'inhibition de nombreuses fonctions dont celles en relation avec les mécanismes de l'inflammation. Ainsi, la colchicine va réduire l'afflux leucocytaire, inhiber la phagocytose des microcristaux d'urate et freiner la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal.

Comme il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, il existe un risque très élevé d'intoxication aiguë et pouvant conduire à des atteintes multiviscérales, voire le décès. Ce risque apparaît lorsque la colchicine est utilisée de façon prolongée, entraînant une accumulation toxique pouvant induire une atteinte rénale et hématologique (agranulocytose, leucopénie...). C'est la raison pour laquelle son usage ne devrait se limiter qu'au traitement des accès aigus, et sur une courte période.

Ce risque d'accumulation peut également être retrouvé lors d'une utilisation de la colchicine chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. En effet, les recommandations contre-indiquent formellement son usage chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), et il a été démontré qu'une clairance de la créatinine en dessous de 50 mL/min était un élément prédictif du risque d'intoxication. Au-dessus de 50 mL/min, l'usage de colchicine nécessite une surveillance attentive, surtout en cas d'usage chronique.

Pour toutes les raisons citées au-dessus, l'association de la colchicine avec des traitements néphrotoxiques peut s'avérer très dangereuse. En effet, si ces traitements induisent une diminution de la capacité de filtration glomérulaire, la colchicine se retrouverait accumulée dans l'organisme, et pourrait exprimer sa toxicité. Malgré cela, les seules associations médicamenteuses déconseillées pour la colchicine sont avec les **macrolides** (sauf la spiramycine) et la **pristinamycine**, car ce sont des inhibiteurs de la P-glycoprotéine et du CYP3A4, donc diminuent fortement l'élimination de la colchicine.

Le pharmacien a un rôle prépondérant dans la prévention des effets toxiques de la colchicine. Il devra s'assurer que la prescription de colchicine est compatible avec le profil du patient. Il devra s'assurer que le patient a bien compris le schéma posologique prescrit, et attirer son attention sur la nécessité de surveiller l'apparition des premiers signes de surdosages (diarrhées, nausées et vomissements). Enfin, il pourra également lui délivrer quelques conseils hygiéno-diététiques pour en éviter la récurrence, afin de limiter le recours à la colchicine ultérieurement. Il peut conseiller :

- D'éviter les boissons alcoolisées, en particulier la bière, mais aussi les sodas ;
- D'éviter les légumes riches en acide oxalique comme les épinards, les choux ou l'oseille ;
- De réduire la consommation des aliments riches en purines comme les abats, la charcuterie, ou les asperges ;
- De réduire la consommation quotidienne de viande et de poisson à 150 grammes ;
- De consommer suffisamment d'eau (minimum 2 litres d'eau / jour)
- D'avoir une activité physique régulière (74)

Tableau XIX : Adaptation posologique de la Colchicine (50)

DCI	Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73m ²				
	80	60	30	15	10
Colchicine	Pas d'adaptation	0,5mg/24h	Contre-indiqué		

V. Le Bilan Partagé de Médication

A. Présentation du Bilan Partagé de Médication

1. Définitions (75)

Le bilan partagé de médication est défini par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme : « une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcouts inutiles. Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient (issu du bilan partagé de médication) en regard de ses comorbidités, d'éventuels syndromes gériatriques, de ses souhaits et d'outils d'évaluations pharmacologiques comme ceux de détection de médicaments potentiellement inappropriés ». (76)

Cette définition est complète mais relativement difficile à comprendre. Plus simplement, il s'agit d'un entretien entre le patient et le pharmacien, qui va nécessiter une analyse pharmaceutique de tous les traitements pris par le patient. Le rôle du pharmacien au cours de cet entretien sera :

- De faire une revue complète des traitements pris et à prendre par le patient, que ce soit sur prescription médicale ou en automédication ;
- Vérifier la compatibilité des traitements avec l'âge, les pathologies et les données biologiques du patient ;
- Vérifier et optimiser les conditions de prise et le bon usage des médicaments à travers des conseils adaptés sur l'usage de chaque traitement
- Évaluer l'observance et la tolérance du traitement
- Mettre en place une coordination et un partage d'informations entre le médecin traitant et le pharmacien pour une meilleure prise en charge du patient

2. Histoire du Bilan Partagé de Médication (77)

Suite à la loi HPST du 21 juillet 2009 qui porte sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, les pharmaciens se voient attribuer de nouvelles missions de prévention, de dépistages et d'éducation thérapeutique des patients. Le bilan partagé de médication se retrouve intégré dans cette loi et vient élargir les champs d'intervention des pharmaciens. A partir de 2017, le bilan partagé de médication est abordé dans les différents avenants de la convention pharmaceutique nationale pour en arriver au processus qui est mis en place aujourd'hui.

a) Avenant 11

L'émergence des nouvelles missions pour le pharmacien d'officine prend forme dès l'avenant 11 de la convention nationale pharmaceutique, signé le 20 juillet 2017. Dans cet avenant, les missions existantes comme les entretiens thérapeutiques Anticoagulants Oraux Directs et Anticoagulants Anti-Vitamine-K sont révisées afin d'améliorer l'accompagnement proposé au patient, mais aussi de revaloriser leurs rémunérations. L'autre partie de l'avenant consiste à fixer les principes du bilan partagé de médication dans le but d'améliorer la qualité de prise en charge des patients.

b) Avenant 12

L'avenant n°12 de la convention nationale pharmaceutique signée le 16 mars 2018 permet de fixer les modalités de mise en œuvre du bilan partagé de médication. Afin de pouvoir être inclus dans le cadre du bilan partagé de médication, le patient doit :

- Avoir plus de 65 ans et présenter au moins une affection de longue durée ; ou avoir plus de 75 ans
- Avoir au moins cinq principes actifs ou molécules différentes, prescrits pour une durée consécutive de traitement supérieure ou égale à six mois

Pour inclure un patient au bilan partagé de médication, le pharmacien doit procéder à l'adhésion via la signature d'un bulletin d'adhésion et à la déclaration des différentes étapes qui composent le bilan dans l'espace professionnel du site de l'assurance maladie.

La rémunération du bilan partagé de médication se fait sous forme de Rémunération sur Objectif de Santé Publique (Rosp), dont le versement a lieu annuellement. Ce système de rémunération a été créé en 2011 pour contribuer à faire évoluer les pratiques afin d'atteindre des objectifs de santé préalablement définis par la convention nationale pharmaceutique. (78)

La rémunération du bilan se fait lors du versement de la Rosp l'année qui suit sa réalisation.

c) Avenant 19

L'avenant n°19 à la convention nationale pharmaceutique est signée le 19 novembre 2019. Cet avenant vient élargir le champ d'éligibilité des patients au bilan partagé de médication. Les nouveaux critères d'éligibilités déterminés par cet avenant sont :

- Avoir 65 ans et plus souffrant d'une ou plusieurs pathologies chroniques
- Être polymédiqués avec au moins 5 molécules ou principes actifs prescrits, pour une durée de traitement consécutive de minimum 6 mois.

d) Avenant 21

L'avenant n°21 à la convention nationale pharmaceutique signé le 29 juillet 2020 modifie le mode de paiement des bilans partagés de médication. Ils seront désormais payés à l'acte via la facturation d'un code acte, correspondant à la séquence annuelle de l'accompagnement. Le versement se fait désormais sous 3 jours et non plus lors de l'année n+1 avec la Rosp.

L'autre nouveauté de cet avenant est la suppression du portail de déclaration et de consultation des entretiens pharmaceutiques. Grâce au code acte, les pharmaciens n'ont plus à enregistrer le patient sur le site de l'assurance maladie.

B. Intérêts de la mise en place des BPM en France

1. Vieillessement de la population française (79)

La France se retrouve dans un processus de transition démographique avec une population qui devient de plus en plus vieillissante chaque année. Au 1^{er} janvier 2020, les personnes âgées d'au moins 65 ans constituent 20,5% de la population, ce qui marque une progression de 4,7 points en vingt ans. En 2016, l'Insee a réalisé une projection de population qui a conclu à une population française totale de 76,4 millions d'habitants dont 28,7% de personnes de plus de 65 ans.

2. Augmentation du risque iatrogène avec l'âge (80)

L'iatrogénie médicamenteuse est le terme qui désigne l'ensemble des effets indésirables qu'un patient éprouve suite à la prise d'un ou plusieurs médicaments. En se basant sur le diagramme de la figure 15, il est possible de voir que l'augmentation de la tranche de population des plus de 65 ans s'accompagne d'une augmentation du nombre de pathologies chroniques de longue durée. Les patients entre 75 et 79 ans qui ont déclaré plusieurs ALD (environ 30%), sont presque deux fois plus nombreux que ceux entre 50 et 54 ans (environ 15%).

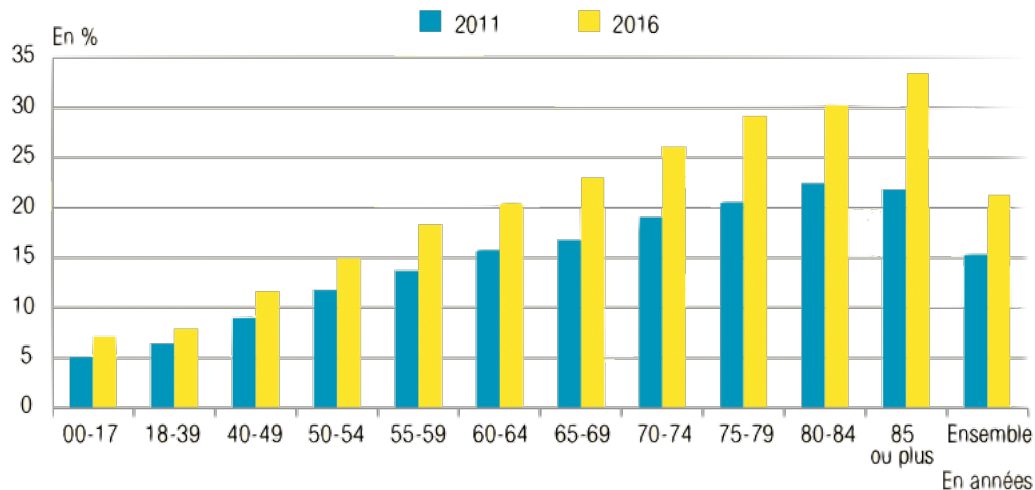


Figure 15 : Proportion de la population ayant déclaré plusieurs Affections de Longue Durée (ALD) selon l'âge en 2011 et 2016 (81)

Si le nombre de pathologies chroniques augmente avec l'âge, cela entraîne par conséquent une augmentation de la consommation médicamenteuse. Cette hausse peut être illustrée par la figure 16, qui représente l'évolution des dépenses de santé selon les tranches d'âges. Les dépenses qui y sont recensées concernent les médicaments, mais aussi les soins hospitaliers et de ville qui interviennent au cours de leur prise en charge.

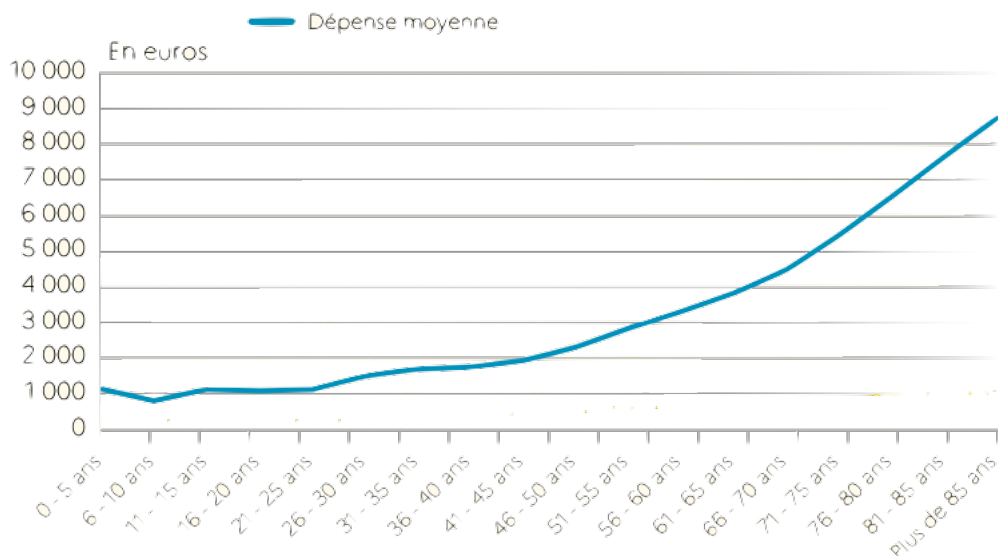


Figure 16 : Graphique illustrant l'évolution des dépenses de santé selon l'âge en euros (82)

Cette augmentation de la consommation médicamenteuse avec l'âge expose ces patients à un risque plus accru d'accidents iatrogènes. A travers le bilan partagé de médication, le pharmacien aura un rôle de prévention et de sensibilisation auprès des patients de plus 65 ans. Mais également auprès des prescripteurs en identifiant et participant à la réduction des prescriptions inappropriées, qui sont encore nombreuses pour les patients de plus de 65 ans.

3. Problèmes d'observance (83)

L'observance est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « la concordance entre le comportement d'une personne – prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modification de comportement, et les recommandations d'un soignant ». (83) L'OMS a déterminé que le taux des patients chroniques observant à travers le monde est compris entre 30 à 50% uniquement. Cette non-observance présente deux inconvénients majeurs :

- Une perte de chance pour le patient avec un risque de complications médicales et d'évolution défavorable des différentes pathologies, à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et une escalade thérapeutique inappropriée
- Un impact financier sur le système de santé très important

L'étude de **QuintilesIMS et du CRIP** menée en 2014 sur l'observance des patients atteints des six pathologies les plus fréquentes (83) a permis de déterminer que la non-observance représentait un coût de 9 milliards d'euros par an au système de santé.

Compte tenu de ces informations, l'amélioration de l'observance des patients présente un double intérêt. Pour cela, le bilan partagé de médication joue un rôle majeur car il permet au pharmacien d'estimer le niveau d'observance à travers le questionnaire GIRERD. Il permet également au patient de mieux comprendre son traitement grâce aux différentes informations et explications données par le pharmacien au cours des différents entretiens du BPM.

C. Mettre en place un Bilan Partagé de Médication

Le bilan partagé de médication décrit par l'Assurance Maladie est composé de quatre phases :

- L'entretien de recueil d'informations
- L'analyse pharmaceutique
- L'entretien conseil
- L'entretien d'évaluation de l'observance

Avant de pouvoir initier la première phase, le pharmacien doit réaliser un travail en amont afin de recruter les patients éligibles à ce processus. Ce recrutement se fait lors des renouvellements d'ordonnances, ou lorsque le pharmacien s'aperçoit de l'existence de problèmes comme un défaut d'observance, des interactions médicamenteuses, ou une prise en charge inadaptée.

Comme dit précédemment, les critères de recrutement des patients sont définis par l'assurance maladie :

- Un âge 65 ans et plus avec la présence d'une ou plusieurs pathologies chroniques
- Au moins 5 molécules ou principes actifs prescrits pour une durée de traitement consécutive de 6 mois minimum

Si le patient accepte d'y prendre part, le pharmacien lui remet un récapitulatif des éléments indispensables qu'il devra apporter pour l'entretien :

- les ordonnances en cours
- les analyses biologiques
- tous les médicaments pris avec ou sans prescription

En présentant le bilan, il faut bien notifier au patient de sa liberté d'accepter ou de refuser de prendre part au bilan partagé de médication, sans aucune répercussion sur ses remboursements. Il est libre de choisir la pharmacie, et de mettre un terme dès qu'il le souhaite s'il n'a plus envie d'y participer qu'importe la raison.

1. Déroulé du Bilan Partagé de Médication (75)

a) Entretien de recueil d'informations

L'entretien de recueil d'informations possède des objectifs bien précis. Il permet d'expliquer au patient l'intérêt, les objectifs et le déroulement du bilan partagé de médication. Il permet également de recueillir des informations générales sur le patient telles que :

- Ses habitudes de vie
- Son état physiologique global et ses antécédents pathologiques
- Recenser l'ensemble des traitements pris par le patient qu'ils soient prescrits ou non, et les connaissances qu'il possède concernant ses traitements
- Analyser l'observance et la prise des médicaments

(1) Outils à disposition pour le recueil d'informations

(a) Dossier Pharmaceutique (84,85)

Le Dossier Pharmaceutique est un dossier informatique partagé qui est créé et consulté par le pharmacien. Mit en place en 2007, ce dossier recense tous les médicaments qui ont été délivrés lors des quatre derniers mois au patient. La création du dossier pharmaceutique ne peut se faire qu'avec l'accord du patient et la présentation de sa carte vitale et le patient est libre de demander sa clôture à tout moment dans n'importe quelle pharmacie.

Le Dossier Pharmaceutique a été créé dans le but de sécuriser la délivrance des médicaments en donnant la possibilité au pharmacien d'avoir accès à l'historique des tous les médicaments qui ont été délivrés quelle que soit la pharmacie, ce qui permet de limiter le risque iatrogène. Son utilisation est très répandue car plus de 99,8% des pharmacies étaient connectées aux dossiers pharmaceutiques et plus de 33 millions de Français ont ouvert un dossier pharmaceutique fin 2015.

(b) Dossier Médical Partagé (DMP) (86)

Le Dossier Médical Partagé (DMP) a été mis en place en 2018, et devait constituer un carnet de santé numérique pour chaque patient qui désirait en avoir un.

Il permet au patient de rassembler et de partager ses données de santé avec les professionnels qui participent à sa prise en charge. Une fois que le patient l'autorise, le professionnel de santé peut consulter et alimenter le dossier médical partagé. L'organisation, du DMP se fait en arborescence avec la présence de neuf espaces spécifiques, ainsi qu'une traçabilité de chaque document ajouté dans le DPM. Parmi les éléments susceptibles d'être retrouvés dans le dossier médical partagé, il y a les traitements médicamenteux, les résultats d'analyses biologiques et d'examens médicaux, ou encore des comptes rendus d'hospitalisation et de consultation.

Les objectifs visés lors du déploiement du DPM en 2018 étaient :

- De renforcer la collaboration entre les différents professionnels de santé prenant en charge le patient et la coordination des soins
- De faciliter le suivi et l'accompagnement du patient
- D'éviter les interactions médicamenteuses et limiter le risque iatrogénique
- D'éviter la redondance d'examen médicaux

Cependant, le DPM n'a pas connu le succès espéré car en 2021 il n'a été comptabilisé que 10 millions de Dossiers Médicaux Partagés d'ouverts, ce qui représente environ moins de 20% de la population adulte en France.

(c) « Mon Espace Santé » (87,88)

Suite aux résultats peu concluants du Dossier Médical Partagé, l'Assurance Maladie a créé un nouvel espace de santé numérique. Mon Espace Santé prend le relai du DMP pour permettre aux patients de centraliser tous leurs documents et informations utiles concernant leur santé.

Comme présenté sur l'illustration 17ci-dessous, « Mon espace santé » offre trois fonctionnalités aux patients :

- **Un dossier médical** : il permet au patient et aux professionnels de santé autorisés par le patient d'accéder aux documents de santé du patient et de l'alimenter. Ces documents peuvent être des ordonnances, des résultats d'examen, ou encore les radios.
- **Un profil médical** : le patient rentre des renseignements comme ses allergies, des mesures de tension ou de glycémie, ou encore ses directives anticipées
- **Une messagerie santé** : il s'agit d'un espace privé qui permet au patient d'envoyer mais aussi de recevoir des messages et des documents en provenance des professionnels de santé, du médico-social et du social.

Il est important de notifier que les documents présents dans cet espace sont uniquement visibles par les professionnels de santé qui sont autorisés, alors que l'Assurance Maladie et les mutuelles n'ont aucun accès à tout ce qui est déposé. De plus, le patient a totalement la main sur son espace, en pouvant masquer à tout moment les documents qu'il souhaite.

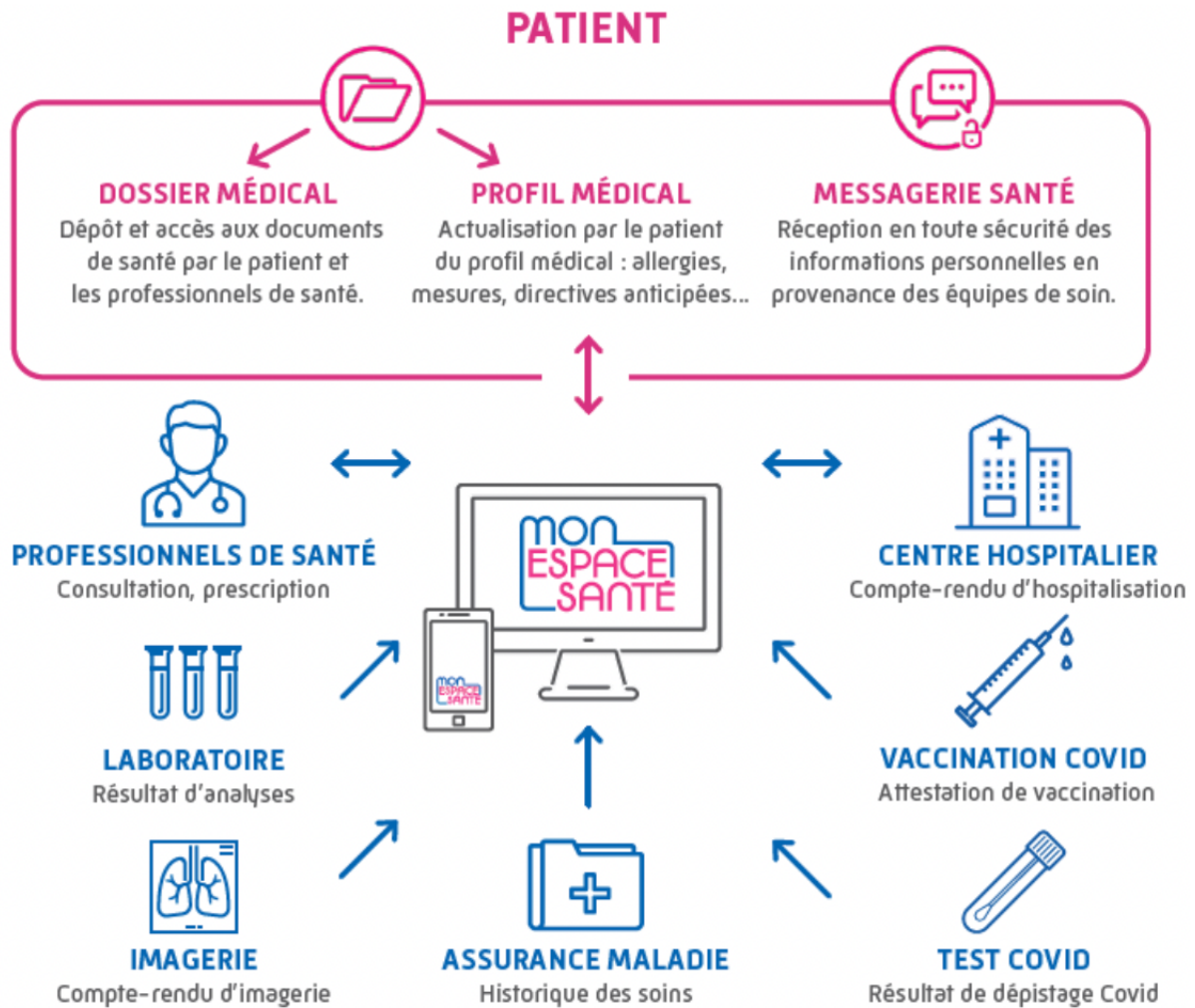


Figure 17 : Illustration descriptive des fonctionnalités de "Mon Espace Santé" (87)

La différence avec le DMP réside dans sa création. En effet, tous les affiliés à l'Assurance Maladie devaient entre Janvier et Mars 2022 activer leur espace santé, et possédaient un délai de 6 semaines pour s'y opposer s'ils n'en voulaient pas. Si aucune réponse n'était formulée durant ce délai, l'espace santé est automatiquement créé, et tous les patients qui disposaient d'un DMP avant le 1^{er} juillet 2021 retrouvent automatiquement leur dossier ainsi que leurs données dès l'activation de leur Espace santé.

Les chiffres officiels disponibles sur le déploiement de l'Espace santé concernent la période d'essai dans les trois départements pilotes (la Haute-Garonne, la Loire-Atlantique et la Somme). Il y a eu 3,3 millions de personnes qui se sont créés un profil « Mon espace santé », et parmi eux, 160 000 utilisateurs qui l'ont déjà utilisé de façon approfondie en passant dix minutes en moyenne par connexion. Cependant, 0,7% des usagers ont fait la démarche de s'opposer à la création de leur profil. (89)

b) Analyse pharmaceutique des traitements

Une fois tous les éléments recueillis, le pharmacien procède à l'analyse pharmaceutique en vérifiant les posologies, les interactions médicamenteuses ainsi que les contre-indications de chaque médicament.

Cette analyse peut aboutir à différentes propositions de modifications du traitement pris par le patient. Ces changements peuvent concerner :

- La forme galénique afin de l'adapter aux difficultés éprouvées par le patient ;
- Les horaires de prises afin d'optimiser la prise en charge
- De retirer une molécule potentiellement inappropriée.

(1) *Outils à disposition pour l'analyse pharmaceutique*

(a) Critères STOPP / START (90,91)

Les critères **STOPP** (*Screening Tool of Older Persons' Prescription*) / **START** (*Screening Tool to Alert to Right Treatment*) ont été élaborés en 2008 et remis à jour en 2015. Ils constituent une aide à la détection de prescriptions médicamenteuses qui peuvent être potentiellement inappropriées chez les patients de 65 ans ou plus. Du fait d'une polymédication importante, cette partie de la population est plus exposée à un risque de prescriptions inadaptées et à des effets indésirables qui constituent une problématique majeure de santé publique. Ces deux paramètres peuvent avoir des répercussions négatives sur la santé et la qualité de vie des patients, et augmentent le risque iatrogène.

Une prescription médicamenteuse inappropriée est définie aussi bien par l'omission d'une prescription nécessaire que par la prescription d'un médicament en excès. La liste des critères STOPP/START est l'un des seuls outils qui prend en compte ces deux versants pour améliorer la qualité des prescriptions. Une étude australienne a démontré que les critères STOPP/START détectent de façon plus représentative les prescriptions médicamenteuses inappropriées que les critères de Beers (*cf le petit (c) de cette partie*). (92)

La nouvelle version des critères STOPP/START est composée de 115 critères dont 43 nouveaux et 15 critères qui ont été retirés par rapport à la première version. Ces critères ont pour but de s'intégrer à une démarche globale d'amélioration de la prise en charge, et à stimuler une remise en question des traitements pris par le patient.

Concernant l'utilisation de ces critères, le professionnel de santé doit :

- Se baser sur une liste exhaustive des médicaments réellement consommés par le patient en réalisant une conciliation médicamenteuse (à travers un bilan partagé de médication)
- Prendre en compte les paramètres :
 - o **biologiques** tels que la natrémie, la kaliémie, la créatininémie
 - o **cliniques** tels que la tension artérielle ou la fréquence cardiaque
- Procéder à la liste exhaustive des antécédents et comorbidités actives, mais aussi les principaux symptômes gériatriques

(i) Critères STOPP

STOPP.v2 : médicament & situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt	
N E U R O P S Y C H I A T R I E	médicament sans indication, de durée trop longue, dupliqué (2 de même classe) } Dans tous les cas
	benzodiazépine Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement] si insuffisance respiratoire
	Z-drug (somnifère) Dans tous les cas (zolpidem, zopiclone)
	neuroleptique Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine) symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique) insomnies (sauf si dues à psychose ou démence) phénothiazine comme neuroleptique de 1 ^{ère} ligne
	antidépresseur tricyclique & dépression, en 1 ^{ère} ligne vu effet anticholinergique & démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical
	antidépresseur ISRS & hyponatrémie ($\text{Na}^+ < 130\text{mmol/l}$) concomitante ou récente
	inhib. acétylcholinestérase & asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexplicables
	L-dopa / agoniste dopamine & tremblements essentiels bénins
	opiacé fort & douleur légère, en 1 ^{ère} ligne
	aspirine & à dose > 160 mg/j & antécédent d'ulcère gastroduodénal sans IPP & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale & clopidogrel en prévention 2 ^{daire} de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique)
H E M O S T A S E	antiagrégant plaquettaire dont aspirine & risque hémorragique significatif * & anticoagulant oral, si artériopathie stable Dans tous les cas, la ticlopidine
	anticoagulant oral & risque hémorragique significatif* & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; >12 mois pour 1er épisode d'EP dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)
	digoxine & décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée & dose $\geq 250 \mu\text{g/j}$ si insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min)
	amiodarone & tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1 ^{ère} ligne
	β -bloquant & asthme sous bronchodilatateur si β -bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol) & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem) & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2° ou 3° degré) & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques
	diltiazem/vérapamil & décompensation cardiaque de classe III ou IV
	IECA ou ARA II & antécédent d'hyperkaliémie
	antagoniste de l'aldostérone & épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtérène) sans suivi de la kaliémie
	diurétique thiazidique & trouble électrolytique ($\text{K}^+ < 3,0 \text{ mmol/l}$; $\text{Na}^+ < 130\text{mmol/l}$; ou $\text{Ca}^{++\text{corrigé}} > 2,65\text{mmol/l}$) & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinose)
	diurétique de l'anse & hypertension artérielle, en 1 ^{ère} ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)
V A S C U L A I R E	antihypertenseurs centraux & absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs
	sildénafil/tadalafil/vardénafil & décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par nitrés
	vasodilatateur & hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α_1 -bloquant, nitré)
	metformine & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
	sulphonylurée à longue durée Dans tous les cas de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide)
	thiazolidinédione & décompensation cardiaque
	oestrogènes & antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux
	(voie orale ou transdermique) & utérus présent, sans traitement progestatif
	androgènes & hypogonadisme non-confirmé

*risque hémorragique significatif : récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

STOPP.v2 : médicament		& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
DIG	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodénal non-complicé
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
RHUMATO	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodénal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 ^{ère} ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosate)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosate
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
RESPI	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	antihistaminique 1 ^{ère} gén.	Dans tous les cas
	anticholinergique (bronchodilatateur, antiH ₁ , antispasmodique,...)	& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps

Figure 18 : Liste complète des critères STOPP (2ème Version) regroupés par systèmes physiologiques et médicaments / classes médicamenteuses (93)

La liste STOPP est composée de **81 critères** et concerne **42 substances ou classes médicamenteuses**. L'organisation du tableau selon le système physiologique et la classe médicamenteuse ou médicament permet de simplifier la lecture et son utilisation par le praticien dans la pratique courante. (94)

(ii) Critères START

START.v2 : situation médicale		→ médicament : envisager de le débiter
L O C O M	chutes, ostéopénie, confinement	→ vitamine D (minimum 800 à 1000 /j)
	ostéoporose ± fracture de fragilité	→ vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
	corticothérapie systémique (>3mois)	→ vitamine D + calcium + biphosphonate
	polyarthrite rhumatoïde active	→ inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
	méthotrexate	→ acide folique
C A R D I O	goutte clinique ou radiographique	→ inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond
	hypertension persistante (>160/90)	→ antihypertenseur, à initier ou majorer
	fibrillation auriculaire	→ anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
	athérosclérose clinique	→ antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
	cardiopathie ischémique	→ IECA + β-bloquant
N E U R O	insuffisance cardiaque systolique	→ IECA + β-bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
	diabète avec néphropathie	→ IECA (si intolérance aux IECA : ARAII)
	anxiété sévère persistante	→ ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
	sympômes dépressifs majeurs	→ antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
	maladie de Parkinson	→ L-DOPA ou agoniste dopaminergique
R E S P I D I G	maladie d'Alzheimer, légère-moderée	→ inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
	maladie à corps de Lewy	→ rivastigmine
	syndrome des jambes sans repos	→ agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
	opiacés régulièrement	→ laxatif
	douleurs modérées à sévères	→ agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
U G	pics douloureux non-couverts	→ opiacé à action rapide
	glaucome primaire à angle ouvert	→ traitement topique (analogue des prostaglandines, prostamide ou β-bloquant)
	asthme ou BPCO	→ bronchodilatateur (β2-adrénergique ou anti-muscarinique) si léger à modéré → corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
	hypoxie chronique	→ oxygénothérapie
	vaccination	→ anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque
U G	reflux/sténose œsophagien sévère	→ IPP
	maladie diverticulaire	→ si constipation chronique: supplémentation en fibres
U G	vaginite atrophique symptomatique	→ oestrogènes locaux
	prostatisme symptomatique	→ α1-bloquant & inhib. de la 5α-réductase, si résection de prostate non-justifiée

Figure 19 : Liste complète des critères START (2ème Version) regroupés par systèmes physiologiques et médicaments / classes médicamenteuses (93)

La liste START est composée de 34 critères qui ciblent 30 situations cliniques. Lorsque les médicaments issus de cette liste ne sont pas prescrits pour une personne de 65 ans ou plus, leur prescription doit être envisagée seulement après avoir vérifié l'absence de contre-indications spécifiques. (94)

(b) Liste de Laroche (95)

Le deuxième outil à disposition du pharmacien pour son analyse pharmaceutique est la liste de Laroche. Il s'agit d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés de 75 ans ou plus. Elle a été élaborée par quinze experts français : cinq gériatres, cinq pharmacologues, deux médecins généralistes, deux pharmaciens (un pharmacien d'officine et un hospitalier) et un pharmacoépidémiologiste. Cette liste est composée de 34 critères dont 29 classes médicamenteuses ou médicaments potentiellement inappropriés et 5 situations cliniques particulières comme l'incontinence urinaire, l'hypertrophie de la prostate, la démence, la constipation chronique et le glaucome par fermeture de l'angle. L'ensemble de ces critères sont structurés en trois catégories différentes :

- Les critères avec un rapport bénéfices/risques défavorable
- Les critères avec une efficacité discutable
- Les critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable

Les médicaments retrouvés dans cette liste sont à éviter chez les patients de 75 ans et plus, cependant, ils peuvent tout de même être prescrits selon des contextes cliniques particuliers tant que le rapport bénéfice/risque est jugé positif.

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	Chrono-Indocid [®] , Indocid [®] , Dolcidium [®] Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 ^e intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine [®] *	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil [®] , Défanyl [®] , Laroxyl [®] , Elavil [®] , Ludiomil [®] , Prothiaden [®] , Quitaxon [®] , Surmontil [®] , Tofranil [®]	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 ^e intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil [®] , Moditen [®] , Modécate [®] , Neuleptil [®] , Nozinan [®] , Piportil [®] , Tercian [®] , Trilifan Retard [®]	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 ^e intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl [®] , Noctran [®] , Mépronizine [®] , Théralène [®]	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Phénergan [®] , Primalan [®] , Quitadril [®] , Théralène [®] , Sirop Teyssèdre [®] , Allergefon [®] , Atarax [®] , Dimégan [®] , Polaramine [®] , Célestamine [®] , Périactine [®] , Aphilan [®]	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, tolterodine, solifénacine	Ditropan [®] , Driptane [®] , Détrusitol [®] , Vésicare [®]	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association

Anxiolytiques, hypnotiques

10

Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (≥ 20 heures) : bromazépam, diazépam, chlórdiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam

Lexomil[®], Valium[®], Novazam[®] Gé, Librax[®], Lysanxia[®], Urbanyl[®], Nordaz[®], Victan[®], Mogadon[®], Rohypnol[®], Tranxene[®], Noctran[®], Nuctalon[®]

Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute. . .)

Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune

Antihypertenseurs

11

Antihypertenseurs à action centrale : méthyl dopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine

Aldomet[®], Catapresan[®], Physiotens[®], Hyperium[®], Estulic[®]

Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope

Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine

12

Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine

Adalate[®], Loxen[®] 20 mg

Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral

Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine

13

Réserpine

Tensionorme[®]

Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif

Tous autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale

Antiarythmiques

14

Digoxine $> 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique $> 1,2$ ng/ml

Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à $1,2$ ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de $0,125$ mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable

Digoxine $\leq 0,125$ mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre $0,5$ et $1,2$ ng/ml

15

Disopyramide

Isorhythm[®], Rythmodan[®]

Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique

Amiodarone, autres anti-arythmiques

Antiagrégant plaquettaire

16

Ticlopidine

Ticlid[®]

Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères

Clopidogrel, aspirine

Médicaments gastro-intestinaux

17

Cimétidine

Tagamet[®], Stomédine[®]

Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H₂

Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H₂ (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses. Laxatifs osmotiques

18

Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap. . .

Contalax[®], Dulcolax[®], Prépacol[®], Jamlène[®], Fructines[®]

Exacerbation de l'irritation colique

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Hypoglycémiants</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiants à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral [®] , Ozidia LP [®]	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiants à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumirelax [®] , Baclofène [®] , Liorésal [®] , Myolastan [®] , Panos [®] , Mégavix [®]	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	Eupressyl [®] , Médiatensyl [®] , Minipress [®] , Alpress [®]	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antihypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique, avec certains d'entre eux	
<i>Critère avec une efficacité discutable</i>				
26	Vasodilatateurs cérébraux : dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piriédil, moxisylyte, vinburnine, raubasine–dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine [®] , Capergy [®] , Vasobral [®] , Iskédyl [®] , Ginkogink [®] , Tanakan [®] , Tramisal [®] , Sermion [®] , Praxilène [®] , Naftilux [®] , Gévatran [®] , Diactane [®] , Torental [®] , Hatial [®] , Pentoflux [®] Ge, Trivastal [®] , Carlytène [®] , Cervoxan [®] , Iskédyl [®] , Rhéobral [®] , Rutovincine [®] , Vincarutine [®] , Vinca [®] Axonyl [®] , Gabacet [®] , Nootropyl [®]	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse

Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable

Anxiolytiques, hypnotiques

27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazépam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j, zopiclone > 3,75 mg/j	Téresta® > 3 mg/j, Equitam® > 3 mg/j, Séresta® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Vératran® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamide® > 0,5 mg/j, Stilnox® > 5 mg/j, Ivadal® > 5 mg/j, Imovane® > 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
28	Méprobamate	Kaologeais®	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate-atropine	Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmodex®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i>				
30	Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivergineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphénhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxomémazine, phéniramine, diphénhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®, Vogalène®, Vogalib®, Plitican®, Agyrax®, Calmixene®, Rhinathiol®, Prométhazine®, Fluisédal®, Transmer®, Tussisédal®, Toplexil®, Fervex®, Actifed® jour et nuit, Actifed® rhume, Humex® rhume, Rhinofébral®...	Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, Pour les nausées : dompéridone, Pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine, Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutanol, oléxadine)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	Asasantine®, Cléridium®, Persantine®, Coronarine®, Protangix®	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Tableau XX : Liste de Laroche des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus (95)

Il s'agit d'un guide de prescription pour inciter les prescripteurs à évaluer l'intérêt du médicament qu'ils souhaitent prescrire selon les situations. Elle a également pour but d'alerter sur des prescriptions médicamenteuses dangereuses, inutiles ou encore des associations médicamenteuses qui doivent être évitées chez les sujets âgés, tout en proposant au prescripteur des alternatives plus adaptées pour cette tranche d'âge. C'est pour cette raison qu'il peut être pertinent pour le pharmacien de s'appuyer sur ces éléments lors de son analyse durant le bilan partagé de médication.

(c) Les critères de Beers (96)

Les critères de Beers constituent une liste de médicaments inappropriés chez les sujets de 65 ans et plus. Elle a été élaborée pour la première fois en 1991, et depuis elle est réévaluée et complétée tous les trois ans. La dernière mise à jour a été réalisée en 2019 par une équipe de treize cliniciens dont des médecins, des pharmaciens, et des infirmiers. Cette liste fournit des critères sur les médicaments inappropriés avec une justification et le niveau de preuve sur lesquels s'appuient les recommandations. L'inconvénient est qu'elle ne possède pas de traduction française, ce qui rend son utilisation difficile du fait de l'absence de transposition des médicaments commercialisés en France, comme dans les critères STOPP/START traduite en français.

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Anticholinergics^b				
First-generation antihistamines Brompheniramine Carbinoxamine Chlorpheniramine Clemastine Cyproheptadine Dexbrompheniramine Dexchlorpheniramine Dimenhydrinate Diphenhydramine (oral) Doxylamine Hydroxyzine Meclizine Promethazine Pyrilamine Triprolidine	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate.	Avoid	Moderate	Strong
Antiparkinsonian agents Benztropine (oral) Trihexyphenidyl	Not recommended for prevention or treatment of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Antispasmodics Atropine (excludes ophthalmic) Belladonna alkaloids Clidinium-chlordiazepoxide Dicyclomine Homatropine (excludes ophthalmic) Hyoscyamine Methscopolamine Propantheline Scopolamine	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
Antithrombotics				
Dipyridamole, oral short acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
Anti-infective				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression	Low	Strong
Cardiovascular				
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension Doxazosin Prazosin Terazosin	High risk of orthostatic hypotension and associated harms, especially in older adults; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Central alpha-agonists Clonidine for first-line treatment of hypertension Other CNS alpha-agonists Guanabenz Guanfacine Methyldopa Reserpine (>0.1 mg/day)	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid as first-line antihypertensive Avoid other CNS alpha-agonists as listed	Low Low	Strong Strong
Disopyramide	May induce heart failure in older adults because of potent negative inotropic action; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred	Avoid	Low	Strong
Dronedarone	Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure.	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	High	Strong
Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because there are safer and more effective alternatives for rate control supported by high-quality evidence. Use in heart failure: evidence for benefits and harms of digoxin is conflicting and of lower quality; most but not all of the evidence concerns use in HFrEF. There is strong evidence for other agents as first-line therapy to reduce hospitalizations and mortality in adults with HFrEF. In heart failure, higher dosages are not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity. Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in those with stage 4 or 5 chronic kidney disease.	Avoid this rate control agent as first-line therapy for atrial fibrillation Avoid as first-line therapy for heart failure If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/day	Atrial fibrillation: low Heart failure: low Dosage >0.125 mg/day: moderate	Atrial fibrillation: strong Heart failure: strong Dosage >0.125 mg/day: strong
Nifedipine, immediate release	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Amiodarone	Effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy	High	Strong
Central nervous system				
Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/day Imipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/day) comparable to that of placebo	Avoid	High	Strong

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital	High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Clorazepate Diazepam Flurazepam Quazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and preprocedural anesthesia	Avoid	Moderate	Strong
Meprobamate	High rate of physical dependence; sedating	Avoid	Moderate	Strong
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs") Eszopiclone Zaleplon Zolpidem	Nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, Z drugs) have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (eg, delirium, falls, fractures); increased emergency room visits/hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration	Avoid	Moderate	Strong
Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isosuprine	Lack of efficacy	Avoid	High	Strong

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Endocrine				
Androgens Methyltestosterone Testosterone	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	Moderate	Weak
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risks and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 µg twice weekly) with their healthcare provider	Avoid systemic estrogen (eg, oral and topical patch) Vaginal cream or vaginal tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, recurrent lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms	Oral and patch: high Vaginal cream or vaginal tablets: moderate	Oral and patch: strong Topical vaginal cream or tablets: weak
Growth hormone	Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology	High	Strong
Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting. Avoid insulin regimens that include only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin. This recommendation does not apply to regimens that contain basal insulin or long-acting insulin.	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfonylureas, long acting Chlorpropamide Glimepiride Glyburide (also known as glibenclamide)	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes SIADH Glimepiride and glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults	Avoid	High	Strong
Gastrointestinal				
Metoclopramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults and with prolonged exposure	Avoid, unless for gastroparesis with duration of use not to exceed 12 weeks except in rare cases	Moderate	Strong
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (eg, oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (eg, because of failure of drug discontinuation trial or H2-receptor antagonists)	High	Strong

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pain medications				
Meperidine	Oral analgesic not effective in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in ~1% of patients treated for 3-6 months and in ~2%-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use. Also can increase blood pressure and induce kidney injury. Risks are dose related.	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding/peptic ulcer disease and acute kidney injury in older adults Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
Genitourinary				
Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

Tableau XXI : Liste de Beers des médicaments inappropriés chez les sujets de 65 ans et plus (97)

(d) Site GPR (98)

Le site GPR est un site internet qui propose aux professionnels de santé des outils digitaux et des informations pour optimiser l'efficacité ainsi que la sécurité des traitements. L'ensemble des informations sont fondées sur des sources fiables telles que les Résumés Caractéristiques des Produits, des référentiels validés, ainsi qu'une analyse médico-scientifique des données de la littérature internationale. De plus, ces informations sont validées avant toute publication par des pharmaciens ou médecins.

Le site présente un onglet « REIN » qui possède différentes fonctionnalités et permet :

- **Une estimation de la fonction rénales** chez l'adulte en renseignant l'âge du patient, la créatinémie, si le patient est d'origine Afro-Américaine ou non, son poids et sa taille. Le résultat est donné pour les trois principales méthodes d'estimation de la clairance rénale : CKD-EPI ; MDRD et Cockcroft & Gault, avec pour chacune la formule corrigée.
- **Une adaptation posologique** en renseignant le nom du médicament, la voie d'administration et le Débit de Filtration Glomérulaire du patient pour obtenir la posologie habituelle chez un sujet normorénal et la posologie recommandée chez le patient étudié.
- D'obtenir **des informations sur la toxicité rénale** des médicaments.

c) Entretien conseil avec le patient

Une fois que la transmission au médecin a été réalisée, l'entretien conseil est effectué avec le patient afin de lui transmettre le compte rendu de l'analyse et une synthèse de la communication avec le médecin. Cet entretien permet également de répondre aux différentes questions du patient, et lui donner les conseils associés à la prise de ses traitements. Plus le patient aura des connaissances sur son traitement, plus il sera observant et motivé à le poursuivre. (75)

d) Entretien d'évaluation de l'observance

L'évaluation de l'observance se fait avec le questionnaire de référence GIRERD. Cet entretien permet de voir si le patient a compris les recommandations qui lui ont été faites, s'il y a eu une amélioration dans sa prise de médicaments. (75)

e) Accompagnement à N+1

L'accompagnement du patient à travers le bilan partagé de médication s'inscrit sur la durée. Une fois la première année d'accompagnement achevée, le pharmacien a la possibilité de continuer son accompagnement en faisant un point avec le patient l'année suivante. Ce point peut se diviser en deux possibilités :

- Soit il n'y a **aucune modification** de traitement par rapport à l'année précédente : le pharmacien refait juste un point sur l'observance et rappelle quelques conseils qu'il estime nécessaire
- Soit il y a une **modification** du traitement : le pharmacien refait une analyse pharmaceutique et avec en plus une explication du nouveau traitement et mise à jour du plan de prise. (87)

2. Facturation et rémunération du Bilan Partagé de Médication (99)

a) Accompagnement pour la 1^{ère} année

La facturation du bilan partagé de médication se fait dorénavant par un code acte. Une fois que toutes les étapes du bilan ont été réalisées, le pharmacien peut commencer la facturation en rentrant (*voir le tableau XX*) :

- **Le code adhésion** (TAC) à 0,01€ en s'inscrivant comme exécutant et prescripteur. Le pharmacien est tenu de conserver le bulletin d'adhésion.
- **Le code Bilan de Médication Initial** (BMI) à 60€ en fin d'accompagnement. Il n'est plus nécessaire d'attendre les 12 mois à partir du code adhésion pour la facturation.

b) Accompagnement les années suivantes

La facturation de l'accompagnement qui a lieu l'année qui suit la première séquence d'accompagnement se fait avec l'un des deux codes actes suivants :

- **Bilan Médication année Suivante** (BMS) à 20€ lorsqu'il n'y a pas de modification de traitement
- **Bilan Médication changement de Traitement** (BMT) à 30€ lorsque le traitement est modifié et que le pharmacien refait un entretien complet.

Tableau XXII : Tableau récapitulatif des différentes rémunérations de l'accompagnement pharmaceutique (99)

Actes	Tarifs* accompagnement 1 ^{ère} année		Tarifs* accompagnement années suivantes	
	Métropole	DOM	Métropole	DOM
Adhésion	0,01 €			
Accompagnement Bilan partagé de médication	60 €	63 €	30 € avec changement de traitement	31,50 € avec changement de traitement
			20 € sans changement de traitement	21 € sans changement de traitement

MISE EN PLACE PRATIQUE DU BILAN PARTAGÉ DE MÉDICATION À L'OFFICINE

I. Introduction

Suite à la loi HPST de 2009, le pharmacien d'officine s'est vu attribuer de nombreuses missions de prévention et d'éducation thérapeutique des patients. Le bilan partagé de médication rentre pleinement dans ce cadre en ayant pour but d'améliorer les connaissances et l'observance des patients. Mais aussi de réduire les risques iatrogènes et de vérifier la compatibilité des traitements avec l'état biologique du patient, en plaçant au centre de la démarche : la **clairance rénale**. Cela a pour but d'aboutir à une adaptation individualisée des posologies, en étroite collaboration avec les prescripteurs.

II. Les BPM en pratique

A. Matériel et méthode

1. Présentation de l'étude

Les bilans partagés de médications ont été réalisés lors du stage de pratique officinale de Janvier   Juin 2022 à la Pharmacie des Favignolles   Romorantin-Lanthenay, sous la supervision du mètre de stage Monsieur Cédric Gallard.   l'exception d'un bilan qui a été réalisé à la pharmacie de Vilvent   Nazelles-N groun, sous la supervision de Monsieur Joyeux Vincent.

La Pharmacie des Favignolles est une grande pharmacie de quartier implantée dans le paysage de la ville depuis de très nombreuses années, se caractérise par sa volonté de pratiquer une activité officinale essentiellement basée sur l'aspect humain, le relationnel, l'accompagnement et la volonté de venir en aide à ses patients à travers ses compétences et sa grande disponibilité. L'ensemble de ces éléments, sa capacité à structurer une patientèle très fidèle, et la relation de confiance qui s'est établie au fil des années entre le patient et son pharmacien, font de cette pharmacie un lieu idéal pour la mise en place des nouvelles missions qui sont attribuées au pharmacien.

Cette confiance s'est montr e primordiale pour la mise en place des bilans, car même certains patients qui étaient « réputés » difficiles au premier abord, se sont montrés intéressés et investis avant et pendant les entretiens afin d'améliorer leurs connaissances.

2. Choix de la méthode

Pour cette étude, il a été choisi d'utiliser les BPM, car le pharmacien d'officine, contrairement au pharmacien hospitalier, n'a quasiment jamais accès aux données biologiques des patients, et surtout à l'état de sa fonction rénale. Cela peut sembler aberrant en ayant connaissance du grand nombre de médicaments à élimination rénale, ou néphrotoxiques. Les dispensations sont donc réalisées à l'aveugle et sont basées sur l'infailibilité du médecin prescripteur. Il s'agit d'un problème majeur car les patients sont actuellement suivis par de multiples professionnels de santé, qui peuvent être ou non au courant des données biologiques du patient.

En acceptant de prendre part au BPM, le patient accepte de mettre à disposition du pharmacien ses derniers bilans biologiques, afin que le pharmacien puisse effectuer une vérification complète de la conformité de ses traitements à l'état de sa fonction rénale en temps réel ou presque, selon la date de réalisation du dernier bilan biologique.

Cela peut permettre également au pharmacien de notifier le DFG dans le dossier du patient, afin d'accroître la vigilance des différents collaborateurs au sein de l'officine qui participent à la prise en charge du patient au cours des dispensations avec ou sans ordonnance. Le tout dans une volonté de sécuriser et personnaliser la prise en charge.

3. Objectifs de l'étude

Les nouvelles missions attribuées au pharmacien par l'Assurance Maladie ont pour mission première : **l'amélioration de la santé publique.**

La mise en place du BPM rentre pleinement dans ce cadre car à travers les différents entretiens qui seront réalisés, le pharmacien pourra extraire les données relatives à d'éventuels événements indésirables liés à la prise médicamenteuse. Cela a pour but d'éviter la mise en place d'une cascade iatrogénique, qui conduirait à la prescription d'un autre médicament pour traiter ces événements, mais qui pourra à son tour, être générateur d'autres événements indésirables et ainsi de suite.

Le second objectif de ces entretiens est de permettre au pharmacien de consacrer plus de temps pour le patient qu'au cours d'un renouvellement d'ordonnance ou d'une consultation médicale. Ce temps permet au pharmacien d'expliquer de façon plus approfondie le traitement au patient, ainsi que de répondre à ses interrogations ou inquiétudes éventuelles. En améliorant les connaissances du patient, le pharmacien participe grandement à améliorer son observance et son adhésion au traitement. En effet, plus le patient connaît et comprend son traitement, plus il sera enclin à le respecter.

Le dernier objectif est la volonté de conjuguer la pharmacie clinique à la pratique officinale. En effet, après le succès de l'intégration de la pharmacie clinique dans les différents services hospitaliers, la connaissance des médicaments du pharmacien doit être d'avantage mise à contribution en ville afin d'améliorer la prise en charge des patients. Cela permettra de mettre en lumière tout le travail d'analyse pharmaceutique, de s'affirmer en tant que professionnel de santé et d'endiguer la tendance à réduire le métier de pharmacien à un pousseur de boîtes derrière un comptoir.

4. Phase de recrutement

La recherche et la sélection des patients a été faite avec l'aide de l'équipe officinale lors des différents renouvellements, ou à la suite d'éventuels problèmes d'observance ou de prescription. Cette sélection repose sur la base des critères d'inclusions définis par l'Assurance Maladie (excepté pour l'âge, avec une sélection de patients de moins de 65 ans également) :

- Patient atteint d'une ou plusieurs pathologies chroniques ;
- Avec au moins cinq molécules ou principes actifs prescrits pour une durée de traitement consécutive de 6 mois minimum.

Mais aussi sur la présence d'au moins deux médicaments à risque de néphrotoxicité issus des différents tableaux retrouvés dans le chapitre IV : **Relations entre les reins et les médicaments.**

Une fois que le patient a été identifié par l'équipe, un rendez-vous lui est proposé afin d'initier la première étape du processus du bilan partagé de médication.

5. Support utilisé

Le support qui a été utilisé pour réaliser les BPM est un document du site pharmacie-clinique.fr, qui respecte les recommandations de l'Assurance Maladie et de la Société Française de Pharmacie Clinique quant au contenu de l'entretien. (100)

Ce document qui est présenté dans l'annexe 1, comporte un tableau de bord en première page qui permet de suivre chronologiquement le dérouler des différents entretiens qui composent le BPM. Après les renseignements généraux sur les habitudes de vie, le document permet de recenser les potentiels antécédents et comorbidités des patients, ainsi que les différents traitements pris au sein d'un tableau. S'en suit un petit questionnaire sur les connaissances du patient concernant ses médicaments, et enfin le questionnaire GIRERD afin d'estimer son observance.

B. Résultats

1. Présentation des patients recrutés

Au cours des six mois de stage, il a été réalisé 13 BPM au total, dont les informations générales concernant chaque patient sont regroupées dans le tableau XXI ci-dessous.

Tableau XXIII : Tableau présentation de chaque patient ayant participé au BPM

Patient(e)	Age	Sexe	Nb molécules	Type de traitement	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	70	M	11	<ul style="list-style-type: none"> - Antidiabétique oral - Antigoutteux (aigu) - Post-Infarctus du myocarde - Antidépresseur 	90
2	70	F	8	<ul style="list-style-type: none"> - Antidiabétique oral - Hypocholestérolémiant - Antigoutteux - Corticoïde - Antalgique pallier II 	35
3	74	F	14	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement BPCO - Antidiabétiques oraux - Antihypertenseurs - Hypocholestérolémiant 	87

Patient(e)	Age	Sexe	Nb molécules	Type de traitement	DFG (ml/min/1,73m ²)
4	75	M	7	<ul style="list-style-type: none"> - Hormon90e thyroïdienne de synthèse - Antihypertenseur - Anticoagulant oral direct - Antidiabétique oral - Diurétique 	75
5	71	M	14	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque - Antigoutteux chronique - Antidiabétique oral - Hypocholestérolémiant 	90
6	59	M	6	<ul style="list-style-type: none"> - Antidiabétique oral et insuline - Antalgique pallier II - Produit de contraste iodé 	84
7	55	F	10	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulant oral direct - Anxiolytique - Hypocholestérolémiant - Antalgiques pallier I et II - Corticoïdes 	84
8	75	H	8	<ul style="list-style-type: none"> - Antidiabétique oral - Antigoutteux (aigu et chronique) - Antihypertenseur - Insuffisance cardiaque 	86
9	57	F	8	<ul style="list-style-type: none"> - Immunosuppresseur - Corticoïdes - Hypocholestérolémiant - Antihypertenseur cardiaque - Antibiotique 	96
10	75	H	15	<ul style="list-style-type: none"> - Anti vitamine K - Antidiabétique oral et insuline - Alphabloquant - Antidépresseur - Traitement de l'angine de poitrine 	35
11	81	H	7	<ul style="list-style-type: none"> - Antidiabétiques oraux - Antihypertenseurs - Hypocholestérolémiant - Antiacides gastriques 	80
12	64	F	8	<ul style="list-style-type: none"> - Immunosuppresseur - Antihypertenseurs - Antidiabétique oral - Hypocholestérolémiant 	66
13	83	F	8	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulant oral direct - Antihypertenseur - Antiparkinsonien - Antigoutteux 	45

Comme le démontre le tableau ci-dessus, les 13 BPM concernent 7 hommes et 6 femmes pour un âge moyen de 69 ans, ce qui correspond à la tranche d'âge visée par l'assurance maladie pour ces entretiens. L'ensemble de ces BPM ont été mené jusqu'au bout, grâce à la bonne implication des patients qui se sont montrés disponibles, intéressés et demandeurs d'explications concernant leurs traitements.

Parmi les 13 BPM, il y en a 6 d'entre eux qui ont conduit à une intervention pharmaceutique. Sur ces 6 interventions :

- L'intervention pharmaceutique concernant le patient n°8 a été refusée avec justification écrite et précise de la part du médecin. Ce qui nous permet de mieux connaître le dossier de ce monsieur qui est un patient régulier depuis de nombreuses années à la pharmacie.
- L'intervention pharmaceutique concernant la patiente n°12 a été suivie d'un appel téléphonique de la part du médecin prescripteur pour nous notifier son mécontentement et son désaccord sur la mise en place du BPM au sein de la pharmacie. Elle nous recommande fortement de ne pas continuer, car cela ne servirait à rien. En revanche, aucun échange sur le fond de l'intervention pharmaceutique n'a été possible avec le médecin. Cela aura pour conséquence de limiter l'initiation d'autres BPM avec les patients de ce médecin, alors qu'ils en auraient potentiellement besoin.
- Le médecin traitant des patients n°4, 5, 6 et 7 s'est montré très enthousiaste et trouvait un réel intérêt dans la mise en place de ces BPM au sein de la pharmacie. Cela laisse envisager une bonne coopération pluridisciplinaire afin d'améliorer la prise en charge des patients.

2. Identification des problèmes

a) Détection de prescriptions inappropriées

(1) *Absence de traitement de fond de la goutte*

Le patient numéro 1 (70 ans), présente un DFG à 90 ml/min/1,73m². Sa dernière prescription de COLCHIMAX® à une posologie beaucoup trop élevée par rapport aux recommandations a alerté. En examinant le dossier, il est constaté qu'il a eu 5 traitements de crises par COLCHIMAX®, avec à chaque fois des posologies différentes au cours des 6 derniers mois par des services d'urgence de la ville et son médecin traitant. Suite à cela, et en sachant que les infirmières s'occupent de la totalité de son traitement, un entretien lui a été proposé afin de faire un point sur les règles hygiéno-diététiques et sur ses connaissances. L'entretien a permis de voir que le patient n'a aucune connaissance sur les traitements qui lui sont prescrits, que ce soit leur nom, ou bien leur indication. L'objectif principal de l'entretien a été de lui permettre d'être plus concerné par son traitement à travers les nombreuses explications. Pour cette raison, un plan de prise reprenant tous les médicaments et leurs indications lui a été remis, afin qu'il puisse le consulter si besoin.

De plus, comme il n'y avait aucun traitement de fond depuis de nombreux mois, une proposition allait être faite au médecin pour mettre en place un traitement de fond par Febuxostat ou Allopurinol. Cette proposition n'a pas pu être envoyée, car le patient s'est présenté au même moment avec une ordonnance de Fébuxostat.

(2) *Traitement chronique par COLCHIMAX®*

Le patient numéro 8 (75 ans) présente un DFG à 86 ml/min/1,73m² est traité depuis plus de deux ans par du COLCHIMAX® tous les deux jours, en association à de l'Allopurinol 300mg/jour. Dans le cadre de cette thèse, un entretien lui a été proposé afin de connaître les raisons de cette prise de COLCHIMAX® au long cours. L'entretien a démontré que ce patient présente une observance moyenne, et une connaissance relativement faible de ses traitements. Une intervention pharmaceutique a abouti afin de questionner le médecin sur la possibilité d'envisager l'interruption du COLCHIMAX® au long cours et de ne se contenter que de l'Allopurinol à 300mg. Ce dosage d'Allopurinol, d'après le tableau XIII est compatible avec un DFG à 86 ml/min/1,73m² dans le but d'éviter tout risque d'insuffisance rénale aiguë. Cette intervention a été refusée par le médecin, qui a expliqué que sans cette association le patient récidivait de façon systématique. Le travail du pharmacien sera de surveiller les renouvellements pour ce patient, et de le questionner sur d'éventuels effets indésirables tels que des diarrhées qui constituent un signe de surdosage du COLCHIMAX®.

(3) *Allopurinol non adapté à la fonction rénale*

La patiente numéro 2 (70 ans) présente un DFG à 45 ml/min/1,73m² au moment de la rédaction de l'ordonnance est traitée par de l'Allopurinol 100mg à posologie progressive jusqu'à atteindre 300 mg par jour. L'entretien a été réalisé lorsqu'elle était à 200 mg par jour d'Allopurinol. Suite à la présentation de son bilan biologique lors de l'entretien, son DFG très bas nous a alerté. La patiente devait refaire un bilan biologique deux jours après, il a été convenu avec elle de ne pas augmenter son dosage et que le médecin spécialiste qui la suit serait prévenu dès qu'elle aurait ses résultats. Cette deuxième analyse montre DFG à 35 ml/min/1,73m². Elle a contacté son médecin qui lui a dit de rester à 150mg d'Allopurinol par jour, et que la pharmacie n'avait pas besoin de le rappeler. Or selon le tableau XIII, ce dosage d'Allopurinol n'est toujours pas compatible avec cette clairance rénale, elle devrait prendre 100mg par jour. Mais comme le médecin a bien spécifié que la pharmacie ne devait pas le contacter pour cela, il a été décidé de rester à 150 mg d'Allopurinol.

La patiente numéro 13 (83 ans), bien connue de la pharmacie se présente avec une ordonnance d'Allopurinol 300mg pour prendre en charge une forte crise de goutte. Face à ce fort dosage, il lui a été demandé si elle avait sur elle son dernier bilan biologique. Elle présente un DFG à 45 ml/min/1,73m², qui, d'après le tableau XIII n'est pas du tout conforme. Suite à cela, le prescripteur a été appelé immédiatement pour abaisser le dosage à 100mg d'Allopurinol par jour. Immédiatement, un entretien lui a été proposé afin de passer en revue les règles hygiéno-diététiques qui pourraient l'aider à limiter la survenue de ses crises de goutte. L'entretien nous a démontré que la patiente n'était pas du tout observante, et que ses habitudes de vie, notamment une forte consommation d'alcool, et une alimentation riche favorisent la récurrence des crises de goutte.

(4) *Benzodiazépine au long cours*

La patiente numéro 7 (55 ans) est traitée par Méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde. Elle devait passer des examens d'imagerie avec des produits de contraste iodé. La prise concomitante de ces deux produits augmente le risque néphrotoxique, c'est pour cette raison qu'un entretien lui a été proposé.

L'analyse pharmaceutique montre un DFG à 84 ml/min/1,73m², donc les produits de contraste iodé n'ont pas eu de répercussions négatives sur la fonction rénale. En faisant la revue des autres traitements avec la patiente, elle nous parle du Bromazépam qu'elle prend depuis quelques années, et dont elle exprime l'envie de vouloir arrêter. Il a été expliqué à la patiente que ce type de sevrage devra se faire de façon progressive vue la durée de son traitement, ce qu'elle comprend très bien. Une proposition a été réalisée pour entamer un sevrage par le switch vers une benzodiazépine à demi-vie courte de type SERESTA®, en réduisant les prises progressivement, pour *in fine* arrêter totalement les benzodiazépines.

b) Détection d'effets indésirables

La patiente numéro 12 (64 ans) a subi une transplantation cardiaque et est sous immunosuppresseurs depuis 10 ans, raison pour laquelle il lui a été proposé de participer au BPM. Au cours de l'entretien, la patiente nous rapporte souffrir de crampes intenses au niveau des membres inférieurs principalement la nuit, ainsi que la journée selon certains moments. En faisant la revue de ses traitements, le principal médicament qui peut être responsable de ces effets est l'Ézetimibe. La patiente a tenté de l'arrêter d'elle-même pendant quelques jours, ce qui selon elle l'a soulagé mais dès la reprise du traitement les crampes sont revenues.

Une proposition a été effectuée pour éventuellement envisager de changer de molécule, afin que la patiente n'interrompe pas son traitement d'elle-même et se retrouve avec un taux de cholestérol trop élevé. Mais la médecin nous a demandé d'interrompre la mise en place de ces bilans vu qu'ils n'avaient aucun intérêt selon elle.

C. Discussions

1. Limites

a) Détection de prescriptions inappropriées

La principale limite de l'étude est la taille de la population étudiée. En effet, pour qu'elle soit la plus représentative possible, il faudrait inclure dans cette étude un nombre de sujets bien plus important, et qu'elle soit réalisée dans plusieurs pharmacies à la fois afin d'avoir une diversité au niveau des patients sélectionnés, mais aussi du type de pharmacies dans lesquelles ils sont réalisés (rurale, urbaine, semi-urbaine...). Le type de pharmacie jouera sur la relation patient-pharmacien ainsi que sur le niveau de confiance établi entre le patient et son pharmacien. Mais il peut aussi jouer sur les médicaments incriminés.

b) Difficultés de relation pharmacien-médecin

Pour que le BPM soit le plus efficient et pertinent possible, le pharmacien doit pouvoir travailler en étroite collaboration avec le médecin prescripteur. Ce travail doit avoir pour unique but d'améliorer la prise en charge et la santé du patient. Cependant, durant la réalisation de ce travail, il est évident que ce processus n'est pas bien accueilli par la majorité des prescripteurs, qui le considèrent comme une critique de leur travail et le juge inutile. De ce fait, le travail d'analyse du pharmacien est bridé et non considéré à sa juste valeur par les médecins. Tout cela peut induire une frustration, une lassitude, et donne surtout envie aux pharmaciens titulaires d'éviter toute tension avec les médecins prescripteurs aux alentours, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur la pharmacie.

Ceci, en plus de la crise sanitaire qui perdure depuis plus de deux ans maintenant, permet d'expliquer les difficultés de lancement et d'initiation des BPM.

c) Chronophage

La réalisation du BPM est un travail extrêmement chronophage. Ces BPM monopolisent un pharmacien pendant une durée moyenne, pour les différents entretiens, entre 25 à 30 minutes. Bien que l'Assurance Maladie conseille un temps prédéfini pour les mener, ce temps peut être rapidement débordé selon le patient. En effet, de nombreux patients ont profité de cet entretien pour aborder différents sujets qui n'avaient pas vraiment de lien avec le BPM. Cela montre aussi la difficulté et la nécessité du pharmacien à cadrer l'entretien afin de ne pas perdre de vue l'objectif de l'entretien. L'analyse pharmaceutique et la retranscription au médecin prescripteur est également chronophage, car cela nécessite une attention totale du pharmacien afin de ne rater aucun élément qui pourrait améliorer la prise en charge lors de son travail d'analyse.

2. Avantages

a) Meilleure compréhension et observance

Malgré l'absence de retour de la part des prescripteurs, les BPM présentent un réel intérêt pour les patients. Ils permettent de répondre à toutes les interrogations du patient ainsi que de lui apporter toutes les informations complémentaires dont il a besoin pour améliorer ses connaissances et sa compréhension des traitements. En réalisant cela, le pharmacien participe grandement à l'amélioration de l'observance, et donc de la prise en charge.

Il est important de notifier que ces entretiens ont été très bien accueillis par tous les patients, qui sont très demandeurs de ce genre d'initiatives pour les aider. Le fait de prendre le temps lors d'un entretien personnalisé en reprenant leur mode de vie, les difficultés éventuelles qu'ils rencontrent et leurs traitements a conduit à un échange enrichissant pour les patients mais aussi pour le pharmacien. Comme la pharmacie se situe dans une zone classée « désert médical », les médecins se retrouvent avec un grand nombre de consultations par jour, ce qui fait que leur temps est très restreint. Ils n'ont pas forcément le temps d'expliquer leurs traitements aux patients, alors qu'ils en auraient grandement besoin pour une meilleure observance. Ces entretiens permettent donc de limiter ce problème en prenant le temps d'aborder tous les points essentiels du traitement, et donner envie

b) Réduction du risque iatrogène

En réalisant le BPM, le pharmacien participe à la réduction du risque de mise en place d'une cascade iatrogénique. En effet, en identifiant et réduisant les événements indésirables liés à des médicaments déjà prescrits, le pharmacien permet d'éviter que ces derniers soient considérés comme de nouveaux événements pathologiques et aboutissent à la prescription de molécules supplémentaires pour les prendre en charge. Ce qui augmente le nombre de molécules prises par le patient, le risque d'accident iatrogène et donc d'hospitalisation.

c) Nouveau système de rémunération

L'ancien système de rémunération par l'intermédiaire de la Rosp a longtemps été un frein pour la majorité des pharmaciens. La mise en place récente de la rémunération à l'acte simplifie la facturation de chaque BPM, et laisse entrevoir un espoir de voir le BPM se développer et que les pharmaciens retrouvent l'attrait qui était espéré lors de sa mise en place.

D. Conclusion

Les résultats issus de l'étude qui a été mise en place au sein de la pharmacie à travers la réalisation des BPM démontrent que ces entretiens ont un intérêt dans la prise en charge des patients. Sur les 13 BPM, un peu moins de la moitié ont nécessités une intervention pharmaceutique ayant différents objectifs dans l'intérêt du patient. Parmi ces objectifs, il y a :

- l'amélioration des connaissances des patients et l'éducation thérapeutique qui a lieu au cours de chaque entretien
- la réduction du risque iatrogène avec l'adaptation des posologies à la clairance rénale du patient ou des propositions de modification de traitements afin de sécuriser la prise en charge et éviter tout accident iatrogène.

À travers les BPM, le pharmacien peut, en collaboration avec les médecins participer grandement à l'amélioration de la prise en charge des patients, dans un contexte où l'accessibilité aux soins devient de plus en plus compliquée dans de nombreuses régions en France. Mais ce travail n'est rendu possible qu'en effectuant ce travail dans une volonté de partage et de collaboration au service de la santé des patients.

Cependant, bien que les bilans partagés de médicaments présentent un intérêt majeur dans la prise en charge des patients, les BPM ont énormément de mal à se démocratiser et développer sur le plan national du fait des difficultés citées précédemment (chronophage, relation pharmacien-médecin compliquée...). En consultant les chiffres de mai 2022 parus dans l'article « Les nouvelles missions encore trop peu investies » (101) de la revue « Le quotidien du pharmacien », et la figure 22 ci-dessous, mettent en évidence les difficultés que ce processus rencontre. La cartographie met en évidence le faible taux de réalisation des BPM sur l'ensemble du territoire français ainsi qu'une répartition très inégale. En effet, seulement 5% des pharmacies françaises réalisent 90% des entretiens pharmaceutiques et BPM. (101)

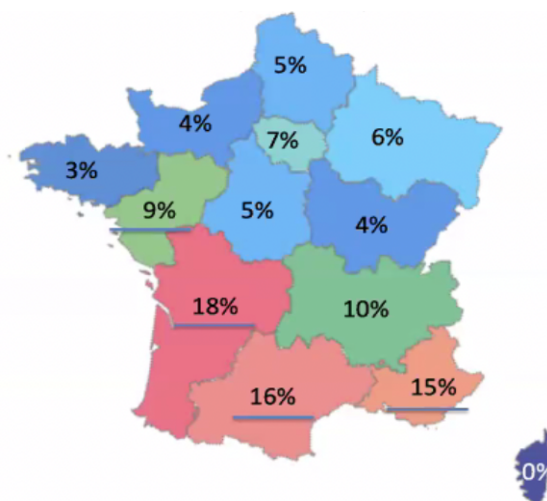


Figure 20 : Répartition des Bilans Partagés de Médication & Entretiens Pharmaceutiques en France en Mai 2022 (101)

De façon plus générale, uniquement 15% des pharmacies ont réalisés au moins un BPM ou entretien pharmaceutique depuis leur mise en place. Étonnement, ce chiffre a connu une légère augmentation malgré la crise sanitaire, car il était à 13% en fin 2020 en plein milieu de la crise sanitaire liée au COVID-19.

En prenant en compte ces chiffres ainsi que l'évolution durant la crise sanitaire, l'avenir semble présenter de meilleurs espoirs quant à son extension sur le plan national. En effet, si les tests et vaccins monopolisent une grande partie du travail officinal actuellement, la sortie de crise sanitaire proche ne peut qu'être bénéfique pour les BPM, qui permettront aux pharmaciens de se recentrer sur le cœur de leur métier et accompagner les patients sur un plan pharmacologique.

CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, le métier de pharmacien connaît une évolution exponentielle. Grâce à son professionnalisme, ses compétences et sa disponibilité, de nouvelles missions sont régulièrement confiées au pharmacien par l'Assurance Maladie, dans un but d'amélioration de la santé publique. Le Bilan Partagé de Médication en fait partie et permet au pharmacien de participer à l'amélioration de la prise en charge des patients, à travers cette procédure individualisée. Les BPM présentent un réel intérêt pour les patients polymédiqués de plus de 65 ans. Une grande partie de cette population présente le besoin d'avoir un supplément d'informations afin de mieux connaître leurs traitements, améliorer leur observance et réduire le risque iatrogène qui accroît avec l'âge. Bien que les capacités de filtration et d'élimination rénale diminuent physiologiquement avec l'âge, ces paramètres peuvent être amplifiés et accélérés par diverses situations comme la déshydratation, la station au sol, ou encore une interaction médicamenteuse. A travers les BPM, le pharmacien participe à prévenir l'apparition de complications rénales liées à ces situations multiples. Au vu du nombre de médicament à élimination rénale, le pharmacien est légitime à réaliser les analyses pharmaceutiques et proposer au médecin dans le cas échéant, des modifications nécessaires afin de préserver le capital rénal chez le patient. Cela a pour but d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale, ou de contribuer à la stabilisation d'une insuffisance rénale déjà installée.

Pour permettre aux patients d'avoir une prise en charge coordonnée, et faciliter une collaboration pluridisciplinaire entre les différents acteurs du système de soin, les pouvoirs publics ont fait appel aux technologies numériques. En effet, ces dernières ont été mises à contribution à travers le développement de différentes plateformes telles que le « DPM » qui a connu un succès plus que mitigé, et plus récemment « Mon Espace Santé » dont l'impact et le bénéfice pour les patients devra être jugé dans les années à venir. Cette dernière plateforme sera à la disposition du pharmacien et lui permettra d'avoir accès, si le patient l'y autorise, à différents documents de son dossier médical. Parmi ces documents, les bilans biologiques font partis des documents indispensables. Ils permettront au pharmacien d'effectuer son travail en toute sécurité en ayant accès aux bilans biologiques lors de délivrances avec ou sans ordonnance.

Bien que le Bilan Partagé de Médication fait face à des obstacles et réticences de la part d'une grande partie des médecins, le pharmacien a le devoir de persister et développer cette nouvelle mission dans l'intérêt des patients. Plus les pharmacies réaliseront ces entretiens et démontreront les bénéfices qu'ils pourront apporter aux patients, plus leurs interventions pharmaceutiques seront jugées pertinentes et *in fine* vues comme une aide plutôt qu'une critique du travail du médecin prescripteur. Les Bilans Partagés de Médications sont donc voués à être généralisés et démocratisés au niveau national afin permettre une prise en charge adaptée et individualisée pour chaque patient, selon leurs caractéristiques cliniques.

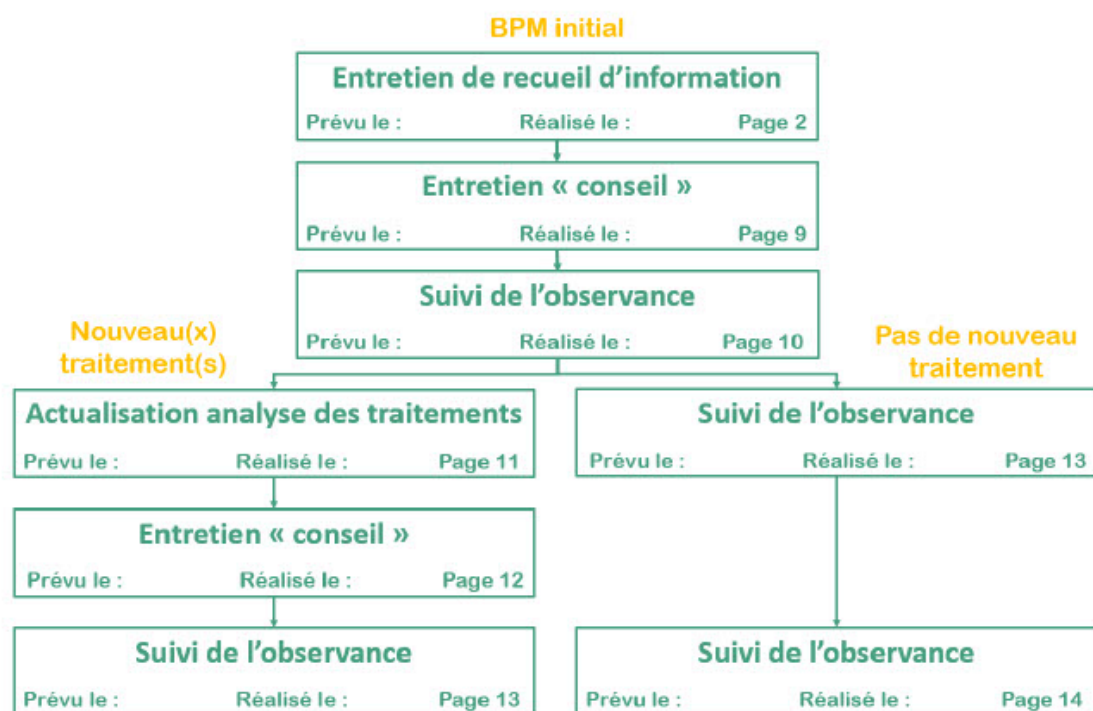
ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire d'aide à la réalisation des BPM

Page 1 sur 14









Bilan partagé de médication Outil recueil d'information

Nom :	Prénom :	Né(e) le :	Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
-------	----------	------------	--



Poids (kg) :	Age :
Contexte :	
<input type="checkbox"/> > 65 ans + ALD + 5 TTT chronique <input type="checkbox"/> > 75 ans + 5 TTT chronique	<input type="checkbox"/> Sortie d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Doute sur l'observance <input type="checkbox"/> Découverte d'une pathologie chronique <input type="checkbox"/> Survenue d'une EIM <input type="checkbox"/> Médicament à risque : <input type="checkbox"/> Autre :

Coordonnées

Médecin traitant :   
Infirmière à domicile :   
Autre (médecin spécialiste, aidant...) :   

Habitude de vie

Mode de vie : <input type="checkbox"/> Seul(e) <input type="checkbox"/> Avec conjoint <input type="checkbox"/> Avec famille <input type="checkbox"/> Autre:	
Lieu de vie : <input type="checkbox"/> Domicile (habitation individuelle) <input type="checkbox"/> Domicile (habitation collective) <input type="checkbox"/> Foyer logement <input type="checkbox"/> EHPAD <input type="checkbox"/> Autre:	
Aides existantes : <ul style="list-style-type: none"> Aide-ménagère <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas IDE <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas Kinésithérapeute <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas Portage des repas <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas Téléalarme <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sais pas Autre 	Coordonnées
Habitude alimentaire (combien de repas et quand) :	
Régime alimentaire particulier (sans sel...) :	
Consommation de certains produits comme l'alcool, jus de pamplemousse :	

Antécédents et comorbidités

<p>Pathologies cardiovasculaires</p> <p>HTA <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Hypercholestérolémie <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Fibrillation auriculaire ou flutter <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>IDM ou insuffisance coronarienne <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Insuffisance cardiaque <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Artériopathie des membres inférieurs <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>AVC avec ou sans séquelle <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Accident Ischémique Transitoire <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Diabète <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p>	<p>Pathologies psychiatriques</p> <p>Dépression <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Trouble bipolaire <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Trouble psychotique <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p>
<p>Pathologies neurologiques</p> <p>Maladie de Parkinson <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Epilepsie <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Démence <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p>	<p>Autres pathologies</p> <p>Insuffisance rénale <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Cancer en cours d'évolution <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Pathologie pulmonaire chronique <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Dysthyroïdie <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>UGD < 2 mois et/ou RGO symptomatique <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Ostéoporose fracturaire <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Maladie de système (Horton, PR, Goujerot) <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p>
<p>Autres :</p> <p>Chute au cours des 3 derniers mois <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Plainte du sommeil <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Somnolence en journée <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Perte de poids de + de 4.5 kg dans l'année <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Perte d'appétit <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p> <p>Incontinence urinaire <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SÂIS PAS</p>	<p>Autres pathologies ? (Précisez)</p>

DCI / Dosage / Forme	Posologie Moment de prise	Indication	Date de début du traitement	Problème liée à la prise (forme galénique)	Problème d'observance (oubli)	Biologie ou éléments d'efficacité ou d'effets indésirables en lien avec le médicament
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
				<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	

Connaissance du traitement

Savez-vous à quoi servent ces médicaments ?

A quelle fréquence et quand prenez-vous vos médicaments ?

Prenez-vous un médicament qui nécessite un suivi particulier ?

Automédications

Prenez-vous d'autres produits par vous-même : aromathérapie, phytothérapie, médicaments en libres-accès ou sans ordonnance, crèmes, oligoéléments, vitamines, collyre, inhalations, compléments alimentaires, dispositifs médicaux...

Prise récente d'antibiotiques

Avez-vous pris des antibiotiques récemment ?

Vaccination

Vaccin contre :		Commentaires
Recommandations générales		
DT Polyo	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SAIS PAS	Rappel à 65 ans, puis tous les dix ans.
Grippe Saisonnière	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SAIS PAS	Vaccination chaque année pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus
Zona	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SAIS PAS	Pour les personnes entre 65 et 74 ans.
Population particulière à risques		
Pneumocoque	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SAIS PAS	Pour les personnes non vaccinées à risque élevé d'infections sévères à pneumocoque (IR, IC, BPCO, Asthme sévère, Biothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs ...)
Hépatite A	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SAIS PAS	Personnes atteintes de mucoviscidose ou d'une maladie chronique du foie
Hépatite B	<input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> NE SAIS PAS	Susceptibles de recevoir des transfusions ou des médicaments dérivés du sang

Plus de recommandations sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf

Tolérance /Effets indésirables

Ressentez-vous des effets particuliers liés à la prise de vos médicaments (somnolence, douleurs articulaires, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, confusion...) ?
Comment luttez-vous contre ceux-ci ?

Allergies

Etes vous allergique à certains médicaments ? si oui : Souvenez-vous lesquels ? ; comment se manifeste cette allergie ? Etes-vous déjà aller consulter un allergologue ?

Gestion globale du traitement

- Utilisez-vous un pilulier ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas
- Si oui, est-ce vous qui le préparer ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas
- Allez-vous chercher vous-mêmes vos médicaments à la pharmacie ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas
- Gérez-vous la prise de vos médicaments seuls ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

Préparation et prise des médicaments

*Avez-vous des difficultés liées à la forme de certains de vos médicaments (comprimés à avaler, gouttes à compter ?)
Ces difficultés sont-elles expliquées par un déficit moteur à la main prédominante ou un déficit visuel retentissant sur
la vie quotidienne ?
Y-a-t-il des médicaments que vous écrasez ou des gélules que vous ouvrez ?*

Voyage

Lorsque vous voyagez ou vous quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ?
Lorsque vous voyagez savez-vous quand faut-il prendre vos médicaments ?

Utilité des médicaments

Pensez-vous que certains de vos médicaments ne sont pas utiles ? ☒ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

Gestion du stock de médicaments

Vous arrive-t-il de manquer de médicaments ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

Avez-vous au contraire un stock de médicaments excédentaire ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

Possédez vous un stock de médicaments en commun avec vos proches ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas

Evaluation de l'observance

- 1 Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ? ☐ Oui ☐ Non
- 2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ? ☐ Oui ☐ Non
- 3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ? ☐ Oui ☐ Non
- 4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? ☐ Oui ☐ Non
- 5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? ☐ Oui ☐ Non
- 6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? ☐ Oui ☐ Non

Total des OUI = 0

Total des OUI = 1 ou 2

Total des OUI ≥ 3

Score = 0 : Bonne observance

Score = 1 ou 2 : Minime problème d'observance

Score ≥ 3 : Mauvaise observance

Interventions pharmaceutiques

Votre patient(e), née le, a accepté de réaliser un bilan partagé de médication.

Nous avons ainsi réalisé une analyse des traitements médicamenteux pour lesquels différentes interventions pharmaceutique-vous sont proposés. Une fois que vous en aurez pris connaissance, un entretien « conseil » sera réalisé avec le patient pour lui indiquer ce que nous avons modifié à son traitement et les actions qui peuvent être mis en place.

IP relatifs à :	Interventions destinées à :	Interventions pharmaceutiques	Intervention acceptée	Commentaire du médecin généraliste
1	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
2	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
3	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
4	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
5	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
6	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
7	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	

Entretien de suivi n°1

Depuis notre dernier entretien avez-vous ressenti des difficultés avec votre traitements ? Des effets indésirables ?

Evaluation de l'observance

- | | | |
|----------|--|---|
| 1 | Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 2 | Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 3 | Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 4 | Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 5 | Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 6 | Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |

Bilan de l'entretien de suivi n°1

Actualisation de l'analyse des traitements

Se reporter au bilan initial de recueil d'information et d'analyse des traitements afin de compléter le traitement

Nouveau(x) problème(s) détecté suite à l'entretien avec le patient ou au nouveau(x) traitement(s) pris par le patient.

Une nouvelle synthèse pharmaceutique pour envoi au médecin traitant peut être réalisé.

Interventions pharmaceutiques

Suite à l'actualisation du traitement de votre patient(e), née le, nous avons complété le bilan partagé de médication. Nous avons ainsi réalisé une analyse des traitements médicamenteux pour lesquels différentes interventions pharmaceutique-vous sont proposés. Une fois que vous en aurez pris connaissance, un entretien « conseil » sera réalisé avec le patient pour lui indiquer ce que nous avons modifié à son traitement et les actions qui peuvent être mis en place.

IP relatifs à :	Interventions destinées à :	Interventions pharmaceutiques	Intervention acceptée	Commentaire du médecin généraliste
1	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
2	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
3	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
4	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
5	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
6	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	
7	<input type="radio"/> Médecin <input type="radio"/> Patient		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	

Entretien de suivi n°2

Depuis notre dernier entretien avez-vous ressenti des difficultés avec votre traitements ? Des effets indésirables ?

Evaluation de l'observance

- | | | |
|----------|--|---|
| 1 | Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 2 | Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 3 | Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 4 | Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 5 | Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 6 | Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |

Bilan de l'entretien de suivi n°1

Entretien de suivi n°3

Depuis notre dernier entretien avez-vous ressenti des difficultés avec votre traitements ? Des effets indésirables ?

Evaluation de l'observance

- | | | |
|----------|--|---|
| 1 | Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 2 | Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 3 | Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 4 | Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 5 | Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |
| 6 | Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? | <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non |

Bilan de l'entretien de suivi n°2

Bibliographie :

1. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1128.
2. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1127.
3. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1156-7.
4. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1151.
5. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1157-8.
6. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. Bull Cancer (Paris). mars 2012;99(3):237-49.
7. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1130.
8. Moulin B, Peraldi MN. Réussir l'IECN, Néphrologie 8ème édition. 9 p.
9. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1133-4.
10. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1131.
11. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1132.
12. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1137-8.
13. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1135.
14. Tachdjian G, Brisset S, Courtot AM, Schoëvaert D, Tosca L. Chapitre 4 - Reins et voies urinaires. In: Embryologie et Histologie Humaines [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 25 juill 2021]. p. 67-86. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737794000044>
15. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1140.
16. Cracowski JL, Boutouyrie P. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine. In: Pharmacologie Cardio-Vasculaire et Respiratoire [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 23 janv 2022]. p. 3-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294751592000014>
17. CHUV Service de néphrologie et d'hypertension de Lausanne - Système Rénine Angiotensine Aldostérone [Internet]. [cité 24 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-systeme-renine-angiotensine-aldosterone.pdf>
18. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1142-4.
19. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1145.
20. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1125-6.
21. Marieb E, Hoehn K. Le système urinaire. In: Anatomie et physiologie humaines. Édition du Renouveau pédagogique-Pearson. 2019. p. 1142-5.
22. Lévy-Chavagnat D. L'érythropoïétine, l'arme du traitement de l'anémie liée au cancer. Actual Pharm. 1 mai 2011;50(506):15-6.
23. Jean G, Lafage-Proust MH, Massy ZA, Drüeke TB. La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. Néphrologie Thérapeutique. 1 nov 2009;5(6):520-32.
24. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire.

- Néphrologie Thérapeutique. 1 déc 2017;13(7):560-8.
25. Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale : estimation du débit de filtration glomérulaire. Néphrologie Thérapeutique. 1 févr 2015;11(1):54-67.
 26. Fagnoni P. - Pathologie rénale, Partie IX [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/1013848/64-ch55-975-1022-9782294750779.pdf
 27. Cornet C, Losser MR, Jacob L. Insuffisance rénale aiguë. EMC - Médecine Urgence. janv 2010;5(2):1-10.
 28. Haymann JP, Vinsonneau C, Girshovich A, Daudon M. Insuffisance rénale aiguë obstructive : une lecture physiopathologique. Néphrologie Thérapeutique. avr 2017;13:S1-5.
 29. Peraldi M-N.-Nécrose-tubulaire-aiguë.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <http://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/94/files/2013/07/4-141-N%C3%A9crose-tubulaire-aigu%C3%AB.pdf>
 30. Renaudineau E, Morice S, Picard S, Rioux-Leclerc N, Laigneau MA. Néphropathies médicamenteuses immunoallergiques. EMC - Néphrologie 2018;15(1):1-7 [Article 18-066-D-50] [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1129198/nephropathies-medicamenteuses-immunoallergiques>
 31. Renaudineau E, Morice S, Longuet H, Le Cacheux P. Médicaments associés à des néphropathies immuno-allergiques en France en 2014. Résultats d'une étude multicentrique prospective [Internet]. EM-Consulte. 2014 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/923308/article/medicaments-associes-a-des-nephropathies-immuno-al>
 32. Peraldi MN. Néphropathies glomérulaires. In: Néphrologie et Troubles Hydro-électriques [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 10 janv 2022]. p. 1-59. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737596000018>
 33. Niaudet P. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC - Pédiatrie. 1 févr 2005;2(1):12-30.
 34. Kanfer A, Kourilsky O. Néphropathies vasculaires : maladies des artères et des veines rénales (néphroangioscléroses exclues). In: Néphrologie et Troubles Hydro-électriques [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 11 janv 2022]. p. 135-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737596000079>
 35. Boffa JJ. Néphropathies vasculaires : un nouveau regard sur une maladie systémique. Presse Médicale. 1 mars 2012;41(3, Part 1):298-303.
 36. HAS - Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatinine [Internet]. [cité 1 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf
 37. Halimi S. Chapitre 31 - Néphropathie diabétique: microalbuminurie. In: Monnier L, Colette C, éditeurs. Diabétologie : 55 Démarches Cliniques en Pratique Médicale Courante [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 1 mars 2022]. p. 371-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746468000316>
 38. Fougere É. La néphropathie diabétique. Actual Pharm. 1 mars 2020;59(594):55-6.
 39. Cornec-Le Gall E, Le Meur Y. Polykystose rénale autosomique dominante : le traitement est-il pour demain ? Néphrologie Thérapeutique. 1 nov 2014;10(6):433-40.
 40. Hamzaoui M, Lamy G, Bellien J, Guerrot D. Atteintes cardiovasculaires associées à la polykystose rénale autosomique dominante. Néphrologie Thérapeutique. 1 févr 2021;17(1):18-29.
 41. POUTIGNAT N. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;85.
 42. Maziere M. Substituts nicotiniques : le pharmacien enfin prescripteur ? Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 7 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/nouvelles-missions/substituts-nicotiniques-le-pharmacien-enfin-prescripteur>
 43. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une insuffisance rénale chronique. Actual Pharm. oct 2016;55(559):57-60.
 44. Maladie rénale chronique : diagnostic et évolution [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/symptomes-diagnostic->

evolution

45. Greffe rénale et dialyse [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/greffe-renale-et-dialyse>
46. Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie Thérapeutique*. févr 2010;6(1):58-74.
47. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale [Internet]. VIDAL. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-fonction-renale-4044.html>
48. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Rhum*. 1 déc 2004;71:S167-72.
49. Pillon F. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Actual Pharm*. 1 mars 2014;53(534):43-6.
50. Dr Azar Raymond, Dr JRésibois J-P, Fulcrand Julie. Médicaments et adaptation posologique dans l'insuffisance rénale. 2013.
51. Simon N, Jolliet P, Urien S. Néphrotoxicité de la ciclosporine et du tacrolimus. *P HARMACOLOGIE*. 1999;13:4.
52. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. CYCLOSPORINE-ASSOCIATED END-STAGE NEPHROPATHY AFTER CARDIAC TRANSPLANTATION: Incidence and Progression: 1. Transplantation. 15 mars 1997;63(5):664-8.
53. Stirling C, Houston J, Robertson S, Boyle J, Allan A, Norrie J, et al. Diarrhoea, vomiting and ACE inhibitors: – an important cause of acute renal failure. *J Hum Hypertens*. juin 2003;17(6):419-23.
54. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation*. 16 oct 2001;104(16):1985-91.
55. Alabdan N, Gosmanova EO, Tran NQT, Oliphant CS, Pan H, Broyles JE, et al. Acute Kidney Injury in Patients Continued on Renin-Angiotensin System Blockers During Hospitalization. *Am J Med Sci*. févr 2017;353(2):172-7.
56. Dudoignon E, Dépret F, Legrand M. Is the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Good for the Kidney in Acute Settings? *Nephron*. 2019;143(3):179-83.
57. Hausfater P. Effets indésirables des diurétiques, 9ème congrès de la Société française de Médecine d'Urgence, 2015. Disponible sur: https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2015/donnees/fs_tout_art.htm
58. Tataw J, Saudan P. Diurétiques dans le traitement de l'insuffisance rénale aiguë : utiles ou délétères ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-284/diuretiques-dans-le-traitement-de-l-insuffisance-renale-aigue-utiles-ou-deleteres>
59. Aloy B, Janus N, Isnard-Bagnis C, Deray G, Launay-Vacher V. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2021;17(7):553-63.
60. Avis de la Commission de Transparence de la HAS : METOJECT 2020 [Internet]. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18044_METOJECT_psoriasis_PIC_EI_AvisDef_CT18044.pdf
61. Avis de la Commission de Transparence de la HAS : IMETH [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2563033/fr/imeth-methotrexate
62. Avis de la Commission de Transparence de la HAS : NOVATREX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2744490/fr/novatrex-methotrexate
63. Bardin C, Hamel A, Pichard A, Havard L. Relation entre concentration et toxicité des antiherpétiques. *Rev Fr Lab*. 1 sept 2004;2004(365):53-7.
64. Izzedine H, Launay-Vacher V. Antibiotiques et rein. *EMC - Traité Médecine AKOS*. janv 2007;2(4):1-5.

65. Stamp LK, Chapman PT, Palmer SC. Allopurinol and kidney function: An update. *Joint Bone Spine*. 1 janv 2016;83(1):19-24.
66. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. avr 2016;12(4):235-42.
67. Derouere B, Charpentier B, Saliba F, Dürrbach A. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B : mise au point. *J Mycol Médicale*. 1 juin 2006;16(2):82-6.
68. Pillebout E, Martinez F. Toxicité rénale des produits de contraste radiologiques. *EM-Consulte* [Internet]. [cité 23 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1109507/toxicite-renale-des-produits-de-contraste-radiolog>
69. Pillon F, Buxeraud J. Acidose lactique sous metformine, un risque à ne pas négliger. *Actual Pharm*. 1 mars 2013;52(524):36-7.
70. Fourrier F, Seidowsky A. Intoxication par la metformine : mécanismes de toxicité et prise en charge. *Réanimation*. 1 oct 2010;19(6):539-44.
71. Scheen AJ. Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémisants dans le traitement du diabète de type 2 en 2021 ? *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2021;15(1):45-52.
72. Niel E, Scherrmann JM. Actualité de la colchicine. *Rev Rhum*. 1 déc 2006;73(12):1338-45.
73. Le Bellec ML, de la Gastine B, Mosquet B, Godde F, Bekolo RZ, Gloro R, et al. Risque d'intoxication à la colchicine chez les personnes âgées et moyens de prévention : à propos de quatre observations. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2009;30(9):783-8.
74. Fougere É. Une crise de goutte. *Actual Pharm*. 1 mars 2020;59(594):13-5.
75. Le bilan partagé de médication - AmeliPro [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
76. SFPC - Préconisations pour la pratique des bilan partagé de médication. Décembre 2017 [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_memo_bilan_partag_de_medication_vdef_dc_2017.pdf
77. Avenants à la convention nationale pharmaceutique-AmeliPro [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>
78. La Rosp-AmeliPro [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/nouvelle-rosp>
79. Algava E, Blanpain N. 68,1 millions d'habitants en 2070 : une population un peu plus nombreuse qu'en 2021, mais plus âgée - Insee Première - 1881 [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5893969>
80. Médicaments après 65 ans : effets indésirables fréquents - Ameli [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/medicaments-et-situation-de-vie/iatrogenie-medicamenteuse>
81. Grangier J. Le vieillissement de la population entraine une hausse des dépenses de santé liées aux affections de longue durée. *Etude Résultats Dir Rech Études Lévaluation Stat* [Internet]. 2018; Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er1077.pdf>
82. Adjeraide R, Courtejoie N. Pour 1% des patients, le reste à charge après assurance maladie obligatoire dépasse 3 700 euros annuels. *Etude Résultats Dir Rech Études Lévaluation Stat* [Internet]. 2020;(1171). Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-02/ER_1171_BAT%20BIS.pdf
83. QuintilesIMS, CRIP. Observance thérapeutique - Des leviers pour agir. 2014.
84. Le dossier pharmaceutique-VIDAL [Internet]. VIDAL. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/dossier-pharmaceutique.html>
85. Dossier pharmaceutique-Service-Public [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16033>
86. Le DMP en pratique - AmeliPro [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/dossier-medical-partage/dmp-en-pratique>
87. Mon espace santé - AmeliPro [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/mon-espace-sante>
88. Mon espace santé - Service-Public [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15264>
89. Mon espace santé : réussite de la phase pilote - Ameli [Internet]. [cité 30 avr 2022].

Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/presse/2021-11-17-cp-mon-espace-sante-reussite-phase-pilote>

90. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 1 déc 2015;15(90):323-36.
91. Lang PO, Bourgue C, Csajka C. Détection des prescriptions inappropriées, les critères STOPP/START. Actual Pharm. 1 janv 2018;57(572):26-32.
92. Curtain CM, Bindoff IK, Westbury JL, Peterson GM. A Comparison of Prescribing Criteria When Applied to Older Community-Based Patients. Drugs Aging. 1 nov 2013;30(11):935-43.
93. Dalleur O, Mouton A, Marien S, Boland B. Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de plus de 65 ans et plus. mai 2015;
94. Lang PO, Boland B, Dalleur O. Prescription médicamenteuses inappropriée : les nouveaux critères STOPP/START. Rev Médicale Suisse. 12 nov 2015;494:2115-23.
95. Laroché ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Médecine Interne. 1 juill 2009;30(7):592-601.
96. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 1 avr 2019;67(4):674-94.
97. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. J Am Geriatr Soc. avr 2019;67(4):674-94.
98. Site GPR [Internet]. SiteGPR. [cité 2 mai 2022]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
99. Accompagnement pharmaceutique : Aide à la facturation - Ameli [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/694369/document/memo-accompagnement-pharmaceutique-aide-facturation2020.pdf>
100. Bilan de médication [Internet]. Pharmacie-clinique.fr. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/bilan-de-medication/>
101. Les nouvelles missions encore trop peu investies | Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/les-nouvelles-missions-encore-trop-peu-investies>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **Almedin Hodzic**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21504380

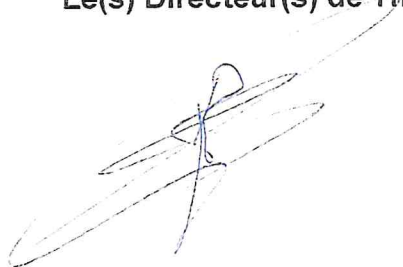
N° Thèse : 75

Nom et Prénom : HODZIC ALMEDIN

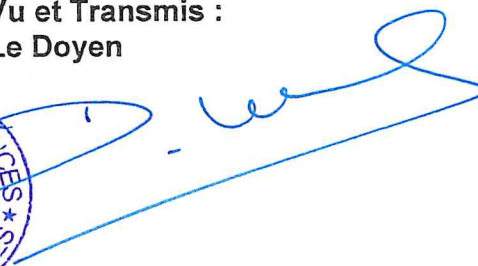
Sujet : Pharmacien d'officine et clairance rénale : Intérêt du Bilan Partagé
de médication dans l'adaptation posologique individualisée

Tours, le : 13/09/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



HODZIC ALMEDIN

N°75

TITRE DE LA THÈSE

Pharmacien d'officine et clairance rénale : Intérêt du Bilan partagé de médication dans l'adaptation posologique individualisée.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le Bilan Partagé de Médication (BPM) a été mis en place en 2018 et représente une des nouvelles missions attribuées au pharmacien d'officine dans le cadre de la loi HPST de 2009. Cette mission a pour but de cibler les patients polymédiqués de plus de 65 ans, afin de permettre aux pharmaciens, en collaboration étroite avec les médecins, de participer à la réduction des risques iatrogènes dans cette catégorie de patients.

Dans ce travail, une première partie présente la physiologie rénale puis la physiopathologie de l'insuffisance rénale. Une seconde partie montre les adaptations posologiques à mettre en place chez des patients insuffisants rénaux. Enfin, une troisième partie présente les résultats d'une étude de terrain mise en œuvre afin de montrer l'intérêt du BPM et son utilité dans l'adaptation posologique chez le patient souffrant de dysfonction rénale.

La mise en place pratique de ces entretiens a démontré un réel intérêt pour les patients. D'une part, grâce à une réduction des risques iatrogènes par l'adaptation posologique engagée par le pharmacien. Et d'autre part, les BPM permettent aux patients d'avoir accès à des explications approfondies sur leurs traitements afin d'en avoir une meilleure connaissance et compréhension, ce qui impacte positivement leur observance. De plus, les patients se sont montrés très réceptifs et satisfaits de la mise en place de ces entretiens qu'ils estiment bénéfiques.

Bien que les BPM aient été mis en place en 2018, ils sont restés largement inexploités par les pharmaciens. Cela est d'abord dû à un manque de temps notamment lié à la crise sanitaire qui perdure depuis 2 ans maintenant, mais aussi à cause des conditions de rémunération mal adaptées. La collaboration pharmacien-médecin souvent difficile selon les praticiens environnants est également un frein important. Cependant avec la modification apportée en début 2022 sur la tarification à l'acte, et la sortie proche de la crise sanitaire, ces BPM constitueront un atout majeur du pharmacien d'officine pour améliorer la prise en charge de ses patients. Cela lui permettra de valoriser et d'élargir son champ d'action en exploitant son expertise d'analyse pharmaceutique.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Pharmacien d'officine, Clairance rénale, Insuffisance rénale, Bilan Partagé de Médication, Adaptation posologique

JURY

PRÉSIDENT : Mme Maupoil Véronique, Pharmacien, Professeur, UFR Pharmacie Tours

MEMBRES : M. Bordy Romain, Pharmacien, Maître de conférence UFR Pharmacie Tours

M. Gallard Cédric, Pharmacie, Maître de stage, Romorantin-Lanthenay

SOUTENUE LE : 14 Octobre 2022 à la Faculté de Pharmacie Philippe Maupas à Tours