



**HAL**  
open science

**Les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine :  
étude sur les connaissances et informations transmises  
aux patients**

Stéphanie Lyszyk

► **To cite this version:**

Stéphanie Lyszyk. Les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01734213

**HAL Id: hal-01734213**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734213v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

# UNIVERSITE DE LORRAINE 2014

---

## FACULTE DE PHARMACIE

# THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 février 2014, sur un sujet dédié à :

## LES MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES DÉLIVRÉS EN OFFICINE : ÉTUDE SUR LES CONNAISSANCES ET INFORMATIONS TRANSMISES AUX PATIENTS

pour obtenir

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

par Stephanie LYSZYK

née le 18 septembre 1986

### Membres du Jury

Président :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER,	Professeur des Universités
Directeur :	Mme Marie SOCHA,	Maître de Conférences des Universités Praticien Hospitalier
Juges :	Mme Anne LAURENTI,	Pharmacien Biologiste
	M. Christophe DUQUESNAY,	Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

Jean-Michel SIMON

**Pharmaceutique Hospitalier :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

<b>ENSEIGNANTS</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☞	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☞	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES</b>		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDIAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

⌘ *En attente de nomination*

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

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

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

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

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

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

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

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

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

# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



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

## REMERCIEMENTS

*A mon jury :*

*A Madame Marie SOCHA,*

Pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter de diriger ce travail,  
Pour toute votre précieuse aide, vos relectures et votre grande disponibilité tout au long de ce travail. Celui-ci a pu voir le jour grâce à vos conseils et vos compétences.  
Pour votre soutien, votre confiance et votre gentillesse,  
Veuillez recevoir en cet instant l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

*A Madame Brigitte LEININGER-MULLER,*

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,  
Pour vos enseignements à la faculté et les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir tout au long de ces années de pharmacie,  
Pour la confiance que vous nous avez témoignée lors de ce travail,  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mes plus respectueuses considérations.

*A Madame Anne LAURENTI,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury,  
Pour le temps que vous m'avez accordé, votre aide et vos conseils lors de l'élaboration de ce travail,  
Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

*A Monsieur Christophe DUQUESNAY,*

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail, pour votre présence parmi les membres de mon jury,  
Pour l'intérêt que vous avez montré, le temps que vous m'avez accordé,  
Veuillez croire en ma profonde considération et recevoir mes sincères remerciements.

## *A ma famille :*

### *A mes parents, à qui je dédie cette thèse,*

Pour votre soutien sans faille, vos encouragements, pour avoir toujours cru en moi tout au long de ces années d'études,  
Vous avez su trouver les mots pour me redonner confiance dans les moments de doute où elle me manquait,  
Vous m'avez toujours entourée et m'avez permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles,  
Pour les petits plats préparés, les allers retours Nancy-Metz, les heures passées au téléphone, pour tout ce que vous m'avez apporté, MERCI.  
Puisse ce travail être le témoignage de la reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

### *A Henri,*

Pour tes encouragements, ton soutien précieux et sans relâche depuis de longues années,  
Pour m'avoir toujours estimée et poussée à aller toujours plus haut,  
Pour m'encourager dans toutes les situations et quels que soient mes choix,  
Pour ton aide, ton soutien et tes conseils tout au long de ce travail,  
Pour notre bonheur partagé au quotidien, pour ton sourire, ta joie de vivre,  
Pour tous ces moments magiques partagés ensemble, et pour tous ceux à venir,  
Avec tout mon amour, MERCI.

### *A mon frère, David,*

Pour tes relectures, ton savoir-faire informatique et ton aide précieuse dans l'élaboration de cette thèse,  
Pour tes encouragements et ta façon de me faire relativiser,  
Pour ton implication dans ma thèse et le temps que tu m'as accordé,  
Pour nos fous rires sur ce sujet « el riñon », j'espère que ta pancarte est prête !  
Pour ta présence en ce jour important, MERCI.

### *A mes grands-parents,*

Pour votre présence et votre affection, MERCI.

*Aux autres membres de la famille,*

A Christelle, Béa, Joe, Patricia, Daniel, Danielle, Francis, Pierre, pour votre présence et votre soutien, MERCI.

*A mes amis :*

*A Caro,*

Pour avoir rendu ces années de fac inoubliables, pour nos soirées de folie et nos soirées mamie,

Pour notre amitié précieuse pour moi,

Pour tous ces bons moments passés et ceux à venir,

Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie à Paris.

*A Elise,*

Pour avoir partagé les bancs de la fac à tes côtés,

Pour tous les moments inoubliables durant toutes ces années,

Pour notre amitié qui compte beaucoup pour moi,

Pour ton soutien et les jeudis passés à se motiver,

Ma thèse est finie, à toi de jouer maintenant !

*A Camille,*

Pour tous nos bons souvenirs de fac, nos bonnes soirées,

Pour avoir toujours été la première à aller voir les résultats,

Pour ton soutien et tes conseils dans l'élaboration de cette thèse.

*A Jenn,*

Pour notre amitié précieuse depuis de longues années,

Pour tous les bons moments passés et ceux à venir.

A toi de te motiver maintenant pour finir ce cursus !

*A toute l'équipe de la Pharmacie République,* pour leur soutien et leurs encouragements au cours de ce travail.

A toutes les autres personnes que je n'ai pas citées.

A vous qui êtes présents aujourd'hui,

C'est avec une joie immense que je partage ce moment avec vous.

MERCI.

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>3</b>
A.  LE REIN.....	4
1. <i>Anatomie et physiologie rénale</i> .....	4
2. <i>Structure des néphrons</i> .....	6
3. <i>Vascularisation rénale</i> .....	8
4. <i>Fonctionnement rénal de base</i> .....	10
4.1  Filtration glomérulaire .....	11
4.2  Réabsorption tubulaire.....	11
4.3  Sécrétion tubulaire .....	12
5. <i>Evaluation de la fonction rénale</i> .....	12
5.1  La créatininémie .....	12
5.2  La clairance de la créatinine .....	13
5.3  Débit de filtration glomérulaire.....	14
6. <i>Le rein, organe cible</i> .....	14
B.  MECANISME D’ACTION TOXIQUE DES MEDICAMENTS NEPHROTOXIQUES.....	16
1. <i>Insuffisance rénale fonctionnelle</i> .....	16
1.1  Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	17
1.2  Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC) .....	19
1.3  Les Antagonistes des récepteurs à l’angiotensine II (ARA II).....	20
1.4  Les diurétiques.....	20
1.5  La ciclosporine et le tacrolimus .....	22
1.6  Les gonadotrophines .....	22
2. <i>Atteinte rénale aigue toxique organique</i> .....	22
2.1  Glomérulonéphrite aigue .....	23
a)  Sels d’or .....	24
b)  D-pénicillamine.....	24
c)  Sels de lithium .....	24
d)  Interféron alpha .....	25
e)  Mitomycine C .....	25
2.2  Nécroses tubulaires aiguës.....	27

a)	Les aminoglycosides .....	30
b)	Les produits de contraste iodés (PCI).....	34
c)	L'amphotéricine B .....	39
d)	Les autres antibiotiques et le cisplatine .....	41
▪	Les céphalosporines.....	41
▪	Polypeptides cycliques ou Polymyxines.....	42
▪	Cisplatine.....	42
2.3.	Néphropathies interstitielles aiguës .....	44
a)	Méthicilline.....	45
b)	AINS .....	46
c)	Rifampicine.....	46
3.	<i>Insuffisance rénale aigüe post-rénale</i> .....	47
3.1	Aciclovir .....	47
3.2	Indinavir.....	48
3.2	Méthotrexate.....	49
3.3	Sulfamides .....	50
4.	<i>Les intoxications chroniques</i> .....	51
4.1	La néphropathie des analgésiques .....	51
4.2	La néphropathie liée aux laxatifs.....	53
C.	DELIVRANCE DES MEDICAMENTS NEPHROTOXIQUES DANS DES SITUATIONS PARTICULIERES .....	54
1.	<i>Chez le patient insuffisant rénal</i> .....	54
2.	<i>Chez le patient âgé</i> .....	60
2.1	Les diurétiques.....	62
2.2	Les IEC et ARA II .....	62
2.3	Les AINS .....	63
3.	<i>Chez le patient diabétique</i> .....	63
4.	<i>Cas des produits de contraste iodés</i> .....	64
	<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	<b>68</b>
	INTRODUCTION .....	69
	METHODOLOGIE DE L'ENQUÊTE .....	69
A.	OBJECTIF .....	69
B.	METHODES.....	69
C.	QUESTIONNAIRE .....	70
	RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE .....	71

Cas n°1 : Délivrance des AINS.....	71
1. <i>Historique médicamenteux</i> .....	71
2. <i>Associations médicamenteuses</i> .....	73
3. <i>Conseils au patient</i> .....	81
3.1 <i>Conseils à un patient âgé</i> .....	81
3.2 <i>Conseils associés à la délivrance d'ibuprofène</i> .....	83
3.3 <i>Conseils délivrés sur la posologie et les effets indésirables des AINS</i> .....	87
Cas n°2 : les produits de contraste iodés .....	92
1. <i>Néphrotoxicité des produits de contraste iodés et informations des patients</i> .....	92
2. <i>Délivrance des produits de contraste iodés chez des patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques</i> .....	97
3. <i>Conseils au patient</i> .....	99
4. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	102
Questions diverses .....	104
1. <i>Adaptations posologiques</i> .....	104
2. <i>Associations médicamenteuses</i> .....	105
3. <i>Informations des patients sur les médicaments néphrotoxiques</i> .....	109
3.1 <i>Quantité d'informations transmises aux patients</i> .....	109
3.2 <i>Qualité des informations transmises aux patients</i> .....	112
DISCUSSION GENERALE .....	115
CONCLUSION .....	118
BIBLIOGRAPHIE.....	119
ANNEXES.....	124

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Position des Reins <i>in situ</i> .....	4
Figure 2 : Coupe frontale du rein droit .....	5
Figure 3 : Schéma du néphron et du tubule rénal collecteur.....	7
Figure 4 : Schéma du glomérule et de l'appareil juxta-glomérulaire.....	8
Figure 5 : Artères intra-rénales .....	9
Figure 6 : Vaisseaux sanguins du parenchyme rénal .....	10
Figure 7 : Distribution des lésions tubulaires d'origine ischémique et néphrotoxique .....	28

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les différents produits de contraste iodés commercialisés en France et leur osmolalité.....	35
Tableau II : Osmolarité des produits de contraste potentiellement néphrotoxiques selon la classe.....	36
Tableau III : Principales étiologies médicamenteuses des néphropathies interstitielles aiguës .....	45
Tableau IV : Les stades d'insuffisance rénale selon le niveau de DFG.....	55
Tableau V : Adaptation des différents antibiotiques chez des patients atteints d'IRC .....	58
Tableau VI : Modifications pharmacocinétiques ayant un impact clinique chez le patient âgé .....	61

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire diffusé aux pharmaciens d'officine .....	124
Annexe 2 : Détail des réponses à la question 5 du cas clinique n°2 sur les produits de contraste iodés .....	133
Annexe 3 : Détail des réponses à la question 9 du cas clinique n°2 sur les produits de contraste iodés .....	134
Annexe 4 : Détails des réponses à la question 1 de la partie sur les questions diverses ....	135
Annexe 5 : Détail des réponses à la question 1 de la partie sur les questions diverses .....	136
Annexe 6 : Détail des réponses à la question 3 de la partie sur les questions diverses .....	137
Annexe 7 : Détail des réponses à la question 5 de la partie sur les questions diverses .....	138
Annexe 8 : Remarques éventuelles des pharmaciens sur notre sujet.....	139
Annexe 9 : Fiche conseils « Produits de contraste iodés » .....	140

## LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARA II : Antagoniste des Récepteurs AT1 de l'Angiotensine II

CMV : *Cytomegalovirus*

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DP : Dossier Pharmaceutique

DPC : Développement Professionnel Continu

EBV : *Epstein-Barr Virus*

HSV : *Herpes Simplex Virus*

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

NAC : N-Acétylcystéine

PBO : Produits de Basse Osmolalité

PHO : Produits de Haute Osmolalité

QCM : Question à Choix Multiple

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

VZV : *Virus Varicelle-Zona*

## INTRODUCTION

Le rein élimine un grand nombre de médicaments. Il représente, avec le foie, une des principales voies de métabolisme des médicaments mais également une cible privilégiée de leurs effets toxiques. Les atteintes rénales secondaires à un traitement médicamenteux sont fréquentes et représentent plus de 20 % des insuffisances rénales aiguës. Parmi les médicaments néphrotoxiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les produits de contraste iodés occupent les trois premières positions en termes de prévalence des insuffisances rénales aiguës iatrogènes. Qu'ils soient délivrés sur demande du patient ou sur prescription médicale, ces médicaments néphrotoxiques sont quotidiennement délivrés dans les officines de ville.

Aujourd'hui, avec l'émergence des publicités de médicaments à la télévision, de la vente des médicaments sur internet ou encore l'accès des patients à la médication familiale en libre-service, la prise de certains médicaments se banalise. Ces médicaments peuvent être néfastes et le rôle du pharmacien est primordial pour sécuriser leur dispensation. De par ses connaissances, il est le seul garant d'une dispensation conforme à la théorie. Il sait analyser une ordonnance, vérifier les posologies, les interactions médicamenteuses, les contre-indications, et délivrer des conseils associés à la délivrance de médicaments. Le pharmacien a une place privilégiée parmi les acteurs de santé puisqu'il est au centre du duo formé par le médicament et le patient. Il est le dernier maillon de la chaîne des professionnels de santé à pouvoir sensibiliser le patient sur les risques des médicaments et leur bonne utilisation. Il doit transmettre ses connaissances et informer le patient sur ces médicaments néphrotoxiques. Nous avons souhaité, au cours de ce travail, faire un état des lieux des informations délivrées au patient sur ce sujet par le pharmacien d'officine. Sensibilise-t-il le patient sur ces médicaments néphrotoxiques ? Le met-il en garde ? Est-il plus prudent lors de la délivrance de ces médicaments à des patients à risque rénal ? Quels conseils sont associés à la délivrance de ces médicaments ? Pour répondre à ces questions et à d'autres, nous avons mené une enquête auprès des pharmaciens d'officine de Lorraine. Cette enquête nous a permis d'évaluer la pratique actuelle officinale dans ce domaine et de confronter cette pratique aux données théoriques actuelles.

Une première partie de ce travail sera consacrée à la description de la physiologie du rein, des mécanismes d'action toxiques des médicaments néphrotoxiques selon les types d'insuffisances rénales et des modalités de délivrance de ces médicaments dans des situations particulières.

C'est dans une seconde partie que l'enquête menée auprès des pharmaciens d'officine sur les connaissances et les informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques sera présentée.

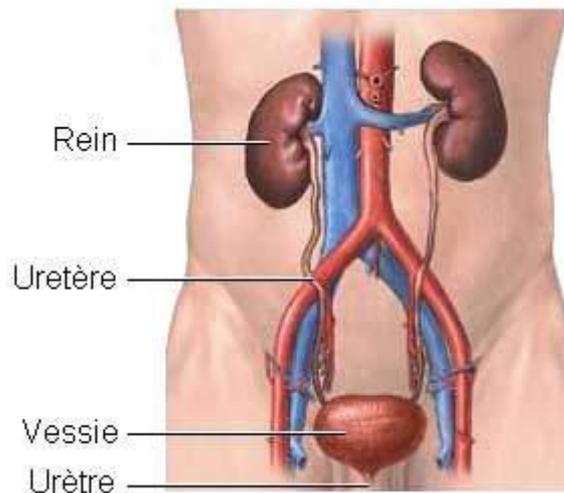
Enfin, une discussion générale sur les résultats obtenus nous permettra de faire un point sur la pratique actuelle officinale dans ce domaine.

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

## A. Le rein

### 1. Anatomie et physiologie rénale

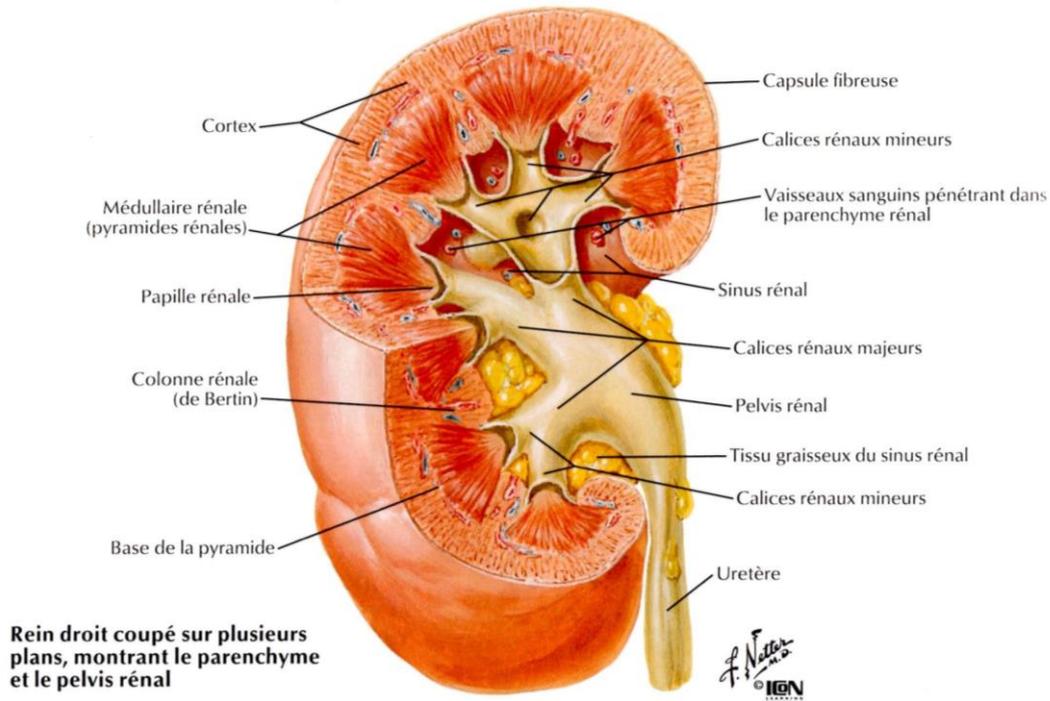
Les reins sont des organes vitaux. Ils sont en position rétropéritonéale, situés dans les fosses lombaires de chaque côté de la colonne vertébrale, entre la onzième vertèbre dorsale et la troisième vertèbre lombaire, en partie cachés par les dernières côtes (figure 1). Chaque rein pèse 120-150 grammes en moyenne et mesure environ 12 cm de longueur, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur, grossièrement de la taille d'un poing avec une forme de haricot. Le rein droit est situé en arrière du foie, le rein gauche est situé en arrière du pancréas et du pôle inférieur de la rate. Le rein gauche est légèrement plus haut que le droit.



**Figure 1 : Position des Reins *in situ* (54)**

Une capsule fibreuse et résistante formée d'une couche de tissu adipeux entoure chaque rein (figure 2). Le hile est situé à l'intérieur du rein, il représente la jonction du rein, de l'uretère et du bassinnet. Il contient également l'artère rénale et la veine rénale. Le bassinnet se divise en trois calices majeurs et chaque calice majeur se subdivise en trois ou quatre calices mineurs (1).

Le schéma d'une coupe frontale de rein permet de visualiser de l'extérieur vers l'intérieur : la capsule fibreuse, le cortex, la médullaire et le bassinnet. Le système urinaire est complété par l'uretère et la vessie. La médullaire est composée des pyramides rénales, dont les sommets sont les papilles, chacune d'elles étant coiffée par un calice mineur.



**Figure 2 : Coupe frontale du rein droit (8)**

Les rôles physiologiques des reins sont multiples. De multiples fonctions élémentaires sont régulées par les reins mais la fonction principale est le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur. En effet la fonction la plus importante des reins est de maintenir constants le volume, la tonicité et la composition des liquides corporels. Ils contribuent au contrôle de l'équilibre acido-basique en maintenant un pH adéquat grâce à l'excrétion d'acide ( $H^+$ ) ou de bases dans l'urine.

Une autre fonction des reins est l'excrétion des déchets métaboliques. Cette fonction d'épuration sélective consiste à épurer les liquides corporels des produits de déchets endogènes et exogènes. Les reins excrètent dans l'urine les déchets métaboliques azotés, tels que l'urée, la créatinine, et l'acide urique dont l'accumulation serait toxique pour les cellules car ils nuisent au fonctionnement normal de l'organisme. Les reins éliminent aussi de l'organisme de nombreuses substances exogènes anioniques ou cationiques entrées dans l'organisme tel que les médicaments ou les toxiques (2) (3) (4).

Les reins exercent également des fonctions hormonales. Ils synthétisent et sécrètent l'érythropoïétine, hormone qui stimule la formation de globules rouges par la moelle osseuse. Ils synthétisent et sécrètent la rénine, premier chaînon du système rénine-angiotensine-aldostérone, contribuant ainsi à la régulation de la pression artérielle systémique (5).

Enfin, les reins ont des fonctions métaboliques. Ils participent à la conversion de la vitamine D en son métabolite actif, la 1,25-Dihydroxy vitamine D3, qui participe à l'homéostasie du calcium et du phosphate, contribuant ainsi à la minéralisation de l'os (2) (3).

## 2. Structure des néphrons

Chaque rein est composé d'environ un million de tubules fins appelés les néphrons (figure 3). Le néphron constitue l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Il existe deux types de néphrons qui diffèrent par leur taille et leur position topographique dans la médullaire. Les néphrons corticaux ont des anses de Henlé courtes et plongent à peine dans la médullaire externe et les néphrons juxta-glomérulaires ont des anses de Henlé longues qui plongent dans la médullaire profonde (6).

Chaque néphron est constitué d'un corpuscule de Malpighi qui est entouré de la capsule de Bowman et d'une succession de tubules. Cet ensemble tubulaire est formé successivement du tubule contourné proximal, de l'anse de Henlé, et du tubule contourné distal. Chaque néphron se prolonge par un tubule collecteur qui se jette dans un canal collecteur. De la capsule de Bowman au système de canaux collecteurs, chaque néphron est complètement indépendant. Cette séparation s'achève au niveau de l'émergence de plusieurs canaux collecteurs. A partir de ce point, d'autres canaux collecteurs s'abouchent puis l'urine est drainée finalement dans la cavité centrale du rein, le bassinnet. Chaque canal collecteur draine une dizaine de néphrons. Le bassinnet aboutit à l'uretère qui draine le rein (4) (6) (7).

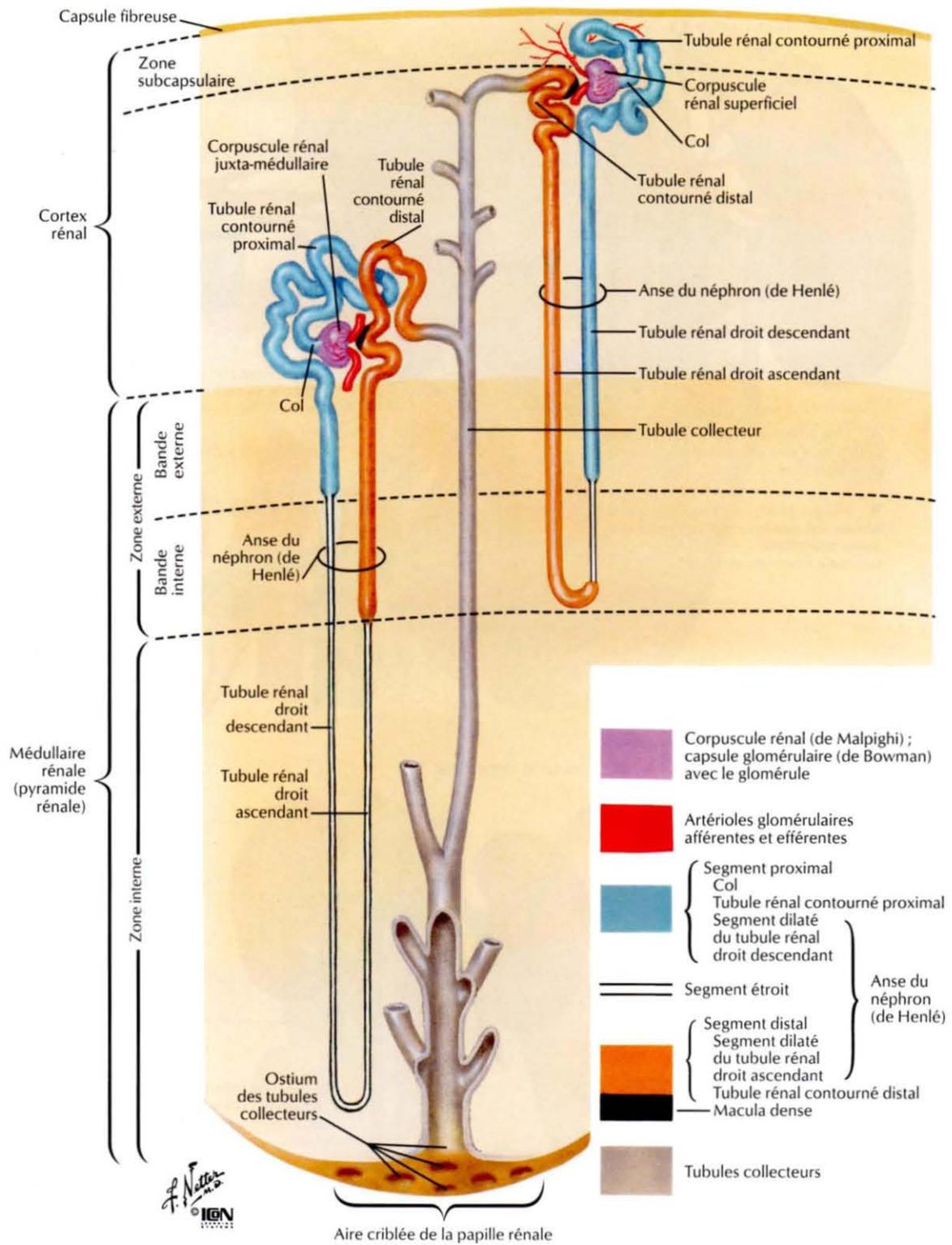


Figure 3 : Schéma du néphron et du tubule rénal collecteur (8)

Le corpuscule de Malpighi possède deux pôles opposés : un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente, et un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal (figure 4). Il est constitué du glomérule vasculaire, de la capsule de Bowman et d'éléments constitutifs de l'appareil juxta-glomérulaire (6).

Le glomérule permet la filtration du sang à travers les capillaires glomérulaires. La membrane glomérulaire est relativement non sélective et laisse passer des molécules de petites tailles, notamment les protéines de poids moléculaire inférieur à 70 000 daltons. L'ultrafiltrat qui en résulte est donc un ultrafiltrat plasmatique. Sa composition est identique au plasma aux protéines près. Le tubule rénal reçoit ce filtrat et le transforme en urine qui est déversée dans le bassinot de chaque rein (9) (10).

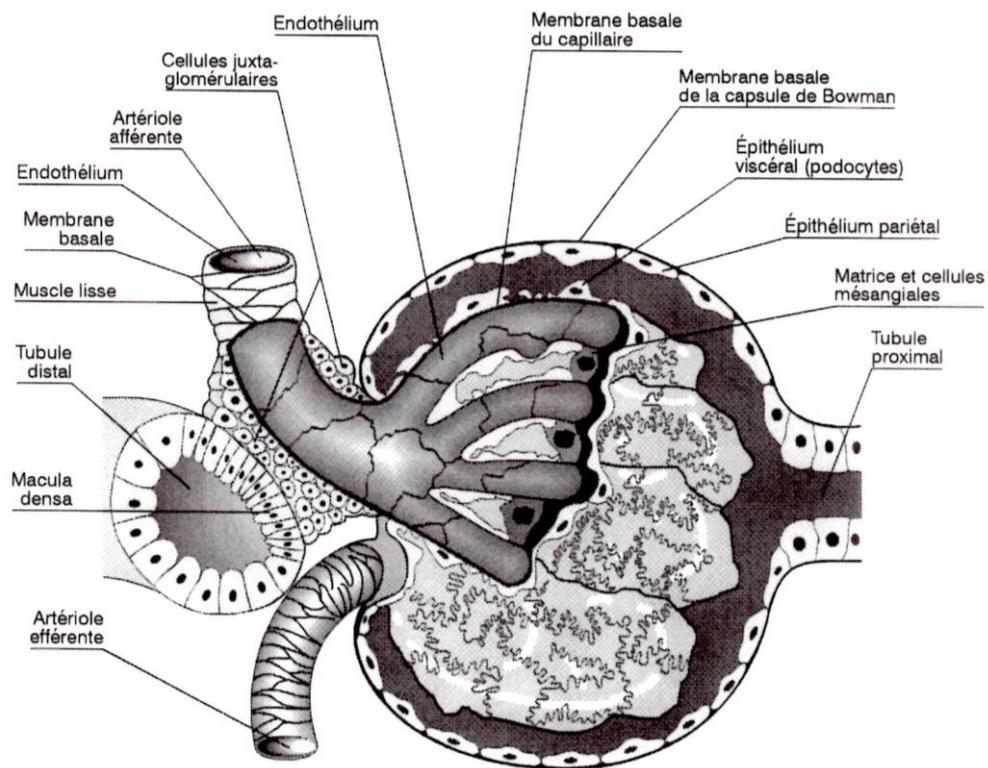
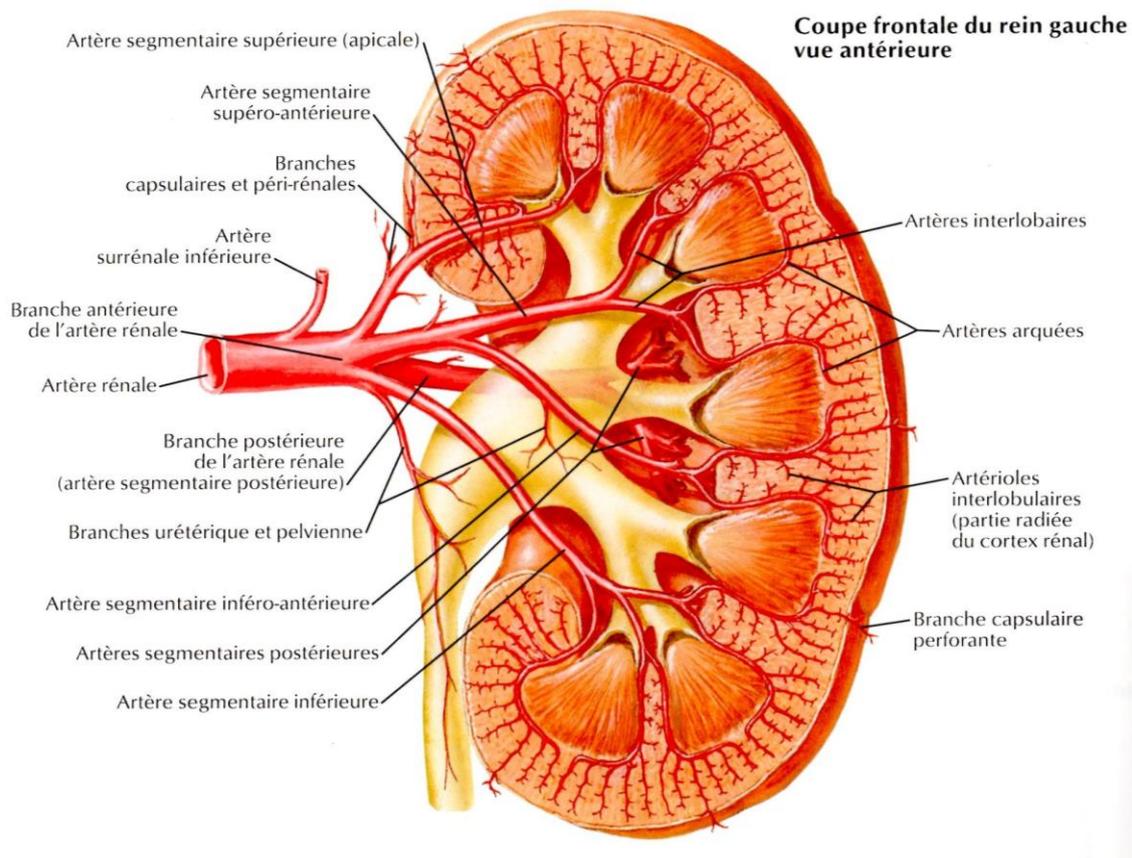


Figure 4 : Schéma du glomérule et de l'appareil juxta-glomérulaire (4)

### 3. Vascularisation rénale

Les reins reçoivent environ 25 % du débit sanguin cardiaque total. Le sang entre dans le rein par l'artère rénale qui naît de l'aorte et se divise rapidement dans le hile rénal en artères

segmentaires. Au sein du cortex, celles-ci se divisent et donnent naissance aux artérioles afférentes des glomérules (figure 5). De chaque glomérule part l'artériole afférente qui se ramifie en 20 à 40 capillaires péri-tubulaires, ceux-ci se rassemblent au niveau du hile glomérulaire pour former l'artériole efférente. Les artérioles efférentes forment les *vasa recta* qui irriguent les tubules de la région médullaire. Le réseau veineux est identique au réseau artériel et se termine au niveau du hile par la veine rénale (figure 6) (6) (10) (9).



**Figure 5 : Artères intra-rénales (8)**

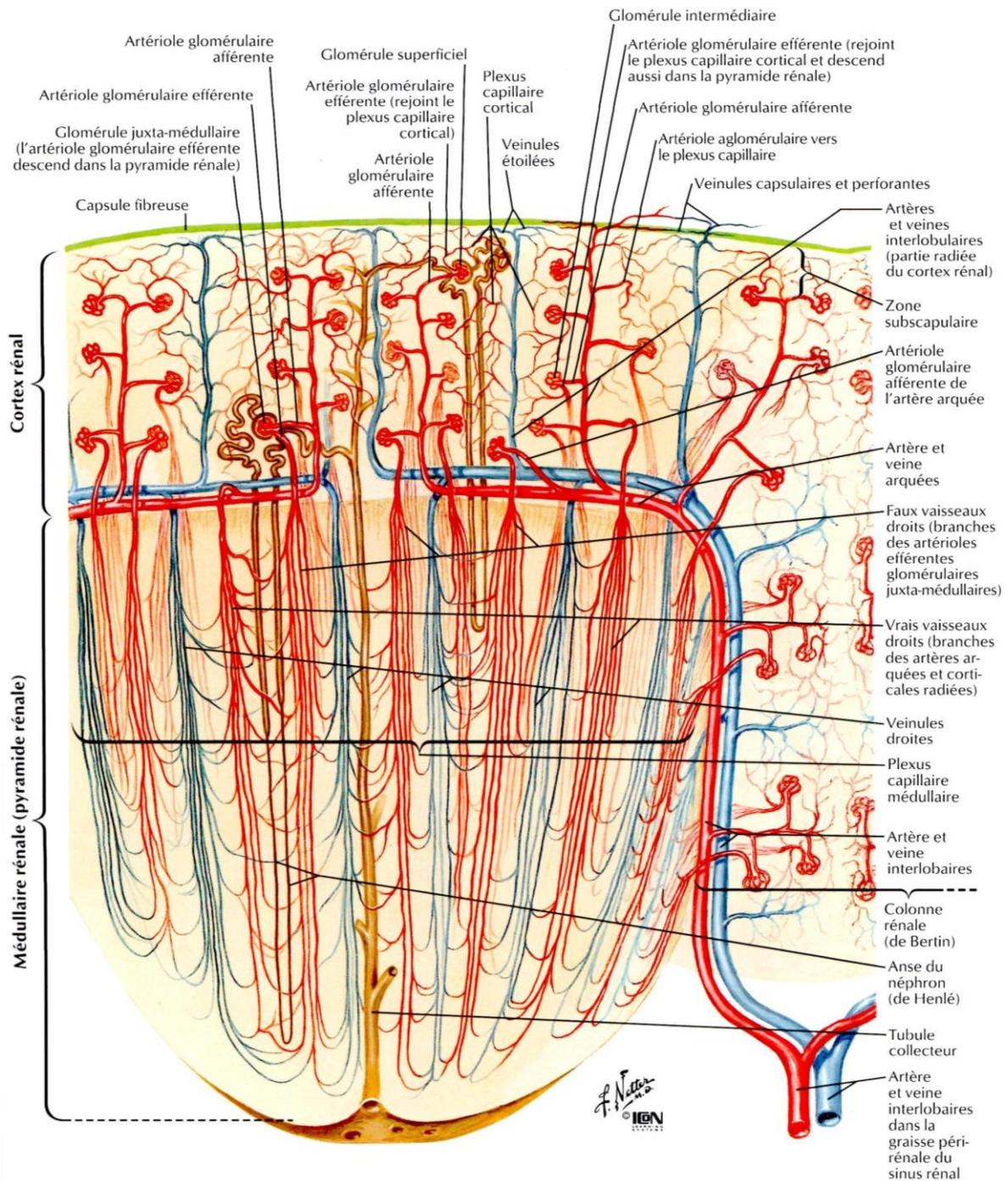


Figure 6 : Vaisseaux sanguins du parenchyme rénal (8)

#### 4. Fonctionnement rénal de base

Le rein forme et excrète l'urine qui est une solution dans l'eau de sels minéraux et de substances organiques.

Les trois processus de base de la formation de l'urine sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (11).

#### **4.1 Filtration glomérulaire**

La formation de l'urine commence par la filtration du plasma des capillaires glomérulaires vers l'espace de Bowman. C'est la filtration glomérulaire. Le filtrat glomérulaire est dépourvu de cellules et, exception faite des protéines, il contient toutes les substances du plasma à des concentrations identiques. Normalement, près de 20 % du plasma qui entre dans le glomérule est filtré. Chaque minute, 125 mL d'ultrafiltrat sont produits par l'ensemble des glomérules soit environ 180 litres chaque jour. Comme le volume total de plasma est de près de 3 L, la totalité du volume plasmatique est filtrée environ 60 fois par jour par les reins. Cette possibilité de traiter de si grands volumes de plasma permet aux reins de réguler rapidement les constituants du milieu interne et d'excréter de grandes quantités de déchets du métabolisme (10) (5).

#### **4.2 Réabsorption tubulaire**

La réabsorption tubulaire est un mécanisme important et de grande amplitude. C'est un transport sélectif de substances filtrées de la lumière du tubule vers les capillaires péri-tubulaires. Ces substances sont réabsorbées et retournent dans la circulation sanguine. Les reins réabsorbent des quantités considérables d'eau et de solutés puisque l'excrétion urinaire ne représente qu'une fraction minime des quantités filtrées. En effet, en l'absence de réabsorption tubulaire et avec une filtration glomérulaire normale de 125 mL/min, 3,5 litres de plasma disparaîtraient dans l'urine en moins de 30 minutes. La réabsorption de certaines substances est incomplète et régulée afin de les maintenir dans les valeurs physiologiques. C'est le cas de l'eau et de la plupart des solutés. En revanche, la réabsorption du glucose et des acides aminés est complète mais non régulée physiologiquement. En général, les substances nécessaires à l'organisme sont réabsorbées et les substances indésirables sont éliminées dans les urines.

La réabsorption tubulaire se fait au niveau de tous les segments du néphron mais le tubule proximal réabsorbe environ les deux tiers de l'eau filtrée et de plusieurs électrolytes (3) (2) (10).

### 4.3 Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire fait passer une substance exogène de la lumière du capillaire péri-tubulaire à la lumière tubulaire. La substance doit diffuser du capillaire péri-tubulaire au liquide interstitiel avant de traverser l'épithélium tubulaire rénal.

La sécrétion tubulaire permet d'éliminer dans l'urine des substances qui n'ont pas été filtrées au niveau du glomérule, d'éliminer des substances indésirables qui ont été réabsorbées passivement (urée, acide urique), et de réguler le pH sanguin par sécrétion des ions  $H^+$  et d'ammoniac.

La sécrétion tubulaire se fait également dans tous les segments du néphron mais la sécrétion des ions hydrogènes et de plusieurs anions et cations organiques prédomine dans le tubule proximal (6) (5).

## 5. Evaluation de la fonction rénale

La fonction rénale peut être évaluée au moyen de plusieurs paramètres.

### 5.1 La créatininémie

La créatininémie représente le taux sanguin de créatinine. La créatinine est un produit de dégradation de la créatine (protéine musculaire) qui est quasi exclusivement éliminée par les reins. Elle constitue un bon témoin de l'atteinte rénale glomérulaire mais reste néanmoins un marqueur peu sensible de l'insuffisance rénale débutante car en cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA), elle peut ne pas refléter une variation brutale du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle n'est donc pas utilisée comme marqueur diagnostique mais constitue un bon suivi de progression de l'insuffisance rénale (12).

La valeur normale de la créatinine plasmatique est comprise entre 60 et 115  $\mu\text{mol/L}$  (7 et 13  $\text{mg/L}$ ) chez l'homme et entre 45 et 105  $\mu\text{mol/L}$  (5 et 12  $\text{mg/L}$ ) chez la femme. Cette valeur augmente lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60  $\text{mL/min}$  (valeur normale du DFG : 130 +/- 20  $\text{mL/min}$  chez l'homme et 110 +/- 20  $\text{mL/min}$  chez la femme). Cette valeur augmente car en cas d'insuffisance rénale, la créatinine ne peut plus être filtrée par les reins. Elle n'est donc plus éliminée, s'accumule dans le sang et sa valeur plasmatique augmente.

Il existe des variations inter-individuelles de la créatininémie(56). En effet, différents facteurs peuvent faire varier la créatininémie comme la prise de certains médicaments (contraceptifs

oraux, diurétiques, antiépileptiques), une alimentation riche en protéines ou encore un jeûne prolongé. Ce taux augmente également avec la masse musculaire, qui dépend elle-même de l'âge, du sexe et de l'activité physique (11) (12) (56).

## 5.2 La clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine endogène représente le volume théorique de plasma épuré en créatinine par minute (3). La créatinine est un bon marqueur endogène car c'est une molécule stable, quasiment constante d'un jour à l'autre pour un même individu et éliminée quasi exclusivement par filtration glomérulaire (11). La créatinine n'est pas métabolisée dans l'organisme ni réabsorbée. La quantité épurée correspond à la quantité filtrée. Sa concentration plasmatique (taux normal de 80 à 120  $\mu\text{mol/L}$ ) reflète ainsi fidèlement les capacités de filtration glomérulaire et sa clairance représente un bon marqueur du fonctionnement rénal. La mesure de cette clairance détermine le degré d'insuffisance rénale chronique. Elle est déterminée par la formule suivante :

$$Cl \left( \frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{\text{Créatinine urinaire} \left( \frac{\text{mg}}{\text{L}} \right) \times \text{Débit urinaire} \left( \frac{\text{mL}}{\text{min}} \right)}{\text{Créatinine plasmatique} \left( \frac{\text{mg}}{\text{L}} \right)}$$

(12)

En pratique, cette formule est rarement utilisée car elle nécessite le recueil des urines des 24 heures qui est une méthode coûteuse et difficile à obtenir en pratique de ville. C'est pourquoi la méthode la plus utilisée est l'estimation de la clairance de la créatinine à partir de différentes formules. La formule de Cockcroft et Gault est celle qui sert de référence dans les Recommandations des Caractéristiques du Produit (RCP) pour l'adaptation de la posologie des médicaments (57) :

$$Cl \left( \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (Kg)} \times K}{\text{Créatininémie} \left( \frac{\mu\text{mol}}{\text{L}} \right)}$$

(avec K = 1,04 chez la femme et K = 1,24 chez l'homme) (12)

La limite principale de cette équation est l'importance donnée au poids. La clairance calculée par la formule de Cockcroft et Gault n'est pas précise chez le sujet âgé de plus de 75 ans où elle la surestime et chez le patient obèse (IMC > 30  $\text{kg/m}^2$ ) où elle la sous-estime. Chez ces

patients, l'utilisation de la formule du MDRD (*Modification of the Diet in Renal Disease*) est plus adaptée car elle présente l'avantage de ne pas tenir compte du poids :

$$\text{Clairance créatinine} = 186,3 \times \frac{\text{Créatininémie } \left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}}\right)^{-1,154}}{88,4} \times \text{âge}^{-0,203}$$

Cette formule est à multiplier par 0,742 pour une femme et par 1,21 pour un sujet d'origine africaine (13).

Aujourd'hui, selon les nouvelles recommandations, la formule du MDRD est la plus utilisée en clinique pour la majorité des patients.

### 5.3 Débit de filtration glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré être le meilleur témoin de la fonction rénale. Le DFG « normal » est de l'ordre de 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le DFG est déterminé par la clairance de la créatinine, estimée par la formule de Cockcroft et Gault ou du MDRD, qui reste la manière la plus simple de mesurer la fonction rénale (11).

Enfin, d'autres paramètres peuvent être dosés pour évaluer la fonction rénale : l'urée sanguine mais son augmentation n'est pas spécifique d'une atteinte rénale (ce dosage est progressivement abandonné) ou la microalbuminurie qui est utilisée chez le patient diabétique car elle a une valeur prédictive positive de la survenue de lésions de microangiopathie et permet de dépister les complications rénales du diabète (12) (13).

## 6. Le rein, organe cible

Toutes les structures du néphron contribuent à la grande vulnérabilité des reins vis-à-vis des différentes agressions qu'ils subissent.

Le débit sanguin rénal et la consommation d'oxygène sont très élevés, ce qui favorise l'exposition du tissu rénal à tout ce qui peut circuler dans le sang : toxiques, germes, médicaments, métabolites toxiques.

Le cortex possède un rapport flux sanguin/masse de tissu élevé. Il reçoit environ 90 % du flux sanguin rénal et il est le plus exposé aux néphrotoxiques parmi les différentes parties du rein. La majorité de la masse du cortex est formé par le tubule contourné proximal qui est donc la cible principale des toxiques rénaux. De plus, les phénomènes de transport trans-

cellulaire actifs ou passifs favorisent la pénétration intra-cytoplasmique tubulaire de substances pathogènes préalablement filtrées. Les glomérules commandent la fonction et l'intégrité structurale du néphron par leur position initiale. Ils présentent une immunosensibilité spéciale au niveau de la membrane basale glomérulaire. Le tissu interstitiel est sensible aux infections, aux intoxications et aux inflammations (6) (3) (7).

## B. Mécanisme d'action toxique des médicaments néphrotoxiques

Le rein est une des principales voies de métabolisme des médicaments mais aussi une cible privilégiée de leurs effets toxiques. En effet, de très nombreux médicaments ainsi que leurs métabolites sont éliminés par le rein par filtration glomérulaire ou par sécrétion tubulaire ou par une combinaison des deux mécanismes (6).

Différents mécanismes d'action du médicament peuvent être cause d'atteinte rénale :

- Le médicament peut interférer sur la synthèse ou le catabolisme rénal de nombreux médiateurs hormonaux (rénine, angiotensine, prostaglandine, etc.) et entraîner une perfusion sanguine rénale insuffisante.
- Le médicament peut exercer une action toxique directe sur le parenchyme rénal (atteinte glomérulaire ou tubulaire). La toxicité est le plus souvent dose-dépendante et prévisible.
- Le médicament peut obstruer la lumière tubulaire par précipitation de cristaux dans les tubules rénaux.
- Le médicament peut interférer au niveau de la balance hydroélectrolytique en provoquant des hypokaliémies, hyponatrémies, hypovolémies
- Plus rarement, le médicament peut provoquer une réaction d'hypersensibilité qui n'est pas dose-dépendante et le plus souvent imprévisible (6) (11).

Les néphropathies d'origine médicamenteuse sont fréquentes. On distingue trois grandes catégories d'insuffisances rénales aiguës : les insuffisances rénales pré-rénales ou fonctionnelles, les insuffisances rénales organiques ou parenchymateuses et les insuffisances rénales post-rénales (11) (14).

### 1. Insuffisance rénale fonctionnelle

L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle de type pré-rénale est l'atteinte rénale la plus fréquemment rencontrée (40 à 80 % des cas) (11). Elle est définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire due à une diminution du volume circulant efficace. Il en résulte une hypoperfusion rénale qui entraîne des changements hémodynamiques intrarénaux sans atteintes lésionnelles parenchymateuses. Elle est rapidement réversible en 24 à 48 heures

après correction de la cause. Une baisse de la perfusion rénale peut faire suite à plusieurs événements ou phénomènes. Les plus fréquents sont les états d'hypotension et/ou d'hypovolémie d'une part, comme une perte de volume extracellulaire par hémorragies, diarrhées profuses ou brûlures extensives, une séquestration de volume comme la formation d'un liquide d'ascite lors d'une cirrhose ou enfin une réduction du débit cardiaque lors d'insuffisance cardiaque gauche, droite ou globale (15).

Par ailleurs, l'administration de certains médicaments peut avoir un effet délétère sur le rein (6).

Chez le sujet normal, le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire restent stables, en dépit des fluctuations de la pression artérielle : c'est le phénomène d'autorégulation rénal intrinsèque. Cette capacité d'adaptation est liée à l'augmentation des résistances de l'artériole efférente et à la vasodilatation de l'artériole afférente. Cette vasodilatation survient en réponse à un réflexe myogénique, au rétrocontrôle négatif tubuloglomérulaire et à la synthèse locale de prostaglandines vasodilatatrices (10).

Cependant, en cas d'hypoperfusion rénale importante, cette autorégulation est insuffisante et d'autres mécanismes sont mis en jeu afin de maintenir au mieux la filtration glomérulaire. On observe alors une activation neurohumorale qui se traduit par la stimulation du tonus sympathique adrénérgique (noradrénaline) et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone à l'origine d'une vasoconstriction de l'artériole efférente. En cas d'activation de ce système intrarénal, l'augmentation des résistances post-glomérulaires, secondaires à l'effet de l'angiotensine II, permet le maintien de la filtration glomérulaire (9).

Il y a également une augmentation de l'hormone antidiurétique se traduisant par un accroissement de la réabsorption tubulaire proximale et distale et par une urine très concentrée. Les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II sont contrebalancés par des vasodilatateurs endogènes intrarénaux, principalement les prostaglandines et l'oxyde nitrique (9) (6).

## **1.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une part importante des médicaments délivrés en officine. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles, des dysménorrhées essentielles, des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes, ainsi que

dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires, lombalgies, radiculalgies sévères et des douleurs post-opératoires. (18)

- Mécanisme d'action des AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent les enzymes cyclo-oxygénases et par conséquent, inhibent la synthèse de prostaglandines vasodilatatrices intrarénales (PGI2 et PGE2), qui agissent sur l'artériole afférente et empêchent la dilatation de celle-ci (9) (16).

- Mécanisme d'action néphrotoxique des AINS

En cas d'hypovolémie, les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans le maintien de la filtration glomérulaire car elles maintiennent une vasodilatation glomérulaire. Les AINS contribuent à augmenter la vasoconstriction intrarénales et à réduire le débit de filtration glomérulaire. C'est ainsi que leur administration est particulièrement nocive lorsqu'il existe une hypoperfusion rénale ou une hypovolémie efficace (11) (17).

Les inhibiteurs sélectifs de la COX2 exposent aux mêmes risques et conséquences fonctionnelles rénales que les AINS « classiques ».

Les AINS ont peu d'effet sur la fonction rénale du sujet normal car l'angiotensine II, la noradrénaline et la production rénale de prostaglandines sont relativement faibles. Cependant, les AINS prédisposent à une insuffisance rénale aiguë lorsqu'ils sont administrés chez les patients en hypovolémie (patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose hépatique) et plus particulièrement lorsqu'ils sont associés aux diurétiques car ceux-ci sont susceptibles d'induire une hypovolémie ou une déshydratation et leur administration est déconseillée en association avec les AINS (11) (18) (19).

- Aspects cliniques de la néphrotoxicité des AINS

Les modifications de la fonction glomérulaire s'observent dès les premiers jours de traitement (2 à 5 jours après le début du traitement), surtout avec les AINS à demi-vie courte comme l'ibuprofène. Il n'y a pas de manifestations extrarénales. Il n'y a ni protéinurie, ni anomalie du sédiment urinaire. L'examen histologique rénal est normal. L'insuffisance rénale est en général rapidement réversible lorsque l'administration du médicament est suspendue (20).

Les AINS peuvent également être responsables d'insuffisances rénales aiguës dues à une néphropathie interstitielle aiguë mais celles-ci sont beaucoup plus rares que celles dues à un mécanisme hémodynamique (20).

Cette classe de médicaments constitue une part importante du marché de l'officine et ils sont donc à conseiller avec prudence selon les situations physiologiques des patients (personnes âgées, patients diabétiques). Les AINS, notamment l'ibuprofène, font partie de la liste des médicaments OTC (« over the counter » en anglais, soit « par-dessus le comptoir » du pharmacien), c'est-à-dire des médicaments en libre accès au public que les patients peuvent acheter sans ordonnance. Le rôle du pharmacien est donc primordial lors de la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques en matière d'informations et de conseils.

## 1.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui sont largement utilisés actuellement dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque sont en général bien tolérés mais peuvent toutefois être responsables d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle chez les patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère d'un rein unique ou chez des patients déshydratés, notamment ceux recevant également un traitement par diurétiques (6) (18). La prescription de diurétiques est très fréquente pour ces mêmes pathologies (hypertension artérielle et insuffisance cardiaque).

En effet, parmi les insuffisances rénales aiguës iatrogéniques, un quart à un tiers d'entre elles sont observées avec des IEC souvent associés à des diurétiques (20).

### - Mécanisme d'action néphrotoxique des IEC

Ces insuffisances rénales aiguës sont dues à de profondes modifications de l'hémodynamique rénale, liées au mode d'action de cette classe thérapeutique, c'est-à-dire à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (21). Chez ces patients, une filtration glomérulaire est maintenue grâce à l'action vasoconstrictrice exercée par un taux intrarénal élevé d'angiotensine II. Les IEC diminuent la synthèse d'angiotensine II et donc inhibent son activité vasoconstrictrice sur l'artériole efférente.

### - Aspects cliniques et évolution de la néphrotoxicité des IEC

D'un point de vue clinique, il y a une baisse brutale de la filtration glomérulaire, une oligurie ou même une anurie (11). La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est habituellement rapidement réversible dans les jours suivant l'arrêt du traitement par IEC.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, les IEC peuvent être responsables d'une dégradation de la fonction rénale, en l'absence de sténose artérielle rénale. Ces perturbations sont réversibles à l'arrêt du traitement (20).

- Prévention de la néphrotoxicité des IEC

Il est préconisé une surveillance biologique précoce lors de l'emploi des IEC en cas d'insuffisance rénale ainsi que dans toutes les circonstances dans lesquelles le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé, soit par une des conditions pathologiques, soit par un traitement diurétique (18) (6).

### 1.3 Les Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)

Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II) exposent potentiellement aux mêmes risques, dans les mêmes conditions que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ils sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

- Mécanisme d'action néphrotoxique des ARA II

Les ARA II ou « sartans » bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. En réduisant le taux intrarénal d'angiotensine II, les ARA II provoquent une baisse brutale de la filtration glomérulaire et induisent une oligurie ou même une anurie. La prise simultanée d'un diurétique aggrave le phénomène car celui-ci entraîne une déplétion hydrosodée.

- Evolution de la néphrotoxicité des ARA II

L'insuffisance rénale est réversible et l'arrêt de l'ARA II entraîne une amélioration rapide de la filtration glomérulaire. Parfois, seul l'arrêt du diurétique associé peut suffire à rétablir la fonction rénale (11) (18) (20).

### 1.4 Les diurétiques

Les traitements diurétiques visent à éliminer les fluides retenus dans les compartiments extracellulaires de l'organisme au cours de différents syndromes pathologiques (insuffisance cardiaque, œdèmes d'origines diverses, en particulier néphrotiques).

Ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pour réduire la volémie. Cet objectif est réalisé par leur action natriurétique, visant à éliminer préférentiellement le sodium. En effet, c'est toujours une rétention de sodium qui est à l'origine d'une surcharge volémique dans l'organisme. L'eau retenue ne peut être éliminée sans sodium en raison du pouvoir osmotique qu'exerce ce cation (6).

- Classification des diurétiques

Les diurétiques agissent sur les différents segments du néphron et sont classés en fonction de leur point d'impact principal.

On distingue :

- Les diurétiques inhibiteurs de l'anhydrase carbonique qui agissent au niveau du tubule contourné proximal (acétazolamide).
- Les diurétiques de l'anse qui agissent sur la branche ascendante de l'anse de Henlé (furosémide).
- Les diurétiques thiazidiques qui agissent au niveau du tubule contourné distal initial (hydrochlorothiazide).
- Les diurétiques antagonistes de l'aldostérone et épargneurs de potassium qui agissent au niveau du tubule distal terminal et du canal collecteur (spironolactone, éplérénone) (22) (6) (18).

- Mécanisme d'action néphrotoxique des diurétiques

Les diurétiques peuvent être responsables d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle liée à la déplétion sodée. L'insuffisance rénale résulte de l'hypovolémie qui conduit à une baisse du débit sanguin et à une diminution brutale du débit de filtration glomérulaire. Elle survient essentiellement lors d'épisodes surajoutés de déshydratation d'origine extrarénale comme au cours d'épisodes de diarrhées ou d'infections fébriles avec diminution des apports hydriques. Un traitement diurétique trop agressif peut également être responsable d'insuffisance rénale fonctionnelle par hypovolémie. Cette hypovolémie constitue un facteur favorisant à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë causée par les autres médicaments néphrotoxiques (11) (9).

Les diurétiques constituent par eux-mêmes une classe de médicaments néphrotoxiques mais c'est surtout lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments néphrotoxiques qu'ils sont responsables d'insuffisance rénale aiguë. Ces associations avec des AINS, biguanides, produits de contraste iodés, IEC, sartans sont à utiliser avec prudence et il tiendra du rôle du pharmacien de délivrer ces médicaments aux patients avec les informations nécessaires et conseils adaptés.

## 1.5 La ciclosporine et le tacrolimus

La ciclosporine et le tacrolimus, qui sont des immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes et dans la prévention du rejet d'allogreffe, se caractérisent par deux types d'effets néphrotoxiques.

### - Mécanisme d'action néphrotoxique de la ciclosporine et du tacrolimus

D'une part, un effet dose-dépendant d'origine hémodynamique est observé à court terme : une vasoconstriction de l'artériole afférente préglomérulaire. Cet effet pourrait être lié à la production augmentée de certains vasoconstricteurs (thromboxane A2, endothéline) ou à la diminution des vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote). Sur le plan biologique, une augmentation de la créatinine sérique est observée, accompagnée ou non d'hyperkaliémie et d'hypomagnésémie. Cet effet peut être corrigé par une diminution des doses de médicaments.

D'autre part, un effet à long terme est observé qui, lui, serait irréversible avec des changements histopathologiques du parenchyme rénal (23) (20).

## 1.6 Les gonadotrophines

Plus rarement, le traitement d'une stérilité féminine par une hyperstimulation ovarienne au moyen de gonadotrophines (FSH, HCG, HMG) peut s'accompagner d'une hyperperméabilité capillaire généralisée. Cela se traduit par une ascite, une hypoalbuminémie, des œdèmes, un épanchement pleural et une hypovolémie majeure avec une insuffisance rénale aiguë (11) (23).

## 2. Atteinte rénale aiguë toxique organique

De très nombreux médicaments sont responsables d'insuffisance rénale aiguë organique. Ces atteintes rénales sont réparties entre les atteintes glomérulaires, tubulaires, interstitielles et vasculaires. On observe des lésions organiques du rein avec atteinte du parenchyme rénal même après l'arrêt du médicament néphrotoxique en cause. Ces lésions sont soit irréversibles, soit lentement réversibles de façon complète ou partielle (6) (23).

## 2.1 Glomérulonéphrite aigue

Les néphropathies glomérulaires aigues ou glomérulonéphrites aigues désignent des affections au cours desquelles les lésions histologiques touchent les glomérules. Les principaux signes de l'atteinte glomérulaire sont la protéinurie et l'hématurie. Une diminution de la fonction rénale peut parfois être observée, ainsi qu'une hypertension artérielle et des œdèmes. L'étude histologique rénale ainsi que la prédominance de l'un des signes permet de définir plusieurs tableaux cliniques : syndrome néphritique aigu, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite extramembraneuse, glomérulonéphrite rapidement progressive (6) (24).

### - Aspects biologiques de la glomérulonéphrite aiguë

#### ▪ La protéinurie

La protéinurie physiologique est en moyenne de 20 à 60 mg/24 h, sa limite supérieure est de 150 mg/24 h. C'est la quantité de protéines perdue chaque jour dans les urines, elle détermine le retentissement plasmatique. La barrière capillaire glomérulaire s'oppose au passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 60 kD et des éléments figurés du sang. Quand la protéinurie est de débit important, elle est le plus souvent secondaire à une néphropathie glomérulaire.

#### ▪ L'hématurie

L'hématurie observée dans les glomérulopathies peut être microscopique ou plus rarement macroscopique. Un débit supérieur à 2000 hématies/minute est considéré comme pathologique. Lorsque l'hématurie est macroscopique, l'origine glomérulaire est évoquée quand l'hématurie est totale, sans caillots, sans douleurs et sans troubles mictionnels. L'étude urinaire du culot sur des urines fraîches montrant la présence de cylindres hématiques et l'existence de déformation du contour de plus de 80 % des hématies, qui est caractéristique de l'origine glomérulaire d'une hématurie.

### - Mécanisme d'action néphrotoxique des médicaments

Ces atteintes rénales glomérulaires médicamenteuses sont en général secondaires à des processus immunologiques. On observe la précipitation de complexes immuns et leur dépôt sur le versant externe de la membrane basale des capillaires glomérulaires responsables de l'épaississement de la membrane basale glomérulaire qui atteint souvent cinq ou six fois son épaisseur normale. Ces complexes immuns circulants se présentent sous la forme d'immunoglobulines G et de protéines du complément. Le médicament fait figure d'antigène

ou d'haptène mis en évidence au sein des dépôts extra-membraneux. Il s'agit de la glomérulonéphrite extramembraneuse (10) (6).

- Aspects cliniques et évolution de la glomérulonéphrite aiguë

Les propriétés de filtration de la membrane basale sont altérées, ce qui provoque une fuite de protéines plasmatiques dans les urines, essentiellement de l'albumine. Cette protéinurie sévère associée à une hypoalbuminémie et des œdèmes des membres inférieurs constitue le syndrome néphrotique habituellement observé au cours de cette affection. En général, l'arrêt du traitement entraîne la régression du syndrome néphrotique, de rares cas évoluent vers une glomérulonéphrite chronique (24) (6) (9).

### a) Sels d'or

Les médicaments les plus souvent responsables de glomérulonéphrites sont les sels d'or prescrits dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Ils sont responsables dans 10 à 20 % des cas d'une protéinurie et d'un syndrome néphrotique dans 1 % des cas. L'étude histologique révèle l'existence fréquente d'une glomérulonéphrite extramembraneuse. Le pronostic est bon et la protéinurie disparaît en général rapidement après arrêt du traitement (4 à 18 mois) (23).

### b) D-pénicillamine

La D-pénicillamine utilisée dans de nombreuses affections (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Wilson, cystinurie, sclérodémie...) ainsi que la tiopronine et le captopril (uniquement à fortes doses) peuvent être également responsables de glomérulonéphrite extramembraneuse avec syndrome néphrotique et protéinurie, ou d'atteintes rénales simulant un syndrome de Goodpasture (glomérulonéphrite extracapillaire et hémoptysie) (20).

### c) Sels de lithium

Les sels de lithium, largement utilisés en psychiatrie, notamment dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive, peuvent présenter différents aspects de toxicité rénale. D'une part le lithium est responsable d'une altération de pouvoir de concentration des urines et provoque un syndrome polyuro-polydipsique chez la grande majorité des patients. Cette

altération de pouvoir de concentration des urines apparaît en général dès la première année de traitement mais l'intensité du trouble est principalement liée à la durée du traitement. La polyurie induite par le lithium est essentiellement liée à un diabète néphrogénique par insensibilité tubulaire du rein à l'ADH. En effet, le lithium entraîne une altération du système AMPc sensible à l'ADH, principalement par un effet inhibiteur sur l'adénylate cyclase mais également par une stimulation de l'AMPc phosphodiesterase et par une inhibition de la protéine-kinase.

Lorsque la polyurie s'avère trop importante, il est préconisé de réduire la dose administrée ou d'interrompre le traitement. Les diurétiques thiazidiques sont parfois utilisés, mais en raison de l'hypovolémie qu'ils induisent, ils augmentent la réabsorption tubulaire du lithium et exposent ainsi au risque de surdosage et d'intoxication. Le lithium diminue aussi la sécrétion tubulaire distale d'ions  $H^+$  et est responsable d'un défaut d'acidification des urines (20) (23) (25).

Outre leurs effets tubulaires, les sels de lithium peuvent être responsables d'un syndrome néphrotique qui survient aux posologies habituelles et le plus souvent au cours de la première année de traitement. Ce syndrome néphrotique est lié soit à des lésions glomérulaires minimales, soit à une glomérulopathie extramembraneuse. La fonction rénale reste habituellement normale. Dans la plupart des cas, l'arrêt du traitement entraîne la disparition du syndrome néphrotique (20).

#### d) Interféron alpha

L'interféron alpha-2a ou alpha-2b, utilisé en cancérologie dans le traitement de métastases de certains cancers (cancer du rein), et en hépatologie dans le traitement des hépatites B et C actives, peut être responsable de l'aggravation d'une néphropathie glomérulaire préexistante ou de la survenue d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales associé à une insuffisance rénale (20) (23).

#### e) Mitomycine C

La mitomycine C, antibiotique cytotoxique, est utilisée dans le traitement des cancers du sein, de l'utérus, de la vessie et des cancers du tube digestif (cancer de l'estomac, du côlon, du rectum, du pancréas).

- Mécanisme d'action néphrotoxique de la mitomycine C

Les lésions rénales sont multiples, tubulaires, interstitielles, vasculaires mais ce sont les lésions glomérulaires qui prédominent. Celles-ci sont de deux types : mésangiolyse et micro-angiopathie thrombotique.

La mésangiolyse est une lésion glomérulaire qui se définit par une lyse mésangiale et aussi endothéliale. Le mésangium disparaît ainsi que les cellules mésangiales et celles qui subsistent sont géantes, atypiques, avec des noyaux monstrueux et un aspect de dégénérescence nucléaire.

La micro-angiopathie thrombotique provoque un épaississement des parois des capillaires glomérulaires. Le mécanisme de l'atteinte rénale est inconnu. Une atteinte de type immunoallergique est peu probable. Il n'y a pas d'anomalies du complément, de présence d'immuns complexes circulants. Une atteinte de type toxicité directe est possible, la néphropathie n'apparaissant souvent qu'à partir d'une certaine dose cumulée. La répétition des injections provoquerait une activation anormale de la coagulation. *In vitro*, la mitomycine C serait capable d'inhiber la synthèse de prostacycline par les cellules endothéliales.

- Aspects cliniques de la néphrotoxicité de la mitomycine C

La mitomycine C peut être responsable de syndrome hémolytique et urémique associant une anémie hémolytique et un syndrome de néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale rapidement progressive.

L'anémie hémolytique précède très souvent et parfois de quelques semaines l'atteinte rénale. Elle est exceptionnellement constatée après la première cure, elle apparaît le plus souvent après la quatrième cure (1 cure/mois) et pour une dose cumulative habituellement supérieure à 60 mg. Une protéinurie est le premier signe constaté. L'hématurie microscopique est fréquente.

L'insuffisance rénale est constante, de degré variable mais souvent important et nécessitant le recours à des épurations extra-rénales. Le pronostic de ces atteintes rénales est mauvais.

- Prévention de la néphrotoxicité de la mitomycine C

Pour les patients traités par mitomycine C, il est conseillé de ne pas dépasser une dose totale de 40 mg/m<sup>2</sup> et de rechercher systématiquement l'apparition d'une protéinurie ou d'une anomalie hématologique (baisse de l'haptoglobine ou thrombopénie) (20) (23) (18).

## 2.2 Nécroses tubulaires aiguës

La cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë organique de type rénal est la nécrose tubulaire aiguë. Elle est présente dans 75 à 80 % des cas (6). Elle correspond à la lésion anatomopathologique observée, essentiellement secondaire à des mécanismes ischémiques ou toxiques. La cause première de nécrose tubulaire aiguë est l'ischémie rénale qui fait suite à une hypoperfusion rénale suffisamment prolongée. En effet, la nécrose tubulaire aiguë entretient un rapport étroit avec l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, et constitue avec elle un continuum physiopathologique. Les lésions tubulaires dépendent de la sévérité et de la durée de l'hypoperfusion rénale (6) (9).

### - Mécanisme d'action néphrotoxique des médicaments

La médullaire externe du rein est la zone la plus exposée à un manque d'oxygène puisqu'elle en est la plus grande consommatrice parmi les différentes parties du rein. Ainsi, les glomérules sont relativement épargnés, étant situés dans le cortex rénal, et les tubules sont les plus affectés, d'où l'appellation « nécrose tubulaire aiguë ».

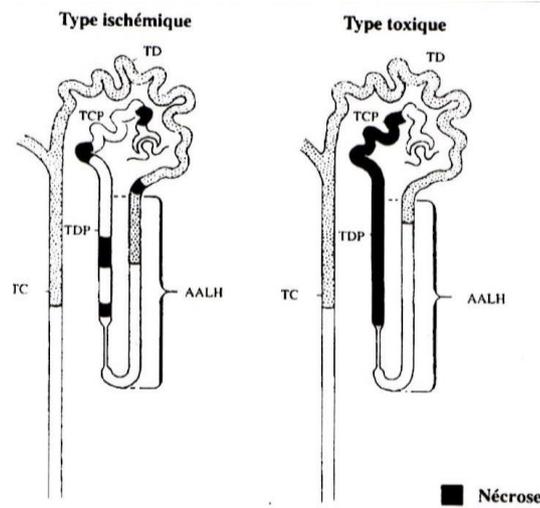
Outre l'ischémie, l'agression toxique est également souvent impliquée dans la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë, d'ailleurs fréquemment en association avec les phénomènes ischémiques. Les diverses néphrotoxines peuvent être exogènes (médicaments néphrotoxiques) ou endogènes (libération de myoglobine secondaire à une rhabdomyolyse ou d'hémoglobine après hémolyse intravasculaire).

La nécrose tubulaire aiguë évolue en deux phases. La première phase est la phase d'insuffisance rénale aiguë dont la durée est plus ou moins prolongée en fonction de la sévérité de l'agression. La deuxième phase est une phase de récupération, de restauration des capacités d'épuration et de concentration du rein, correspondant à la phase de régénération des cellules tubulaires. Cette phase est possible sous l'influence de différentes molécules dont les facteurs de croissance peptidiques. (6) (10) (9).

Les segments affectés au cours d'une nécrose tubulaire aiguë sont essentiellement le tubule proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'altération des segments tubulaires se traduit par un dysfonctionnement essentiellement tubulaire puis par une perte de la filtration glomérulaire.

On distingue deux types d'atteintes (figure 7) :

- L'atteinte ischémique, qui s'associe à une nécrose irrégulière, surtout marquée dans les segments tubulaires de la jonction corticomédullaire (juxtamédullaire), soit le tubule droit proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé dont la membrane basale est affectée.
- L'atteinte néphrotoxique, qui consiste en une nécrose du tubule proximal (contourné et droit) uniforme et diffuse, sans atteinte de la membrane basale.



**Figure 7 : Distribution des lésions tubulaires d'origine ischémique et néphrotoxique (4)**

En microscopie optique, l'atteinte est variable, allant de l'absence d'anomalies à la nécrose tubulaire franche avec épithélium tubulaire nécrotique et interrompu, cylindres intratubulaires, œdèmes de l'interstice et infiltration cellulaire. Les vaisseaux et les glomérules conservent le plus souvent un aspect normal (4).

Dans le cadre d'une atteinte d'origine ischémique, avec laquelle l'atteinte toxique partage de nombreuses phases, des modifications morphologiques des cellules épithéliales tubulaires proximales vont survenir. Les principales lésions biochimiques et structurales observées sont :

- La perte de la bordure en brosse
- La perte de la polarité cellulaire
- La redistribution des intégrines et des  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase de la membrane basale vers la surface apicale
- La perte des jonctions serrées inter-cellulaires

Le calcium, les phospholipases, la déplétion en ATP, et les radicaux libres oxygénés jouent probablement un rôle dans l'apparition de ces changements ainsi que dans la mort cellulaire qui s'ensuit (soit par nécrose, soit par apoptose).

Ensuite, les cellules tubulaires se desquament, en causant la présence de cylindres et de débris cellulaires qui obstruent la lumière. Ceci entraînerait une hyperpression intratubulaire avec une diminution secondaire du débit de filtration glomérulaire. Une rétrodiffusion du filtrat glomérulaire à travers l'épithélium tubulaire lésé est également observée.

Puis, sous l'influence de facteurs de croissance dont les facteurs de croissance peptidiques (EGF ou *epidermal growth factor* ; IGF1 ou *insulin growth factor type 1* ; HGF ou *hepatocyte growth factor* ; TGF $\alpha$  ou *transforming growth factor*), les cellules tubulaires survivantes vont proliférer et se différencier permettant ainsi la reconstitution d'un épithélium tubulaire normal et efficient. Après cette phase de récupération complexe, la biopsie montre un retour à la normal ou, tout au plus, des anomalies mineures.

- Aspects cliniques de la nécrose tubulaire aiguë

D'un point de vue clinique, la nécrose tubulaire aiguë présente peu de signes, notamment lors des causes toxiques. Elle fait souvent suite à un état pré-rénal prolongé, et la phase initiale est souvent marquée par une oligurie. Au contraire, la nécrose tubulaire aiguë par atteinte néphrotoxique est plus souvent non oligurique. La diurèse est conservée dans plus de la moitié des cas.

Pendant cette phase initiale, l'urémie et la créatininémie augmentent. Une phase de maintien fait suite, pendant laquelle la production et l'excrétion de créatinine sont de même niveau. La créatininémie reste alors stable. Cette phase peut durer une à trois semaines, au cours desquelles il convient d'assurer l'homéostasie du milieu intérieur par une épuration extra-rénale.

Enfin, une phase de récupération est observée. Elle correspond à la régénération des cellules tubulaires, au cours de laquelle le taux de créatininémie décroît par normalisation progressive du débit de filtration glomérulaire. Cette phase s'accompagne d'une augmentation du volume urinaire entraînant parfois une polyurie osmotique liée à l'élimination de la charge osmotique.

L'analyse des paramètres urinaires lors des deux premières phases est de toute importance pour dissocier une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle de la nécrose tubulaire aiguë. L'analyse du culot urinaire est pauvre. Il n'existe ni protéinurie ni hématurie. Parfois, il peut

être mis en évidence des cylindres cireux constitués de cellules tubulaires nécrosées. Ce sont tous ces signes cliniques et biologiques négatifs qui concourent au diagnostic positif de nécrose tubulaire aigüe (4) (6) (9) (10) (20).

De nombreux médicaments peuvent être responsables d'insuffisance rénale aigüe par atteinte tubulaire. Le type d'atteinte rénale est variable. Il peut s'agir d'une atteinte tubulaire directe toxique ou de nature immunoallergique.

Les antibiotiques sont les médicaments provoquant le plus grand nombre d'atteintes rénales (20). Les aminoglycosides, les pénicillines et leurs dérivés sont les plus souvent responsables. Les mécanismes de l'atteinte rénale sont variables. Il peut s'agir soit d'une action toxique directe, souvent en rapport avec une accumulation médicamenteuse, soit d'une action immunoallergique, beaucoup plus imprévisible. Les manifestations cliniques sont très variées.

### a) Les aminoglycosides

Les aminoglycosides ou aminosides sont très largement utilisés pour combattre les infections sévères en raison de leur large spectre d'action, leur activité bactéricide et leur effet post-antibiotique. Ils sont responsables de 80 % des insuffisances rénales aigües liées à l'utilisation d'antibiotiques. La fréquence de l'atteinte rénale varie entre 10 et 15 % mais elle devrait être plus faible si les facteurs de risque étaient pris en compte dans la thérapeutique (26). Cette forme d'atteinte rénale survient même lorsque les concentrations pics évaluées des médicaments sont dans la zone thérapeutique.

#### - Mécanisme d'action néphrotoxique des aminosides

Les aminoglycosides sont des petites molécules non liées aux protéines qui sont éliminées exclusivement par filtration glomérulaire. Ils vont ensuite se fixer sur des récepteurs phospholipidiques localisés sur la membrane des bordures en brosse de la cellule épithéliale tubulaire proximale. Une fois fixés, les aminoglycosides pénètrent dans la cellule par un processus d'endocytose. Dans la cellule, ils sont séquestrés dans les lysosomes et en altèrent le contenu enzymatique. Ils perturbent le catabolisme lipidique et favorisent ainsi l'accumulation intralysosomale de déchets lipidiques, appelés corps myéliniques. Ceux-ci peuvent être retrouvés dans l'urine. Les aminosides modifient également l'activité mitochondriale : ils diminuent la respiration mitochondriale et limitent ainsi la source énergétique de la cellule.

Les aminoglycosides pénètrent dans la cellule tubulaire par d'autres voies, vraisemblablement par un processus de réabsorption active au niveau apical, mais aussi par le pôle latéro-basal. Ils sont concentrés dans le cortex rénal avec des valeurs 10 à 20 fois supérieures à la concentration sérique simultanée. Leur demi-vie d'élimination est normalement de 2 heures mais peut être prolongée lorsque la fonction rénale diminue et durer plus de 60 jours.

- Aspects cliniques de la néphrotoxicité des aminosides

Le développement de l'atteinte rénale se fait en quelques jours, de manière insidieuse. Aucun signe clinique ne prévient le clinicien. Il n'y a ni hématurie ni douleurs lombaires ni œdèmes ni hypertension ni oligo-anurie. Seule une polyurie peut être notée, due à un trouble de la concentration des urines en rapport avec une insensibilité des cellules épithéliales du tube collecteur à l'action de la vasopressine. C'est bien souvent devant l'élévation de l'urée et/ou de la créatinine sanguines qu'est découverte l'atteinte rénale. Celle-ci apparaît en général entre le 5<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour de traitement. A cette date, une protéinurie et une leucocyturie peuvent être détectées. L'augmentation de l'excrétion de certaines enzymes urinaires traduit l'atteinte préférentielle de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. Ces enzymes sont : l'alanine aminopeptidase, la gammaglutamine transférase, la N-acétyl  $\beta$  D-glucosaminidase. Il est aussi noté précocement une augmentation de l'excrétion urinaire de  $\beta$ 2-microglobuline traduisant une diminution de la réabsorption tubulaire proximale. Une polyurie apparaît 2 à 3 jours après. Un défaut d'acidification des urines peut être également observé, suggérant une perturbation de l'ammoniogénèse sous l'effet de l'antibiotique. C'est généralement vers le 10<sup>ème</sup>-12<sup>ème</sup> jour de traitement que la filtration glomérulaire baisse, entraînant une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines. L'insuffisance rénale peut être modérée mais parfois sévère nécessitant le recours à la dialyse.

- Aspects biologiques de la néphrotoxicité des aminosides

D'un point de vue histologique, les aminoglycosides provoquent une atteinte tubulaire aiguë, prédominant dans la partie proximale du néphron. Les premiers signes sont une diminution de la hauteur de la bordure en brosse, puis l'apparition d'anomalies intracytoplasmiques avec présence de lysosomes en grand nombre et de taille accrue contenant des phospholipides appelés corps myéliniques. A un stade plus avancé, la morphologie des mitochondries est modifiée : elles gonflent puis perdent leur forme ovale. Au microscope optique, les tubes ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé et les lumières de certains tubes sont élargies, encombrées de débris cellulaires.

Les membranes tubulaires persistent et la régénération cellulaire aboutira à la reconstruction totale de l'épithélium tubulaire. La guérison sera assurée sans séquelles dans la majorité des cas. Cette régénération tubulaire se fait en 15 à 30 jours (6) (20) (26) (28) (29).

Tous les aminoglycosides sont néphrotoxiques. Le plus néphrotoxique est probablement la gentamicine et le moins néphrotoxique l'amikacine. La relation structure-activité néphrotoxique suggère que l'atteinte rénale est en partie liée au nombre de fonctions aminées libres.

Il est important de signaler quelques aspects particuliers de l'atteinte fonctionnelle tubulaire telle qu'une glycosurie, une hyperphosphaturie, une excrétion urinaire exagérée de potassium, de calcium, et de magnésium. Ces perturbations sont en rapport avec une atteinte tubulaire distale et représentent le syndrome de BARTTER-like qui est réversible à l'arrêt de l'aminoside.

- Prévention de la néphrotoxicité des aminosides

Tous les patients traités par aminosides sont susceptibles de développer une insuffisance rénale aigüe avec nécrose tubulaire aigüe. Néanmoins, la connaissance de facteurs favorisant la néphrotoxicité de ces médicaments permet d'être plus vigilant et de prendre des mesures permettant de réduire la fréquence des atteintes rénales (9) (11) (20) (23) (28).

Les facteurs dépendent d'une part de l'antibiotique lui-même car la toxicité est une toxicité directe, et d'autre part, de l'état physiopathologique du patient. Il convient alors de tenir compte de la dose quotidienne administrée, de la durée du traitement, du choix de l'aminoside et des autres médicaments associés.

L'accumulation intra-corticale rénale des aminosides est variable selon le type d'aminoside. Il a été démontré chez l'homme que l'accumulation dans le cortex de certains aminosides pourrait être différente selon le mode d'administration. Ainsi, pour la même dose d'amikacine administrée, la concentration corticale est trois fois plus basse lorsqu'elle est administrée en perfusion intraveineuse continue que lorsqu'elle est administrée en deux prises par jour. Au contraire, pour la gentamicine et la tobramycine, les concentrations corticales sont les mêmes quel que soit le mode d'administration. De plus, la capacité de captation des aminosides est variable selon le type d'aminoside : elle est faible pour l'amikacine et importante pour la gentamicine (20).

- Durée du traitement

La durée du traitement ne doit pas dépasser 10 à 12 jours. Cette réduction de la durée du traitement (8 jours en moyenne) est possible grâce aux nombreux autres antibiotiques permettant le relais. Les valeurs des concentrations sanguines au pic ou à la vallée sont de mauvais indices prédictifs de la néphrotoxicité car elles dépendent de la filtration glomérulaire. Leur élévation est souvent la conséquence et non la cause de l'atteinte rénale. L'intérêt des dosages sanguins d'aminosides réside en l'évaluation des concentrations efficaces.

- Mode d'administration

Le mode d'administration doit être pris en considération. Il est conseillé d'administrer les aminosides en une seule injection intra-musculaire au lieu de 2 ou 3 injections. Ceci augmenterait la tolérance rénale et auditive.

Chez le patient à fonction rénale normale, les doses journalières unitaires sont de :

- 3 mg/kg pour la gentamicine et la tobramycine
- 4 à 6 mg/kg pour la netilmicine
- 15 mg/kg pour l'amikacine

Les taux sériques doivent être monitorés, le dosage sérique est effectué une heure après l'injection intra-musculaire. Celui-ci doit être de 8 µg/mL pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine et de 20 µg/mL pour l'amikacine. Les réinjections ne doivent être effectuées que lorsque les concentrations résiduelles sont inférieures ou égales à 2 µg/mL pour la gentamicine, la nétilmicine, et la tobramycine et 4 µg/mL pour l'amikacine (20) (27) (28).

Le schéma posologique chez l'insuffisant rénal sera exposé plus loin.

- Retrait des autres médicaments néphrotoxiques

L'association de certains médicaments peut augmenter le risque de néphrotoxicité des aminosides. Il existe notamment un risque accru lors de l'association méthicilline, clindamycine, amphotéricine B, vancomycine, ciclosporine A, furosémide ou anti-inflammatoires non stéroïdiens à un aminoside. L'association de céphalosporines de première génération (céfadroxil, céfalexine, céfradine, céfapirine ou céfazoline) augmente également la fréquence d'atteintes rénales.

- Etat physiologique du patient

D'autre part, les facteurs de risque dépendent du malade et de son état. Il convient de tenir compte de l'âge, du sexe, de l'état physique, infectieux, de l'état d'hydratation et l'état hémodynamique.

- L'âge : l'âge ne constitue pas un réel facteur de risque, à condition qu'une adaptation des doses soit effectuée chez le patient âgé. Il est nécessaire de prendre en compte la réduction de la fonction rénale avec l'âge et l'état d'hydratation pour adapter les doses d'aminosides aux concentrations sanguines et éviter ainsi une néphrotoxicité. L'obstacle sur la voie excrétrice n'augmente pas les concentrations intra-rénales d'aminosides. L'insuffisance rénale pré-existante n'est pas un facteur de risque supplémentaire si les doses d'aminosides sont adaptées au degré de l'insuffisance rénale.
- Etat infectieux : en cas de pyélonéphrite aiguë, la néphrotoxicité peut être accrue. La nécrose tubulaire, la desquamation tubulaire sont plus importantes pour une même dose d'aminoside lorsqu'il existe une pyélonéphrite. Cette plus grande sensibilité aux aminosides lors d'une infection peut être due aux endotoxines ou autres produits de nature bactérienne libérés lors du traitement antibiotique.
- Etat d'hydratation : les troubles hydro-électrolytiques ont un rôle important. Les états d'hypovolémie facilitent grandement l'apparition de la néphrotoxicité. La fréquence de néphrotoxicité des aminoglycosides est multipliée par 7 lorsqu'il existe une déplétion hydrosodée (19). Celle-ci peut être induite par un régime ou favorisée par un traitement diurétique tel que le furosémide. La déplétion en potassium ou en magnésium favorise aussi la toxicité rénale des aminosides. Par contre, une expansion volémique, une surcharge en sodium ou en potassium ont des effets inverses. Une supplémentation en calcium dans le régime diminue également la néphrotoxicité.

Les aminosides sont donc des antibiotiques avec une néphrotoxicité certaine pour toutes les molécules. La prise en considération des nombreux facteurs qui favorisent cette néphrotoxicité doit en réduire considérablement la fréquence.

## b) Les produits de contraste iodés (PCI)

L'injection intraveineuse de produits de contraste iodés permet d'opacifier les vaisseaux et les organes. Il est alors possible de détecter les lésions vasculaires. La différence d'opacification entre le parenchyme malade d'un organe et son parenchyme sain explique la

détection des lésions et l'utilité de l'injection du produit de contraste lors d'un examen tomodensitométrique (32).

Les produits de contraste iodés sont responsables d'environ 10 % des insuffisances rénales aiguës médicamenteuses et occupent la troisième position après les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (20). De nombreux produits de contraste iodés sont utilisés en imagerie médicale mais seuls les produits administrés par voie intra-artérielle ou intraveineuse et excrétés par les reins sont néphrotoxiques. Le tableau I représente les différents produits de contraste iodés et leur osmolalité.

**Tableau I : Les différents produits de contraste iodés commercialisés en France et leur osmolalité (33)**

	Nom commercial®	Molécule	Densité mg/mL	Osmolalité mOsm/Kg 37°C
PHO	Telebrix 35	ioxitalamate	350	2130
	Radioselectan 76%	Amidotrizoate	370	2100
	Telebrix 300	ioxitalamate	300	1710
PBO	Xenetix 350	lobitridol	350	915
	Ivepaque 350	lopentol	350	810
	Iopamiron 370	Iopamidol	370	796
	Optiray 350	Ioversol	350	790
	Omnipaque 350	Iohexol	350	780
	Ultravist 370	Iopromide	370	780
	Ioméron 350	Ioméprol	350	618
	Xenetix 300	lobitridol	300	695
	Ivepaque 300	lopentol	300	640
	Omnipaque 300	Iohexol	300	640
	Optiray 300	Ioversol	300	630
	Ultravist 300	Iopromide	300	620
	Iopamiron 300	Iopamidol	300	616
	Ioméron 300	Ioméprol	300	521
	PHO dilués	Radioselectan 30%	Amidotrizoate	146
Telebrix 12		ioxitalamate	120	640

- Mécanisme d'action néphrotoxique des produits de contraste iodés

D'un point de vue physiopathologique, la néphropathie induite par un produit de contraste iodé est un syndrome complexe d'insuffisance rénale aiguë encore mal compris. Plusieurs

mécanismes sont proposés. Deux principaux sont présumés responsables, séparément ou de façon additive.

Le premier est une vasoconstriction rénale intense causée par une diminution de l'oxyde nitrique vasodilatateur ou des prostaglandines vasodilatatrices ou encore par une augmentation des endothélines ou de l'adénosine qui ont un effet vasoconstricteur. Les cellules tubulaires de la zone médullaire externe du rein sont très sensibles à l'hypoxie. Dans cette zone, la balance perfusion/consommation d'oxygène est facilement déséquilibrée vers une hypoxie cellulaire relative ou absolue. La vascularisation de cette zone est finement régulée par de multiples médiateurs (prostaglandines, NO, angiotensine II, adénosine, endothéline, peptide atrial natriurétique,...). De plus, l'anse de Henlé ascendante épaisse est la région du rein qui consomme le plus d'oxygène, ce qui la rend également sensible à l'oxygène. Ces modifications hémodynamiques seraient favorisées par l'hypertonie plasmatique provoquée par les produits de contraste. La diminution du flux sanguin rénal et l'augmentation des résistances sont d'autant plus perturbées que le pouvoir osmotique est élevé. C'est pourquoi les produits ayant une forte osmolalité sont les plus néphrotoxiques. Le tableau II représente certains produits de contraste potentiellement néphrotoxiques. Les produits de contraste iodés se répartissent en produits de haute osmolalité, ioniques, et de basse osmolalité, ioniques ou non ioniques. Ces derniers sont mieux tolérés sur le plan rénal et sont donc généralement les plus utilisés.

**Tableau II : Osmolarité des produits de contraste potentiellement néphrotoxiques selon la classe (33)**

<b>Classe</b>	<b>Osmolarité</b>	<b>Exemple de médicaments</b>
Ioniques	1500-2000 mOsm/L	Telebrix® Radioselectan®
Non ioniques hypo-osmolaires	600-850 mOsm/L	Ioméron® Ultravist® Omnipaque®

Le second mécanisme comprend une toxicité tubulaire directe du produit de contraste en raison de la création de radicaux libres de l'oxygène (exacerbée par la diminution de l'irrigation rénale causée par une hypovolémie ou par des lésions vasculaires).

D'autres mécanismes peuvent également être en cause, comme l'obstruction tubulaire par les urates et les oxalates due aux propriétés uricosuriques des produits de contraste iodés.

Les altérations fonctionnelles des globules rouges, cellules porteuses de forts équipements anti-oxydants, ne sont pas à négliger. L'hyperviscosité et la déshydratation favorisent l'agrégation des érythrocytes et entraînent une modification de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Des réactions immunologiques ont été observées dans certains cas avec des manifestations d'hypersensibilité présentes en même temps que l'atteinte rénale. Des anticorps sériques anti-ioxitalamate de sodium ont été mis en évidence et seraient surtout déclenchés par la présence du noyau tri-iodé. Les substances vasomotrices pourraient être activées par des complexes immuns circulants et être responsables d'une ischémie rénale corticale. Les agents de contraste pourraient également agir en libérant de l'histamine. La sensibilité serait variable d'un sujet à l'autre (6) (34–36).

- Aspects cliniques de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés

L'aspect clinique de l'insuffisance rénale aiguë aux produits de contraste iodés est variable. Il n'existe pas de définition réellement consensuelle. Les deux définitions les plus communément admises sont une augmentation de plus de 25 % de la créatininémie de base ou une augmentation de 44,2  $\mu\text{mol/L}$  (0,5 mg/dL) de la valeur de la créatininémie, survenant dans les 72 heures qui suivent l'injection du produit (34).

L'insuffisance rénale aux produits de contraste iodés commence en règle générale immédiatement après la procédure radiologique. L'augmentation de la créatinine est manifeste avant la 48<sup>ème</sup> heure et la décroissance de la créatininémie débute en général entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour pour être complète en 10 à 14 jours. La diurèse est habituellement conservée. Le recours à la dialyse est rarement nécessaire et concerne les patients les plus à risque et dont le pronostic vital est engagé. La sévérité de l'insuffisance rénale est largement conditionnée par l'état rénal antérieur. Les élévations de créatinine sont plus importantes chez des patients ayant une insuffisance rénale préexistante. Il existe une relation inverse entre la fonction rénale et la survenue de néphropathie induite par agent de contraste. En effet, plus la fonction rénale est altérée avant l'administration d'un agent de contraste, plus le risque de développer une néphropathie est élevé.

Dans la population en général, la fréquence des insuffisances rénales aiguës induites par un produit de contraste iodé est estimée entre 1 et 2 % (35). Le risque est presque nul dans une population ayant une fonction rénale strictement normale et aucun facteur de risque. Toutefois, la fréquence de ces néphropathies peut s'élever jusqu'à 50 % chez des patients

soumis à un facteur de risque plus élevé, particulièrement les sujets avec une fonction rénale altérée préexistante.

- Facteurs de risque de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés

Certains facteurs exposent à un risque plus élevé d'insuffisance rénale aiguë :

- L'âge avancé : la néphropathie des produits de contraste iodés survient plus souvent après 60 ans. Ceci peut s'expliquer par le mauvais état vasculaire de ces sujets, la diminution de la fonction rénale et plus particulièrement la diminution de l'irrigation corticale.
- L'insuffisance rénale préexistante : c'est le facteur de risque le plus important. Le risque de néphropathie est augmenté lorsque la créatinine sérique est de 114,9  $\mu\text{mol/L}$  et plus pour un homme, ou de 88,4  $\mu\text{mol/L}$  et plus pour une femme, ainsi que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le risque d'insuffisance rénale aiguë liée aux PCI est très fortement lié au degré d'insuffisance rénale. Si l'insuffisance rénale est absolument isolée (situation rare) et que la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min, sans autre comorbidité, le risque d'insuffisance rénale aiguë est très faible. Mais de nombreux autres facteurs vont pouvoir majorer ce risque et le rendre très significatif pour des clairances de créatinine supérieures à 50 mL/min. Ces facteurs comportent : le diabète sucré, l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance cardiaque, les déshydratations et hypovolémies efficaces, le myélome, l'administration d'autres médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, aminosides, AINS, sels de platine, antiviraux, IgIV, répétition des PCI), l'existence d'une protéinurie.
- Le diabète lui-même doit être considéré comme un facteur de risque de néphrotoxicité, surtout s'il existe une atteinte rénale associée. Il convient d'être prudent dans cette population.
- La déshydratation augmente le risque chez des patients eux-mêmes exposés au risque, c'est-à-dire chez les sujets âgés, les personnes diabétiques, les patients insuffisants rénaux.
- Le myélome est un facteur de risque souvent évoqué mais moins important qu'il n'y paraît. Sans dysfonction rénale, il est associé à un risque faible voisin de 2 %. Chez ces patients, les produits de contraste iodés entraînent la précipitation des chaînes

légères dans les tubules rénaux. Leur utilisation n'est pas interdite mais doit être évitée autant que possible, et doit être très prudente en assurant préalablement une bonne hydratation.

Contrairement aux valeurs correspondant à la nécrose tubulaire aiguë classique, les patients souffrant de néphropathie induite par agent de contraste auront plutôt une natriurèse diminuée et une fraction d'excrétion du sodium inférieure à 1 %, malgré une osmolarité urinaire plus importante en début (en raison de l'excrétion urinaire des produits de contraste). Le sédiment urinaire sera normal ou contiendra des cylindres granuleux grossiers. La présence de cristaux abondants d'oxalate ou d'urate peut être signalée (20) (34) (35).

- Prévention de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés

Les recommandations pour la prévention de la néphrotoxicité induite par les agents de contraste iodés seront développées plus loin.

### c) L'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un médicament antifongique appartenant au groupe des polyènes et provenant d'un actinomycète, le *Streptomyces nodosus*. Il est essentiellement prescrit dans le cadre des candidoses invasives et des aspergilloses chez des patients immunodéprimés et demeure le traitement de première ligne pour les infections fongiques sévères et potentiellement mortelles (15). La néphrotoxicité est l'effet secondaire qui limite l'emploi de l'amphotéricine B et en fait un médicament à marge thérapeutique étroite. Cette néphrotoxicité se traduit par une tubulopathie et une insuffisance rénale. La néphrotoxicité est observée chez près de 80 % des patients recevant ce traitement (20).

- Mécanisme d'action néphrotoxique de l'amphotéricine B

L'administration de l'amphotéricine B induit une altération des cellules épithéliales rénales. Les phénomènes cellulaires sont liés à une fixation de l'amphotéricine B sur les stérols membranaires au niveau des cellules vasculaires et épithéliales rénales. Le médicament se lie au cholestérol membranaire et forme des pores dans la membrane cytoplasmique, ce qui augmente de façon importante la perméabilité membranaire. Au niveau du tubule rénal distal, les effets observés sont donc liés à un effet direct de l'amphotéricine B sur la cellule tubulaire. L'altération de la perméabilité de la membrane des cellules de la partie corticale

des tubes collecteurs habituellement imperméables à l'urée empêcherait la présence d'un gradient d'urée et serait responsable de troubles de concentration des urines. De la même façon, un flux passif de potassium au niveau des cellules tubulaires distales altérées expliquerait la perte de potassium.

L'amphotéricine B est également responsable d'une réduction aiguë du flux sanguin rénale et du débit de filtration glomérulaire. Elle induit une vasoconstriction intrarénale liée à une action directe sur les artérioles rénales. L'altération membranaire induite par l'amphotéricine B crée initialement un flux entrant passif de sodium responsable d'une dépolarisation de la cellule. Cette dépolarisation induit un flux entrant de calcium par transport actif au travers de canaux voltage dépendant qui est responsable d'une vasoconstriction. De nombreux médiateurs sont potentiellement impliqués dans les effets vasculaires de l'amphotéricine B : l'endothéline, le thromboxane A<sub>2</sub>, le système NO et le système rénine-angiotensine-aldostérone.

#### - Aspects cliniques de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B

La néphrotoxicité de l'amphotéricine B est dose-dépendante. Les premiers signes apparaissent après administration d'une dose de 2 ou 3 grammes : acidose tubulaire, hypokaliémie, hypomagnésémie, azotémie, cylindrurie, leucocyturie, hématurie microscopique. La protéinurie est faible. Cette toxicité est réversible, les anomalies sont transitoires et disparaissent si le traitement est arrêté.

Lorsque la dose d'amphotéricine B dépasse 5 grammes, l'atteinte rénale est constante et les lésions sont irréversibles. Tous les éléments du parenchyme rénal sont atteints, avec prédominance des lésions tubulaires et interstitielles. Ce type d'atteinte est caractéristique avec la présence de dépôts calciques dans l'interstitium rénal. La dégradation fonctionnelle peut même se poursuivre après l'arrêt du traitement car l'amphotéricine B se lie fortement à des protéines tissulaires et peut être relarguée pendant très longtemps (30) (31) (20).

#### - Prévention de la néphrotoxicité de l'amphotéricine B

Plusieurs stratégies peuvent être adoptées afin de limiter l'apparition ou la progression de la néphrotoxicité. Cette prévention repose essentiellement sur :

- La reconnaissance et la suppression des facteurs de risque comme : l'insuffisance rénale préexistante, l'hypovolémie réelle ou efficace, l'association d'autres médicaments néphrotoxiques (vancomycine, aminosides), des doses cumulatives élevées supérieures à 2 grammes, l'utilisation de diurétiques.

- Une hydratation systématique des patients à l'aide de soluté salé isotonique. L'administration d'un litre de NaCl 0,9 % lors de chaque dose d'amphotéricine B préviendrait l'élévation de la créatinine sérique.
- La prescription de mannitol ou d'alcalins diminuerait les risques de néphrotoxicité.
- Des bloquants des canaux calciques pourraient être utiles car ils possèdent des propriétés vasodilatatrices au niveau rénal.
- L'administration d'amphotéricine B sur vingt-quatre heures permet d'obtenir une meilleure tolérance rénale comparée à une perfusion sur quatre heures.
- L'utilisation de formulations lipidiques d'amphotéricine B sont potentiellement moins néphrotoxiques. Leur néphrotoxicité serait environ deux fois moins fréquente sans être nulle (14 à 18 % des patients) (15). Trois formulations lipidiques se trouvent sur le marché mondial, commercialisées sous le nom de : Ambisome® (Amphotéricine B Liposomale), Abelcet® (Amphotéricine B complexe lipidique), et Amphotec® (ABLC) (31).

L'avantage théorique de ces formulations lipidiques d'amphotéricine B est qu'elles sont captées directement par les macrophages du système réticulo-endothélial. Ceci permet une augmentation de la distribution du principe actif aux sites où les infections fongiques sont souvent retrouvées, soit les organes riches en macrophages (foie, rate, poumons, etc.).

Plusieurs hypothèses expliquent la diminution de l'incidence de néphrotoxicité associée aux formulations lipidiques. D'une part, la spécificité de l'amphotéricine B pour l'ergostérol serait augmentée. D'autre part, étant libérée lentement des véhicules lipidiques, la fraction libre sérique d'amphotéricine B serait moindre, ce qui causerait moins de dommages aux cellules rénales. Enfin, la diminution de l'affinité de l'amphotéricine B pour les lipoprotéines LDL semblerait bénéfique (31) (30).

## d) Les autres antibiotiques et le cisplatine

### ▪ *Les céphalosporines*

Les antibiotiques appartenant au groupe des céphalosporines sont très nombreux mais ce sont les céphalosporines de première génération (C1G) qui sont responsables de toxicité tubulaire (céfaclor, céfadroxil, céfradine, céfazoline). Il n'y a pas d'effet néphrotoxique démontré pour les céphalosporines de deuxième et de troisième génération. La fréquence des atteintes rénales provoquées par la seule administration de ces céphalosporines est

faible : 200 cas sur des millions de malades traités depuis 20 ans. L'atteinte rénale est de nature immunologique avec la survenue d'une éruption cutanée et d'une hyperéosinophilie sanguine.

La néphrotoxicité s'exprime de façon variable. Elle peut être limitée à une protéinurie ou être beaucoup plus sévère et se traduire par un tableau d'insuffisance rénale aiguë anurique.

Sur le plan histologique, il a été mis en évidence une atrophie tubulaire avec un œdème interstitiel sans infiltration cellulaire. Les cellules basales tubulaires sont intactes et la régénération cellulaire est possible, aboutissant généralement à la guérison sans séquelles (20) (26) (28).

#### ▪ *Polypeptides cycliques ou Polymyxines*

Les polymyxines ou polypeptides cycliques (colistine) présentent une néphrotoxicité dose-dépendante qui apparaît lorsque la posologie n'est pas respectée. Ces antibiotiques modifient la perméabilité des cellules épithéliales tubulaires, pénètrent dans la cellule, se lient à des protéines tissulaires et inhibent la respiration mitochondriale.

Sur le plan clinique, la néphrotoxicité se traduit par une protéinurie, une hématurie et une cylindrurie. L'insuffisance rénale est souvent brutale avec une nécrose tubulaire aiguë. Elle est de type anurique ou à diurèse conservée.

Cette atteinte rénale est lentement réversible à l'arrêt du traitement (4 semaines) et la guérison est observée dans tous les cas (20).

#### ▪ *Cisplatine*

Le cisplatine est un agent alkylant dérivé du platine. Il s'agit du médicament antitumoral ayant le potentiel néphrotoxique le plus important. Le composé utilisé est le cis-diaminedichloroplatinum ou cisplatine, largement utilisé en cancérologie dans le traitement des cancers du testicule, de l'ovaire ou de tumeurs solides.

##### - *Mécanisme d'action néphrotoxique du cisplatine*

Le mécanisme de l'action toxique du cisplatine est mal connu. La majeure partie du cisplatine est éliminée par voie rénale sous forme non transformée faisant intervenir successivement une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Le cisplatine, comme d'autres métaux lourds, provoque une déplétion en glutathion intracellulaire et une réduction en groupement SH de certaines protéines. Il peut ainsi former des métabolites réactifs se

liant de façon covalente avec des macromolécules tissulaires et notamment des protéines rénales. Il en résulte une accumulation de cisplatine, responsable de la nécrose tubulaire aiguë. La néphrotoxicité paraît également liée à la configuration structurale de la molécule : le trans-platine n'est pas néphrotoxique.

- Aspects cliniques de la néphrotoxicité du cisplatine

L'atteinte rénale ne se signale par aucun signe clinique, elle est découverte en présence d'une élévation de l'urémie ou de la créatininémie. Après une perfusion d'une dose de 20 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine en 2 heures, il est noté une diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal. Il y a une augmentation très précoce des enzymes urinaires (alanine aminopeptidase, leucine aminopeptidase, N-acétyl-β-D-glucosaminidase) et une diminution de la réabsorption tubulaire de la α2-microglobuline. Ces anomalies témoignent d'un trouble fonctionnel localisé à la partie proximale du néphron. La tubulopathie se manifeste également par une fuite urinaire de magnésium. L'hypomagnésémie est importante, le taux de magnésium est dans 50 % des cas inférieur à 1 mmol/L chez des malades recevant 70 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine toutes les 3 semaines.

Les lésions rénales sont tubulaires. Elles sont représentées par des nécroses tubulaires aiguës partielles et focales localisées dans la partie proximale du néphron. L'évolution de l'atteinte rénale est variable. L'insuffisance rénale aiguë secondaire au cisplatine est une des rares insuffisances rénales aiguës toxiques pouvant ne pas récupérer après l'arrêt du traitement. Si elle est constatée après plusieurs semaines, elle devient irréversible. Si elle est découverte précocement et que les cures sont espacées, elle peut être réversible.

- Prévention de la néphrotoxicité du cisplatine

Le risque de néphrotoxicité est majoré par un surdosage et surtout lorsque la préparation du patient a été insuffisante. Le moyen le plus sûr pour protéger le rein de l'effet toxique du cisplatine et de créer une expansion du volume extracellulaire en administrant 24 heures avant l'injection de cisplatine et pendant les 24 heures suivantes, du soluté salé isotonique (NaCl isotonique), afin de créer une diurèse abondante (3 litres par 24 heures minimum). L'adjonction de mannitol et/ou de furosémide n'est pas recommandée car elle peut accroître la toxicité rénale. Le rythme de perfusion du cisplatine ne doit pas dépasser 1 mg/kg/h. En cas d'insuffisance rénale préexistante (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), il faut réduire la dose de cisplatine de 50 % (23) (37) (38) (20).

## 2.3. Néphropathies interstitielles aiguës

Les néphropathies interstitielles aiguës représentent environ 10 % des insuffisances rénales aiguës. Dans 85 % des néphropathies interstitielles aiguës, l'origine est médicamenteuse (6). Sur le plan histopathologique, la néphropathie interstitielle aiguë est caractérisée par une inflammation de l'interstice des reins. En plus d'un œdème interstitiel marqué, des infiltrats inflammatoires sont présents, principalement des cellules mononuclées : cellules lymphocytaires, granulocytaires, éosinophiliques, monocytaires et plasmocytaires. Des signes de lésions tubulaires sont également observés avec vacuolisation cytoplasmique et dilatation tubulaire. En général, ces altérations ne sont pas réparties de façon homogène sur le parenchyme mais forment des tâches focalisées et discrètes (6).

### - Mécanisme d'action néphrotoxique des médicaments

De nombreux indices permettent de supposer que les néphropathies interstitielles aiguës médicamenteuses sont d'origine immunoallergique. Elles surviennent indépendamment de la dose, seulement chez certains patients et peuvent être déclenchées par une réexposition au toxique. Elles sont déclenchées généralement par des mécanismes immunologiques à médiation cellulaire. Les infiltrats interstitiels comportent un grand nombre de lymphocytes T CD4 et/ou CD8. Les macrophages, les lymphocytes et des cellules tubulaires activées produisent plusieurs cytokines qui stimulent les fibroblastes et la production de matrice extracellulaire. Un processus fibrosant avec une atteinte irréversible de la fonction rénale en résulte.

### - Aspects cliniques de la néphropathie interstitielle aiguë

La clinique se traduit par des signes d'urémie en fonction du degré d'altération de la fonction rénale et occasionnellement par des douleurs sourdes au niveau des loges rénales, dues à la tuméfaction des reins avec tension capsulaire. La diurèse est variable, une oligurie est présente dans 20 % des cas. La protéinurie est en général inférieure à 1,5 g/24 heures. Une hématurie microscopique, une leucocyturie et des cylindres dans le sédiment urinaire peuvent être présents. La présence d'une éosinophilurie est suggestive d'une étiologie médicamenteuse même si elle n'est pas pathognomonique. Les fonctions rénales typiquement tubulaires (capacité de concentration, excrétion acide et potassique) sont généralement diminuées. Les reins sont de taille normale ou légèrement augmentée. Un syndrome néphrotique peut être observé surtout dans les cas de néphropathies interstitielles aiguës dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (39) (6) (20).

Sur le plan clinique, l'insuffisance rénale oligurique ou non apparaît des jours ou des semaines après la prise du médicament néphrotoxique. En plus de l'insuffisance rénale, diverses manifestations de réactions d'hypersensibilité sont également présentes simultanément : état fébrile, exanthème généralisé, arthralgies, hyperéosinophilie, éosinophilurie. L'évolution est favorable et les patients avec une néphropathie interstitielle aiguë d'origine médicamenteuse voient leur fonction rénale s'améliorer après 1 à 2 semaines et retrouvent rapidement leur valeur de créatininémie initiale (20) (37).

De nombreux médicaments sont responsables de néphropathie interstitielle aiguë. Le tableau III représente les principales étiologies médicamenteuses des néphropathies interstitielles aiguës. Nous développerons les principales.

**Tableau III : Principales étiologies médicamenteuses des néphropathies interstitielles aiguës (11) (6)**

Antibiotiques	Dérivés de la pénicilline : amoxicilline, ampicilline, méthicilline, pénicilline G Ciprofloxacine, sulfonamides, cotrimoxazole, rifampicine, céphalosporine (plusieurs)
AINS	Acide acétylsalicylique, diclofénac, ibuprofène, piroxicam, indométacine, phénylbutazone, naproxène
Antiépileptiques	Carbamazépine, Valproate, Phénytoïne
Diurétiques	Furosémide, Hydrochlorothiazide, Indapamide, Triamtérène
Analgésiques	Aminopyrine, Antipyrine, Métamizol, Paracétamol, Glafénine
Autres	Allopurinol, Cimétidine, Ranitidine, Oméprazole, Alpha-méthyl dopa, Azathioprine, Cyclosporine, Clofibrate, Sels d'Or

### a) Méthicilline

Le médicament le plus souvent responsable de néphropathie interstitielle aiguë est la méthicilline. L'atteinte rénale survient chez des sujets traités par des doses normales de méthicilline pour une infection à staphylocoque. Le temps entre le début de l'antibiothérapie et les troubles rénaux varie de 5 à 45 jours. Différents symptômes apparaissent : fièvre élevée, éruption cutanée, hématurie macroscopique et éosinophilie avec éosinophilurie, mais

ces signes ne sont cependant tous présents que dans un tiers des cas. L'évolution est favorable, avec récupération d'une fonction rénale normale, dans 90 % des cas après arrêt de la méthicilline. Dans 10 % des cas, il peut persister une insuffisance rénale séquellaire (20) (28).

## b) AINS

Les néphropathies interstitielles aiguës dues aux AINS sont caractérisées par une protéinurie particulièrement marquée mais ne s'accompagnent que très rarement de symptômes systémiques. Le passage en insuffisance rénale chronique est particulièrement fréquent.

## c) Rifampicine

Les néphropathies interstitielles aiguës dues à la rifampicine ont comme caractéristiques leur survenue chez des patients pré-exposés et au cours de traitement intermittent dans le cas d'une tuberculose (300 à 1800 mg de rifampicine, 1 à 3 fois par semaine pendant 1 à 6 mois).

### - Mécanisme d'action néphrotoxique de la rifampicine

Le mécanisme néphrotoxique de nature immunologique des accidents rénaux dus à la rifampicine est très probable. Les anticorps responsables sont de type IgG et/ou IgM fixant le complément en présence de rifampicine.

### - Aspects clinique, biologiques et évolution de la néphrotoxicité de la rifampicine

Sur le plan clinique, le début est souvent brutal accompagné de malaise général avec asthénie, d'hyperthermie, de myalgies ou de douleurs lombaires, de symptômes gastro-intestinaux et sur le plan biologique d'une thrombopénie et d'une hémolyse. L'insuffisance rénale est souvent sévère, nécessitant plusieurs séances d'épuration extra-rénale mais le pronostic est bon et l'évolution se fait habituellement sans séquelles rénales.

Le diagnostic de présomption doit être évoqué lors d'association d'exposition médicamenteuse, d'insuffisance rénale aiguë, et de symptômes de réaction allergique systémique. Mais dans tous les cas, et devant un tableau clinique souvent non spécifique, seule la biopsie rénale permet de poser le diagnostic de néphropathie interstitielle aiguë avec certitude.

Souvent, les patients reçoivent plusieurs traitements simultanément et ainsi plusieurs médicaments entrent en ligne de compte comme agents responsables d'une néphropathie interstitielle aiguë. Pour identifier le médicament responsable, un test de transformation lymphocytaire peut être effectué dans un laboratoire spécialisé.

L'arrêt du traitement en cause est impératif et la proscription du médicament ou des molécules de même classe est bien entendu nécessaire (6) (20) (26).

### 3. Insuffisance rénale aiguë post-rénale

Les insuffisances rénales aiguës post-rénales représentent 25 % des insuffisances rénales aiguës (11). Parmi les principales causes sont retrouvées des causes urologiques (adénome de prostate), des causes infectieuses (tuberculose, syphilis), mais également des causes médicamenteuses.

L'insuffisance rénale aiguë est dite post-rénale ou par obstruction des voies excrétrices lorsque l'écoulement de l'urine est empêché par la présence d'un obstacle bilatéral sur les deux tractus urinaires ou sur la voie excrétrice du seul rein fonctionnel. Une obstruction unilatérale sur des reins fonctionnellement efficaces ne produira pas d'insuffisance rénale aiguë car le rein indemne d'obstacle pourra suppléer parfaitement à la défaillance du rein controlatéral en assurant une filtration et une épuration normales (6).

Les médicaments responsables de ce type d'insuffisance rénale sont habituellement éliminés par les reins mais sont relativement peu solubles dans l'urine. L'augmentation de la concentration urinaire intra-tubulaire de ces médicaments favorise leur précipitation et provoque des obstructions intra-tubulaires, responsables d'une insuffisance rénale aiguë souvent anurique. Certains de ces médicaments peuvent être également responsables de la formation d'agrégats de volume plus important, c'est-à-dire de lithiases (15). Nous détaillerons les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte rénale provoquée par ces médicaments.

#### 3.1 Aciclovir

L'aciclovir est un antiviral actif sur les *Herpesviridae* (HSV I et II, VZV, EBV, CMV) agissant en inhibant très sélectivement l'ADN-polymérase virale après activation par la thymidine-kinase virale (18). Chez l'homme, l'administration intraveineuse ou par voie orale de fortes doses d'aciclovir peut provoquer une insuffisance rénale aiguë.

- Mécanisme d'action néphrotoxique de l'aciclovir

Les données anatomo-pathologiques de la néphrotoxicité de l'aciclovir montrent des lésions non spécifiques des cellules tubulaires allant parfois jusqu'à la nécrose. L'atteinte rénale est de type tubulopathie obstructive avec précipitation des cristaux d'aciclovir intra-tubulaires.

- Aspects cliniques, biologiques et évolution de la néphropathie de l'aciclovir

Sur le plan clinique, une altération très précoce (24 à 48 heures après la première administration) et progressive de la fonction rénale est observée. La diurèse est généralement conservée et une leucocyturie aseptique associée à une cristallurie médicamenteuse est fréquente. La récupération fonctionnelle rénale est rapide et complète en une dizaine de jours après l'arrêt du traitement.

- Facteurs de risque de la néphrotoxicité de l'aciclovir

Les facteurs de risque de cette atteinte rénale associent une posologie excessive (concentrations sériques au pic > à 20 mg/L et résiduelles > à 3 mg/L), l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques et une déplétion hydrosodée (20) (38).

## 3.2 Indinavir

L'indinavir est un inhibiteur de la protéase du VIH utilisé dans le traitement des infections à VIH. La formation de calculs urinaires sous indinavir est une complication connue dont la fréquence varie de 2,5 à 12,4 % (39).

- Mécanisme d'action néphrotoxique de l'indinavir

La néphrotoxicité de l'indinavir est due à sa cristallisation intra-tubulaire et/ou dans les voies excrétrices rénales et peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë transitoire d'origine obstructive.

- Aspects cliniques, biologiques et évolution de la néphrotoxicité de l'indinavir

Le délai de survenue de l'atteinte rénale par rapport à l'instauration du traitement est de 6 à 50 semaines. Sur le plan clinique, des lombalgies et des troubles mictionnels (dysurie, impériosité) sont présents avec parfois survenue de coliques néphrétiques avec fièvre. Une hématurie microscopique et une leucocyturie sont présentes.

Chez 20 à 30 % des patients traités, l'administration d'indinavir entraîne la survenue d'une cristallurie médicamenteuse. Cette cristallurie est le plus souvent asymptomatique mais peut

parfois entrainer une lithiase urinaire radio-transparente qui peut être responsable de coliques néphrétiques. Dans de rares cas, le calcul urinaire est radio-opaque et montre une obstruction des tubes collecteurs.

L'arrêt du traitement par indinavir permet la récupération de la fonction rénale avec normalisation de la créatininémie.

- Facteurs de risque de la néphrotoxicité de l'indinavir

Quelques facteurs de risque peuvent influencer la lithiase urinaire sous indinavir :

- un état de déshydratation
- un pH urinaire alcalin
- l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques.

- Prévention de la néphrotoxicité de l'indinavir

La prévention primaire de la néphrotoxicité de l'indinavir repose avant tout sur l'augmentation des apports hydriques. Cet apport doit être au minimum de 2 L/j. Le débit urinaire doit impérativement être supérieur à 150 mL/h dans les 3 heures qui suivent chacune des 3 prises. En cas de lithiase urinaire constituée, malgré un volume de boisson adapté, l'acidification des urines favorisera la dissolution du calcul (40) (41).

## 3.2 Méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (15). Il est utilisé à fortes doses dans de très nombreux protocoles anticancéreux, notamment dans le traitement des adénocarcinomes du sein et de l'ovaire, des carcinomes bronchiques à petites cellules, des cancers des voies aérodigestives supérieures et de la vessie et des lymphomes non hodgkiniens et sarcomes ostéogéniques. Il est utilisé à faibles doses dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes et du psoriasis.

- Mécanisme d'action néphrotoxique du méthotrexate

A faible dose, le méthotrexate n'est pas néphrotoxique. En revanche, à forte dose, il est responsable d'atteintes rénales dans 15 à 60 % des cas (42).

Cette néphrotoxicité est liée à la précipitation intra-tubulaire du méthotrexate et de ses métabolites mais pourrait également résulter d'un effet toxique direct du méthotrexate sur le tubule et d'une vasoconstriction de l'artériole afférente. Le méthotrexate est éliminé dans les

urines sous forme inchangée et sous forme d'un métabolite, le 7-hydroxyméthotrexate. Le méthotrexate est éliminé par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Le métabolite, 7-hydroxyméthotrexate est 4 fois moins soluble dans l'eau que la forme inchangée. Il précipite à l'intérieur des tubules et crée une obstruction tubulaire, responsable d'une insuffisance rénale aiguë post-rénale.

- Aspects cliniques et évolution de la néphrotoxicité du méthotrexate

Sur le plan clinique, les patients atteints sont le plus souvent asymptomatiques. Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée régressant généralement en deux à trois semaines.

- Prévention de la néphrotoxicité du méthotrexate

Pour empêcher la survenue de cette atteinte rénale, il est conseillé d'induire une diurèse abondante et alcaline. En effet, le méthotrexate et le 7-hydroxyméthotrexate sont nettement plus solubles à pH basique (> 7). Il est donc important d'obtenir avant son administration une alcalinisation des urines pour en faciliter l'excrétion et éviter sa précipitation intra-tubulaire. L'alcalinisation des urines est obtenue par perfusion de bicarbonates de sodium isotonique ( $\text{NaHCO}_3$  à 14 ‰) et doit être prolongée tant qu'il persiste une concentration sérique de méthotrexate. Le méthotrexate ne doit pas être administré si le pH urinaire est inférieur à 7. La prise concomitante de médicaments néphrotoxiques doit être proscrite (20) (37) (42).

### 3.3 Sulfamides

Les sulfamides sont des antibactériens bactériostatiques, inhibant la dihydrofolate réductase ayant un spectre d'action large. Ils sont indiqués dans différentes infections à germes sensibles notamment les infections urogénitales chez l'homme (prostatite, orchites, épидидymites) ou comme traitement préventif ou curatif de la pneumocystose chez l'immunodéprimé (18).

- Mécanisme d'action néphrotoxique des sulfamides

Ces antibiotiques sont éliminés principalement par voie rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Ils sont responsables d'insuffisances rénales aiguës avec anurie. Le mécanisme pathogénique responsable est la précipitation intra-tubulaire et intra-urétérale des sulfamides entraînant un obstacle à l'écoulement de l'urine. Les sulfamides, et

notamment la sulfadiazine, sont peu solubles dans l'urine et peuvent entraîner une cristallurie médicamenteuse à l'origine de l'atteinte rénale.

- Prévention de la néphrotoxicité des sulfamides

Pour empêcher ces accidents rénaux, une diurèse abondante et alcalinisante est primordiale (20) (43).

## 4. Les intoxications chroniques

### 4.1 La néphropathie des analgésiques

La néphropathie des analgésiques est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique lentement progressive liée à l'ingestion quotidienne et pendant plusieurs années de médicaments analgésiques.

Les médicaments les plus souvent responsables contiennent de la phénacétine (actuellement retirée du marché en France), du paracétamol et de l'aspirine. Au moins 2 kg de phénacétine ou d'aspirine absorbés pendant au moins 3 ans sont les doses et la durée généralement admises pour attribuer aux analgésiques la responsabilité de l'insuffisance rénale. La toxicité rénale isolée du paracétamol (principal métabolite de la phénacétine) n'est pas encore clairement démontrée mais la prise concomitante de paracétamol et d'aspirine au long cours semble comporter un risque identique à celui de la phénacétine.

La prise d'analgésiques est habituellement motivée par des céphalées, des douleurs vertébrales ou articulaires. La néphropathie est 6 à 8 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme et elle est découverte entre l'âge de 30 à 50 ans à un stade déjà évolué (20) (23).

- Mécanisme d'action néphrotoxique des analgésiques

La pathogénie de la néphropathie des analgésiques est encore mal connue. Deux théories sont proposées :

- La première consisterait en un mécanisme toxique. Le paracétamol et l'aspirine se concentrent particulièrement dans la papille rénale et la médullaire. Cette concentration augmente considérablement en cas de déshydratation. Ces médicaments exercent leurs néphrotoxicité en perturbant le métabolisme intracellulaire. L'aspirine interfère avec la phosphorylation oxydative des

mitochondries et le cycle tricarboxylique. Le paracétamol diminue les taux de glutathion intracellulaire et de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

- La deuxième théorie prend en compte un mécanisme ischémique. L'aspirine (et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens) inhibent la synthèse des prostaglandines et diminuent considérablement le flux sanguin médullaire. Tout facteur favorisant une mauvaise irrigation médullaire va augmenter les risques d'ischémie. Ces sujets sont particulièrement sensibles aux effets de l'hypovolémie, qu'elle soit due à une déshydratation ou à une hémorragie.

- Aspects cliniques et biologiques de la néphrotoxicité des analgésiques

Sur le plan clinique, une protéinurie peu abondante et une leucocyturie sans germes sont fréquentes. Une polyurie diurne et nocturne est présente et traduit la perte du pouvoir de concentration de l'urine. D'autres signes d'atteinte tubulaire peuvent être présents : fuite exagérée de potassium, acidose tubulaire, hypercalciurie, hypomagnésurie, hypocitraturie. Une hypertension artérielle, parfois sévère, est observée dans 50 % des cas. Des infections urinaires peuvent être fréquentes avec parfois des crises de coliques néphrétiques souvent accompagnées d'une hématurie macroscopique, caractéristique de la survenue d'une nécrose papillaire.

Les signes d'atteinte rénale sont rarement isolés et des signes extra-rénaux sont fréquemment observés : ulcère gastro-duodéal, anémie par carence martiale, cyanose en rapport avec une méthémoglobinémie, artériosclérose, manifestations psychiatriques avec troubles de la personnalité ou démence. L'examen urographique montre des reins petits aux contours irréguliers.

- Evolution de la néphrotoxicité des analgésiques

Le traitement de ces atteintes rénales consiste en l'arrêt de l'intoxication par l'arrêt de la prise régulière d'analgésiques. En cas d'arrêt, la détérioration de la fonction rénale peut être stoppée. Mais si l'intoxication continue, l'insuffisance rénale progresse et aboutit inexorablement à son stade ultime, c'est-à-dire à une insuffisance rénale chronique terminale, nécessitant le recours à une greffe rénale (6) (9) (20).

## 4.2 La néphropathie liée aux laxatifs

La néphropathie liée aux laxatifs est une intoxication chronique responsable d'une néphropathie hypokaliémique (par fuites digestives secondaires à la prise de laxatifs).

### - Mécanisme d'action néphrotoxique des laxatifs

La déplétion potassique chronique liée à l'utilisation continue de laxatifs peut être responsable d'une activation du complément au niveau du rein et la survenue de lésions tubulo-interstitielles.

La lésion qui caractérise la déplétion potassique est une vacuolisation des cellules tubulaires, surtout du tube proximal. A ces lésions tubulaires s'associent souvent une discrète atteinte interstitielle avec fibrose, œdème, infiltrats cellulaires.

### - Aspects biologiques de la néphropathie liée aux laxatifs

Sur le plan biologique, une diminution modérée de la filtration glomérulaire est observée et surtout une alcalose métabolique avec une augmentation de l'excrétion acide urinaire, due à une augmentation de l'ammoniogénèse. Une balance de sodium positive avec parfois formation d'œdèmes est présente.

La mise en évidence de l'intoxication, souvent masquée, est difficile (20) (23).

## C. Délivrance des médicaments néphrotoxiques dans des situations particulières

La délivrance de médicaments néphrotoxiques chez des patients ayant une fonction rénale altérée ou susceptible de l'être doit faire l'objet d'une attention toute particulière de la part du pharmacien. Trois types de patient susciteront notre réflexion dans cet exposé : le patient insuffisant rénal, le patient âgé et le patient diabétique. Un point spécial sur la délivrance des produits de contraste iodés sera également développé. Une attention toute particulière est portée sur ces produits car ils se situent dans les deux premières positions en termes de prévalence des insuffisances rénales aiguës iatrogéniques. Leur néphrotoxicité n'est pas négligeable et peut être évitée par des mesures simples qui seront exposées. Le pharmacien tient tout son rôle en matière de prévention de la santé dans ce domaine.

### 1. Chez le patient insuffisant rénal

L'insuffisance rénale se définit par la réduction du débit de filtration glomérulaire, ce qui correspond à une altération de la fonction rénale. Selon que la vitesse de cette altération rénale soit brutale ou progressive, deux types d'insuffisances rénales sont à distinguer : l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible.

Le tableau IV présente les stades de l'insuffisance rénale chronique selon le niveau de débit de filtration glomérulaire.

**Tableau IV : Les stades d'insuffisance rénale selon le niveau de DFG (44)**

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Marqueurs d'atteinte rénale avec DFG normal ou augmenté
2	60 < DFG < 89	Marqueurs d'atteinte rénale avec DFG légèrement diminué
3	30 < DFG < 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15 < DFG < 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Lorsque la fonction rénale est anormale, la majorité des médicaments nécessite une adaptation posologique. Chez tout patient insuffisant rénal, la question d'une éventuelle adaptation posologique doit être posée pour tous les médicaments. En effet, les modifications de la pharmacocinétique des médicaments liées à l'insuffisance rénale ne concernent pas uniquement l'excrétion urinaire. L'insuffisance rénale peut, par elle-même, influencer toutes les phases de la pharmacocinétique des médicaments (14).

- *Influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des médicaments*

▪ L'absorption

L'absorption des médicaments peut être influencée par de nombreux changements physiologiques au niveau du tractus gastro-intestinal, dont la plupart sont retrouvés lors d'insuffisance rénale. Les patients insuffisants rénaux souffrent de gastroparésie, ce qui va prolonger la vidange gastrique et augmenter le délai d'absorption des médicaments. De plus, en cas d'IRC, le pH gastrique est augmenté et l'absorption digestive des médicaments, favorisée en milieu acide, est diminuée. La biodisponibilité de certains médicaments est augmentée dans l'IRC par diminution de l'activité du cytochrome P450 ou de la P-glycoprotéine. L'effet métabolique du premier passage hépatique peut être altéré, entraînant soit une diminution de la biotransformation (qui entraîne une augmentation du médicament actif dans le sang), soit une augmentation, lorsqu'il existe une hypoalbuminémie, qui diminue la fixation protéique du médicament et augmente son élimination hépatique.

- La distribution

La distribution du médicament dans l'organisme se mesure à l'équilibre par le volume apparent de distribution qui est le rapport entre la concentration plasmatique et la dose administrée. Ce volume n'a pas de correspondance anatomique mais tous les facteurs le modifiant sont influencés par la fonction rénale. La concentration plasmatique d'un médicament représente la partie liée aux protéines et la partie non liée. C'est seulement la partie libre (non liée) qui exerce son effet pharmacologique. En cas d'IRC, il y a altération de la liaison aux protéines, en particulier pour les céphalosporines, les pénicillines et les sulfamides. Le volume de distribution peut augmenter en cas d'œdèmes ou d'ascite. Il est diminué chez un patient déshydraté ou sarcopénique.

- Le métabolisme

Le métabolisme rénal joue un rôle important dans l'élimination des médicaments. L'insuffisance rénale chronique altère la biotransformation des médicaments. Les modifications sont à prendre en considération, systématiquement, lorsque le médicament a une élimination urinaire exclusive ou prédominante sur l'élimination biliaire. Ce sont les médicaments qui sont le plus à risque d'accumulation. Mais même lorsque les médicaments ne sont pas éliminés par le rein et métabolisés par le foie, il y a un risque d'accumulation. L'urémie peut influencer en diminuant la biotransformation et l'élimination de métabolites actifs ou toxiques.

Effectivement, chez le patient insuffisant rénal, il y a une accumulation de nombreuses petites molécules, les toxines urémiques, qui vont interagir avec les médicaments au niveau de leurs transporteurs (intestinaux, hépatiques et rénaux) et au niveau des enzymes du métabolisme (cytochrome P450 hépatique et intestinal). Ainsi, même les médicaments non excrétés par le rein et métabolisés par le foie peuvent avoir leur pharmacocinétique modifiée et nécessiter une adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal, même en l'absence d'insuffisance hépatique. Ceci est le cas pour les céphalosporines, le métronidazole et la nitrofurantoïne, par exemple, qui ont des métabolites actifs ou toxiques.

- L'élimination

L'élimination rénale des médicaments dépend du débit de filtration glomérulaire, de la taille des molécules et de leur liaison aux protéines. La demi-vie du médicament est normalement corrélée à la filtration glomérulaire. L'élimination tubulaire des médicaments est limitée à la capacité de transport des cellules tubulaires proximales ; elle ne peut guère compenser la diminution de la filtration glomérulaire. En cas d'IRC, elle est prolongée si elle est

dépendante d'un transport actif au niveau du tubule rénal. C'est le cas par exemple de la pénicilline G et du triméthoprime (45) (46).

- Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux :

Chez ces patients, la « posologie adaptée » est définie comme celle qui, en fonction du niveau d'insuffisance rénale du patient, permet de retrouver le même rapport bénéfice/risque que la posologie usuelle chez un patient à fonction rénale normale. Il s'agit de la posologie du médicament pour laquelle l'efficacité attendue est la même que celle de la dose usuelle chez le patient normorénal, avec le même profil de tolérance (27).

En général, l'évaluation de la concentration plasmatique des médicaments néphrotoxiques permet la construction de modèles mesurant leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur excrétion, ainsi que celle de leurs métabolites.

Chez les patients insuffisants rénaux, dans la plupart des cas, la dose de charge administrée doit être normale afin d'obtenir rapidement une concentration plasmatique thérapeutique. Les patients avec une hypervolémie (œdème ou ascite) peuvent même avoir besoin d'une dose initiale plus importante en raison d'une augmentation du volume de distribution. Au contraire, chez un patient déshydraté, cette dose doit être réduite car le volume de distribution est diminué. La dose de maintien est ajustée en fonction du DFG.

Ce sont les données de modèles simples (mono ou bicompartimentaux), qui sont généralement indiquées sur les guides thérapeutiques. En France, la source d'informations la plus utilisée sur les médicaments est le Résumé des Caractéristiques du Produit, contenu dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament. L'ensemble de ces données sont colligés dans le dictionnaire Vidal®. Ce RCP est validé par les autorités de santé et constitue la source de référence officielle sur le médicament.

Ces modèles permettent de proposer des modifications des doses d'entretien :

- soit par diminution posologique,
- soit par augmentation des intervalles entre les prises médicamenteuses.

Ces deux méthodes peuvent être utilisées seules ou en combinaison. En diminuant la dose et en gardant le même intervalle de prises, la concentration plasmatique est plus constante ; mais si l'intervalle est inadéquat pour permettre l'élimination du médicament, il y a un risque de néphrotoxicité. En gardant la même dose et en augmentant l'intervalle de prises, le temps d'élimination du médicament avant la dose suivante est plus long mais il y a un plus grand risque de concentration infrathérapeutique, surtout à la fin de l'intervalle (45–48).

Le tableau V présente l'adaptation des principaux antibiotiques chez des patients atteints d'IRC.

**Tableau V : Adaptation des différents antibiotiques chez des patients atteints d'IRC (27)**

Médicament	Dosage usuel Fréquence administration	Mét ho de	Ajustement dosage (pourcentage du dosage usuel) Ajustement fréquence administration en fonction du DFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		
			>50	10 à 50	<10
<b>Aminoglycosides</b>					
Amikacine	15 mg/kg 1 fois par jour	D&I	100% 1 fois par jour (adaptation en fonction de la concentration sérique)	1 fois par jour à 1 fois par 3 jours (adaptation en fonction de la concentration sérique)	Adaptation en fonction de la concentration sérique 1 fois par 2 à 3 fois par jours
Gentamicine	5-7 mg/kg 1 fois par jour	D&I	100% 1 fois par jour (adaptation en fonction de la concentration sérique)	2 fois par jour à 1 fois par 3 jours (adaptation en fonction de la concentration sérique)	1 fois par 2 à 3 jours
Netilmicine	6 mg/kg 1 fois par jour	D&I	100% 1 fois par jour (adaptation en fonction de la concentration sérique)	3 fois par jour à 1 fois par 3 jours (adaptation en fonction de la concentration sérique)	1 fois par 2 à 3 jours
Tobramycine	5-7 mg/kg 1 fois par jour	D&I	100% 1 fois par jour (adaptation en fonction de la concentration sérique)	4 fois par jour à 1 fois par 3 jours (adaptation en fonction de la concentration sérique)	1 fois par 2 à 3 jours
<b>Antifongiques</b>					
Amphotéricine B	0,4 à 1 mg/kg 1 fois par jour	I	1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour à 1 fois par 2 jours
Fluconazole	200 à 400 mg 1 fois par jour	D	100%	50%	50%
Itraconazole i.v	200mg 2 fois par jour		100% 2 fois par jour	pas recommandé si GFR < 30	pas recommandé
Itraconazole p.o	100 à 200 mg 2 fois par jour	D	100%	100%	50%
Voriconazole i.v	6 mg/kg pour 2 premières doses, puis 4 mg/kg 2 fois par jour		100% 2 fois par jour	pas recommandé	pas recommandé
<b>Antiviraux</b>					
Aciclovir i.v	5 à 10 mg/kg 3 fois par jour	D & I	100%	100% 1 à 2 fois par jour	50% 1 à 2 fois par jour
Aciclovir p.o	200 à 800 mg 2 à 6 fois par jour	D & I	100%	100%	200 mg 2 fois par jour
Valaciclovir	500 à 1000 mg 2 à 3 fois par jour		100%	100% 1 à 2 fois par jour	500 mg par jour

Carbapénèmes	2 g 2 à 3 fois par jour				
Ertapénem	1 g 1 fois par jour	D	100%	100%	50%
Imipénem	0,25 à 1 g 4 fois par jour	D	100%	50%	25%
Méropénem	1 g 3 fois par jour	D & I	100% 3 fois par jour	100% 2 fois par jour	50% 1 fois par jour
<b>Céphalosporines</b>					
Céfaclor	250 à 500 mg 3 fois par jour	D	100%	50 à 100%	50%
Céfazoline	1 à 2 g 3 fois par jour	I	3 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour à 1 fois par 2 jours
Céfépime		D & I	100% 2 à 3 fois par jour	50 à 100% 1 fois par jour	25 à 50% 1 fois par jour
Céfexime	200 mg 2 fois par jour	D	100%	75%	50%
Céfotaxime	1 à 2 g 3 fois par jour	I	2 à 3 fois par jour	1 à 2 fois par jour	1 fois par jour
Céfopodoxime	200 mg 2 fois par jour	I	2 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour
Céfazidime	1 à 2 g 3 fois par jour	I	2 à 3 fois par jour	1 à 2 fois par jour	1 fois par jour à 1 fois par 2 jours
Céfuroxime i.v	0,75 à 1,5 g 3 fois par jour	I	3 fois par jour	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour
<b>Macrolides</b>					
Clarithromycine	500 mg 2 fois par jour	D	100%	75%	50%
Erythromycine	250 à 500 mg 2 à 4 fois par jour	D	100%	100%	50 à 75%
<b>Pénicillines</b>					
Amoxicilline	250 à 750 mg 3 fois par jour	I	3 fois par jour	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour
Amoxicilline/clavulanate	500/125 mg 3 fois par jour	D & I	100% 3 fois par jour	50 à 100% 2 fois par jour	50 à 100% 1 fois par jour
Benzylpénicilline	0,5 à 4 millions d'UI 4 à 6 fois par jour	D	100%	75%	20 à 50%
Pipéracilline/tazobactam 4,5 g 3 fois par jour	4,5 g 3 fois par jour	D	100%	50%	50%
<b>Quinolones</b>					
Ciprofloxacine	400 mg i.v ou 500 à 700 mg p.o 2 fois par jour	D	100%	50 à 75%	50%
Lévofloxacine	250 à 750 mg 1 fois par jour	D & I	100% 1 fois par jour	500 à 750 mg initialement puis 250 à 750 mg 1 fois par jour à 1 fois par 2 jours	500 mg initialement puis 250 à 750 mg 1 fois par 2 jours
Norfloxacine	400 mg 2 fois par jour	I	2 fois par jour	1 à 2 fois par jour	pas recommandé
Ofloxacine	200 à 400 mg 2 fois par jour	D & I	100% 2 fois par jour	100% 1 fois par jour	50% 1 fois par jour
<b>Sulfamides</b>					
Sulfaméthoxazole / Triméthoprime i.v	5 mg/kg 3 fois par jour	D	100%	50%	pas recommandé
Sulfaméthoxazole / Triméthoprime p.o	800/160 mg 2 fois par jour	D	100%	50%	pas recommandé

Autres					
*	1 à 2 g 2 à 3 fois par jour	D	100%	50%	25%
Métronidazole	500 mg 2 à 4 fois par jour	D	100%	100%	75%
Nitrofurantoin	50 à 100 mg 4 fois par jour	D	100%	pas recommandé	pas recommandé
Téicoplanine	6 mg/kg 1 fois par jour	I	1 fois par jour	1 fois par 2 jours	1 fois par 3 Jours
Vancomycine	1 g 2 fois par jour	I	1 à 2 fois par jour	1 fois par jour à 1 fois par 4 jours	1 fois par 4 à 7 jours

Légende :

D= ajustement dosage

I= ajustement intervalle

D&I= ajustement dosage et intervalle

## 2. Chez le patient âgé

Les patients âgés peuvent être définis comme étant les personnes de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologiques (49). Les plus de 65 ans consomment environ 40 % des médicaments prescrits en ville et sont particulièrement exposés au risque de iatrogénie médicamenteuse. Les principaux facteurs de risque sont liés à l'âge du patient, au contexte socio-environnemental, à une mauvaise utilisation des médicaments ou aux médicaments eux-mêmes.

Plusieurs modifications physiologiques liées à l'âge sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments chez les personnes âgées. D'un point de vue pharmacodynamique, le vieillissement peut avoir des conséquences sur l'action des médicaments dont il est nécessaire de tenir compte. Par exemple, avec l'âge, la proportion de graisse augmente et l'espace hydrique diminue, ce qui peut avoir des conséquences sur le volume de distribution et la demi-vie des médicaments. D'un point de vue pharmacocinétique, plusieurs modifications liées à l'âge sont susceptibles de modifier l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination des médicaments.

Le tableau VI présente les modifications pharmacocinétiques qui ont un impact clinique.

**Tableau VI : Modifications pharmacocinétiques ayant un impact clinique chez le patient âgé (11)**

Étape	Modification	Pertinence clinique
<b>Absorption</b>	↓ protéines responsables du transport actif	↓ absorption des médicaments absorbés par transport actif (calcium, fer, vitamine B12)
<b>Distribution</b>	↑ masse adipeuse	↑ Vd et demi-vie des médicaments lipophiles (benzodiazépine, antipsychotiques)
	↓ eau corporelle totale	↓ Vd et ↑ concentration plasmatique des médicaments hydrophiles (digoxine, lithium, paracétamol, aminoglycosides)
	↓ albumine sérique	↑ fraction libre du médicament (généralement compensée par une ↑ élimination)
<b>Métabolisme</b>	↓ masse hépatique et flux sanguin hépatique	↓ clairance hépatique et ↑ concentration plasmatique des médicaments avec coefficient d'extraction élevé (morphine, métoprolol, vérapamil)
	↓ activité enzymatique (grande variabilité interindividuelle)	↓ réactions de phase I
<b>Élimination</b>	↓ filtration glomérulaire	↓ élimination et ↑ demi-vie pour les médicaments ou métabolites actifs éliminés par voie rénale (diurétiques, méthotrexate, pénicillines, céphalosporine, nitrofurantoïne, sulfamides, aciclovir)

Ces modifications coexistent le plus souvent avec de multiples pathologies et sont aggravées par des épisodes aigus intercurrents (déshydratation, maladies infectieuses...).

La réduction de la fonction rénale est la conséquence la plus importante du vieillissement et les personnes âgées doivent être considérées comme des patients insuffisants rénaux. La posologie des médicaments à élimination rénale doit être adaptée en fonction du DFG. Il est important de pouvoir évaluer ce paramètre et ne pas se limiter à la valeur de la créatinine sérique car elle ne tient pas compte du poids du patient et peut cacher une diminution de la fonction rénale (10). Chez les personnes âgées, il est préférable d'utiliser la formule du MDRD qui semble être un meilleur indicateur de la fonction rénale (12).

Chez les patients âgés, en règle générale, la surveillance du traitement doit être renforcée en cas d'insuffisance rénale ou en cas de déshydratation et/ou de troubles hydro-électrolytiques (fièvre, troubles digestifs). Les médicaments néphrotoxiques doivent, dans tous les cas, faire l'objet d'une délivrance particulièrement sécurisée et renforcée (53).

## 2.1 Les diurétiques

Tous les diurétiques peuvent majorer une insuffisance rénale ou induire une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine > ou égale à 30 mL/min, les diurétiques thiazidiques et apparentés à faible dose (< ou égale à 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) doivent être utilisés de préférence. En cas de clairance de la créatinine < ou égale à 30 mL/min, le furosémide doit être privilégié. Les diurétiques épargneurs de potassium et les diurétiques thiazidiques sont déconseillés.

Pendant le traitement, il est recommandé de surveiller le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas d'association avec des AINS, des IEC, des ARA II, le risque de néphrotoxicité des médicaments éliminés par voie rénale en cas d'insuffisance rénale (biguanides, sulfamides hypoglycémiant, sels de lithium,) et les médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (sulfamides antibactériens, aminosides) (18) (49) (27).

## 2.2 Les IEC et ARA II

Avant de débiter un traitement par IEC ou ARA II, il est nécessaire de vérifier la kaliémie et la fonction rénale pour adapter la dose initiale, en raison du risque de néphrotoxicité. En cours de traitement, il faut surveiller la kaliémie, l'état d'hydratation du patient ainsi que la fonction rénale pour ajuster la dose. Une surveillance particulière de la fonction rénale est nécessaire en cas d'association avec un diurétique hypokaliémiant ou un AINS (y compris les coxibs) en raison du risque d'insuffisance rénale. Ces associations de médicaments

néphrotoxiques nécessitent des précautions d'emploi avec notamment le maintien d'une bonne hydratation et une surveillance régulière de la fonction rénale.

L'association spironolactone-IEC est particulièrement néfaste pour les reins chez le sujet âgé avec un risque accru d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie parfois mortelle. Si cette association est jugée nécessaire chez un patient âgé, la posologie de spironolactone doit être faible : 12,5 mg/j sans dépasser 25 mg/j sous surveillance rigoureuse de la fonction rénale et de la kaliémie. La spironolactone ne doit pas être prescrite si la clairance de la créatinine est < à 30 mL/min ou si la kaliémie est > à 5 mmol/L (49).

### 2.3 Les AINS

Le décret modifiant le code de la santé publique et permettant l'accès direct à certains médicaments devant le comptoir des pharmacies a été publié au Journal Officiel le 1<sup>er</sup> juillet 2008 (58). Parmi ces médicaments autorisés à être en libre accès sont retrouvés des AINS comme l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène 200 ou 400 mg. Ces médicaments potentiellement néphrotoxiques, bien qu'en vente libre, doivent être délivrés avec prudence chez toute personne âgée en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Il conviendra au pharmacien de juger la pertinence de ce genre de délivrance et de vérifier qu'aucun autre médicament néphrotoxique n'a déjà été prescrit. La consultation du dossier pharmaceutique et/ou de l'historique médicamenteux du patient prend toute son importance.

En dehors de certains rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, le recours à un AINS ne doit être envisagé qu'après échec du paracétamol et/ou des autres traitements appropriés à l'affection en cause. Le traitement doit être aussi court que possible et à la dose minimale efficace (49).

Pendant le traitement, il est recommandé de surveiller la fonction rénale et l'hydratation. L'association des AINS aux IEC, aux ARA II ou aux diurétiques nécessite des précautions d'emploi en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë (18).

## 3. Chez le patient diabétique

Le diabète est une maladie fréquente et en progression constante. Elle touche 4,4 % des personnes en France avec plus de 3,5 millions d'individus atteints (50). C'est une maladie grave puisqu'elle est située au 5<sup>ème</sup> rang des causes de mortalité et représente la 1<sup>ère</sup> cause

d'insuffisance rénale chronique terminale en France (51). La micro-angiopathie diabétique est l'une des complications chroniques du diabète responsable de la néphropathie diabétique pouvant aboutir à une insuffisance rénale chronique. La glycation des protéines est le principal mécanisme de production de lésions secondaires à l'hyperglycémie. La lésion caractéristique est l'épaississement de la membrane basale des capillaires qui touche deux principaux organes : l'œil et le rein (51).

D'un point de vue épidémiologique, 30 % des patients diabétiques de type I et 20 % des patients diabétiques de type II ont une néphropathie diabétique au bout de 15 ans (51). Ceci représente une part considérable de patients à l'officine pour qui, la délivrance de médicaments néphrotoxiques, qu'ils soient prescrits ou en vente libre, doit s'effectuer avec une grande prudence.

La metformine, antidiabétique oral de la classe des biguanides, est le médicament de première intention pour le diabète de type II. La metformine est éliminée par voie rénale et il est nécessaire de faire attention à toute altération de la fonction rénale, responsable de son accumulation et de ses effets indésirables graves. La co-prescription d'AINS, de diurétiques, d'IEC ou d'ARA II peut altérer la fonction rénale et nécessite des précautions particulières en cas d'insuffisance rénale, même modérée (18).

La metformine présente une contre-indication absolue en cas d'insuffisance rénale même modérée en raison du risque d'acidose lactique qui est exceptionnelle mais mortelle dans 30 à 50 % des cas. Le risque est particulièrement important si la clairance de la créatinine est < ou égale à 40 mL/min. Pour cette même raison, la metformine est également contre-indiquée dans les affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale (fièvre, déshydratation), dans les maladies aiguës ou chroniques pouvant entraîner une hypoxie tissulaire sévère (insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique, infarctus du myocarde récent) et dans les examens radiologiques avec injection de produits de contraste iodés (32) (47).

#### **4. Cas des produits de contraste iodés**

La délivrance des produits de contraste iodés représente une part non négligeable des médicaments néphrotoxiques délivrés à l'officine. La prévention est le meilleur traitement de la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Elle comporte plusieurs aspects.

### - Dépistage des patients à risque

Tout d'abord, le dépistage des patients à risque d'atteinte rénale est un élément primordial préventif de la néphrotoxicité. Il passe par une mesure de la créatininémie chez tous les patients à risque d'atteinte rénale (hypertendus, diabétiques, antécédents de néphropathies ou de toute affection de l'appareil urinaire, présence d'un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire, âge > à 70 ans, antécédents de néoplasie, infection, patients traités par biguanides ou consommant fréquemment des médicaments néphrotoxiques (AINS)...). Un dépistage est donc réalisé chez un grand nombre de patients. Le pharmacien pourra s'assurer que celui-ci a été ou va être réalisé et expliquer l'intérêt de ce dosage sanguin au patient au moment de la délivrance des produits de contraste iodés.

L'injection de produit de contraste iodé est contre-indiquée chez les patient ayant une clairance de la créatinine < à 30 mL/min. Seule une nécessité absolue va justifier l'injection d'iode (52) (34).

### - Agent de contraste

La nature du produit de contraste iodé utilisé est importante. Les produits faiblement osmolaires et iso-osmolaires présentent une meilleure tolérance que les produits de haute osmolalité. Le volume de produit iodé injecté doit être le plus faible possible et la quantité est adaptée en fonction de la corpulence de la personne et de l'organe à étudier.

Un délai de 2 à 5 jours est nécessaire entre deux examens nécessitant des produits de contraste iodés afin d'éviter une détérioration de la fonction rénale. Ce délai est augmenté à 8 jours pour une personne à risque (32) (52).

### - Expansion du volume et hydratation

L'hydratation des patients constitue une mesure primordiale dans la prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés. En effet, il faut absolument éviter la déshydratation. Les protocoles d'hydratation sont variés. Le degré d'hydratation dépend du degré de l'atteinte rénale.

Chez les patients les moins à risque, une simple majoration des apports oraux en eau et en sel est suffisante (ration hydrique large, alimentation salée, boisson bicarbonatée dans les 48 heures qui entourent l'injection du produit de contraste iodé).

Pour les patients plus à risque, il faut associer un apport intraveineux en eau et en sodium. Un apport de chlorure de sodium en solution isotonique est préférable à un apport semi-isotonique. Il est recommandé habituellement l'administration de 1 à 1,5 mL/kg/heure de cristalloïde isotonique. L'administration doit débuter dans les 3 à 12 heures précédant l'examen et se terminer entre 6 et 12 heures après la fin de la procédure, selon le risque

d'atteinte rénale du patient. Le bicarbonate de sodium par voie intraveineuse peut aussi être utilisé. La dose est de 154 mEq/L à 3 mg/kg/heure à débiter 1 heure avant l'administration de l'agent de contraste iodé et pendant 6 heures après (34) (52). Cette mesure est la seule qui permet de diminuer significativement le risque de néphropathie induite par un agent de contraste iodé.

Le mécanisme de prévention est une dilution du produit de contraste dans les tubules et une diminution de l'effet du système rénine-angiotensine-aldostérone lorsqu'un apport de sodium est fourni. L'hydratation pourrait également diminuer la réduction de la production rénale d'oxyde nitrique.

Aucun agent pharmacologique ne possède aujourd'hui d'indication clinique pour prévenir la néphropathie induite par un produit de contraste iodé. La N-acétylcystéine (NAC), associée à une hydratation et à un apport en sodium semblerait apporter un bénéfice par rapport aux seuls apports sodés. Elle diminuerait la créatinine sérique indépendamment d'un effet sur le taux de filtration glomérulaire, par un autre mécanisme, comme l'augmentation de la sécrétion rénale tubulaire ou l'augmentation du métabolisme musculaire. Il est conseillé d'utiliser la NAC en particulier quand le risque d'atteinte rénale est important ou très important (32) (34) (52).

- Retrait des médicaments néphrotoxiques

D'une part, il est conseillé de retirer les médicaments néphrotoxiques 24 heures avant une injection de produit de contraste iodé, particulièrement chez les patients considérés comme présentant des facteurs de risque élevés (clairance de la créatinine < à 60 mL/min). Parmi ces médicaments, on retrouve les AINS, les diurétiques, les aminosides, l'amphotéricine B, la ciclosporine, le tacrolimus, les IEC, les ARA II.

D'autre part, l'utilisation concomitante de la metformine et de produits de contraste iodé est contre-indiquée. En effet, les agents de contraste peuvent engendrer une insuffisance rénale aiguë dans les 24 à 48 heures après l'injection. En cas de prise concomitante de biguanide, exclusivement éliminé par voie rénale, cette atteinte rénale expose à un risque d'acidose lactique par accumulation de metformine. Avant toute administration de produit de contraste iodé, le patient diabétique sous metformine doit effectuer un bilan rénal. Si ce bilan est normal, la metformine doit être arrêtée le jour de l'examen et pendant les 48 heures qui suivent l'injection si la fonction rénale n'est pas détériorée ou qu'elle est revenue à son activité normale. Si une atteinte rénale persiste, il faudra attendre le retour à la normale de la

fonction rénale avant de reprendre la metformine. S'il existe une insuffisance rénale sévère, l'injection de produit de contraste iodé est contre-indiquée. En cas d'urgence, la metformine est suspendue, le patient est hydraté, de la NAC est administrée, et la fonction rénale et d'éventuels marqueurs d'acidose lactique sont surveillés (6) (32) (34) (52).

Le rôle du pharmacien prend donc toute sa place dans la délivrance des produits de contraste iodés en matière de conseils et d'informations à transmettre aux patients.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

## INTRODUCTION

Une part importante de médicaments néphrotoxiques est délivrée chaque jour dans les officines. Le pharmacien, au cœur de la délivrance de ces médicaments, joue un rôle primordial en matière de prévention et de recommandations. Les connaissances des pharmaciens dans ce domaine se retrouvent-elles dans leur pratique officinale quotidienne ? Quelles informations sont transmises aux patients ? Ces interrogations nous ont conduits à mener une enquête auprès des pharmaciens d'officine sur les connaissances et les informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques.

## METHODOLOGIE DE L'ENQUÊTE

### **A. Objectif**

L'objectif de cette enquête est de recenser les conseils et informations délivrés aux patients sur les médicaments néphrotoxiques en pharmacies d'officine en Lorraine. Nous souhaitons ainsi faire un état des lieux de la pratique actuelle lors de la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques, comparer cette pratique avec les données théoriques de la littérature, et enfin souligner le rôle primordial du pharmacien dans ce domaine.

### **B. Méthodes**

L'enquête s'est déroulée sous forme d'un questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine de Lorraine. Le questionnaire était constitué de deux cas cliniques et d'une troisième partie avec des questions diverses sur les médicaments néphrotoxiques.

Les cas cliniques ont été élaborés de façon à mettre en avant les principales interactions avec les médicaments néphrotoxiques les plus délivrés dans les pharmacies d'officines. Le but était de reproduire une situation courante que le pharmacien rencontre au comptoir dans sa pratique quotidienne : la délivrance de médicaments à une personne âgée, à un patient diabétique. Nous avons axé notre travail sur ces populations car ces patients sont susceptibles d'avoir une fonction rénale altérée, de par leur état physiopathologique, et représentent les patients les plus à risque de développer des insuffisances rénales aiguës.

Ce sont les patients qui nécessitent la plus grande vigilance de la part du pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques.

Les questions diverses ont été orientées vers les ressentis des pharmaciens sur la quantité, la qualité ainsi que l'importance des informations données aux patients concernant la délivrance des médicaments néphrotoxiques. Une question sur l'amélioration de l'information sur les risques iatrogènes rénaux a également été évoquée. Des propositions d'amélioration de ces pratiques de la part des pharmaciens ont ainsi pu être recueillies.

Les réponses aux questions n'étaient pas obligatoires, le questionnaire pouvait être validé même si tous les champs n'étaient pas complétés. Cette option a été choisie pour ne pas décourager les participants de l'enquête, afin d'éviter que la validation du questionnaire soit impossible si un champ n'était pas complété.

Le questionnaire a été élaboré sous forme d'un formulaire avec Google Documents. Celui-ci a été saisi en ligne afin de simplifier la saisie des réponses mais aussi l'exploitation des résultats. Le questionnaire a été testé par un pharmacien d'officine avant d'être diffusé, afin de vérifier sa pertinence, de savoir si les questions étaient compréhensibles, et d'évaluer le temps nécessaire aux réponses. L'enquête a été diffusée, par messagerie électronique, dans le courant du mois de juin 2013, via l'ordre des pharmaciens, dans toutes les pharmacies d'officine de Lorraine (soit 750 environs). Tous les pharmaciens ont reçu dans leur messagerie professionnelle un message provenant de l'ordre des pharmaciens avec une lettre contenant le lien du questionnaire. Le questionnaire pouvait être renvoyé automatiquement après l'avoir rempli, sans passer par une messagerie, permettant aux pharmaciens de rester anonymes.

## C. Questionnaire

Le questionnaire tel qu'il a été diffusé dans les pharmacies, à destination des pharmaciens d'officine, est présenté en ANNEXE 1.

Il comporte trois grandes parties :

- une première partie concernant la délivrance des AINS avec des questions sur l'historique médicamenteux, les associations médicamenteuses et les conseils au patient
- une seconde partie sur les produits de contraste iodés avec des questions sur la néphrotoxicité des produits de contraste iodés et l'information des patients, la

- délivrance de ces produits chez des patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques, les conseils au patient et les interactions médicamenteuses
- une troisième partie sur des questions diverses avec notamment des questions sur les adaptations posologiques, les associations médicamenteuses et la quantité et la qualité des informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques.

Les propositions de réponses ont été préétablies et sont organisées sous forme de choix simple, de choix multiples avec une ou plusieurs réponses possibles, et de quelques questions ouvertes pour lesquelles le pharmacien est libre de répondre.

## RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE

L'enquête aux pharmaciens d'officine a été envoyée dans le courant du mois de juin 2013 via l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine à environ 750 officines de ville de toute la région Lorraine. L'enquête a été clôturée fin septembre 2013. Elle est restée en ligne pendant environ 3 mois, nous avons obtenu 50 réponses à cette enquête, soit 6,7 %. Nous n'avons pu obtenir plus de réponses et il est évident que ce pourcentage reste faible et ne permet pas d'extrapoler les résultats de cette enquête à la pratique de tous les pharmaciens de Lorraine. Cependant, ces résultats permettent déjà de nous orienter sur la pratique actuelle concernant les informations et les conseils transmis aux patients lors de la délivrance de médicaments néphrotoxiques ainsi que le rôle du pharmacien dans ce domaine.

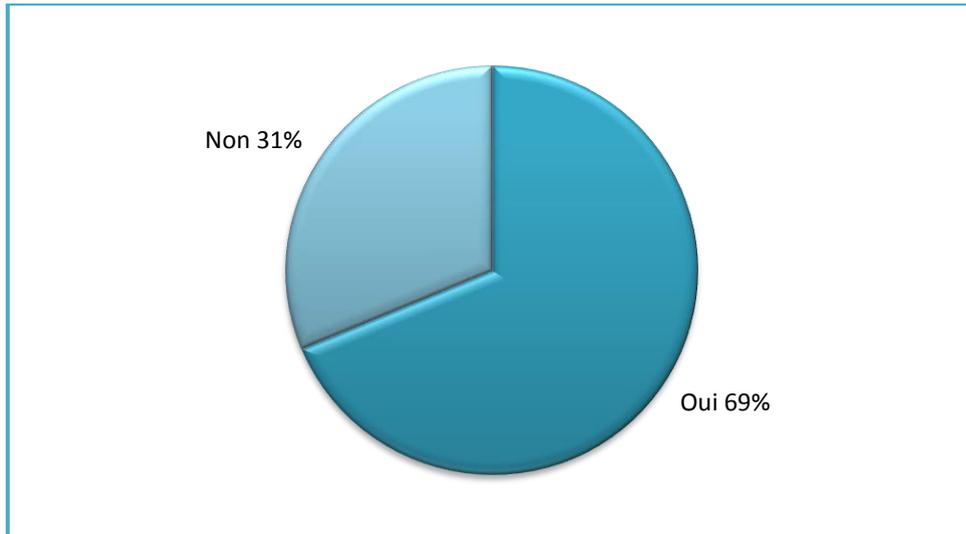
Les résultats seront présentés par des statistiques mettant en valeurs les pourcentages obtenus pour chaque réponse sous forme de graphiques en secteurs ou en barres.

### **Cas n°1 : Délivrance des AINS**

Monsieur R., âgé de 78 ans, se présente dans votre officine, il n'a pas d'ordonnance, il vous demande une boîte de Nurofen® (ibuprofène) 400 mg pour soulager ses douleurs d'arthrose.

#### **1. Historique médicamenteux**

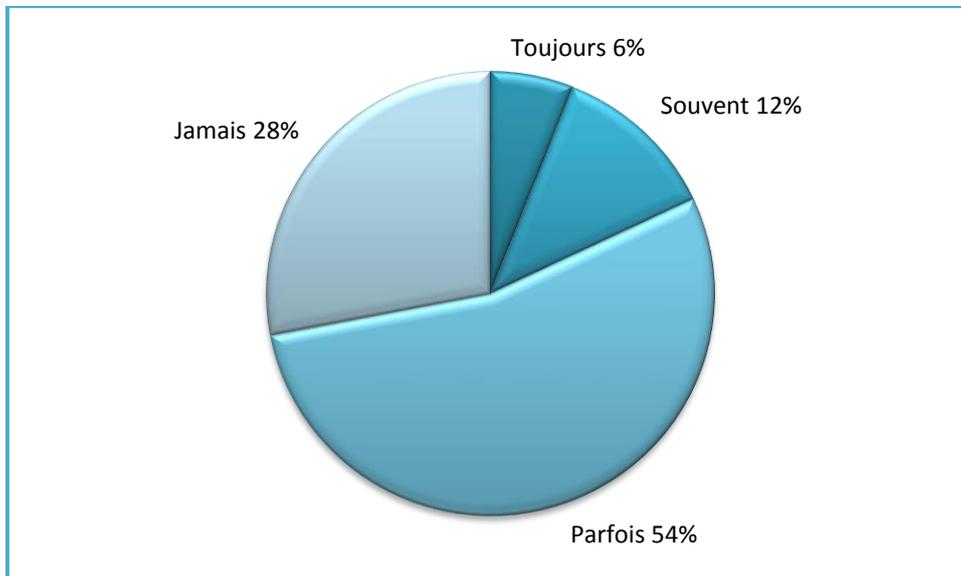
Question 1 : Pour ce type de délivrance, consultez-vous systématiquement l'historique médicamenteux et/ou le dossier pharmaceutique du patient ?



- Résultats

Sur les cinquante pharmaciens, 28 consultent systématiquement l'historique médicamenteux et/ou le dossier pharmaceutique du patient et 21 ne consultent ni historique médicamenteux, ni dossier pharmaceutique du patient.

Question 2: Alimenter-vous le dossier pharmaceutique du patient pour ce genre de délivrance ?



- Résultats

Pour la délivrance d'un AINS comme l'ibuprofène 400 mg, 3 pharmaciens alimentent toujours le dossier pharmaceutique, 6 pharmaciens l'alimentent souvent, 27 pharmaciens l'alimentent parfois et 14 pharmaciens ne l'alimentent jamais.

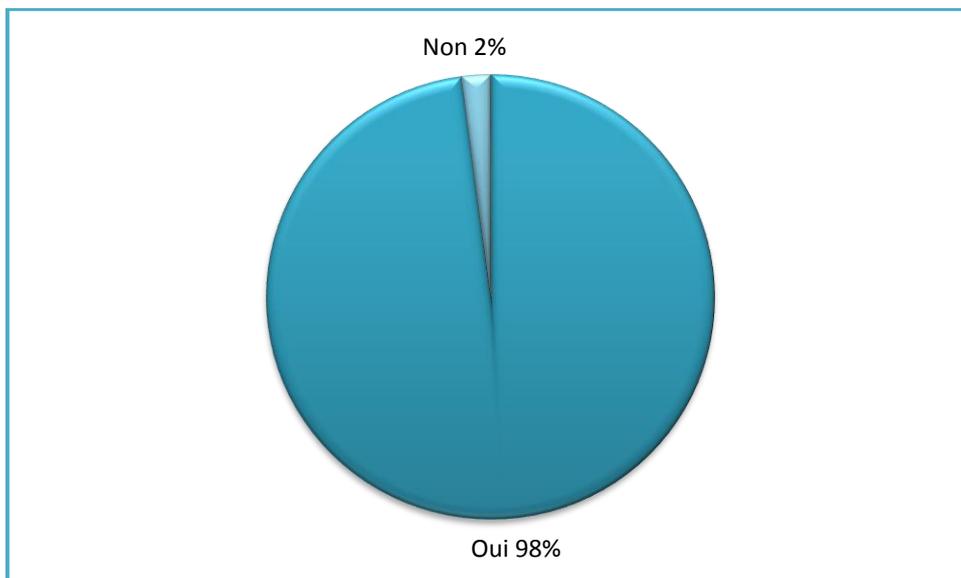
- Discussion sur l'historique médicamenteux

Le dossier pharmaceutique est un outil précieux et sécurisé qui permet aux pharmaciens de détecter d'éventuelles interactions médicamenteuses. Les AINS font partie de la liste des médicaments OTC autorisés à être en libre accès aux patients et sont ainsi beaucoup délivrés sans ordonnance. Les résultats de notre enquête montrent que le dossier pharmaceutique n'est malheureusement pas systématiquement consulté ou alimenté pour une délivrance de ce type. Au vu du potentiel néphrotoxique des AINS, il serait utile et prudent de la part du pharmacien de renseigner le dossier pharmaceutique pour la délivrance de cette classe de médicaments afin de sécuriser leur dispensation et leur utilisation, et de diminuer la fréquence de la iatrogénie médicamenteuse.

## 2. Associations médicamenteuses

Question 3 : Dans le cas de Monsieur R., la prise concomitante d'ibuprofène 400 mg avec les médicaments suivants vous interpellera-t-elle ?

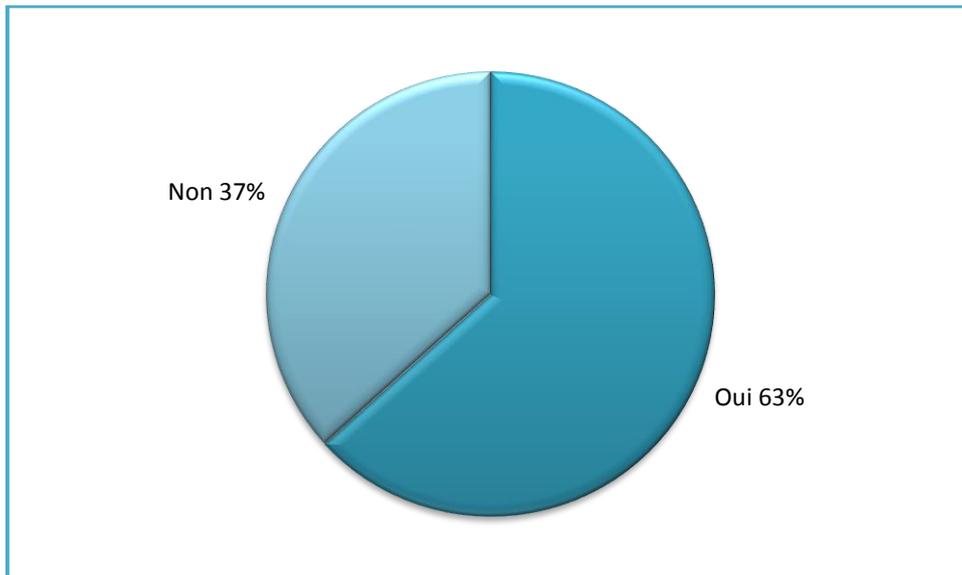
- Un autre AINS



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, 47 pharmaciens sont interpellés par la prise concomitante d'ibuprofène 400 mg avec un autre AINS dans le cas de notre patient, Monsieur R. Un seul pharmacien n'est pas interpellé par cette association. Deux pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

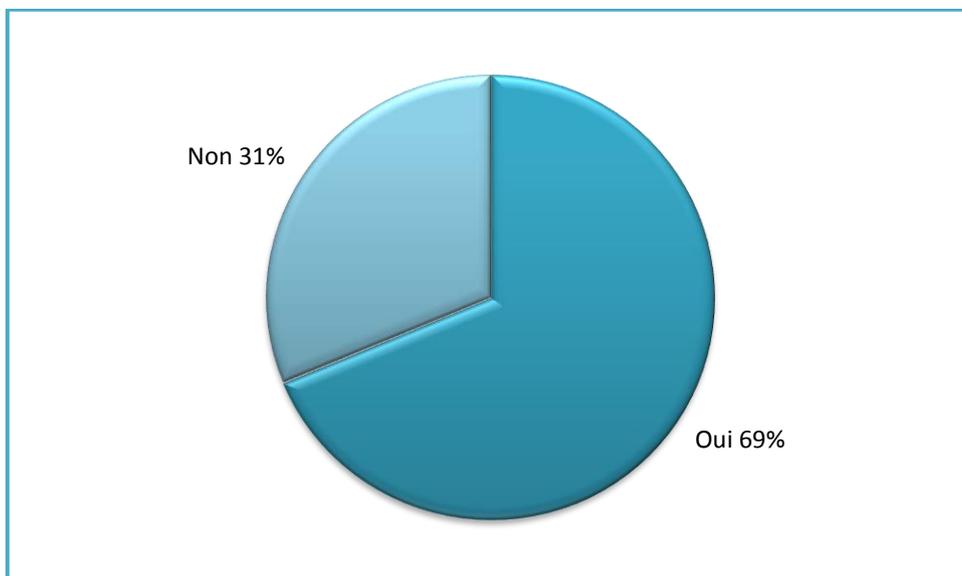
- Un inhibiteur de l'enzyme de conversion



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, 31 pharmaciens sont interpellés par l'association de l'ibuprofène 400 mg avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez notre patient. Dix-huit pharmaciens ne sont pas interpellés par cette association. Un pharmacien n'a pas répondu à cette question.

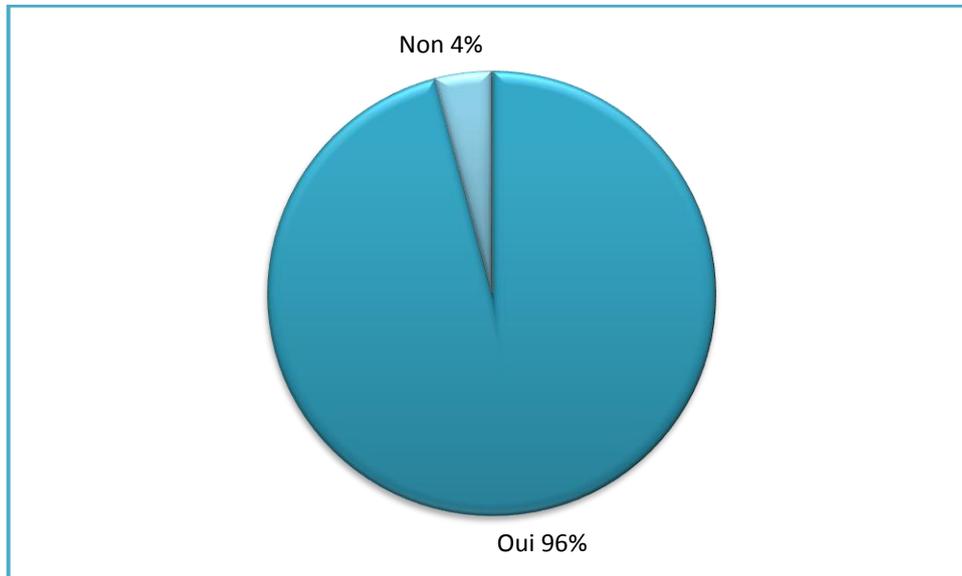
- Un diurétique



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, 33 pharmaciens sont alertés par l'association de l'ibuprofène 400 mg avec un diurétique. Quinze pharmaciens ne sont pas interpellés par cette association. Deux pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

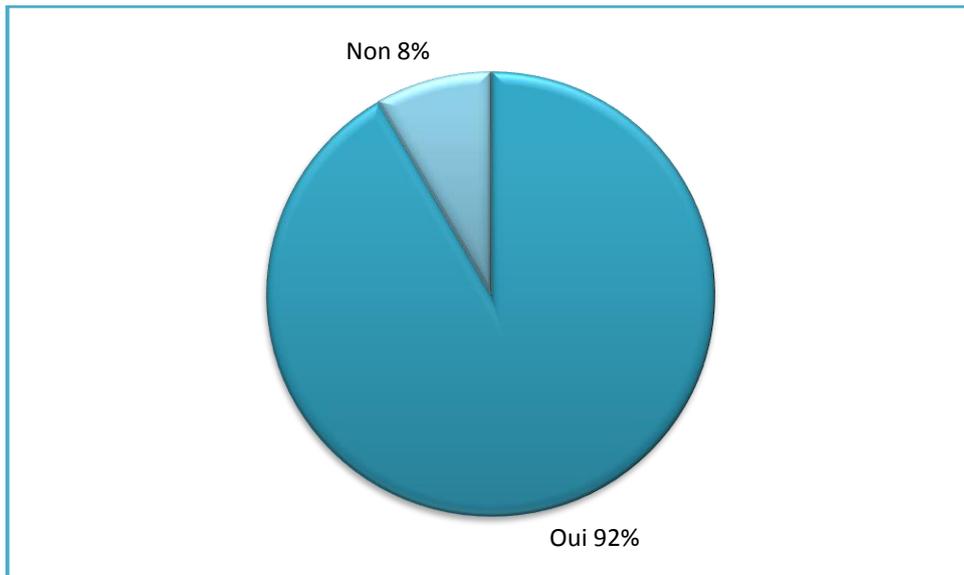
- Un antivitamine K



- Résultats

Sur 50 pharmaciens interrogés, 47 sont interpellés par la prise concomitante pour Monsieur R. de l'ibuprofène 400 mg avec un AVK. Ceci représente 96 % des pharmaciens qui sont interpellés par l'association de ces deux médicaments, soit presque tous les pharmaciens interrogés. Deux pharmaciens ne sont pas interpellés par cette association et un seul pharmacien n'a pas répondu à cette question.

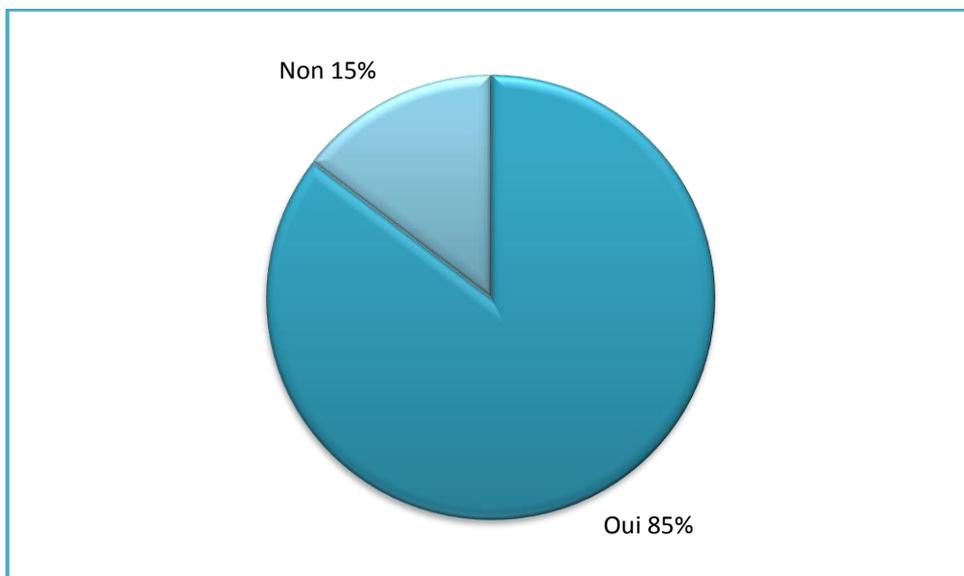
- Un autre anticoagulant (héparine, dabigatran...)



- Résultats

44 pharmaciens sur les 50 interrogés sont alertés par l'association d'un anticoagulant comme l'héparine ou le dabigatran avec l'ibuprofène 400 mg dans le cas de notre patient. Quatre pharmaciens ne sont pas interpellés par l'association de ces médicaments. Deux pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

- Un corticoïde

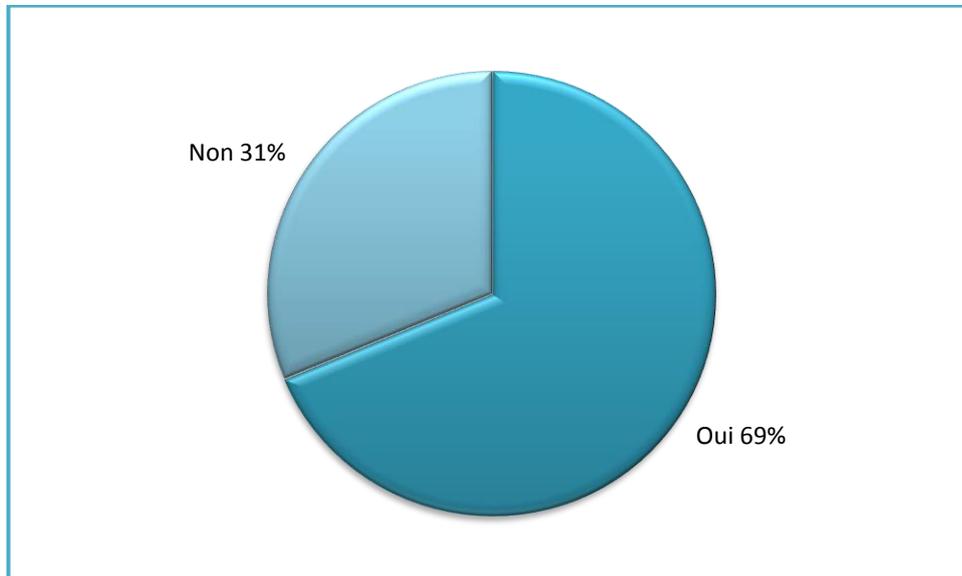


- Résultats

L'association d'un corticoïde avec l'ibuprofène 400 mg dans le cas de Monsieur R. a interpellé 41 pharmaciens, soit 85 % des pharmaciens interrogés. Sept pharmaciens

affirment ne pas être alertés par cette association. Deux pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

- De l'aspirine à faible dose (75 mg)



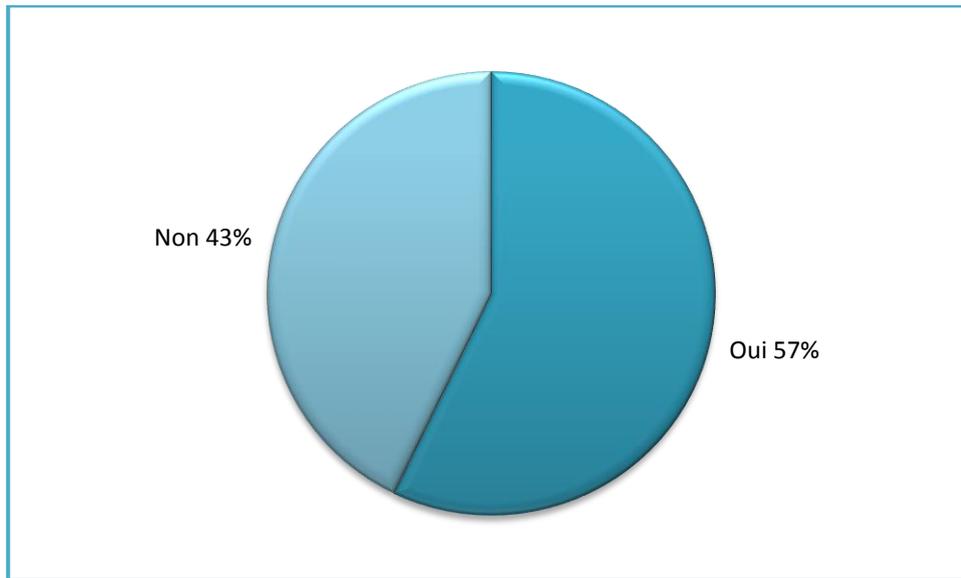
- Résultats

Dans le cas de notre patient, Monsieur R., l'association de l'ibuprofène 400 mg avec de l'aspirine à faible dose (75 mg) interpelle 33 pharmaciens sur les 50 ayant répondu. Quinze pharmaciens ne sont pas alertés par cette association. Deux pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

- Données théoriques

Monsieur R. étant un patient âgé et par conséquent, un patient ayant une fonction rénale sans doute altérée, l'association de l'ibuprofène 400 mg avec ces médicaments n'est pas sans risque et peut induire une insuffisance rénale fonctionnelle. En effet, il est recommandé de proscrire un AINS à un patient recevant un traitement par un IEC ou un diurétique sans prendre les précautions nécessaires, en particulier chez le sujet âgé. L'association de deux AINS ou d'un AINS à une corticothérapie est déconseillée en raison du risque d'atteinte rénale qu'elle comporte. Quant à l'association d'un AINS avec un AVK ou un anticoagulant, celle-ci est contre-indiquée. Cette contre-indication n'implique pas le fonctionnement rénal mais le système vasculaire avec un risque hémorragique élevé. L'aspirine donnée à dose anti-agrégante plaquettaire est déconseillée avec la prise concomitante d'un AINS pour cette même raison.

Question 4 : Monsieur R. prend du CO-RENITEC® (Enalapril+hydrochlorothiazide), lui délivreriez-vous l'ibuprofène 400 mg ?



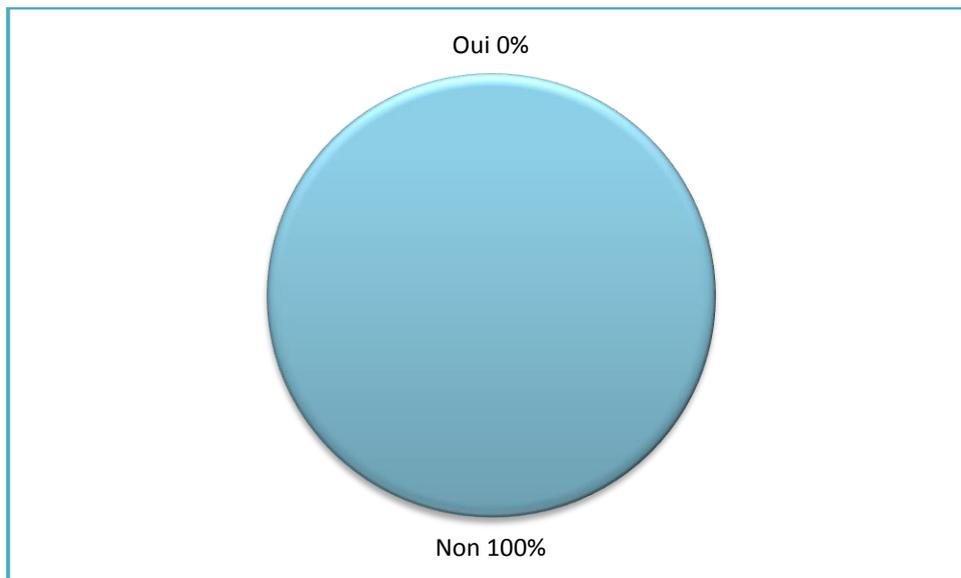
- Résultats

Sur les 50 pharmaciens ayant répondu à notre enquête, 28 d'entre eux délivreraient l'ibuprofène à Monsieur R. qui prend déjà du CO-RENITEC (association d'un IEC, l'enalapril, et d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide). Vingt et un pharmaciens affirment ne pas délivrer l'ibuprofène à Monsieur R. Un pharmacien n'a pas répondu à cette question.

- Données théoriques

L'utilisation d'AINS chez le patient âgé nécessite de surveiller la fonction rénale, l'hydratation et la diurèse. Par ailleurs, il faut faire particulièrement attention aux patients âgés traités par IEC, ARA II et diurétiques en raison du risque majoré d'insuffisance rénale et de réduction de l'effet antihypertenseur.

Question 5: Monsieur R. prend du CELEBREX® (Célécoxib), lui délivreriez-vous l'ibuprofène 400 mg ?



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, aucun ne délivrerait l'ibuprofène à Monsieur R. qui prend déjà un autre AINS, du célécoxib.

- Données théoriques

L'association concomitante de deux AINS est déconseillée en raison de la majoration des effets indésirables (de type ulcère et hémorragie digestive).

- Discussion sur les associations médicamenteuses

D'une part, les résultats de notre enquête montrent que la majorité des pharmaciens interrogés sont interpellés par ces associations médicamenteuses néphrotoxiques pour Monsieur R. L'association de l'ibuprofène 400 mg avec un autre AINS, un AVK ou un autre anticoagulant est l'association alertant le plus les pharmaciens avec des résultats allant de 92 % jusqu'à 98 % des pharmaciens interrogés. Les AVK sont aujourd'hui un sujet d'actualité avec la loi HPST et les nouvelles missions du pharmacien concernant les entretiens pharmaceutiques. Les pharmaciens sont sensibilisés par ce sujet et les résultats de notre enquête nous le confirment avec 47 pharmaciens sur 49 interpellés par l'association d'un AVK avec un AINS. Par contre, l'association de l'ibuprofène avec un IEC ou un diurétique chez notre patient n'interpelle pas autant de pharmaciens avec une moyenne de 66 %. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il ne s'agit pas d'une contre-indication absolue mais d'une association à surveiller.

Toutes ces associations médicamenteuses auraient dû alerter les pharmaciens avec la prise concomitante d'ibuprofène chez Monsieur R. Nous observons malgré tout une disparité des résultats selon les médicaments cités.

D'autre part, 57 % des pharmaciens interrogés, soit plus de la moitié, délivreraient l'ibuprofène à notre patient âgé qui prend déjà des médicaments à risque néphrotoxique, et exposerait donc Monsieur R. à un risque majoré d'insuffisance rénale. Cette délivrance ne semble pas adaptée dans le cas de Monsieur R. Le pharmacien devrait expliquer à notre patient que l'ibuprofène ne lui est pas recommandé, compte tenu de son âge et de son traitement anti-hypertenseur et lui proposer du paracétamol et une consultation médicale en cas d'inefficacité. C'est dans ce genre de cas d'automédication non adaptée que le rôle du pharmacien prend toute sa place en matière de connaissances, de conseils et d'informations sur les médicaments néphrotoxiques.

Enfin, tous les pharmaciens semblent être sensibilisés sur l'interaction médicamenteuse qui existe avec l'association de deux AINS et sur le risque de majoration des effets indésirables. Il faut noter que la question concernant cette association (question 5) est la seule question de notre enquête où les pharmaciens ont répondu à l'unanimité. Contrairement aux réponses à la question 4, les réponses à cette question sont encourageantes car nous remarquons que même si les AINS sont autorisés à être en libre accès, le pharmacien reste vigilant sur les contre-indications lors de leur délivrance aux patients. Ceci préserve et renforce le rôle précieux du pharmacien au comptoir.

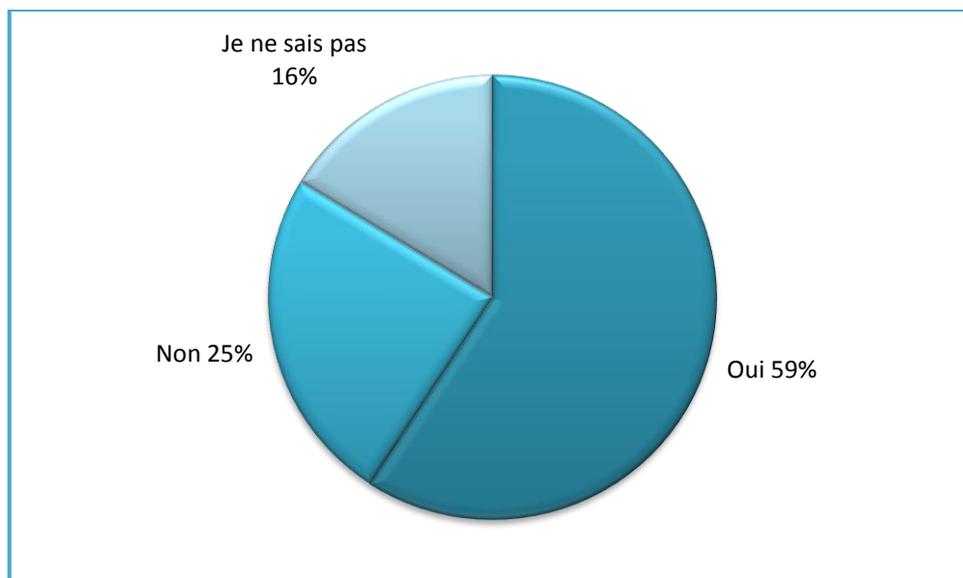
Aujourd'hui, avec le développement du e-commerce et la vente de médicaments sur internet, Monsieur R. aurait pu se procurer l'ibuprofène sur internet mais n'aurait pas bénéficié des conseils du pharmacien.

Les AINS sont responsables d'un tiers des insuffisances rénales aiguës d'origine médicamenteuses (20). L'ibuprofène doit donc être utilisé avec prudence chez la personne âgée pour laquelle il doit être évité en automédication du fait de ses effets indésirables et de ses interactions.

### 3. Conseils au patient

#### 3.1 Conseils à un patient âgé

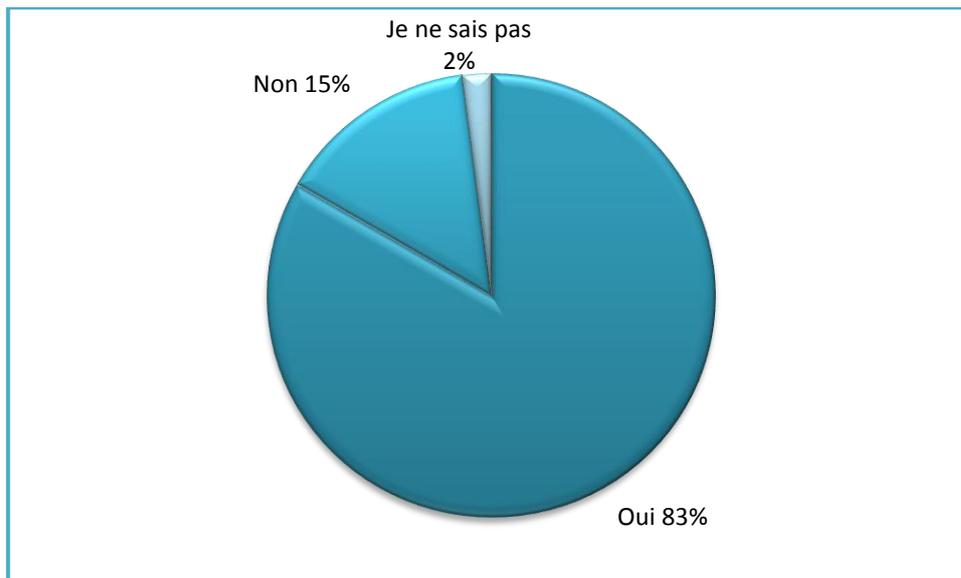
Question 6 : Le mettriez-vous en garde sur les risques iatrogènes médicamenteux (insuffisance rénale due aux AINS) ?



#### - Résultats

Sur les 50 pharmaciens ayant répondu à notre questionnaire, 49 d'entre eux ont répondu à cette question. Vingt-neuf pharmaciens mettraient en garde Monsieur R. sur les risques d'insuffisance rénale due aux AINS. Douze pharmaciens ne mettraient pas en garde notre patient sur ces risques iatrogènes et 8 pharmaciens ne savent pas s'ils mettraient en garde Monsieur R. sur les risques d'atteinte rénale.

Question 7 : Etes-vous plus attentif à informer et conseiller Monsieur R. du fait que celui-ci soit un patient âgé ?



- Résultats

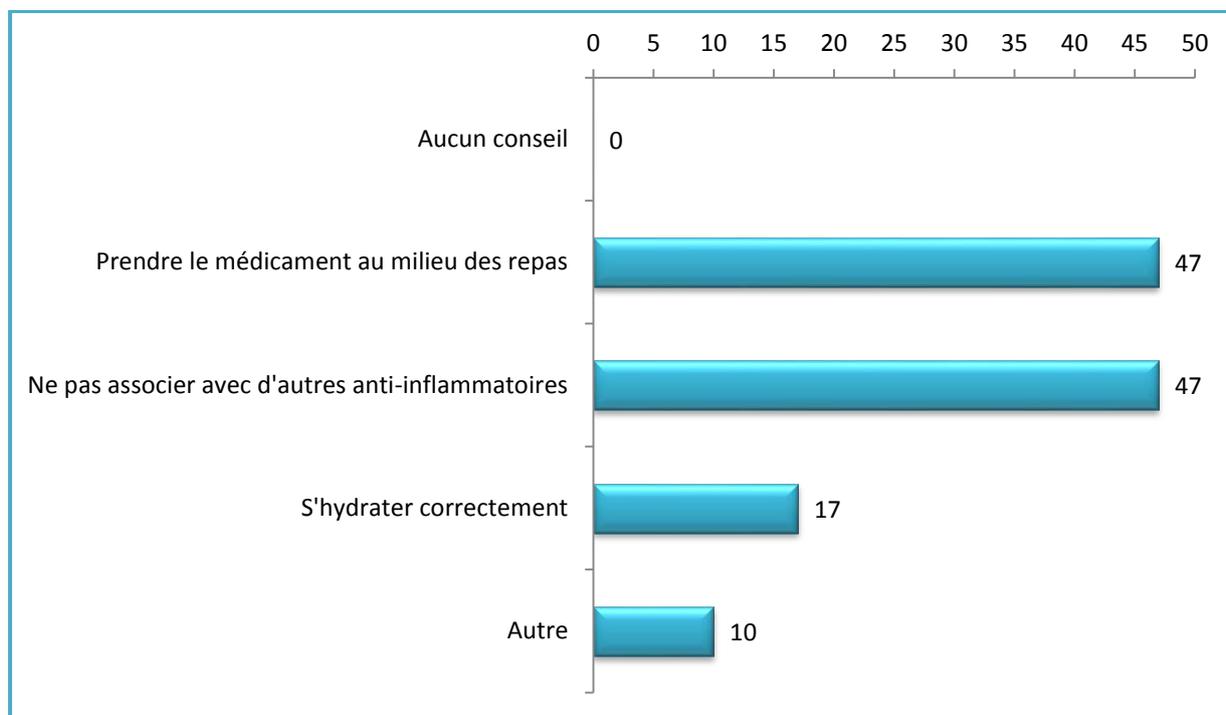
Les résultats de notre enquête montrent que 40 pharmaciens sur les 48 ayant répondu à cette question sont plus attentifs à informer Monsieur R. sur les risques rénaux que comportent les AINS du fait que celui-ci soit un patient âgé. Sept pharmaciens affirment ne pas être plus attentifs à cette situation et un pharmacien ne sait pas s'il serait plus attentif à informer notre patient âgé sur les risques d'atteinte rénale.

- Discussion sur les conseils donnés à un patient âgé

Les personnes âgées sont plus à risque de iatrogénie médicamenteuse du fait de leur état physiopathologique, de confusion ou encore de mésusage. Une grande majorité des pharmaciens seraient plus attentifs à informer et conseiller notre patient du fait qu'il soit âgé mais à peine plus d'un pharmacien sur deux le mettrait en garde sur les risques d'atteintes rénales dues à l'utilisation de l'ibuprofène. Ces résultats sont mitigés au vu des risques d'atteintes rénales que peut encourir Monsieur R. Pourquoi ne sont-ils pas plus nombreux à mettre en garde Monsieur R. sur les risques iatrogènes médicamenteux ? Cela leur paraît-il difficile de parler d'insuffisance rénale lors d'une simple délivrance d'ibuprofène ? Est-ce par souci de ne pas vouloir inquiéter Monsieur R. ? Ce qui est encourageant, c'est que les pharmaciens sont conscients des risques et sont plus attentifs à informer et conseiller ces patients âgés, qui représentent une part importante des patients de l'officine.

## 3.2 Conseils associés à la délivrance d'ibuprofène

Question 8 : Quel(s) conseil(s) associez-vous à cette délivrance d'ibuprofène ?

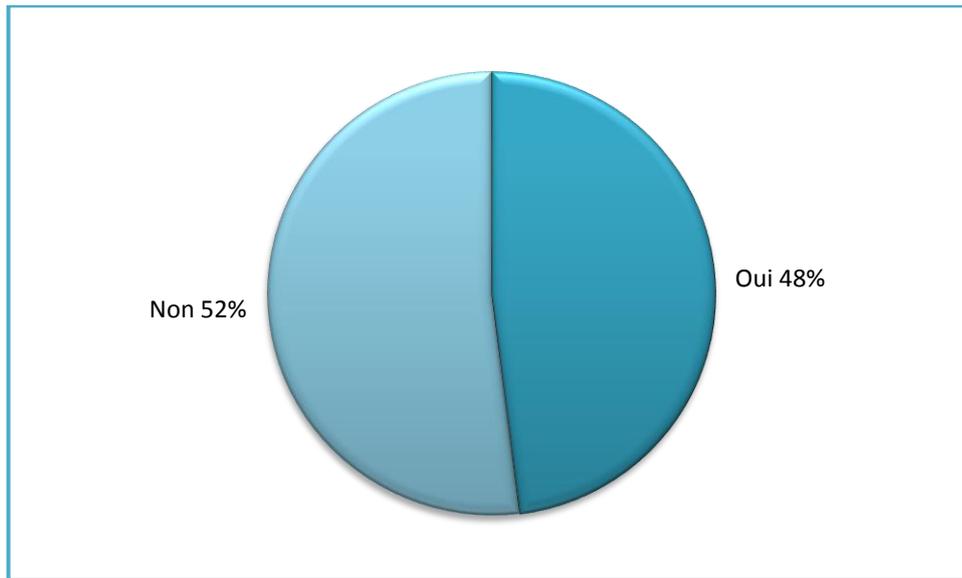


### - Résultats

Tous les pharmaciens ayant répondu à notre enquête affirment associer des conseils à Monsieur R. lors de la délivrance de l'ibuprofène. Quatre-vingt pourcents d'entre eux conseillent de prendre le médicament au milieu des repas. Quatre-vingt pourcents conseillent de ne pas associer l'ibuprofène avec d'autres anti-inflammatoires. Trente-quatre pourcents des pharmaciens conseillent de s'hydrater correctement et 20 % d'entre eux associent d'autres conseils à cette délivrance d'ibuprofène.

Question 9 : Seriez-vous susceptible de parler de la néphrotoxicité des AINS à Monsieur R.

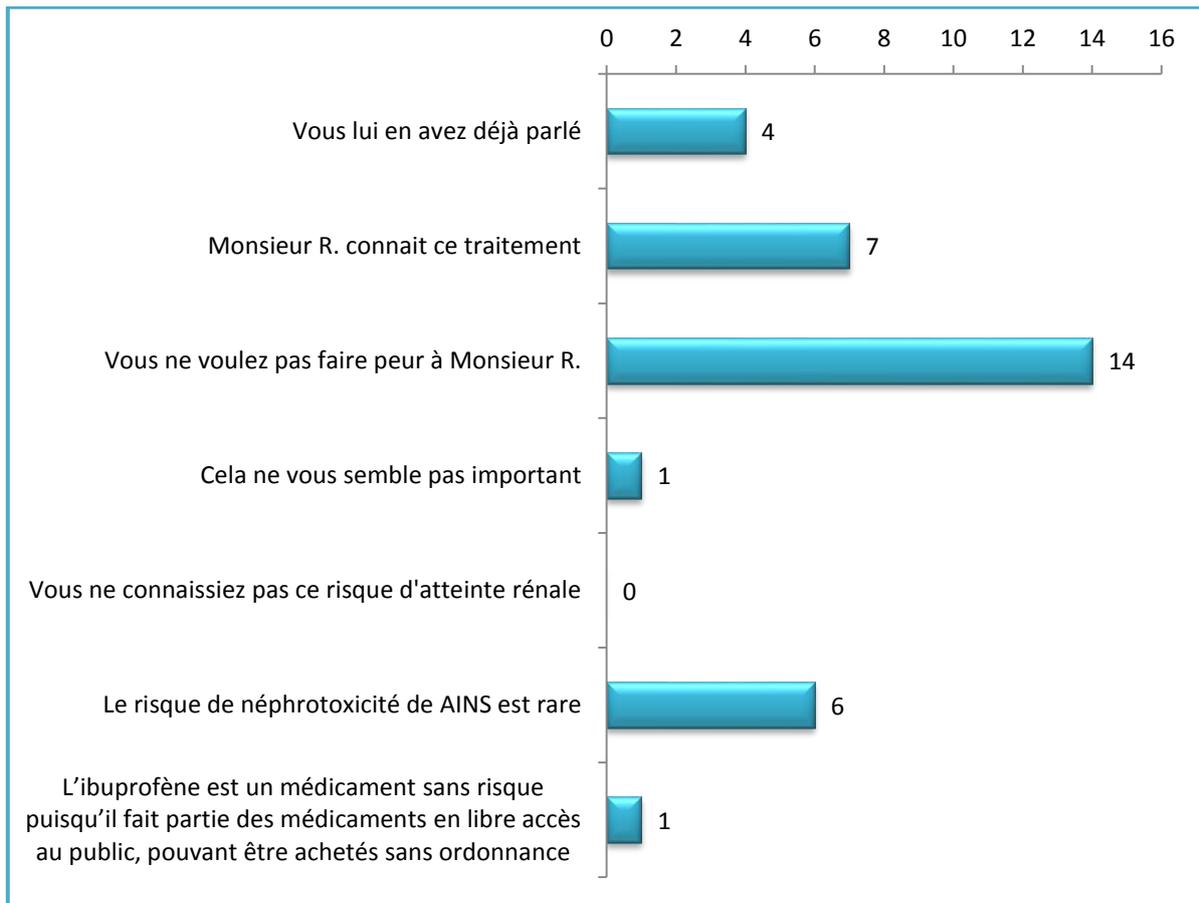
?



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, 24 d'entre eux seraient susceptibles de parler de la néphrotoxicité des AINS à Monsieur R. et 26 pharmaciens ne lui en parleraient pas.

Si non, pourquoi ? (une ou plusieurs réponse(s))



- Résultats

Nous pouvons comptabiliser 33 pharmaciens qui ne seraient pas susceptibles de parler de la néphrotoxicité des AINS à Monsieur R., pour plusieurs raisons.

Douze pourcents d'entre eux avouent lui en avoir déjà parlé. Certains pharmaciens (21 %) n'en parlent pas car ils affirment que Monsieur R. connaît déjà ce médicament. Pour une grande partie de pharmaciens (42 %), ils ne parleraient pas de cette néphrotoxicité car ils ne veulent pas faire peur à Monsieur R. Pour 3 % d'entre eux, cela ne leur semble pas important alors que Monsieur R. est un patient âgé et à risque de troubles rénaux. Enfin, certains pharmaciens (3 %) pensent que l'ibuprofène est un médicament sans risque puisqu'il fait partie des médicaments en libre accès au public, pouvant être acheté sans ordonnance. Notons tout de même que 12 % des professionnels de santé estiment que le risque de néphrotoxicité des AINS est rare. Ces deux derniers chiffres nous font penser qu'il y a peut-être un manque de sensibilisation du pharmacien concernant ce sujet. Enfin, pour tous les pharmaciens n'ayant pas parlé de cette néphrotoxicité à Monsieur R., aucun ne l'a fait par manque de connaissances car tous affirment connaître ce risque d'atteinte rénale.

- Données théoriques et discussion sur les conseils associés à la délivrance d'ibuprofène

Dans un premier temps, parmi les effets indésirables des AINS, nous pouvons citer les troubles digestifs tels que gastralgies, nausées ou vomissements. Pour augmenter la tolérance gastrique et pallier ces effets indésirables fréquents, il est conseillé de prendre le médicament au milieu des repas. Les pharmaciens sont attentifs à cet effet indésirable car 94 % d'entre eux conseillent de prendre l'ibuprofène au milieu des repas. Nous retrouvons le même pourcentage de pharmaciens attentifs à conseiller le patient de ne pas associer d'autres anti-inflammatoires avec l'ibuprofène car cette association est contre-indiquée en raison du risque d'augmentation des effets indésirables.

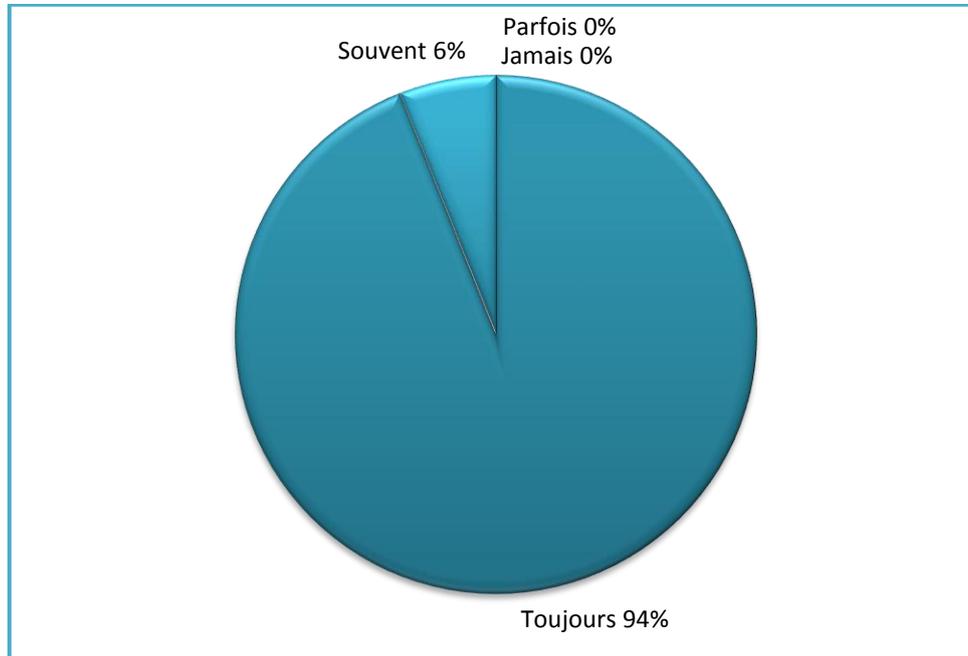
Dans un second temps, associer une bonne hydratation lors de la prise d'un AINS permet au système rénal d'éliminer plus facilement le médicament néphrotoxique et diminue ainsi les risques d'atteintes rénales. Nous remarquons que seulement 34 % des pharmaciens ayant répondu à notre enquête conseillent de bien s'hydrater lors de la prise de l'ibuprofène. Ceci représente une faible proportion de pharmaciens associant ce conseil, peut-être par simple oubli ou par manque de sensibilisation vis-à-vis de cette recommandation. Nous remarquons que 20 % des pharmaciens associent d'autres conseils à cette délivrance mais aucun pharmacien n'a précisé les autres conseils qu'il associait à cette délivrance.

Dans un troisième temps, nous remarquons que la majorité des pharmaciens ne parlerait pas de la néphrotoxicité des AINS à Monsieur R. pour principale raison de ne pas vouloir lui faire peur. Nous pouvons aisément imaginer qu'il puisse être difficile de la part du pharmacien d'aborder un sujet inquiétant à un patient comme Monsieur R., venant chercher une boîte d'ibuprofène, sans l'effrayer. Notons tout de même que 6 pharmaciens pensent que le risque de néphrotoxicité des AINS est rare alors que cette classe de médicament est la première mise en cause dans les insuffisances rénales d'origine iatrogène.

Les résultats de notre enquête montrent le rôle important du pharmacien en matière de conseils et d'informations délivrés au comptoir. En effet, tous les pharmaciens associent des conseils à la délivrance de l'ibuprofène 400 mg. Tous restent acteurs de santé, et transmettent, par leurs connaissances, des informations importantes sur les médicaments néphrotoxiques, des informations indispensables pour limiter les risques d'atteintes rénales.

### 3.3 Conseils délivrés sur la posologie et les effets indésirables des AINS

Question 10 : Rappelez-vous la posologie lorsque vous délivrez un AINS ?



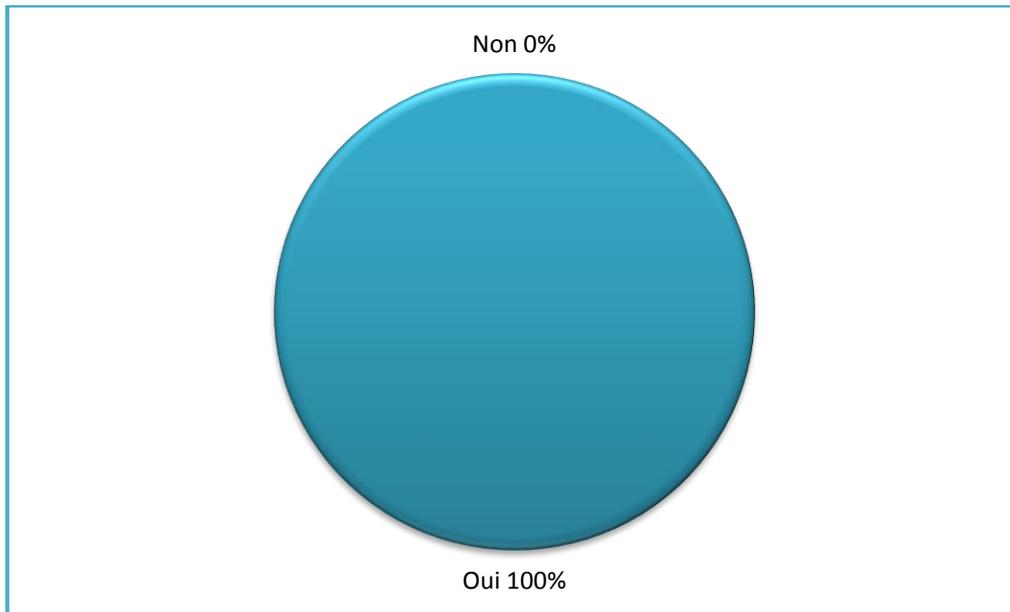
- Résultats

Parmi les 50 pharmaciens ayant répondu à notre enquête, 47 pharmaciens rappellent toujours la posologie lorsqu'ils délivrent un AINS et 3 pharmaciens rappellent souvent cette posologie.

- Données théoriques

La posologie de l'ibuprofène est de 1200 mg par jour répartis en 3 prises. Cette posologie est importante à rappeler au patient pour éviter tout surdosage et survenue d'effets indésirables.

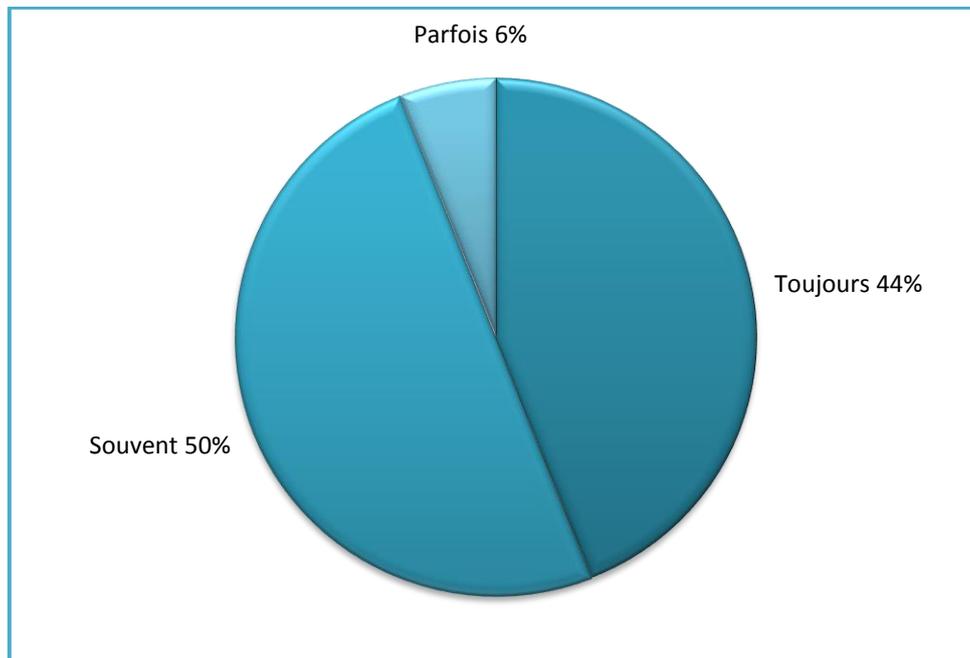
Question 11 : Parlez-vous des effets indésirables des AINS à vos patients ? (spontanément de votre part ou parce que les patients vous questionnent)



- Résultats

Quarante-neuf pharmaciens sur 50 affirment parler des effets indésirables des AINS à leurs patients, de manière spontanée ou parce que ces derniers les questionnent. Un pharmacien n'a pas répondu à cette question.

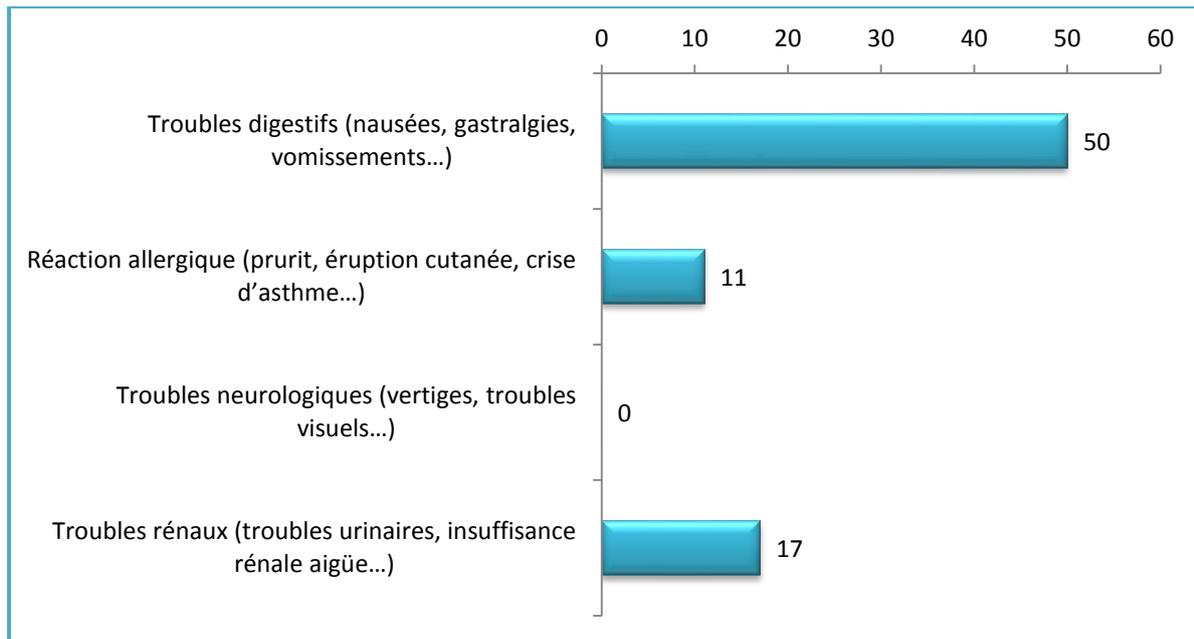
Si oui, à quelle fréquence ?



- Résultats

Concernant la fréquence à laquelle les pharmaciens parlent des effets indésirables des AINS à leurs patients, 22 d'entre eux affirment parler toujours de ces effets indésirables, 25 pharmaciens en parlent souvent et 3 pharmaciens avouent en parler parfois.

Question 12 : Si vous parlez des effets indésirables, sur quel type d'effets indésirables informez-vous le patient ?



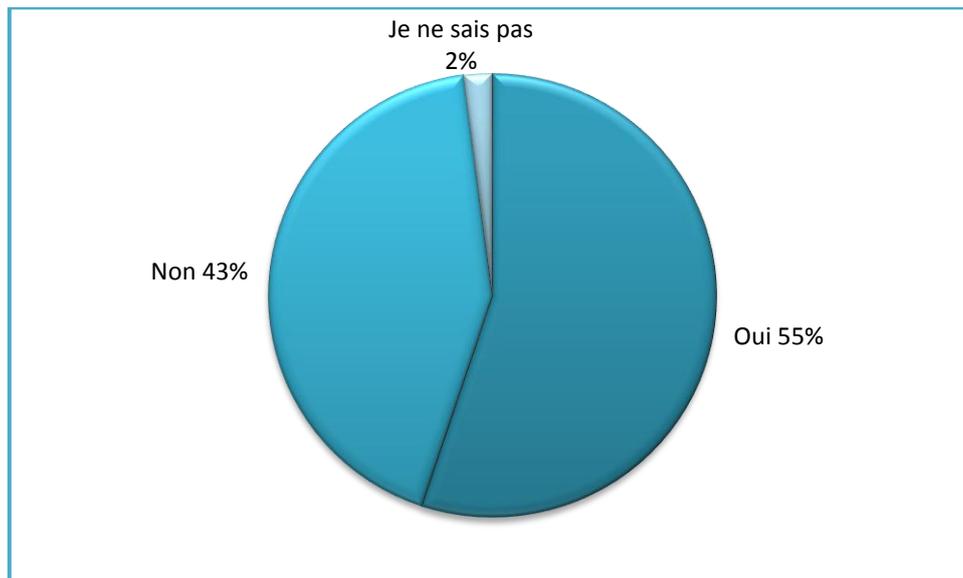
- Résultats

Lorsque les pharmaciens parlent des effets indésirables, ils informent le patient sur différents types d'effets indésirables. Parmi les 50 pharmaciens, 100 % parlent aux patients des troubles digestifs (nausées, gastralgies, vomissements...). Vingt-deux pourcents d'entre eux les informent sur les risques de réactions allergiques (prurit, éruption cutanée, crise d'asthme...). Aucun pharmacien ne parle aux patients des troubles neurologiques que peuvent induire les AINS (vertiges, troubles visuels...). Quant aux troubles rénaux (troubles urinaires, insuffisance rénale aiguë...), il y a 34 % des pharmaciens qui en informent les patients.

- Données théoriques

Tous les effets indésirables cités ci-dessus sont des effets indésirables fréquents que peuvent induire des AINS.

Question 13 : Avez-vous déjà évoqué le risque potentiel de néphrotoxicité à un patient concernant les AINS ?



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens ayant répondu à notre enquête, 27 pharmaciens affirment avoir déjà évoqué le risque potentiel de néphrotoxicité à un patient concernant les AINS. Vingt et un pharmaciens n'ont jamais évoqué ce risque et un pharmacien ne sait pas s'il l'a déjà évoqué ou pas. Notons qu'un pharmacien n'a pas répondu à cette question.

- Discussion sur les conseils délivrés sur la posologie et les effets indésirables des AINS

Tout d'abord, nous remarquons que 94 % des pharmaciens jouent leur rôle important de conseillers et informent les patients sur le bon usage des médicaments puisqu'ils rappellent systématiquement la posologie lorsqu'ils délivrent un AINS.

Ensuite, nous pouvons observer que 100 % des pharmaciens ayant répondu sont disposés à informer les patients et leur parlent des effets indésirables des AINS. En effet, la majorité des pharmaciens, 94 % d'entre eux, parlent fréquemment des effets indésirables des AINS à leurs patients. Ceci nous renforce dans l'idée que les pharmaciens désirent transmettre leurs connaissances et sont soucieux d'informer les patients sur les risques des AINS.

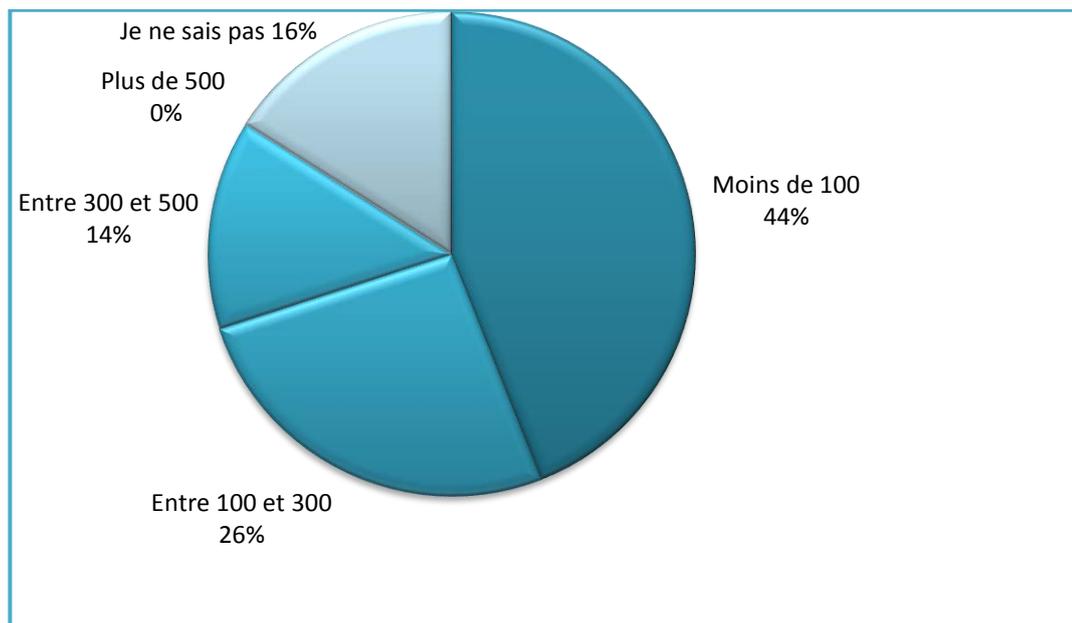
Enfin, les résultats de notre enquête montrent que tous les pharmaciens informent les patients sur les troubles digestifs mais seulement 17 d'entre eux les informent sur les risques rénaux. Ceci représente un faible pourcentage des pharmaciens, seulement 34 %, susceptible d'informer les patients sur ces troubles rénaux alors que ceux-ci sont fréquents et responsables d'un grand nombre d'insuffisance rénale aiguë chaque année. Le manque

d'information des patients sur ces effets rénaux peut peut-être s'expliquer par un manque de sensibilisation des pharmaciens vis-à-vis des médicaments néphrotoxiques. Probablement que les pharmaciens ne veulent pas alerter les patients ou ne veulent pas les surcharger d'informations, ils préfèrent insister sur les troubles digestifs qui leur paraissent peut être plus importants et plus fréquents.

## Cas n°2 : les produits de contraste iodés

### 1. Néphrotoxicité des produits de contraste iodés et informations des patients

Question 1 : Combien de délivrances de produits de contraste iodés ont été réalisées par votre officine sur l'année précédente (2012) ?



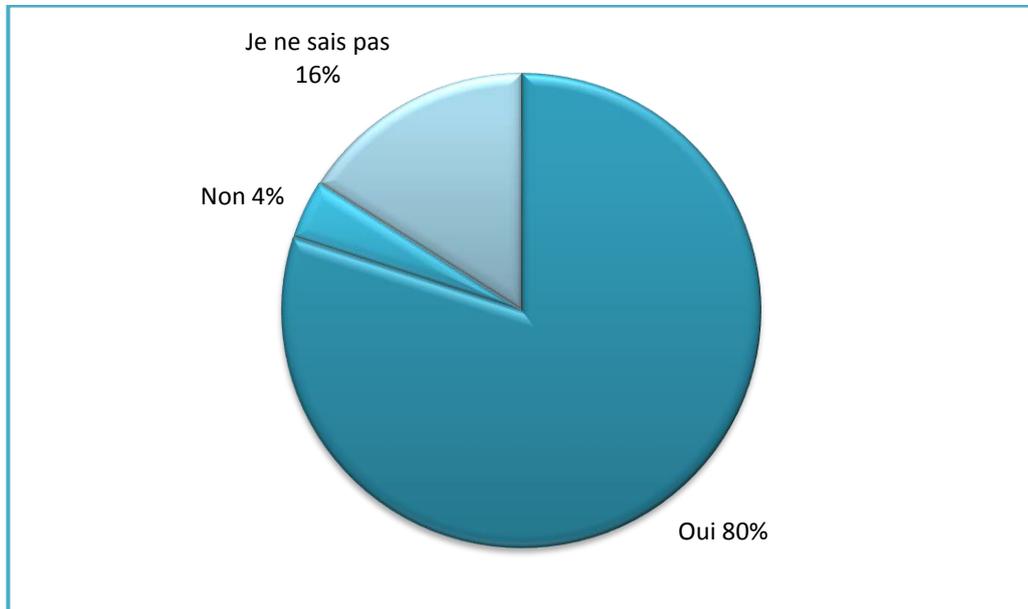
#### - Résultats

Concernant le nombre de délivrances de produits de contraste iodés réalisées par les différentes officines sur l'année 2012, sur les 50 pharmaciens, 22 pharmaciens ont délivré moins de 100 produits de contraste iodés, 13 pharmaciens en ont délivrés entre 100 et 300, 7 d'entre eux en ont délivrés entre 300 et 500 et aucun pharmacien n'a délivré plus de 500 produits de contraste iodés sur l'année 2012. Huit pharmaciens ne savent pas combien de délivrances de produits de contraste iodés ont été réalisées par leur officine sur l'année 2012.

*Madame D., 56 ans, diabétique de type II, vient dans votre officine, comme tous les mois, chercher son traitement habituel. Celui-ci comprend : metformine 1000 mg, gliclazide 30 mg, kardegic 75 mg, atorvastatine 40 mg. Depuis une semaine, Madame D. prend du voltarène® LP 75 mg (diclofénac) pour une lombalgie aiguë.*

Ce mois-ci, elle vous présente une ordonnance avec IOMERON® 400, elle vous dit qu'elle doit passer un scanner la semaine prochaine.

Question 2 : Selon vous, existe-t-il un risque de néphrotoxicité pour Madame D. ?



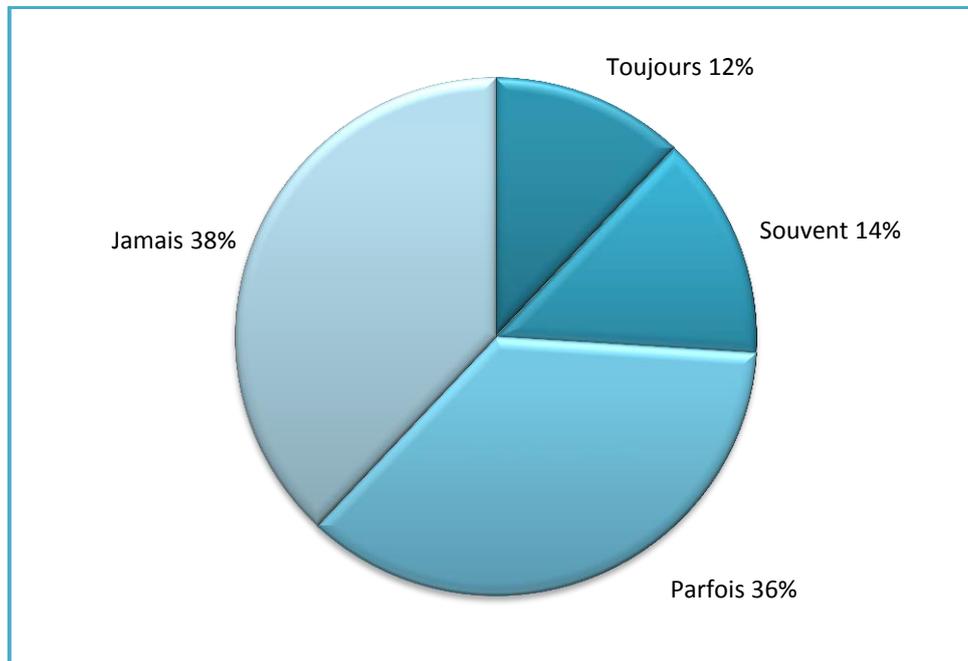
- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, 40 pharmaciens pensent qu'il existe un risque de néphrotoxicité pour Madame D. Deux d'entre eux pensent qu'il n'existe pas de risque de néphrotoxicité pour Madame D. et 8 pharmaciens ne savent pas si ce risque de néphrotoxicité existe pour Madame D.

- Données théoriques

Madame D. est une patiente diabétique de type II, donc à risque de détérioration de la fonction rénale déjà élevé, associant un AINS (diclofénac) à un produit de contraste iodé et de la metformine. Il existe bel et bien un risque de néphrotoxicité pour Madame D. En effet, le diabète, à lui seul, est un facteur de risque de détérioration de la fonction rénale. A cela est ajouté un AINS et un produit de contraste, deux médicaments à fort potentiel néphrotoxique pour Madame D. De plus, l'association concomitante de la metformine avec un produit de contraste iodé est formellement contre-indiquée en raison du risque d'acidose lactique et d'atteinte rénale.

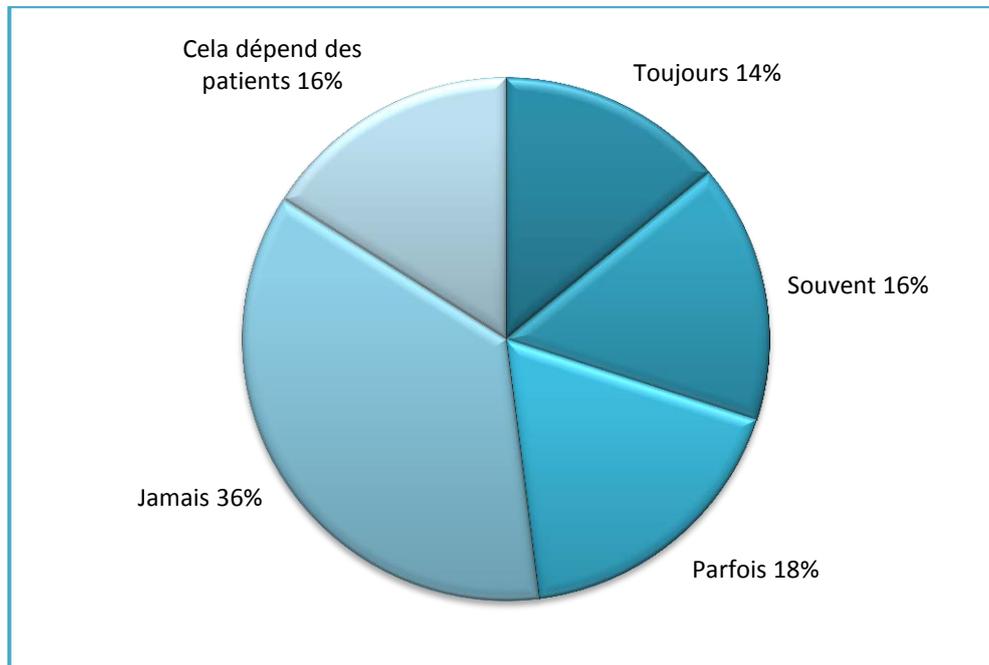
Question 3 : Lorsque vous délivrez un produit de contraste iodé, demandez-vous au patient si une prise de sang lui a été faite au préalable ?



- **Résultats**

Lorsque les pharmaciens délivrent un produit de contraste iodé, parmi les 50 ayant répondu à notre questionnaire, 6 d'entre eux demandent toujours au patient si une prise de sang lui a été faite au préalable. Sept pharmaciens posent souvent cette question. Dix-huit d'entre eux interrogent parfois le patient sur cet examen et 19 pharmaciens ne demandent jamais au patient si une prise de sang lui a été faite au préalable.

Question 4 : Lui expliquez-vous l'intérêt de ce bilan sanguin ? (évaluation de sa fonction rénale avant l'injection de produit de contraste iodé)



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens de notre enquête, 7 d'entre eux expliquent toujours au patient l'intérêt de ce bilan sanguin, 8 pharmaciens lui expliquent souvent. Neuf pharmaciens expliquent parfois l'intérêt de cette prise de sang et 18 pharmaciens n'expliquent jamais l'intérêt de ce dosage sanguin. Pour 8 pharmaciens, l'explication de l'intérêt de ce bilan sanguin dépend des patients.

- Données théoriques

Avant l'injection d'un produit de contraste iodé, une prise de sang est faite au préalable au patient afin d'évaluer sa fonction rénale avant l'injection du produit néphrotoxique. Cette mesure de précaution est prise pour s'assurer que le patient ait une fonction rénale normale afin de réduire les risques d'insuffisance rénale aiguë liés à l'injection de produit de contraste iodé.

- Discussion sur la néphrotoxicité des produits de contraste iodés et des informations aux patients

Dans un premier temps, les résultats de notre enquête montrent que la majorité des pharmaciens pensent qu'il existe un risque de néphrotoxicité pour Madame D. Quatre pourcents d'entre eux pensent que ce risque n'existe pas pour Madame D., mais nous

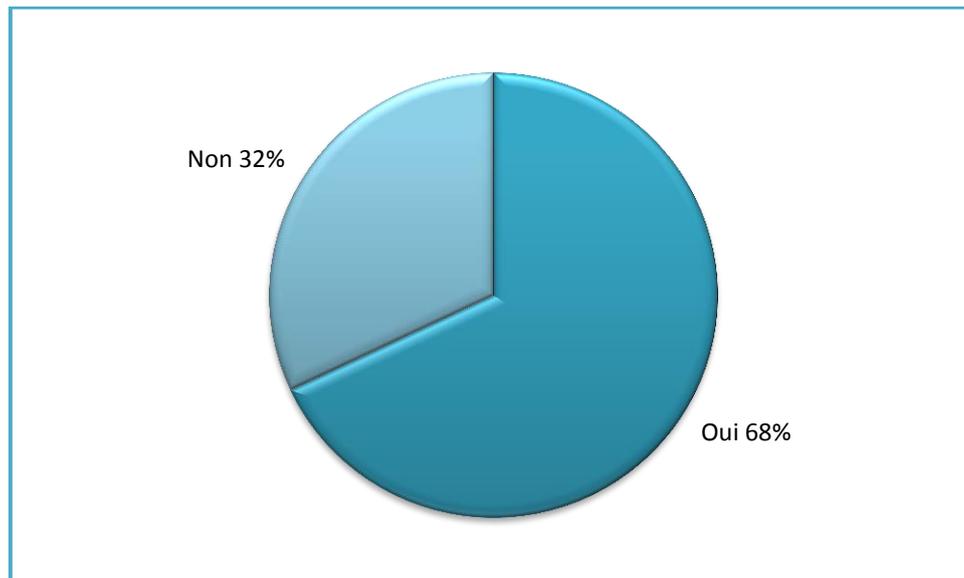
aurions pu nous attendre à ce qu'aucun pharmacien ne réponde non à cette question au vu du potentiel élevé de néphrotoxicité pour Madame D. Nous pouvons nous interroger sur le nombre de pharmaciens qui n'ont pas su s'il existait un risque de néphrotoxicité pour Madame D. Ils représentent 16 %, une part importante au vu du cas clinique présenté. Ce défaut de connaissances est-il dû à un oubli de la part des pharmaciens ? Ou est-ce parce qu'ils délivrent peu de produits de contraste iodés ? En effet, 44 % des pharmaciens ont délivrés moins de 100 produits de contraste iodés dans leur officine sur l'année 2012. Peut-être est-ce également un manque d'informations sur les médicaments néphrotoxiques ? Il serait peut-être utile pour les pharmaciens d'avoir des rappels sur ces interactions afin de sécuriser la délivrance de ces médicaments.

Rappelons que le DPC (Développement Professionnel Continu) est obligatoire pour tous les professionnels de santé. Nous voyons l'importance de cette formation pour rappeler des points importants aux pharmaciens.

Dans un second temps, les résultats de notre enquête montrent que les pharmaciens n'interrogent pas systématiquement le patient pour savoir si une prise de sang lui a été faite avant l'injection de produit de contraste iodé. Ils sont seulement 26 % à interroger toujours ou souvent le patient sur cet examen. Quand bien même ils le questionnent, ils n'expliquent pas systématiquement l'intérêt de ce bilan sanguin au patient. Nous observons une disparité dans les résultats avec une grande partie des pharmaciens, 36 % d'entre eux, qui n'expliquent jamais l'intérêt de ce dosage. Ces résultats montrent un manque d'information donnée au patient sur ce point.

## 2. Délivrance des produits de contraste iodés chez des patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques

Question 5 : Si le patient est âgé, insuffisant rénal ou diabétique, êtes-vous plus prudent lors de la délivrance de produits de contraste iodés? (consultation systématique de l'historique médicamenteux et/ou du dossier pharmaceutique)



### - Résultats

Si le patient est âgé, insuffisant rénal ou diabétique, 34 pharmaciens sur les 50 pharmaciens interrogés, soit 68 % d'entre eux, avouent être plus prudents lors de la délivrance de produits de contraste iodés (consultation systématique de l'historique médicamenteux et/ou du dossier pharmaceutique). Seize pharmaciens, soit 32 %, ne sont pas plus prudents devant cette situation.

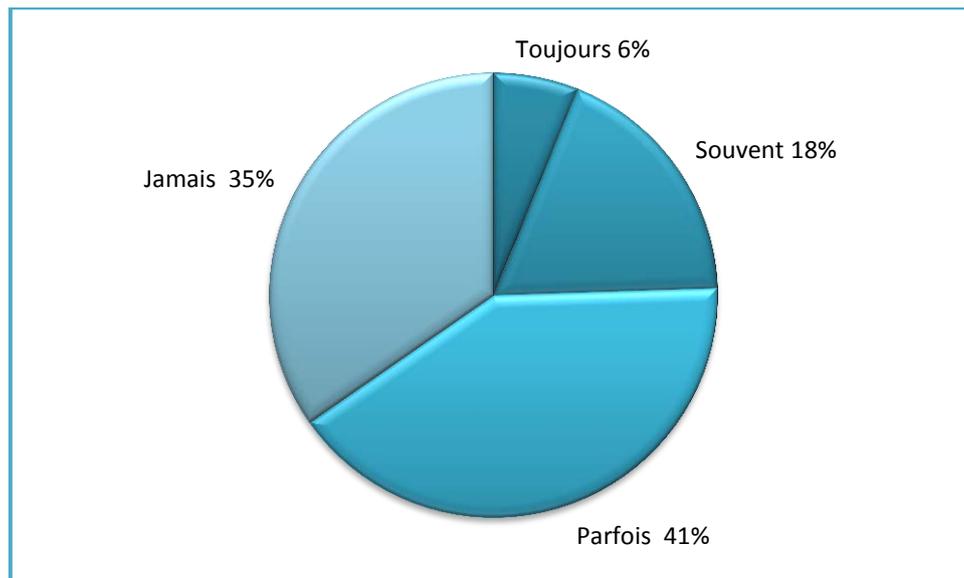
### Si oui, que lui dites-vous ?

Les détails des réponses à cette question sont présentés en ANNEXE 2.

Parmi les 68 % des pharmaciens étant plus prudents lors de la délivrance de produits de contraste iodés à un patient âgé, diabétique ou insuffisant rénal, la plupart d'entre eux conseillent au patient diabétique d'arrêter la metformine. Certains d'entre eux prennent contact avec le médecin prescripteur du produit de contraste iodé pour l'informer du traitement du patient voire lui demander l'autorisation de délivrance. Certains pharmaciens se soucient de savoir si le patient a fait une prise de sang récemment. Quelques

pharmaciens demandent au patient s'il est insuffisant rénal et certains d'entre eux parlent au patient de néphrotoxicité des produits de contraste iodés et des risques encourus. Enfin, un seul pharmacien dit au patient d'arrêter les médicaments néphrotoxiques et un autre pharmacien conseille au patient de ne pas faire d'automédication.

Question 6 : Parlez-vous de la toxicité rénale potentielle des produits de contraste iodés à ces patients (âgé, insuffisant rénal ou diabétique) ?



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens de notre enquête, 3 pharmaciens parlent toujours de la toxicité rénale potentielle des produits de contraste iodés aux patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques. Neuf pharmaciens en parlent souvent et 16 pharmaciens en parlent parfois. Pour 12 d'entre eux, ils ne parlent jamais de la toxicité rénale des produits de contraste iodés à ces patients. Nous remarquons qu'un pharmacien n'a pas répondu à cette question.

- Discussion sur la délivrance des produits de contraste iodés chez des patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques

Les résultats de notre enquête montrent que les patients âgés, insuffisants rénaux ou diabétiques, soit des patients fréquemment rencontrés à l'officine, particulièrement fragiles au niveau rénal et les plus susceptibles de souffrir d'insuffisance rénale aiguë en cas d'administration de produits de contraste iodés, ne sont pas forcément informés de la toxicité rénale potentielle des produits de contraste iodés par le pharmacien. En effet, 35 % des professionnels de santé ne parlent jamais de cette néphrotoxicité à ces patients à risque.

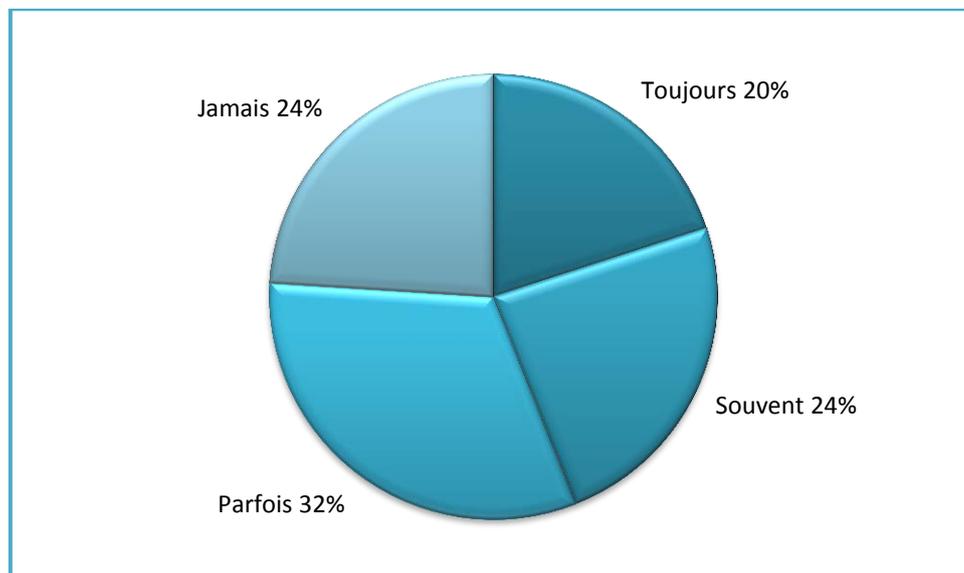
Quarante et un pourcents d'entre eux en parlent parfois, c'est-à-dire de temps en temps et non pas systématiquement.

Nous pouvons nous demander à quoi est dû ce manque d'information du patient de la part du pharmacien. Est-ce, là encore, par défaut d'informations sur les médicaments néphrotoxiques ? Ou est-ce par souci de ne pas vouloir faire peur au patient ? Nous pouvons effectivement réaliser qu'il peut être difficile de parler, sans les alerter, de toxicité rénale des produits de contraste iodés à des patients âgés ou déjà malades, qui vont subir un examen pour lequel ils se préoccupent déjà. Le rôle du pharmacien est, dans ces situations, d'informer le patient sans l'affoler. Pour ce faire, il serait peut-être utile de joindre des fiches informatives aux patients lors de la délivrance de produits de contraste iodés. Ces fiches simples, concises et accessibles à tous pourraient aider à la fois le patient à mieux comprendre ce qui lui a été délivré et le pharmacien à transmettre ses connaissances et informations sur ces produits de contraste iodés, néphrotoxiques.

Un exemple de fiche conseils, à l'intention des patients, sur les produits de contraste iodés est présentée en ANNEXE 9.

### 3. Conseils au patient

Question 7 : Lorsque vous délivrez un produit de contraste iodé, conseillez-vous au patient de s'hydrater correctement le jour de l'examen ? (1,5 à 2 litres d'eau dans la journée)



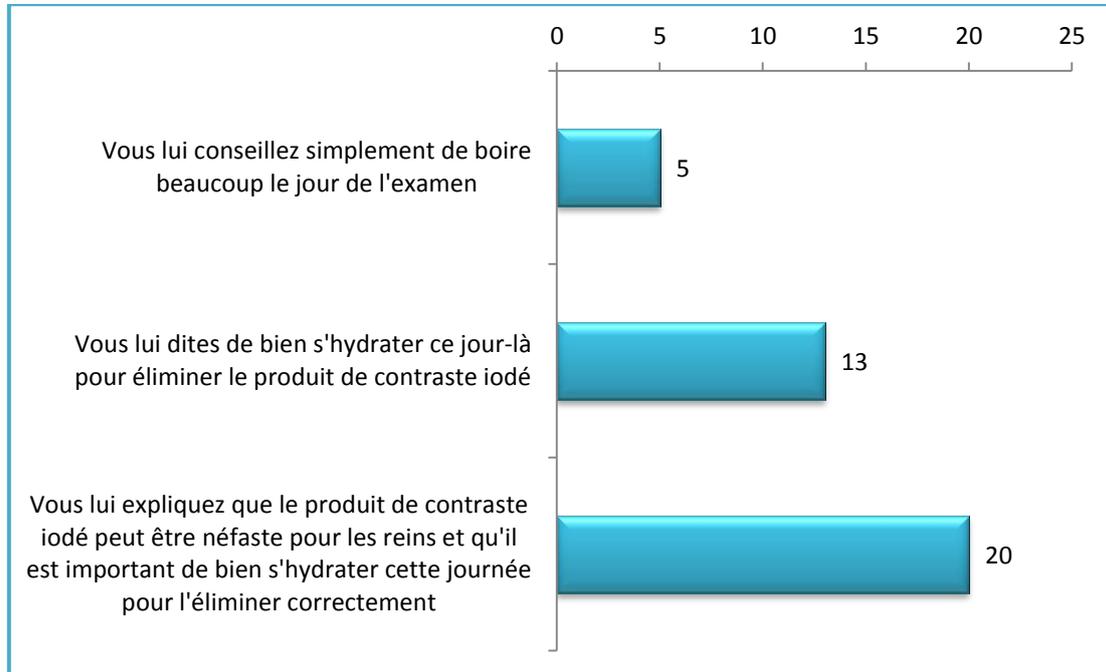
- Résultats

Lors de la délivrance d'un produit de contraste iodé, parmi les 50 pharmaciens ayant répondu à notre enquête, 10 pharmaciens conseillent toujours au patient de s'hydrater correctement le jour de l'examen (1,5 à 2 litres d'eau dans la journée). Douze pharmaciens délivrent souvent ce conseil au patient. 16 d'entre eux conseillent parfois au patient de bien s'hydrater et 12 pharmaciens ne conseillent jamais au patient de s'hydrater correctement le jour de l'examen.

- Données théoriques

Lors de l'injection d'un produit de contraste iodé, il est conseillé au patient de s'hydrater correctement le jour de l'examen. L'hydratation des patients constitue une mesure primordiale dans la prévention de la néphropathie induite par les produits de contraste iodés. En effet, il faut absolument éviter la déshydratation. Chez les patients les moins à risque, une simple majoration des apports oraux en eau et en sel est suffisante (ration hydrique large, alimentation salée, boisson bicarbonatée dans les 48 heures qui entourent l'injection du produit de contraste iodé).

Question 8 : Lorsque cela est le cas, quels conseils et informations lui transmettez-vous ?



- Résultats

Lorsque les pharmaciens conseillent au patient de s'hydrater correctement le jour de l'examen, qu'ils le fassent toujours, souvent ou parfois, ils lui transmettent différents conseils et informations.

Parmi les 38 pharmaciens, 5 pharmaciens conseillent simplement au patient de boire beaucoup le jour de l'examen. Treize pharmaciens lui disent de bien s'hydrater ce jour-là pour éliminer le produit de contraste iodé et 20 pharmaciens, soit 53 % d'entre eux expliquent au patient que le produit de contraste iodé peut être néfaste pour les reins et qu'il est important de bien s'hydrater cette journée pour l'éliminer correctement.

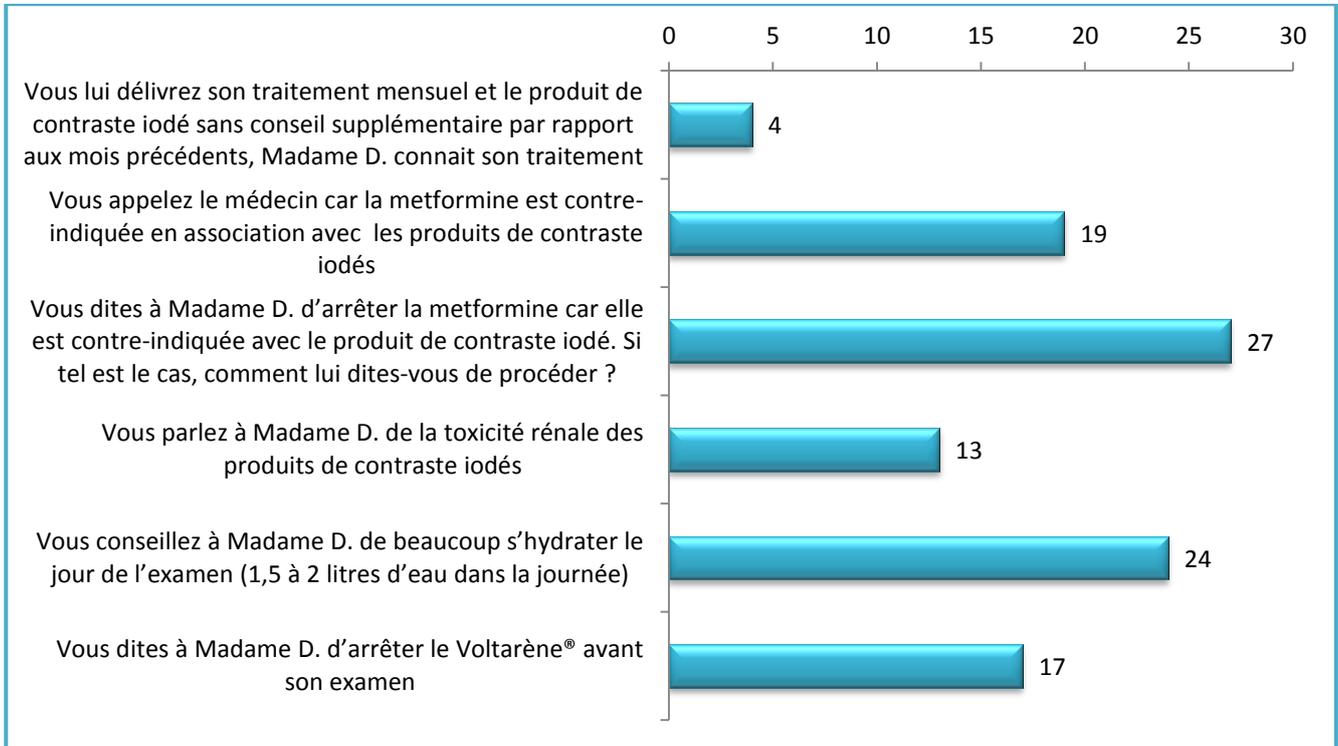
- Discussion sur les conseils au patient

Dans un premier temps, les résultats de notre enquête sont mitigés pour la question de l'hydratation du patient. Les pharmaciens ne conseillent pas systématiquement au patient de s'hydrater correctement le jour de l'injection du produit de contraste iodé, alors que cette hydratation est indispensable pour prévenir les néphropathies induites par les agents de contraste iodés. De plus, il s'agit d'un conseil simple à donner pour le pharmacien et simple à réaliser pour le patient. Comme nous l'avons déjà évoqué, la diffusion de fiches informatives aux patients avec les mesures nécessaires à respecter, notamment une bonne hydratation, serait utile pour améliorer les informations délivrées sur les produits de contraste iodés, médicaments néphrotoxiques.

Dans un second temps, en revanche, nous remarquons que plus de la moitié des pharmaciens transmet au patient la notion de néphrotoxicité des produits de contraste iodés et lui explique pourquoi il est primordial de bien s'hydrater. Même si le pharmacien ne conseille pas systématiquement au patient de s'hydrater correctement, quand il le fait, il lui transmet des informations importantes et utiles. En effet, si le patient sait pourquoi il doit beaucoup boire le jour de son examen, s'il sait que c'est essentiel pour éliminer le produit de contraste iodé qui peut être néfaste pour ses reins, on peut imaginer qu'il adhèrera plus facilement à cette information et qu'il suivra plus sérieusement la recommandation donnée par le pharmacien.

## 4. Interactions médicamenteuses

Question 9 : Dans le cas de Madame D., quel est votre attitude pour la délivrance de ses 2 ordonnances (renouvellement de son traitement habituel et IOMERON) ?



### - Résultats

Dans le cas de Madame D., pour la délivrance de ses 2 ordonnances (renouvellement de son traitement habituel et IOMERON), les pharmaciens ayant répondu à notre enquête adoptent différentes attitudes.

Huit pourcents d'entre eux lui délivrent son traitement mensuel et le produit de contraste iodé sans conseils supplémentaires par rapport aux mois précédent, car Madame D. connaît son traitement. Trente-huit pourcents des pharmaciens appellent le médecin car la metformine est contre-indiquée en association avec les produits de contraste iodés. Cinquante-quatre pourcents des pharmaciens disent à Madame D. d'arrêter la metformine car elle est contre-indiquée en association avec les produits de contraste iodés (Cf ANNEXE 2). La plupart d'entre eux disent à Madame D. d'arrêter la metformine 48 heures avant l'examen et pendant 48 heures. Certains pharmaciens disent à Madame D. d'arrêter la metformine le jour de l'examen ou la veille. Vingt-six pourcents des pharmaciens parlent de la toxicité rénale des produits de contraste iodés à Madame D. Quarante-huit pourcents d'entre eux conseillent à Madame D. de beaucoup s'hydrater le jour de l'examen (1,5 à 2 litres d'eau

dans la journée) et 34 % des professionnels de santé disent à Madame D. d'arrêter le Voltarène® avant son examen.

- Données théoriques

Rappelons que l'utilisation concomitante de la metformine et de produits de contraste iodé est formellement contre-indiquée. Les agents de contraste iodés peuvent engendrer une insuffisance rénale aiguë dans les 24 à 48 heures après l'injection. En cas de prise concomitante de biguanide, exclusivement éliminé par voie rénale, cette atteinte rénale expose à un risque d'acidose lactique par accumulation de metformine. Avant toute administration de produit de contraste iodé, le patient diabétique sous metformine doit effectuer un bilan rénal. Si ce bilan est normal, la metformine doit être arrêtée le jour de l'examen et pendant les 48 heures qui suivent l'injection si la fonction rénale n'est pas détériorée ou qu'elle est revenue à son activité normale. Si une atteinte rénale persiste, il faudra attendre le retour à la normale de la fonction rénale avant de reprendre la metformine.

D'autre part, il est conseillé pour Madame D. de suspendre les médicaments néphrotoxiques 24 heures avant l'injection du produit de contraste iodé. Le Voltarène® (diclofénac), AINS, devrait donc être arrêté la veille de l'examen.

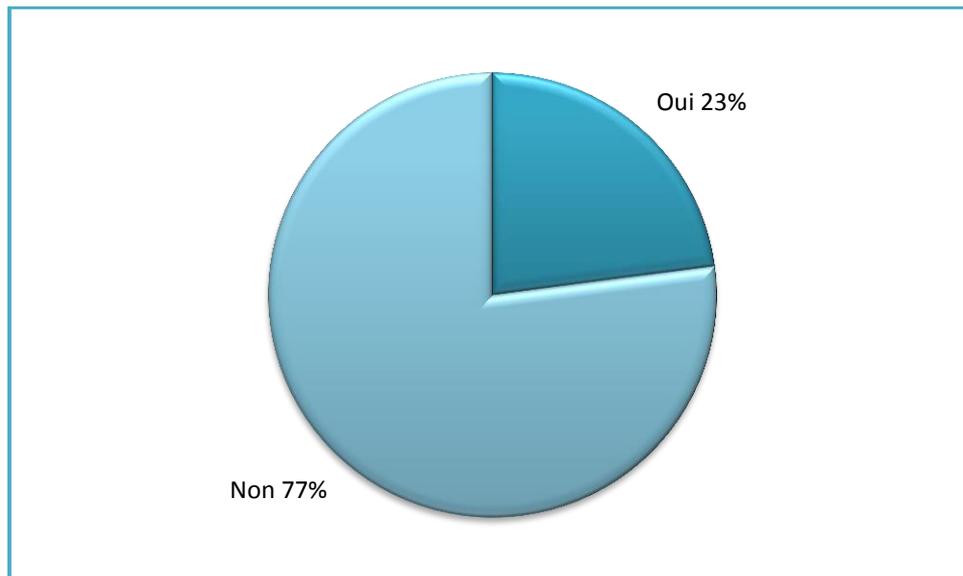
- Discussion sur les interactions médicamenteuses

Nous remarquons qu'une grande majorité des pharmaciens sont sensibilisés sur la contre-indication qu'il existe entre la metformine et les produits de contraste iodés puisqu'ils sont plus de 80 % à être alertés. Ils contactent alors le médecin ou disent à Madame D. d'arrêter la metformine. Pour la plupart, la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'examen et pendant 48 heures. Ces données sont celles retrouvées dans la littérature (DOROSZ (18), VIDAL (55)). Nous retrouvons une faible partie, seulement 26 % des pharmaciens qui parlent de la toxicité rénale des produits de contraste iodés à Madame D. Peut-être est-ce là encore une volonté des pharmaciens de ne pas vouloir faire peur à Madame D. ? En ce qui concerne l'arrêt des médicaments néphrotoxiques, ils sont seulement 34 % des pharmaciens à dire à Madame D. d'arrêter le Voltarène® avant son examen. Des fiches informatives à l'intention du patient avec les recommandations nécessaires, notamment l'arrêt de la metformine et des autres médicaments néphrotoxiques, seraient là encore, une mesure préventive des risques iatrogènes rénaux des produits de contraste iodés. Celles-ci ne remplaceraient pas le rôle important que tient le pharmacien au contact du patient mais pourraient pallier un défaut d'informations importantes sur les médicaments néphrotoxiques.

## Questions diverses

### 1. Adaptations posologiques

Question 1 : Vous est-t-il déjà arrivé de faire des adaptations posologiques pour un médicament néphrotoxique (aminoside, amphotéricine B, AINS...) ?



#### - Résultats

Parmi les 50 pharmaciens interrogés, pour 11 pharmaciens, il leur est déjà arrivé de faire des adaptations posologiques pour un médicament néphrotoxique (aminoside, amphotéricine B, AINS...). Pour 37 pharmaciens, cela ne leur est jamais arrivé. 2 pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

Si oui, pourquoi l'avez-vous fait ? (médicament, contexte physiopathologique du patient...) et comment avez-vous procédé ? (accord avec le prescripteur, recherche des schémas d'adaptation posologique, calcul de la dose...)

Pour les pharmaciens ayant déjà fait des adaptations posologiques, cela a été réalisé dans un contexte particulier, chez des patients âgés, pour des associations de médicaments néphrotoxiques, des interactions médicamenteuses, notamment avec de la metformine et du lomeron®, ou du Spifen® 400 mg, ou pour du Rhinadvil® après évaluation du rapport

bénéfice/risque pour un pharmacien. Les réponses détaillées à cette question sont présentées en ANNEXE 3.

Pour les adaptations posologiques, la plupart des pharmaciens le font sur accord du prescripteur après appel téléphonique. Un pharmacien a réduit une posologie trop élevée selon la littérature (DOROSZ (18)) et un autre professionnel de santé a rédigé une opinion pharmaceutique. Les réponses détaillées à cette question sont présentées en ANNEXE 4.

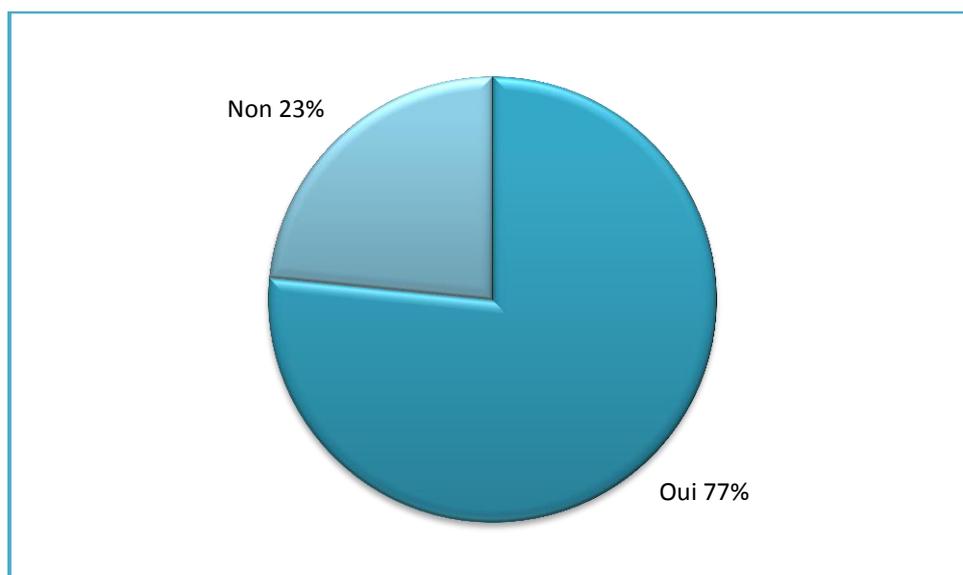
- Discussion sur les adaptations posologiques

Les résultats de notre enquête montrent qu'une grande majorité des pharmaciens n'a jamais fait d'adaptation posologique pour un médicament néphrotoxique. La petite partie (23 %) pour qui cela est déjà arrivé l'a fait en règle générale sur accord du prescripteur. Cela est intéressant d'observer que la coordination médecin-pharmacien est importante et que ces professionnels de santé sont complémentaires pour permettre au patient de recevoir les soins les plus adaptés. Notons qu'un pharmacien a rédigé une opinion pharmaceutique qui est un avis motivé portant sur la pertinence pharmaceutique d'une ordonnance. Cet outil fait partie d'une démarche qualité globale et permet d'évaluer les pratiques professionnelles.

## 2. Associations médicamenteuses

Question 2 : Diriez-vous qu'un IEC peut entrainer une insuffisance rénale aiguë dans les situations suivantes ?

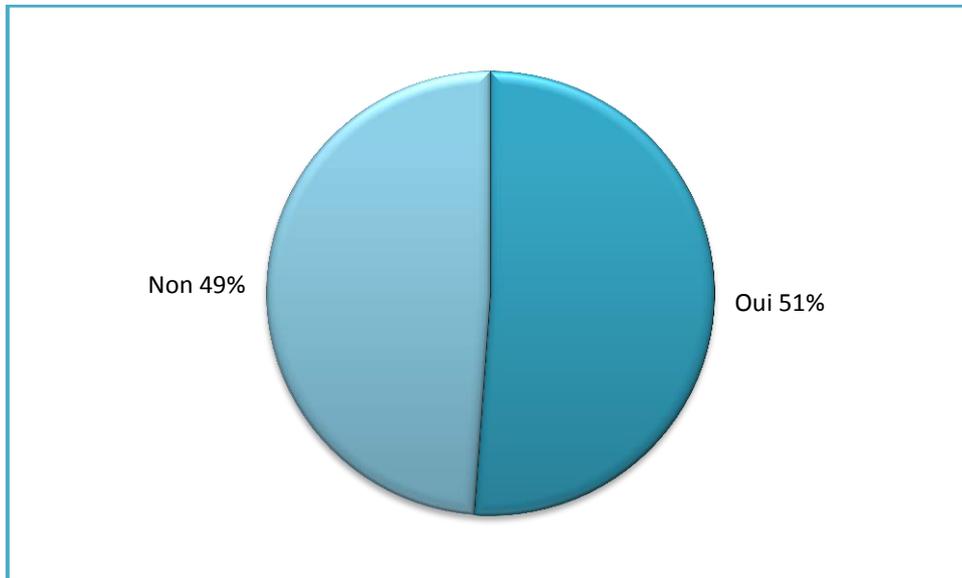
- Association avec un AINS ?



- Résultats

Parmi 50 pharmaciens interrogés, 36 pharmaciens diraient qu'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë en association avec un AINS. Onze d'entre eux ne diraient pas cela. Nous remarquons que 3 pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

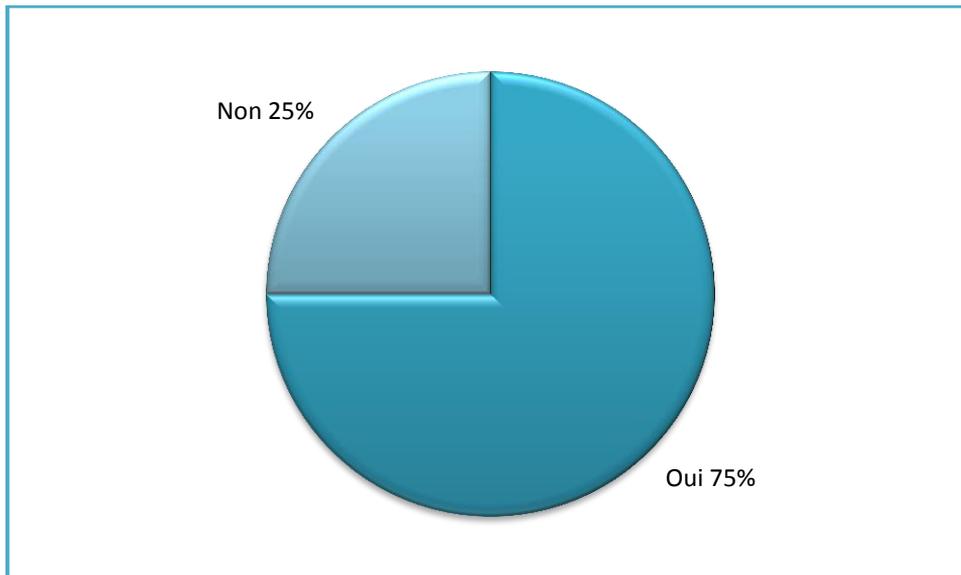
• Association avec un diurétique ?



- Résultats

Concernant l'association d'un IEC avec un diurétique, 22 pharmaciens sur les 50 pharmaciens interrogés diraient que cette association peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Vingt et un pharmaciens pensent que cette association ne serait pas néfaste pour le rein. Sept pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

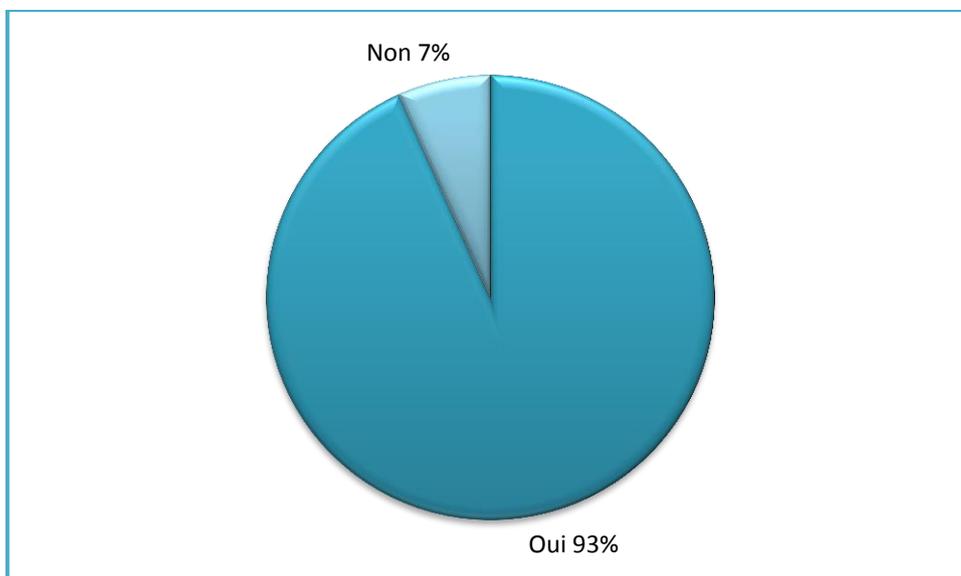
- Déplétion hydrosodée ?



- Résultats

Parmi les 50 pharmaciens ayant participé à notre enquête, 33 pharmaciens diraient que la prise d'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë dans une situation de déplétion hydrosodée. Onze pharmaciens diraient que cette situation n'entraîne pas de troubles rénaux avec la prise d'un IEC. Six pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

- Maladie rénale associée ?



- Résultats

Parmi les 50 pharmaciens ayant participé à notre questionnaire, 42 pharmaciens diraient que la prise d'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë chez un patient ayant une maladie rénale associée. Trois pharmaciens ne diraient pas que cette maladie rénale

associée à la prise d'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Cinq pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

- Données théoriques

La prise d'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë dans toutes les situations citées. L'association d'un IEC avec un AINS ou un diurétique constitue une association de médicaments néphrotoxiques pouvant être responsables d'insuffisance rénale aiguë. Cette association (IEC-AINS ou IEC-diurétique) est à utiliser avec précaution et nécessite la surveillance régulière de la créatininémie et de la kaliémie.

La prise d'un IEC chez un patient ayant une déplétion hydrosodée ou une maladie rénale associée est également contre-indiquée en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë.

- Discussion sur les associations médicamenteuses

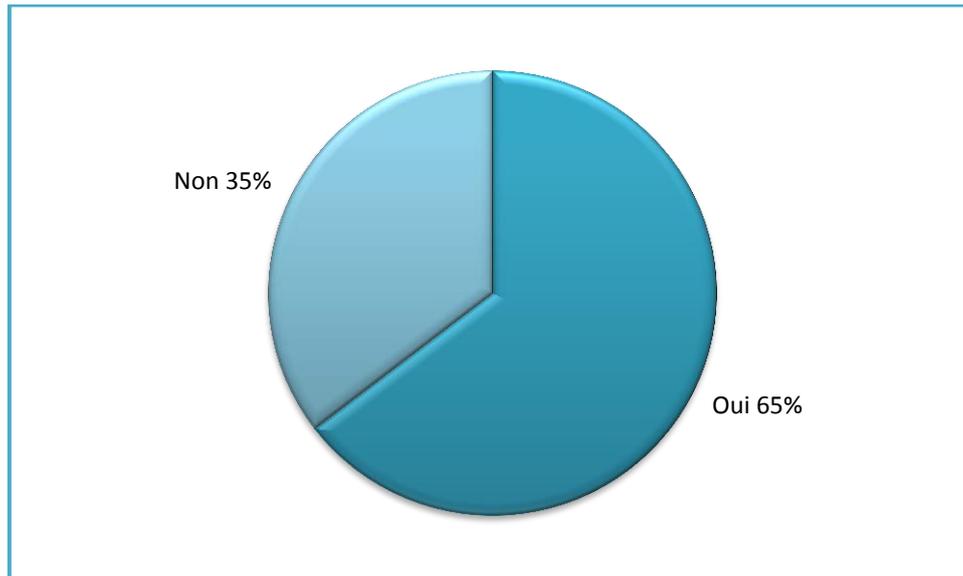
Les résultats de notre enquête montrent que la majorité des pharmaciens sont sensibilisés sur ces interactions et sur ces risques rénaux mais il reste quand même une petite partie d'entre eux pour qui ces risques d'atteintes rénales sont insignifiants. Notons que 49 % des pharmaciens, soit presque un pharmacien sur deux ne diraient pas qu'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë en association avec un diurétique alors que cette association est à utiliser avec précaution voire déconseillée avec certains diurétiques hyperkaliémisants. Il en est de même pour la prise d'un IEC chez un patient présentant une déplétion hydrosodée, 25 % des pharmaciens, soit un quart d'entre eux ne pensent pas que cette situation présente des risques pour la fonction rénale alors qu'il s'agit d'une contre-indication.

Nous remarquons également que certains pharmaciens n'ont pas répondu à ces questions. Ont-ils ignoré ces questions par défaut de connaissances ? Ou était-ce par simple oubli ? Nous pouvons nous demander pourquoi les pharmaciens ne sont pas tous interpellés par ces situations à risque. La délivrance d'antihypertenseurs, notamment de la classe des IEC est très fréquente au comptoir. Le pharmacien a-t-il banalisé la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques au point d'en oublier les risques ? Dans tous les cas, nous pouvons admettre que les connaissances des pharmaciens sur les médicaments néphrotoxiques peuvent être améliorées et nous rejoignons l'idée que la mise en œuvre du développement professionnel continu pour le pharmacien est essentielle.

### 3. Informations des patients sur les médicaments néphrotoxiques

#### 3.1 Quantité d'informations transmises aux patients

Question 3 : Vous est-t-il déjà arrivé de sensibiliser les patients sur les effets néfastes rénaux de certains médicaments ?



- Résultats

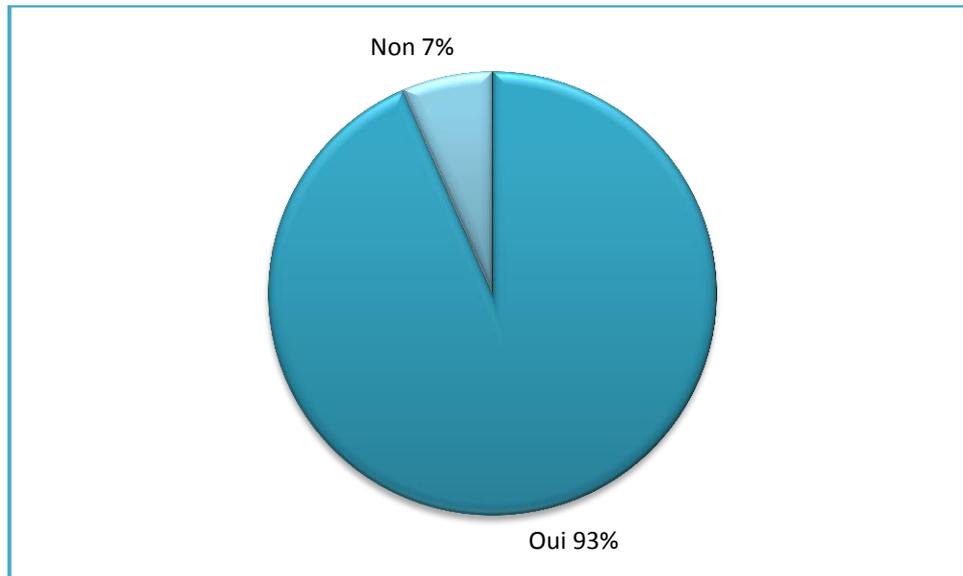
Parmi les 50 pharmaciens ayant participé à notre enquête, 31 pharmaciens affirment qu'il leur est déjà arrivé de sensibiliser les patients sur les effets néfastes rénaux de certains médicaments. Pour 17 pharmaciens, cela ne leur est jamais arrivé. Notons que 2 pharmaciens n'ont pas répondu à cette question.

Si oui, pour quels médicaments ?

Pour les 31 pharmaciens ayant déjà sensibilisé les patients sur les effets néfastes rénaux de certains médicaments, la majorité d'entre eux l'ont fait pour des AINS, des produits de contraste iodés, des aminosides, des diurétiques. Un pharmacien l'a fait pour un IEC et un professionnel de santé avoue le faire surtout chez des patients âgés pour la majorité de leurs médicaments car ces patients sont souvent déshydratés.

Les réponses détaillées à cette question sont présentées en ANNEXE 5.

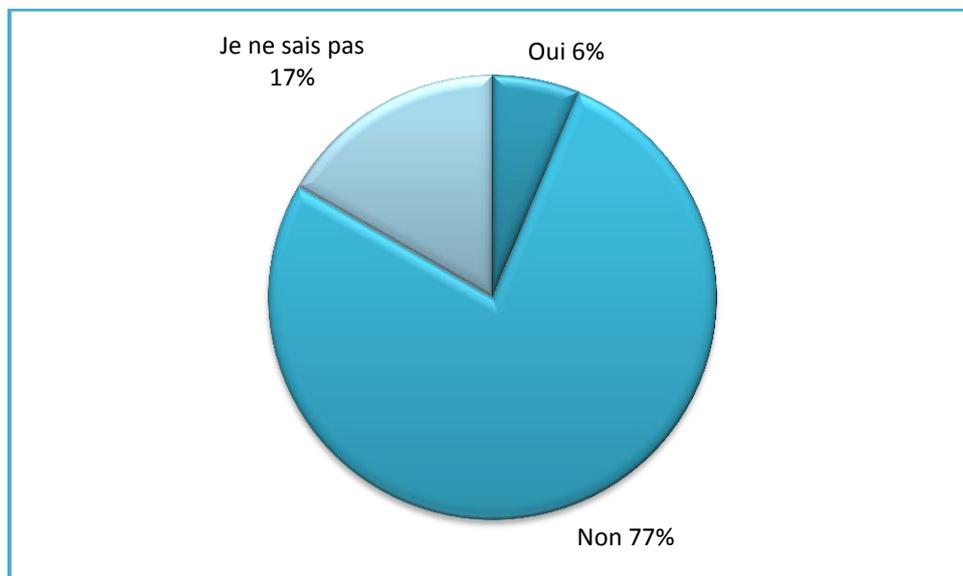
Question 4 : Selon-vous, les informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine sont-elles nécessaires et importantes?



- Résultats

Parmi les 50 pharmaciens ayant répondu à notre enquête, pour 43 pharmaciens, les informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine sont nécessaires et importantes. Pour 3 d'entre eux, ces informations ne sont pas nécessaires et importantes. Quatre pharmaciens ne se sont pas exprimés sur cette question.

Les patients reçoivent-ils des informations suffisantes sur ces médicaments?

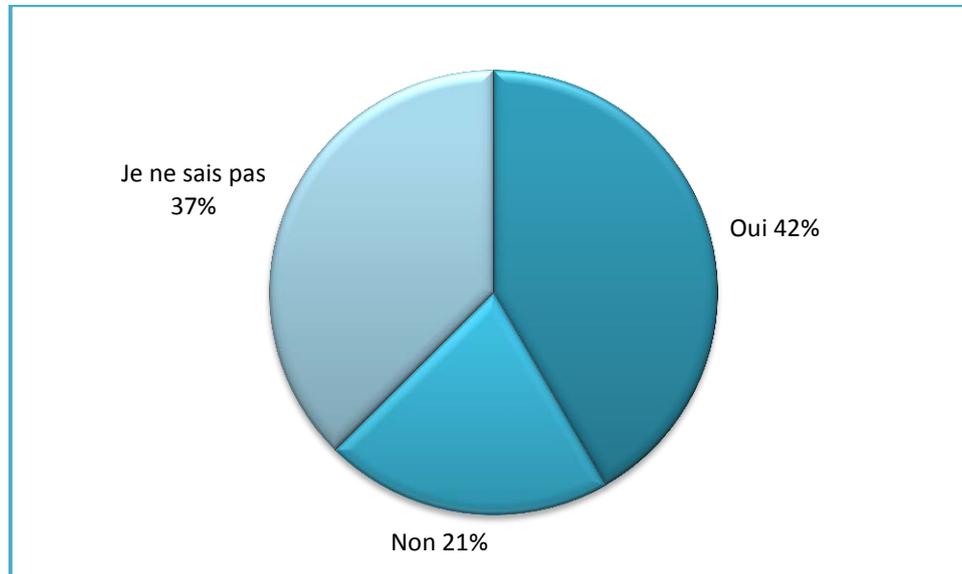


- Résultats

Parmi les 50 pharmaciens interrogés, 3 pharmaciens pensent que les patients reçoivent des informations suffisantes sur les médicaments néphrotoxiques. Pour 37 pharmaciens, les

patients ne reçoivent pas des informations suffisantes sur ces médicaments. Huit pharmaciens ne sauraient dire si les patients reçoivent des informations suffisantes sur ces médicaments. Deux pharmaciens ne se sont pas exprimés sur cette question.

Sont-ils réceptifs à ce genre d'informations ?



- Résultats

Sur les 50 pharmaciens interrogés, 20 pharmaciens pensent que les patients sont réceptifs aux informations données sur les médicaments néphrotoxiques. Pour 10 d'entre eux, les patients ne sont pas réceptifs à ce genre d'informations. Dix-huit pharmaciens ne sauraient dire si les patients sont réceptifs à ce genre d'informations.

- Discussion sur la quantité d'informations transmises aux patients

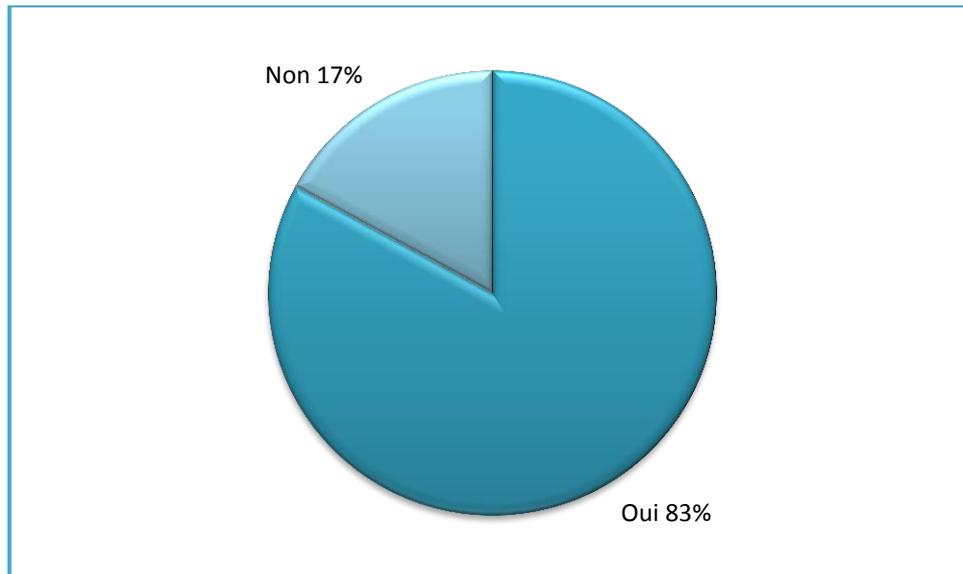
D'une part, nous remarquons que la majorité des pharmaciens, 77 % d'entre eux, pensent que les patients ne reçoivent pas des informations suffisantes sur les médicaments néphrotoxiques. Les pharmaciens sont conscients de ce manque d'information des patients sur ces médicaments, nous étudierons ci-après leurs propositions d'amélioration.

D'autre part, nous pouvons observer qu'un certain nombre de pharmaciens, 37 % d'entre eux ne savent pas si les patients sont réceptifs aux informations que les patients peuvent recevoir sur les médicaments néphrotoxiques. Nous pouvons imaginer qu'il est difficile pour le pharmacien de percevoir si les patients sont sensibles aux informations délivrées. En effet, les informations sont données à l'oral, derrière un comptoir, à des patients parfois pressés, à certains patients persuadés que les médicaments sont inoffensifs, à d'autres patients ne comprenant pas ou ne voulant pas entendre les recommandations du pharmacien, alors malgré tout le professionnalisme et la volonté des pharmaciens, les patients ne sont

malheureusement pas toujours réceptifs aux informations qu'ils leur sont données. Ils sont d'ailleurs 21 % des pharmaciens à penser que les patients ne sont pas réceptifs aux informations qu'ils reçoivent sur les médicaments néphrotoxiques.

### 3.2 Qualité des informations transmises aux patients

Question 5 : Selon-vous, pourrions-nous améliorer l'information sur les risques iatrogènes rénaux ?



#### - Résultats

Parmi les 50 pharmaciens ayant participé à notre enquête, 39 pharmaciens pensent que nous pouvons améliorer l'information sur les risques iatrogènes rénaux. Huit pharmaciens pensent que nous ne pouvons pas améliorer l'information sur ces risques. Trois pharmaciens ne se sont pas exprimés sur ce sujet.

Selon une grande majorité des pharmaciens, 83 % d'entre eux, nous pouvons améliorer l'information des patients sur les médicaments néphrotoxiques et les risques iatrogènes rénaux.

#### Si oui, comment ?...

Les réponses détaillées à cette question sont présentées en ANNEXE 6.

- Discussion sur la qualité des informations transmises aux patients

Premièrement, une grande majorité des pharmaciens pensent que nous pouvons améliorer l'information des patients sur les risques iatrogènes rénaux en faisant diffuser aux patients des fiches informatives simples et concises à associer pour chaque classe de médicament néphrotoxique pour sensibiliser le patient sur ces risques de néphrotoxicité.

Deuxièmement, beaucoup de pharmaciens parlent de la formation des professionnels de santé et pensent que l'information des patients sur les risques iatrogènes rénaux pourrait être améliorée grâce à la formation des pharmaciens ou des étudiants en pharmacie dans ce domaine. Selon certains pharmaciens, nous devrions systématiquement informer les patients sur ces risques rénaux en faisant partager simplement nos connaissances de base sur la néphrotoxicité des médicaments.

Troisièmement, certains pharmaciens pensent que l'amélioration de l'information des patients sur les risques iatrogènes rénaux passerait par une amélioration de la visualisation au sein même du médicament avec des logos ou des pictogrammes sur les boîtes faisant référence à la néphrotoxicité du médicament ou avec des notices médicamenteuses améliorées.

Enfin, certains pharmaciens pensent que ces informations pourraient être améliorées en demandant au médecin d'inscrire la clairance de la créatinine du patient sur l'ordonnance car ils admettent qu'en connaissant mieux l'état de la fonction rénale du patient, la sensibilisation du patient serait plus forte. La coordination médecin-pharmacien peut effectivement impacter la sensibilisation du patient sur les médicaments néphrotoxiques. Une alliance entre médecins et pharmaciens et le partage de connaissances entre professionnels de santé, en mettant le patient au cœur d'un parcours de soin est une mission de la loi HPST du 21 juillet 2009. Cette loi a eu notamment pour objectif de favoriser le développement des coopérations entre professionnels de santé. Elle a créé un nouveau chapitre dans le code de la santé publique, intitulé «Coopération entre professionnels de santé».

Ce concept est aujourd'hui en plein développement avec l'essor des maisons médicales et des maisons de santé pluridisciplinaires où tous les professionnels de santé, notamment médecins et pharmaciens travaillent en coordination.

Remarques éventuelles :

Les réponses détaillées à cette question sont présentées en ANNEXE 7.

En ce qui concerne les remarques éventuelles rédigées par les pharmaciens, nous avons pu dégager plusieurs idées.

Premièrement, un pharmacien avoue que ce questionnaire lui fait peur et qu'il a l'impression de ne rien savoir ! Cette remarque nous conforte dans l'idée que les pharmaciens, comme tous les professionnels de santé, ont besoin de remettre leurs connaissances à jour et qu'il est important de participer à des formations continues pour perpétuer ce métier avec un savoir toujours d'actualité.

Deuxièmement, un pharmacien parle de la nécessité d'une meilleure coordination médecin-pharmacien-patient. C'est ce que nous avons évoqué dans la discussion sur l'amélioration des informations transmises aux patients avec les bénéfiques des maisons médicales et des maisons de santé où tous les professionnels travaillent ensemble en positionnant le patient au cœur du système de soin.

Troisièmement, un pharmacien pense qu'il serait temps d'arrêter la vente des médicaments sur internet et l'accès libre à la médication familiale, et pense que nous devrions revenir au métier de pharmacien et non de commerçant. Cette remarque nous fait observer que les pharmaciens ne sont pas pour la vente des médicaments sur internet ou l'accès à la médication familiale en libre-service. Quatrièmement, un pharmacien pense que l'été est un bon moment pour faire ce rappel sur les médicaments néphrotoxiques avec les plans anti-canicule.

Enfin, un autre professionnel de santé pense que la conceptualisation de l'acte pharmaceutique est obsolète et qu'il faut des préparateurs qui préparent et facturent les ordonnances et uniquement des pharmaciens qui délivrent aux patients avec ainsi un double contrôle et des conseils associés qui seraient révisés lors de formations obligatoires.

## DISCUSSION GENERALE

Qu'ils soient délivrés sur prescription médicale ou en vente libre, les médicaments néphrotoxiques représentent aujourd'hui une part non négligeable des médicaments délivrés en officine.

Les données théoriques de la littérature présentent de nombreuses précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et contre-indications à l'utilisation de ces médicaments. Le pharmacien entretient un rapport étroit avec ces médicaments d'une part et avec le patient d'autre part. Il est le dernier maillon de la chaîne des professionnels de santé à pouvoir partager ses connaissances et informer le patient sur la néphrotoxicité de ces médicaments.

L'ensemble de notre enquête nous a permis d'évaluer les conseils et les informations délivrés aux patients sur les principaux médicaments néphrotoxiques délivrés dans les officines de Lorraine. Le taux de participation de ces officines a été relativement faible, 50 pharmaciens ayant répondu à notre enquête, ce qui représente environ 7 % de réponses. Cela nous a permis tout de même d'avoir un aperçu général sur la pratique actuelle. Notons que notre questionnaire a été élaboré avec des réponses déclaratives, des QCM afin de faciliter les réponses et l'exploitation des résultats. Nous pouvons nous interroger : nos résultats auraient-ils été les mêmes si les pharmaciens avaient été libres de répondre à ces mêmes questions ?

Dans un premier temps, concernant la délivrance des AINS, le pharmacien joue globalement son rôle de conseiller et est soucieux de transmettre ses connaissances et des informations importantes comme la posologie, les effets indésirables, les conseils et les modalités de prise des AINS. En revanche, le patient n'est pas toujours informé de la néphrotoxicité des AINS. Certains pharmaciens pensent même que ce risque est rare et n'est pas important alors que les AINS sont les premiers médicaments incriminés responsables d'insuffisance rénale aiguë d'origine iatrogène. Concernant les conseils associés à la délivrance des AINS, les pharmaciens orientent plutôt ces conseils de manière à ce que le patient évite toute toxicité digestive. Ces effets indésirables leur paraissent sans doute plus importants et plus fréquents. Les informations sur les risques de néphrotoxicité sont moindres. Il en ressort une volonté du pharmacien de ne pas vouloir effrayer le patient. Ce propos peut se comprendre, mais mettre en garde le patient sur les risques rénaux des AINS peut s'avérer utile surtout depuis que ces médicaments sont autorisés à être en libre accès au public. Le rôle du pharmacien tient alors toute sa place. Notons que le dossier pharmaceutique (DP) n'est pas

systématiquement consulté ou renseigné par les pharmaciens lorsqu'ils délivrent de l'ibuprofène sans ordonnance. Le dossier pharmaceutique est un outil récent, encore en développement et que les patients ont le droit de refuser. Il est nécessaire que le patient soit en possession de sa carte vitale pour que le pharmacien puisse consulter ou alimenter ce DP. Le refus du patient ou un patient sans carte vitale peuvent peut-être expliquer le manque de participation du pharmacien envers cet outil. De plus, le pharmacien ne demande sans doute pas systématiquement la carte vitale d'un patient venant simplement se procurer une boîte d'ibuprofène sans prescription. Cela ne lui semble peut-être pas important et obtient-il sûrement fréquemment le refus des patients. Pourtant, renseigner et consulter le DP pourrait éviter de nombreux accidents iatrogènes, surtout maintenant que beaucoup de médicaments sont accessibles en libre-service aux patients. Une meilleure sensibilisation des pharmaciens et surtout des patients vis-à-vis du DP serait bénéfique à une meilleure prise en charge. Pourrions-nous espérer d'ici quelques années une alimentation systématique du dossier pharmaceutique pour toutes les délivrances d'ordonnance et pour toute l'automédication ?

Dans un second temps, concernant la délivrance des produits de contraste iodés, les pharmaciens ont globalement des connaissances acquises sur ces médicaments et leur risque de néphrotoxicité. Ils n'hésitent pas à contacter le prescripteur en cas d'ordonnance présentant des contre-indications avec ces produits de contraste iodés. La majorité d'entre eux connaît les données de la littérature concernant la contre-indication qu'existe entre les produits de contraste iodés et la metformine. Pour la plupart d'entre eux, ils sont également plus prudents lors de la délivrance de ces médicaments aux patients les plus à risque d'avoir des complications rénales. En revanche, comme pour les AINS, les patients, même les plus à risque, ne sont pas toujours informés des risques rénaux concernant les produits de contraste iodés. Les pharmaciens sont peu nombreux à se soucier de savoir si le patient a fait un bilan sanguin pour évaluer sa fonction rénale avant l'examen et n'expliquent pas forcément l'intérêt de ce dosage au patient. Le risque de néphrotoxicité des produits de contraste iodés n'est pas souvent évoqué. Quant aux conseils associés à la délivrance des produits de contraste iodés, le patient n'est pas systématiquement informé du simple conseil d'hydratation qui constitue une mesure fondamentale dans la prévention de la néphrotoxicité. Nous aurions pu espérer qu'un conseil si simple à délivrer par le pharmacien et si simple à réaliser par le patient soit dispensé de manière systématique. Il y a dans ce domaine un manque d'information transmise au patient. Il serait peut-être utile de rappeler aux pharmaciens les points importants concernant la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques. Rappelons que la loi HPST du 21 juillet 2009 a introduit dans le code de la santé publique la notion de développement professionnel continu des professionnels de

santé. Le DPC comporte l'acquisition ou l'approfondissement de compétences et constitue une obligation pour les professionnels de santé. Nous voyons l'importance de ce dispositif pour sensibiliser d'avantage le pharmacien sur de nombreux domaines, dont les risques rénaux des médicaments.

Enfin, en ce qui concerne l'avis des pharmaciens sur la quantité et la qualité des informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques, nos résultats s'orientent tous dans le même sens. En effet, pour une grande majorité des pharmaciens, ces informations données aux patients sont nécessaires et importantes. Mais, selon eux, les patients ne reçoivent pas des informations suffisantes sur ces médicaments. La plupart des pharmaciens pense que nous pourrions améliorer l'information sur les risques iatrogènes rénaux. Des fiches informatives simples et précises diffusées aux patients sur les principaux médicaments néphrotoxiques résumant les conseils à associer, les contre-indications, la posologie et les mises en garde seraient un bon moyen de sensibiliser les patients sur les risques iatrogènes rénaux. Ces fiches ne remplaceraient certes pas le pharmacien mais pourraient l'assister lors de la délivrance de ces médicaments.

Globalement, nous pouvons admettre que les connaissances des pharmaciens sur les médicaments néphrotoxiques sont plutôt bonnes même si quelques associations de médicaments néphrotoxiques, couramment délivrés au comptoir ne les interpellent pas. Informer le patient sur les risques de ces médicaments n'est pas toujours chose simple. Par peur d'affoler le patient, par simple oubli ou peut-être par défaut de connaissances, la pratique actuelle concernant les informations transmises au patient sur ces médicaments néphrotoxiques ne suit pas toujours les données théoriques. Dans l'ensemble, les pharmaciens sont fortement sensibilisés sur les sujets ayant déjà été au cœur de l'actualité pharmaceutique. Toutefois, même si ces informations transmises aux patients peuvent être améliorées, nous pouvons affirmer qu'à l'heure où la vente des médicaments sur internet se développe, le pharmacien garde toujours un rôle essentiel et irremplaçable de conseiller sur ces médicaments néphrotoxiques.

## CONCLUSION

L'enquête que nous avons réalisée avait pour objectif d'évaluer la pratique officinale actuelle concernant les informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques et de comparer cette pratique aux données théoriques.

Ce travail nous a montré le rôle précieux que tient le pharmacien derrière son comptoir. Ce rôle privilégié au contact du patient devrait lui permettre de délivrer des informations importantes sur les médicaments néphrotoxiques. Comme nous l'a démontré cette enquête, la pratique actuelle du pharmacien dans ce domaine ne suit pas toujours strictement les recommandations théoriques. Les pharmaciens sont conscients du manque d'informations données aux patients sur les risques iatrogènes rénaux et sont nombreux à penser que ces informations pourraient être améliorées, d'un point de vue quantitatif ou qualitatif. Afin de faciliter la transmission de ces données, la diffusion de fiches informatives, simples et concises à l'intention des patients dans les officines lors de délivrance d'AINS ou de produits de contraste iodés serait un bon moyen de sensibiliser le patient sur ces médicaments.

Toutefois, malgré quelques points négatifs, le pharmacien reste prudent lors de la délivrance de ces médicaments néphrotoxiques à des patients à risque et prend soin de les informer. Ces précieux conseils et informations ne seraient pas délivrés lors de l'achat de médicaments sur internet ou même en grande surface.

Grâce à ses nombreuses connaissances et son rôle favorisé au cœur de la communication, le pharmacien gardera toujours une place primordiale et unique dans son rôle de conseil et de prévention concernant la néphrotoxicité des médicaments.

La loi HPST prévoit le partage de connaissances entre professionnels de santé afin de faire évoluer les progrès technologiques médicaux au bénéfice du patient. La coordination entre médecin et pharmacien est un bon moyen de renforcer la sensibilisation des patients sur les risques iatrogènes rénaux. Cette coordination commence à se développer avec l'essor des maisons médicales et des maisons de santé où tous les professionnels de santé travaillent ensemble en plaçant le patient au cœur d'un parcours de soins.

## BIBLIOGRAPHIE

1. HOARAU M. Traitement de l'insuffisance rénale. 2011.
2. MASSE C. Physiologie du rein. 2010.
3. TRAWALE JM. Physiologie rénale. 2011.
4. QUERIN S., VALIQUETTE L. Physiopathologie des maladies du rein et des voies urinaires. Maloine Ed. 2000. 266p.
5. KOOLMAN J., ROHM KH. Atlas de poche de biochimie humaine. 4<sup>ème</sup> Edition. Médecine sciences publications Ed. 2011, 220p.
6. SUC JM., DURAND D. Manuel de Néphrologie clinique. Ellipses Ed. 2001, 527p.
7. ROSE BD., RENNKE HG. Physiopathologie des affections rénales et des désordres hydroélectrolytiques. Pradel Ed. 1999, 376p.
8. NETTER FH. Atlas d'anatomie humaine. 3<sup>ème</sup> Edition. Masson Ed. 542p.
9. ADAM A. et collaborateurs. La biologie clinique et la pharmacothérapie. Maloine Ed. 2003, 284p.
10. QUERIN S, VALIQUETTE L. et collaborateurs. La néphrologie et l'urologie. 2<sup>ème</sup> Edition. Maloine Ed. 2004, 461p.
11. CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., GAULAGNER G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4<sup>ème</sup> Edition. Maloine Ed. 2102, 1296p.
12. GRESSIER B. Analyses biologiques. Le Moniteur des pharmacies Formation. 2009, (77), 16p.
13. LIVIO F., BIOLLAZ J., BURNIER M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. Revue Médicale Suisse. 2008, pp. 2596-2600.
14. JANBON B., ZAOUI P. Insuffisance rénale aiguë. 2005.
15. FOURCADE J. Néphrologie Insuffisance rénale aiguë. 2006.

16. VEYRAT V. AINS 14 cas pratiques. Le Moniteur des pharmacies Formation. 2010, (83), 16p.
17. LORD A., MEARD C. La néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter les dégâts ? Le Médecin du Québec. 2002, 37 (6), pp. 55-59.
18. DOROSZ P., VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. Guide pratique des médicaments. 32<sup>ème</sup> Edition. Maloine Ed. 2013, 1905 p.
19. Interactions médicamenteuses, rein et médicaments en bref. La Revue Prescrire. 2011, 31 (338), pp 439-440.
20. FRIES D., DRUET P. Maladies rénales. Hermann science Ed. 1992, 644 p.
21. ZAOUI P., BOURMEYSTER N., CORDONNIER D. Le système rénine-angiotensine et la progression de l'insuffisance rénale. John Libbey EUROTEXT Ed. 1998, 154 p.
22. Les diurétiques. DCEM 1 module cardiovasculaire. 2007.
23. MOULIN B. Néphrotoxicité - Complications rénales des médicaments. Néphrohus. 2008, 6 p.
24. LOUARDI EH. Glomérulonéphrites. Recommandations de bonnes pratiques médicales. 2012, (25). 148p.
25. FELIX P., STOERMANN-CHOPARD C., MARTIN PY. Lithium et atteintes rénales chroniques : un sujet toujours d'actualité. Revue Médicale Suisse. (3238).
26. ALOPH V. Antibiothérapie et insuffisance rénale aiguë. 2007.
27. V. BOURQUIN. Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique. Revue Médicale Suisse. 2011, (3128).
28. Antibiotiques et insuffisance rénale. DIU de thérapeutique anti-infectieuse. 2010.
29. COCHAT P. Néphrotoxicité des médicaments en rhumatologie pédiatrique. 2009.
30. DERAY G., MERCADAL L., BAGNIS C. Néphrotoxicité de l'amphotéricine B. Néphrologie. 2002, 23 (3), pp. 119-122.

31. SHEEHAN N., BERGERON L. La néphrotoxicité induite par Fungizone et le rôle des formulations lipidiques d'amphotéricine B dans le traitement des infections fongiques. Centre d'information sur le médicament. 2000, 1 (1), 3 p.
32. ALLAIRE A., MROZOVSKI JM., LEFORT L. Les produits de contraste en imagerie médicale. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2005, (57), 15 p.
33. DETREILLE R. Classification des produits de contraste iodés. 2008.
34. ARKOUICHE W., BRILLET G., CAO-HUU T., ISSAD B., SIOHAN P., SOU ID M., STROUMZA P., TOLLIS F., URENA P., PENGLOAN J. Recommandations concernant la prévention de la néphropathie aux produits de contraste iodés. Néphrologie. 2004, 25 (4).
35. MARTINEZ F. Toxicité rénale des produits de contraste iodés. Actualités néphrologiques. 2005.
36. MARCOTTE J. Comment prévenir la néphrotoxicité des produits de contraste. Le Médecin du Québec. 2004, 39 (3), pp. 79-83.
37. FOA C., LARGILLIER R. Complications des chimiothérapies. 2010.
38. LAUNAY-VALCHER V., ISNARD-BAGNIS C., JAGNUS N., KARIE S., DERAY G. Chimiothérapie et toxicité rénale. Bulletin du cancer. 2007, (95), 9 p.
39. VON WATTENWYL T., SANDOZ P. Néphrites interstitielles aiguës. CURRICULUM Forum Med. Suisse. 2003, (38).
40. IZZEDINE H., LAUNAY-VACHER V., DERAY G. Néphrotoxicité des antiviraux. Actualités néphrologiques. 2005.
41. ZANETTA G. Néphropathies au cours de l'infection par VIH. 2010.
42. REUTENAUER S., CHAUVEAU D., RECHER C. Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention. Réanimation. 2009, pp. 8-654.
43. RIBADEAU DUMAS F. Aminosides, Sulfamides, Imidazolés. DIU stratégies thérapeutiques. 2007.
44. La maladie rénale chronique. Agence de la biomédecine. Société de néphrologie. 2010.

45. CALOP N. L'insuffisance rénale chronique. Le Moniteur des pharmacies Formation. 2009, (57).
46. CALOP N., LAVILLE M. L'insuffisance rénale chronique. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires. 2003, (2502).
47. ANKOURAO KALLA Z. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez les insuffisants rénaux dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'Hôpital du Point G. Thèse de doctorat. Université de Bamako, Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie, 2005, 105 p.
48. LAUNAY-VACHER V. Sources d'information pour l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal. J Pharm Clin. 2010, (4).
49. Agence française de sécurité des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005.
50. FAGOT-CAMPAGNA A., ROMON I., FOSSE S., ROUDIER C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France - Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire. 2010.
51. FISCHER-GHANASSIA P., GHANASSIA E. Endocrinologie, Nutrition. 4<sup>ème</sup> Edition. Vernazobres-Gregg Ed. 489 p.
52. PETIT M., LE CRAZ S. Imagerie et produits de contraste. Le Moniteur des pharmacies Formation. 2010, (92).
53. PRUD'HOMME L. Insuffisance rénale aiguë chez le patient hospitalisé. Le Médecin du Québec. 2004, 39 (3), pp 61-67.
54. Les reins. Les reins en image, disponible sur : [http://webcom.upmf-grenoble.fr/sciedu/pdessus/cours/sitesetudiants/circulationsanguine/les\\_reins.html](http://webcom.upmf-grenoble.fr/sciedu/pdessus/cours/sitesetudiants/circulationsanguine/les_reins.html) (page consultée le 21/10/2012).
55. VIDAL. Le dictionnaire. 2011. 2594 p.
56. Haute Autorité de Santé. Dosage de la créatininémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. 2011.

57. Haute Autorité de Santé. GUIDE DU PARCOURS DE SOINS. Maladie Rénale Chronique de l'adulte. 2012.
58. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Médicaments en accès direct, disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0) (page consultée le 20/12/2013).

# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire diffusé aux pharmaciens d'officine

### **Les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine : étude sur les connaissances et informations transmises aux patients**

Ceci est une étude à visée statistique, il n'y a pas de "bonnes" ou de "mauvaises" réponses. Elle est anonyme, je vous invite à y participer en répondant de manière objective afin que les résultats se rapprochent le plus possible de la pratique actuelle.

#### **CAS N°1 : DELIVRANCE DES AINS**

**Monsieur R., âgé de 78 ans, se présente dans votre officine, il n'a pas d'ordonnance, il vous demande une boîte de Nurofen (ibuprofène) 400 mg pour soulager ses douleurs d'arthrose.**

**1. Pour ce type de délivrance, consultez-vous systématiquement l'historique médicamenteux et/ou le dossier pharmaceutique du patient ?**

- Oui
- Non

**2. Alimentez-vous le dossier pharmaceutique du patient pour ce genre de délivrance?**

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

**3. Dans le cas de Monsieur R., la prise concomitante d'ibuprofène 400 mg avec les médicaments suivants vous interpellera-t-elle ?**

- Un autre AINS ?

- Oui
- Non

- Un inhibiteur de l'enzyme de conversion ?

- Oui
- Non

- Un diurétique ?

- Oui
- Non

- Un antivitamine K ?

- Oui
- Non

- Un autre anticoagulant (héparine, dabigatran...) ?

- Oui
- Non

- Un corticoïde ?

- Oui
- Non

- De l'aspirine à faible dose (75 mg) ?

- Oui
- Non

4. Monsieur R. prend du CO-RENITEC (Enalapril+hydrochlorothiazide), lui délivreriez-vous l'ibuprofène 400 mg ?

- Oui
- Non

5. Monsieur R. prend du CELEBREX (Celecoxib), lui délivreriez-vous l'ibuprofène 400 mg ?

- Oui
- Non

6. Le mettriez-vous en garde sur les risques iatrogènes médicamenteux (insuffisance rénale due aux AINS) ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

7. Etes-vous plus attentif à informer et conseiller Monsieur R. du fait que celui-ci soit un patient âgé ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

8. Quel(s) conseil(s) associez-vous à cette délivrance d'ibuprofène ? (une ou plusieurs réponse(s))

- Aucun conseil
- Prendre le médicament au milieu des repas
- Ne pas associer avec d'autres anti-inflammatoires
- S'hydrater correctement
- Autre :

**9. Seriez-vous susceptible de parler de la néphrotoxicité des AINS à Monsieur R.?**

- Oui
- Non

**Si non, pourquoi ? (une ou plusieurs réponse(s))**

- Vous lui en avez déjà parlé.
- Monsieur R. connaît ce médicament.
- Vous ne voulez pas faire peur à Monsieur R.
- Cela ne vous semble pas important.
- Vous ne connaissiez pas ce risque d'atteinte rénale.
- Le risque de néphrotoxicité des AINS est rare.
- L'ibuprofène est un médicament sans risque puisqu'il fait partie des médicaments en libre accès au public, pouvant être achetés sans ordonnance.

**10. Rappelez-vous la posologie lorsque vous délivrez un AINS ?**

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

**11. Parlez-vous des effets indésirables des AINS à vos patients ? (spontanément de votre part ou parce que les patients vous questionnent)**

- Oui
- Non

Si oui, à quelle fréquence?

- Toujours
- Souvent
- Parfois

**12. Si vous parlez des effets indésirables, sur quel type d'effets indésirables informez-vous le patient? (une ou plusieurs réponse(s))**

- Troubles digestifs (nausées, gastralgies, vomissements...)
- Réaction allergique (prurit, éruption cutanée, crise d'asthme...)
- Troubles neurologiques (vertiges, troubles visuels...)
- Troubles rénaux (troubles urinaires, insuffisance rénale aiguë...)

**13. Avez-vous déjà évoqué le risque potentiel de néphrotoxicité à un patient concernant les AINS?**

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

## CAS N°2 : LES PRODUITS DE CONTRASTE IODES

1. Combien de délivrances de produits de contraste iodés ont été réalisées par votre officine sur l'année précédente (2012) ?

- Moins de 100
- Entre 100 et 300
- Entre 300 et 500
- Plus de 500
- Je ne sais pas

**Madame D., 56 ans, diabétique de type II, vient dans votre officine, comme tous les mois, chercher son traitement habituel. Celui-ci comprend : metformine 1000 mg, gliclazide 30 mg, kardegic 75 mg, atorvastatine 40 mg. Depuis une semaine, Madame D. prend du voltarène LP 75 mg (diclofénac) pour une lombalgie aiguë.**

**Ce mois-ci, elle vous présente une ordonnance avec IOMERON 400, elle vous dit qu'elle doit passer un scanner la semaine prochaine.**

2. Selon vous, existe-t-il un risque de néphrotoxicité pour Madame D. ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

3. Lorsque vous délivrez un produit de contraste iodé, demandez-vous au patient si une prise de sang lui a été faite au préalable ?

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

**4. Lui expliquez-vous l'intérêt de ce bilan sanguin ? (évaluation de sa fonction rénale avant l'injection de produit de contraste iodé)**

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais
- Cela dépend des patients

**5. Si le patient est âgé, insuffisant rénal ou diabétique, êtes-vous plus prudent lors de la délivrance de produits de contraste iodés ? (consultation systématique de l'historique médicamenteux et/ou du dossier pharmaceutique)**

- Oui
- Non

**Si oui, que lui dites-vous?**

**6. Parlez-vous de la toxicité rénale potentielle des produits de contraste iodés à ces patients (âgé, insuffisant rénal ou diabétique) ?**

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

**7. Lorsque vous délivrez un produit de contraste iodé, conseillez-vous au patient de s'hydrater correctement le jour de l'examen ? (1,5 à 2 litres d'eau dans la journée)**

- Toujours
- Souvent
- Parfois
- Jamais

**8. Lorsque cela est le cas, quels conseils et informations lui transmettez-vous ? (une seule réponse)**

- Vous lui conseillez simplement de boire beaucoup le jour de l'examen.
- Vous lui dites de bien s'hydrater ce jour-là pour éliminer le produit de contraste iodé.
- Vous lui expliquez que le produit de contraste iodé peut être néfaste pour les reins et qu'il est important de bien s'hydrater cette journée pour l'éliminer correctement.

**9. Dans le cas de Madame D., quelle est votre attitude pour la délivrance de ses 2 ordonnances (renouvellement de son traitement habituel et IOMERON) ? (une ou plusieurs réponse(s))**

- Vous lui délivrez son traitement mensuel et le produit de contraste iodé sans conseil supplémentaire par rapport aux mois précédents, Madame D. connaît son traitement.
- Vous appelez le médecin car la metformine est contre-indiquée en association avec les produits de contraste iodés.
- Vous dites à Madame D. d'arrêter la metformine car elle est contre-indiquée avec le produit de contraste iodé. Si tel est le cas, comment lui dites vous de procéder ? (répondre plus bas dans la case réponse)
- Vous parlez à Madame D. de la toxicité rénale des produits de contraste iodés.
- Vous conseillez à Madame D. de beaucoup s'hydrater le jour de l'examen (1,5 à 2 litres d'eau dans la journée)
- Vous dites à Madame D. d'arrêter le Voltarène avant son examen

**Réponse (si arrêt de la metformine : date d'arrêt de la metformine par rapport à l'examen? pendant combien de temps?...)**

## QUESTIONS DIVERSES

**1. Vous est-il déjà arrivé de faire des adaptations posologiques pour un médicament néphrotoxique (aminoside, amphotéricine B, AINS...)**

- Oui
- Non

**Si oui, pourquoi l'avez-vous fait ? (médicament, contexte physiopathologique du patient...)**

**et comment avez-vous procédé ? (accord avec le prescripteur, recherche des schémas d'adaptation posologique, calcul de la dose...)**

**2. Diriez-vous qu'un IEC peut entraîner une insuffisance rénale aiguë dans les situations suivantes ?**

Association avec un AINS ?

- Oui
- Non

Association avec un diurétique ?

- Oui
- Non

Déplétion hydrosodée ?

- Oui
- Non

Maladie rénale associée ?

- Oui
- Non

**3. Vous est déjà-t-il arrivé de sensibiliser les patients sur les effets néfastes rénaux de certains médicaments ?**

- Oui
- Non

Si oui, pour quels médicaments ?

**4. Selon vous, les informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques délivrés en officine sont-elles nécessaires et importantes ?**

- Oui
- Non

Les patients reçoivent-ils des informations suffisantes sur ces médicaments ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Sont-ils réceptifs à ce genre d'informations ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

5. Selon vous, pourrions-nous améliorer l'information sur les risques iatrogènes rénaux ?

- Oui
- Non

Si oui, comment ?

Remarques éventuelles :

## MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

N'envoyez jamais de mots de passe via l'outil Formulaires Google.

Fourni par  


Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) - [Conditions d'utilisation](#) - [Clauses additionnelles](#)

## Annexe 2 : Détail des réponses à la question 5 du cas clinique n°2 sur les produits de contraste iodés

Si le patient est âgé, insuffisant rénal ou diabétique, êtes-vous plus prudent lors de la délivrance de produits de contraste iodés ? (consultation systématique de l'historique médicamenteux et/ou du dossier pharmaceutique). Si oui, que lui dites-vous?

- que le produit de contraste iodé à un risque de néphrotoxicité, qu'il faut arrêter les autres médicaments
- néphrotoxiques et effectuer un bilan de la fonction rénale
- attention avec la metformine, redemander l'autorisation à l'hôpital.
- prise de sang? metformine? allergie iode?
- si insuffisant rénal prendre contact avec le médecin si diabétique sous metformine la stopper 24h avant et reprendre 48h après l'examen
- arrêt de la metformine
- bien s'hydrater
- faire une prise de sang
- risques encourus
- renseigner sur vos médicaments
- cela dépend de son traitement
- s'il a fait une prise de sang récemment
- demande si cela a été pris en compte par le médecin à l'hôpital
- arrêt de metformine
- arrêt metformine
- information vis à vis de son traitement au médecin prescripteur du produit de contraste
- avez-vous un problème rénal ?
- CI avec certains médicaments
- êtes-vous insuffisant rénal ?
- arrêt metformine et bien parler au médecin de tous ces traitements et pas d'automédication
- arrêt metformine
- arrêter la metformine
- je demande si le médecin lui a indiqué de suspendre le traitement de metformine et je lui conseille de rappeler au radiologue son traitement et ses pathologies avant l'examen

### Annexe 3 : Détail des réponses à la question 9 du cas clinique n°2 sur les produits de contraste iodés

Si arrêt de la metformine : date d'arrêt de la metformine par rapport à l'examen, pendant combien de temps ?

- arrêt 48 heures avant, reprise 72 heures après
- le jour de l'examen – 48 heures après arrêt
- 1 jour avant et reprise 2 jours après l'examen
- le jour de l'examen - 48 heures
- on arrête la metformine 24h avant et reprise 48h après examen
- 48 heures avant et 48 heures après
- jour de l'examen + 48 heures
- arrêt 2 jours avant
- 48 heures
- 48 heures
- arrêt le jour de l'examen et le lendemain
- arrêt la veille de l'examen et reprise le lendemain
- 2 jours avant
- arrêt la veille reprise 48 heures après
- 3 jours
- la veille pendant 2 jours après
- arrêter la metformine 2 jours avant l'examen et reprise 4 jours après
- arrêter la metformine 48 heures après l'injection
- 7 jours avant 7 jours après
- arrêt de la metformine 2 jours avant et 2 jours après
- arrêt de la metformine le jour de l'examen et 2 jours après
- 48 heures avant et pendant 48 heures
- 2 jours avant
- 48 heures avant et 48 heures après
- 2 jours avant et 2 après
- arrêt 24 heures avant reprise 48 heures après
- 24 heures avant et reprise 24 heures après et redemander confirmation à l'hôpital
- on arrête la metformine le jour et reprise 48h après examen
- 3 jours

#### Annexe 4 : Détails des réponses à la question 1 de la partie sur les questions diverses

S'il vous est déjà arrivé de faire des adaptations posologiques pour un médicament néphrotoxique (aminoside, amphotéricine B, AINS...), pourquoi l'avez-vous fait (médicament, contexte physiopathologique du patient...)?

- patiente cardiaque sous previscan®, renouvellement du traitement habituel et présentation d'une ordonnance du dentiste avec rhinadvil® pour sinusite, refus de délivrance de l'AINS après réflexion bénéfice/risque pour le patient
- médicament
- interaction metformine
- spifen® 400mg
- âge
- contexte
- metformine iomeron®
- association de médicaments néphrotoxiques
- interaction médicamenteuse

## Annexe 5 : Détail des réponses à la question 1 de la partie sur les questions diverses

S'il vous est déjà arrivé de faire des adaptations posologiques pour un médicament néphrotoxique (aminoside, amphotéricine B, AINS...), comment avez-vous procédé ? (accord avec le prescripteur, recherche des schémas d'adaptation posologique, calcul de la dose...)

- réduction posologie trop élevée selon DOROSZ
- téléphone au médecin
- appel prescripteur
- accord avec le prescripteur
- proposition au médecin généraliste
- appel du médecin pour une correction de la prescription
- arrêt metformine
- accord avec le prescripteur
- opinion pharmaceutique
- téléphone au prescripteur

## Annexe 6 : Détail des réponses à la question 3 de la partie sur les questions diverses

Vous est déjà-t-il arrivé de sensibiliser les patients sur les effets néfastes rénaux de certains médicaments ? Si oui, pour quels médicaments ?

- metformine, produit contraste iodé
- anti-inflammatoires
- AINS
- paracétamol
- formation auprès des pharmaciens
- anti-rejets, aminosides
- aminosides
- produits contraste, AINS, régime hyperprotéiné
- gentamycine
- diurétiques
- excès de Lasilix®
- Ténormine®, furosémide
- AINS, diurétiques
- AINS, produits de contraste iodés
- AINS, produits de contraste iodés
- aminosides
- AINS, aminoside, IEC
- iode et AINS
- AINS
- produits de contrastes iodés
- AINS
- surtout chez les patients âgés la majorité de leur médicaments car ils réduisent souvent beaucoup le volume hydrique journalier car pas soif ou fuite urinaire ou les deux
- cyclines

## Annexe 7 : Détail des réponses à la question 5 de la partie sur les questions diverses

Selon vous, pourrions-nous améliorer l'information sur les risques iatrogènes rénaux ? Si oui, comment ?

- plaquettes à remettre aux patients, formation aux pharmaciens d'officine et conseils à l'officine
- plaquette informative, notices médicamenteuses améliorées
- prescription mieux ciblée et meilleur hygiène alimentaire
- pictogramme comme pour trouble de la vigilance
- logo sur les boîtes
- formation
- informer les patients systématiquement
- éviter les interactions médicamenteuses néphrotoxiques
- demander aux médecins d'indiquer sur l'ordonnance la clairance de la créatinine
- clearance à la créatinine du patient sur les ordonnances et rappeler la liste des médicaments à risque néphrotoxique aux pharmaciens et étudiants
- par petit tract simple et concis
- fiches conseils
- coordination + fiches
- remise d'une fiche pour sensibiliser le patient avec chaque classe thérapeutique concernée
- en faisant partager simplement nos connaissances de base sur la néphrotoxicité aux patients
- en ayant une meilleure connaissance des risques
- systématiser l'information
- plaquette de documentation à associer aux médicaments à risque
- si on connaît l'état de la fonction rénale du patient, alors sensibilisation forte possible
- formation spécifique sur la fonction rénale et les pathologies
- formation
- conseils et fiches d'alerte
- meilleure sensibilisation à ce risque au cours des études
- documents informatifs simples à l'intention des patients
- en mettant à disposition des leaflets avec les principaux risques (pour les patients et pour les pharmaciens et les préparateurs)
- demande de fonction rénale

## Annexe 8 : Remarques éventuelles des pharmaciens sur notre sujet

Voici les remarques éventuelles sur notre sujet de la part des pharmaciens :

- Il me fait flipper ce questionnaire, j'ai l'impression d'être nul
  - Nécessité d'une meilleure coordination médecin/pharmacien/patient
  - Ne connaissent pas toujours
  - L'arrivée de l'été serait un bon moment pour faire ce rappel (plan anti canicule...).
- La conceptualisation de l'acte pharmaceutique est obsolète. Il faut des préparateurs qui préparent et facturent les ordonnances et uniquement des pharmaciens qui délivrent aux clients (double contrôle et conseils associés révisés lors de formations obligatoires)
- Pour celecoxib + ibuprofène : on pourrait délivrer en précisant au patient qu'il ne doit pas prendre les deux en même temps
  - Il serait temps d'arrêter la vente sur internet et le libre accès, revenons au métier de pharmacien et non de commerçant !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!



## FICHE CONSEILS « PRODUITS DE CONTRASTE IODES »

Vous allez passer un examen médical (scanner, IRM...) qui permettra de réaliser des images afin de visualiser certains de vos organes.

Votre pharmacien vous a délivré un produit de radiologie (Iomeron®, Iopamiron®, Omniscan®, Ultravist®...)

L'utilisation de ce produit nécessite des précautions d'emploi. C'est pourquoi une **prise de sang** vous a peut-être été faite ou va vous être faite ; celle-ci est réalisée afin d'évaluer votre **fonction rénale**.

Afin que cet examen se déroule au mieux, quelques conseils simples doivent être respectés :



- Veillez à bien vous **hydrater** le jour de l'examen (boire 1,5 à 2 litres d'eau dans la journée, l'eau de Vichy riche en bicarbonates est recommandée). Il est important de bien s'hydrater afin de faciliter l'élimination du produit pour éviter que celui-ci soit toxique pour les reins.

- Si vous êtes **diabétique** traité par Metformine (Glucophage®, Stagid®) **arrêtez** ce médicament **la veille** de l'examen et **pendant les 48 heures** suivant l'examen.



**N'hésitez pas à interpeler votre médecin ou votre pharmacien pour toute question ou tout renseignement complémentaire.**

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 FEVRIER 2014

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Stephanie LYSZYK

Sujet : LES MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES  
DÉLIVRÉS EN OFFICINE : ÉTUDE SUR LES  
CONNAISSANCES ET INFORMATIONS TRANSMISES  
AUX PATIENTS

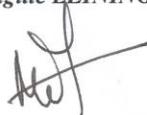
Jury :Président : Mme LEININGER-MULLER, Professeur des  
UniversitésDirecteur : Mme SOCHA, Maître de Conférences des  
Universités – Praticien HospitalierJuges : Mme LAURENTI, Pharmacien Biologiste  
Mr DUQUESNAY, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 10/01/14

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

*Mme Brigitte LEININGER-MULLER* *Mme Marie SOCHA*

Vu et approuvé,

Nancy, le 16.01.14

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 28.01.2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

**Pierre MUTZENHARDT**

N° d'enregistrement : 6740

N° d'identification :

**TITRE**

**LES MÉDICAMENTS NÉPHROTOXIQUES DÉLIVRÉS EN OFFICINE : ÉTUDE SUR LES CONNAISSANCES ET INFORMATIONS TRANSMISES AUX PATIENTS**

Thèse soutenue le 14 février 2014

Par Stephanie LYSZYK

**RESUME :**

Le rein est un organe vital ayant un rôle primordial dans l'élimination d'un grand nombre de médicaments. De nombreux médicaments peuvent altérer son fonctionnement. Les atteintes rénales d'origine iatrogènes représentent 20 % des insuffisances rénales aiguës. Ces médicaments néphrotoxiques sont quotidiennement délivrés dans les officines. Parmi eux, des antibiotiques, des produits de contraste iodés délivrés sur prescription médicale mais également des anti-inflammatoires non stéroïdiens accessibles en libre-service au public et dont certains font l'objet de publicité à la télévision.

Aujourd'hui, le rôle du pharmacien en matière de sécurisation de la dispensation de ces médicaments est primordial. Véritable acteur de santé, il doit transmettre ses connaissances et informer le patient sur ces médicaments néphrotoxiques.

Nous avons souhaité faire un état des lieux sur la pratique actuelle officinale dans ce domaine.

Dans une première partie, nous nous intéressons aux mécanismes d'action toxiques des médicaments néphrotoxiques et aux modalités de délivrance de ces médicaments dans des situations particulières et à risque.

Dans une deuxième partie, nous présentons les résultats d'une enquête réalisée auprès de pharmaciens d'officine sur les connaissances et informations transmises aux patients sur les médicaments néphrotoxiques. Ceci nous permet de faire un point sur la pratique actuelle officinale dans ce domaine et de comparer cette pratique à la théorie.

**MOTS CLES :** médicaments néphrotoxiques, insuffisance rénale, rein, délivrance, conseils

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Mme Marie SOCHA	Laboratoire de pharmacie clinique EA 3452 - CITHEFOR	Expérimentale	<input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique	<input type="checkbox"/>
		Thème	6

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle