

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 Septembre 2017
Par Me VIVIER Charlotte**

DIALYSE ET MEDICAMENTS

Membres du jury :

Président : Luyckx, Michel, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Luyckx, Michel, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Delhaye, Isabelle, Pharmacien Mortagne du Nord
Dine Thierry, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :

Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET

Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Murielle GARCIN

Professeur Annabelle DERAM

Professeur Muriel UBEDA SAILLARD

Monsieur Ghislain CORNILLON

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Madame Nathalie ETHUIN

Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie

Dr. Annie STANDAERT

Assesseur en charge de la recherche

Pr. Patricia MELNYK

Assesseur délégué à la scolarité

Dr. Christophe BOCHU

Assesseur délégué en charge des

relations internationales

Pr. Philippe CHAVATTE

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie

M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

SOMMAIRE

Abréviations:	16
Introduction:	17
1ère partie: L'insuffisance rénale chronique: physiologie et traitement:.....	18
I. Physiopathologie de l'insuffisance rénale chronique:	18
1. Rappel: physiologie du rein:	18
2. Définition et classification de l'insuffisance rénale chronique:	19
3. Causes:	20
4. Diagnostic:	21
5. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale:	22
a. Prévalence :.....	22
b. Incidence :	22
c. Caractéristiques des patients et probabilité de survie:.....	23
6. Conséquences:.....	23
a. L'excrétion rénale:	24
b. La régulation de la pression artérielle:	25
c. Les fonctions endocrines:.....	26
II. Traitement conservateur de l'insuffisance rénale chronique:	26
1. Objectifs:	26
2. Traitement de la rétention azotée:	27
3. Préservation de l'équilibre hydro-électrolytique:.....	27
4. Prévention de l'atteinte cardio-vasculaire:.....	29
5. Prévention des autres complications urémiques:	30
a. Prévention des troubles phosphocalciques:.....	30
b. Traitement de l'anémie:	30
c. Traitement de l'hyperuricémie:.....	31
III. Dialyse et transplantation:	31
1. Hémodialyse de suppléance:	31
a. Indication:	31
b. Principes physico-chimiques:	32
c. Abord vasculaire:.....	35
d. Le matériel d'hémodialyse:	37

e.	Réalisation pratique du traitement:	39
2.	Dialyse péritonéale:	40
a.	Indication:	40
b.	Principe:.....	40
c.	Accès à la cavité péritonéale:.....	41
d.	Réalisation pratique de la dialyse péritonéale:	42
3.	Complications:	44
4.	Transplantation rénale:	45
2ème partie: Cinétique du médicament et dialyse:		47
I. Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal chronique au stade terminal:		47
1.	ADME:.....	47
2.	Modifications pharmacodynamiques:	51
II. Modifications pharmacocinétiques liées à la dialyse:		52
1.	<i>Modifications liées aux caractéristiques de la dialyse:</i>	<i>52</i>
2.	<i>Modifications liées aux caractéristiques des médicaments:</i>	<i>54</i>
3ème partie: les médicaments prescrits chez les patients du service d'hémodialyse du centre hospitalier de valenciennes:.....		56
I. les médicaments typiques de l'insuffisant rénal chronique:		56
1.	Les antithrombotiques:.....	56
a.	Les héparines non fractionnées:	56
b.	Les antiagrégants plaquettaires:	57
c.	Les anticoagulants oraux:.....	60
2.	Les régulateurs hormonaux du métabolisme phosphocalcique:	62
a.	Activité Vitamine D, Vitamine liposoluble:	62
b.	Cinacalcet (Mimpara®):	63
c.	Apport minéral hydro électrolytique:	65
3.	Les antianémiques:	66
a.	Fer:.....	66
b.	Facteur de croissance cellulaire, érythropoïétine:	67
c.	Activité Vitamine B:.....	69
4.	Les Hypophosphorémiants:.....	70
5.	Hypokaliémiants:.....	72

II. Médicaments fréquemment prescrits chez les patients dialysés du Centre Hospitalier de Valenciennes:.....	73
1. Les médicaments du système cardiovasculaire:	74
a. Les normolipidémiants:	74
b. Les beta-bloquants:	80
c. Les antiangoreux:	82
2. Les médicaments du diabète: les insulines	85
3. Les anxiolytiques gabaergiques:	88
4. Les anti-ulcéreux:	90
a. Les inhibiteurs de la pompe à protons:.....	90
b. Les protecteurs muqueux:	92
c. Les antihistaminiques H2:	93
5. Les antalgiques:	94
a. Les antalgique de niveau I: antalgiques non morphinomimétiques: ..	94
b. Les antalgiques de niveau II: antalgiques opioïdes faibles:	95
c. Les antalgiques de niveau III: antalgiques opioïdes forts:	98
d. Les coanalgésiques:	99
Conclusion:.....	101
Bibliographie:	102

ABREVIATIONS:

ASE: agent stimulant l'érythropoïèse

DFG: débit de filtration glomérulaire

DP: dialyse péritonéale

DPA: dialyse péritonéale ambulatoire

DPCA: dialyse péritonéale continue ambulatoire

EPO: érythropoïétine

FG: filtration glomérulaire

GB: globule blanc

GR: globule rouge

HD: hémodialyse

HTA: hypertension artérielle

IR: insuffisance rénale

IRC: insuffisance rénale chronique

IRT: insuffisance rénale chronique terminale

OAT: transporteur d'anions organiques

OCT: transporteur de cations organiques

INTRODUCTION:

L'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) est un problème majeur de santé publique. Elle est fréquente, silencieuse et donc mal diagnostiquée. En effet, lors de la première visite chez le néphrologue, plus de la moitié des patients sont déjà en insuffisance rénale sévère. Or, plus la maladie est prise en charge tardivement, plus la progression est rapide. Ces patients sont par ailleurs souvent polymédiqués car ils souffrent de plusieurs pathologies associées (cardiaques, métaboliques entre autres).

Le rein, par son rôle d'épuration de l'organisme, élimine beaucoup de médicaments. Lorsqu'il est endommagé, il n'exerce plus son rôle. Cela peut entraîner un surdosage médicamenteux avec l'apparition d'effets indésirables.

En effet, chez ces patients, la pharmacocinétique des médicaments peut être modifiée et certains médicaments peuvent endommager les reins, déjà affaiblis.

Malgré le traitement conservateur, lorsque la fonction rénale devient trop faible, le recours à la transplantation rénale devient envisageable. En attendant un rein compatible, l'équipe médicale utilise l'hémodialyse de suppléance. La dialyse est un processus complexe qui permet de remplacer les reins dans leur rôle d'épuration des déchets de l'organisme. Ces deux facteurs, l'insuffisance rénale et la dialyse, ont des conséquences plus ou moins importantes sur le devenir des médicaments administrés chez ces patients.

Dans un premier temps, nous rappellerons la physiologie et les traitements de l'insuffisance rénale. Dans un deuxième temps, nous verrons quelles sont les retentissements possibles que l'insuffisance rénale terminale et la dialyse peuvent engendrer. Enfin, grâce au Centre Hospitalier de Valenciennes, nous avons collecté les ordonnances de 55 patients qui se rendent quotidiennement en hémodialyse afin d'étudier les médicaments prescrits et prodiguer les conseils associés.

1ERE PARTIE: L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE: PHYSIOLOGIE ET TRAITEMENT:

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE:

1. Rappel: physiologie du rein

Les reins sont des organes en forme d'haricot d'une longueur de 10 à 12cm situés de chaque côté de la colonne vertébrale derrière le péritoine. Les deux reins reçoivent le sang de l'artère rénale qui se divise en artérioles qui passent par les glomérules. Le sang ressort de ceux-ci par des petites veines se rejoignant pour former la veine rénale [1].

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein en contient un peu moins d'un million. Ce nombre est variable selon les individus. Les néphrons filtrent le sang et produisent l'urine. Chaque unité comprend le glomérule (ou corpuscule rénal de Malpighi) qui est entouré d'une structure, la capsule de Bowman et le tube rénal qui est fait de trois portions. Ce dernier rejoint le tube collecteur d'où s'écoule l'urine. Les trois portions du tube rénal sont le tube contourné proximal, l'anse de Henlé et le tube contourné distal[2].

Les reins sont constitués d'une partie externe (corticale) et d'une partie interne (médullaire). Tous les glomérules sont localisés dans la partie corticale tandis que les tubules sont présents dans les deux régions. Les urines passent par les canaux collecteurs des milliers de néphrons pour ensuite être conduits dans le bassinet puis dans l'uretère.

Les reins possèdent différentes fonctions qui peuvent être normalement exercées par un seul rein. Ils filtrent le plasma et excrètent les déchets métaboliques, certains médicaments ainsi que les ions et l'eau en excès dans les urines. Ils

récupèrent par réabsorption les composants indispensables préalablement filtrés[3]. Une autre fonction du rein consiste en la régulation de la pression artérielle corporelle, d'une part par l'excrétion de l'excès de sodium lorsque la pression artérielle est trop élevée et d'autre part en produisant et en libérant une enzyme appelée la rénine lorsque la pression artérielle est trop faible. Celle-ci active le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone qui augmente la tension.

Les reins jouent aussi un rôle endocrine: ils produisent l'érythropoïétine qui stimule la production des hématies par la moelle osseuse et ils transforment la forme inactive de la vitamine D, produite au niveau cutané ou présente dans certains aliments, sous forme active: le calcitriol. Celle-ci régule les taux plasmatiques de calcium et de phosphore qui sont indispensables dans le développement et le maintien du squelette[1].

2. Définition et classification de l'insuffisance rénale chronique:

L'IRC se définit par une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines. Elle s'exprime essentiellement par:

- une diminution de la Filtration Glomérulaire (FG),
- une augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine (urémie),
- une diminution de la clairance de la créatinine.[4]

D'autres marqueurs de l'atteinte rénale sont définis:

- une albuminurie de faible débit, ou micro-albuminurie chez le diabétique de type 1 ou de type 2 (20-200µg/min ou 30-300mg/24h),
- une protéinurie (>300mg/24h),
- une hématurie, considérée comme pathologique si le nombre de Globules Rouges (GR) est supérieur à 10 GR/mm³,
- une leucocyturie, considérée comme pathologique si le nombre de Globules Blancs (GB) est supérieur à 10 GB/mm³,

- des anomalies morphologiques à l'échographie rénale: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose .[5]

L'IRC est due à une réduction du nombre de néphrons sains fonctionnels dont le mécanisme est double:

- destruction initiale liée à la maladie causale quelle qu'elle soit,
- hyperfonctionnement des néphrons restant aboutissant à la glomérulosclérose.

L'évolution de cette réduction néphronique peut se classer, en 5 stades (ANAES):

- Stade 1 : Maladie rénale chronique avec Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) normal ou augmenté: $DFG \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$

- Stade 2 : Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué: $60 \text{ ml/min/1.73m}^2 < DFG < 89 \text{ ml/min/1.73m}^2$,

- Stade 3 : IRC modérée avec un sous groupe 3A avec un DFG compris entre 45 et 59 ml/min/1.73m^2 et un sous groupe 3B définit par un DFG compris entre 30 et 44 ml/min/1.73m^2 , Un suivi par un néphrologue est recommandé à partir du stade 3B.

- Stade 4 : IRC sévère avec un $15 \text{ ml/min/1.73m}^2 < DFG < 29 \text{ ml/min/1.73m}^2$,

- Stade 5 : IRC Terminale (IRT): $DFG < 15 \text{ ml/min}$. [4]

3. Causes:

Les maladies conduisant à l'IRC sont très diverses. Le rythme de leur progression vers le stade terminal est également variable d'un cas à l'autre. Elles atteignent primitivement les reins ou sont secondaires à des maladies touchant l'ensemble de l'organisme comme le diabète, l'hypertension artérielle ou les maladies systémiques.

Parmi les néphropathies primitives, les plus fréquentes sont les glomérulonéphrites chroniques, qui touchent l'unité de filtration du rein. Ensuite, il y

a les néphrites interstitielles chroniques, qu'elles soient d'origine obstructive, infectieuse, toxique ou iatrogénique. Il existe des maladies héréditaires dont la plus courante est la maladie polykystique hépatorénale. Elle se caractérise par la présence de nombreux kystes dans la partie corticale des deux reins, du foie et du pancréas, compromettant leur bon fonctionnement.

Parmi les néphropathies secondaires, les néphropathies hypertensives et vasculaires représentent une part importante des maladies rénales conduisant au stade terminal, autant que les néphropathies diabétiques qui sont principalement dues à un diabète de type 2. Certaines maladies systémiques dégradent la fonction rénale. C'est le cas pour les amyloses systémiques, les néphropathies lupiques et les vascularites. Enfin, des hémopathies malignes comme le myélome multiple sont aussi une cause d'insuffisance rénale chronique.[6]

4. Diagnostic:

Lors de la découverte d'une IR, il est recommandé de:

- Confirmer la réalité de l'IR, en recherchant les facteurs de variation de la créatininémie. Il existe des interférences de dosage de la créatinine liées aux pseudochromogènes: ce sont des composants comme les protéines, les acides cétoniques ou le glucose qui interagissent dans la réaction permettant de doser la créatinine. De plus, il existe des variations de dosage liées aux automates utilisés qui sont calibrés différemment.

- Eliminer une insuffisance rénale aiguë (fonctionnelle, obstructive ou organique) et affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale: l'IR est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins trois mois et est irréversible.

- Préciser le diagnostic étiologique: il est recommandé de rechercher systématiquement l'étiologie de l'IRC car sa découverte peut conduire à la mise en œuvre d'un traitement spécifique de la cause qui aura d'autant plus de chance d'être efficace s'il est institué précocement.

Quel que soit le (DFG), la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs biologiques d'atteinte rénale et/ou d'anomalies morphologiques témoigne d'une maladie rénale et impose un diagnostic étiologique et/ou une surveillance néphrologique.

Un DFG < 60 ml/min est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés.

Les patients ayant un DFG diminué entre 60 et 89 ml/min:

- avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois seront considérés comme porteurs de maladie rénale chronique.

- sans marqueurs d'atteinte rénale, devront avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale. En effet, les données épidémiologiques sont insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique.[5]

5. Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale:

a. *Prévalence* :

En France, au 1er janvier 2009, à partir des données de 22 régions, on estime à 68 000 le nombre de personnes recevant un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale (soit plus d'une personne pour 1 000). Près de la moitié (37 000, soit 54%) est traitée par dialyse, l'autre moitié étant porteur d'un greffon rénal.

b. *Incidence* :

Le nombre de personnes ayant débuté un traitement de suppléance en 2008 était d'environ 9 300, soit 147 personnes par million d'habitants par an. On observe une stabilisation de l'incidence de l'IRT chez les personnes de moins de 75 ans. Le

premier traitement peut être la dialyse (97% des cas) ou une greffe rénale « d'emblée » (greffe préemptive). Il existe d'importantes différences régionales d'incidence de l'insuffisance rénale terminale avec des taux plus élevés dans le Nord-Est et plus bas dans l'Ouest. La diversité des pratiques cliniques en terme de démarrage de la dialyse à un niveau de fonction rénale résiduelle plus ou moins élevé, semble, entre autre jouer sur l'incidence. En effet, la décision de débiter un traitement de suppléance dépend essentiellement de l'état clinique des patients, mais certaines recommandations récentes incitent les néphrologues à démarrer la dialyse plus précocement. Un centre qui mettrait ses patients en dialyse avec un niveau de fonction rénale plus élevé aurait une incidence plus élevée qu'un autre centre qui attendrait une altération plus importante de la fonction rénale de ses patients.

c. Caractéristiques des patients et probabilité de survie:

À l'initiation du traitement de suppléance, la moitié des personnes qui entament un traitement de suppléance a 70 ans ou plus et près d'un malade sur deux a au moins une pathologie cardiovasculaire associée.

Le diabète (de type 2 dans 91% des cas) est la comorbidité la plus fréquente puisqu'il touche 40% des personnes. La probabilité de survie est de 83% à 1 an, 72% à 2 ans, 63% à 3 ans et 56% à 4 ans. Cette probabilité de survie est évidemment fortement liée à l'âge. Chez les plus de 75 ans, un patient sur deux qui débute un traitement de suppléance est encore en vie à deux ans et ce, malgré un nombre important de comorbidités associées.[7]

6. Conséquences:

Nous avons vu que les reins remplissaient trois fonctions: l'excrétion des déchets, la régulation de l'eau et des électrolytes et des fonctions endocrines. L'IRC entraîne donc des anomalies dans ces trois domaines. Les conséquences pathologiques sont proportionnelles à la réduction du nombre de néphrons

fonctionnels. Lorsque 50% ou plus du nombre total initial de néphrons ont perdu leur fonction, des altérations biochimiques apparaissent, puis des troubles cliniques qui se majorent au fur et à mesure de la destruction néphronique. Cependant, tant que le nombre d'unités fonctionnelles reste supérieur à 10% de leur capital initial, le maintien de l'homéostasie est encore assuré. Cela est dû à l'hypertrophie des néphrons restant fonctionnels, ce qui augmente leur capacité de filtration glomérulaire.

a. *L'excrétion rénale:*

Le rein est la seule voie d'excrétion possible pour l'urée, la créatinine et l'acide urique, qui proviennent du catabolisme des protéines. La production d'urée est directement proportionnelle à l'apport quotidien en protéines. En dessous de 40mmol/l de sang, il n'apparaît pas de symptomatologie clinique. Au delà, cette surcharge se manifeste par une anorexie, des nausées et vomissements, une somnolence, un ralentissement des fonctions cérébrales et un malaise général. La production de créatinine est proportionnelle à la masse musculaire de l'individu, qui diminue avec l'âge et le catabolisme protéique. Son accumulation n'entraîne pas de symptôme clinique propre. L'acide urique, quant à lui s'accumule dans le sang mais aussi dans les tissus, notamment les articulations, ce qui peut se traduire par des crises de goutte secondaires et peut aussi aggraver l'insuffisance rénale.

De nombreuses substances provenant du métabolisme intermédiaire, normalement éliminées par les reins, s'accumulent dans l'organisme et entraînent des effets délétères multiples. Ces effets sont regroupés sous le nom de syndrome urémique. Les toxines urémiques sont classées en trois groupes en fonction de leurs caractéristiques physicochimiques:

- Les molécules hydrosolubles de faible poids moléculaire (myoinositol, méthylguanidine...). Elles sont responsables de neurotoxicité, elles augmentent l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et la fibrose tubulo-interstitielle.

- Les molécules de faible poids moléculaire liées aux protéines (acide hippurique, homocystéine, acide phényacétique...). Elles causent une augmentation

du dysfonctionnement endothélial, du stress oxydant, de la fibrose interstitielle et une diminution de l'ostéof ormation, de l'érythropoïèse. Elles diminuent également la liaison des médicaments aux protéines et celle de l'homocystéine à l'albumine.

- Les molécules de nature peptidique de poids moléculaire moyen (β 2-microglobuline, retinol-binding-protein, diadénosine pentaphosphates...). Elles entraînent de l'hypertension artérielle, de l'athérosclérose, une amylose à β 2-microglobuline et une insulino-résistance.

Les reins malades parviennent à éliminer la quantité d'eau, de sodium, de potassium et de phosphore provenant de l'alimentation et du métabolisme intermédiaire en diminuant la réabsorption tubulaire de ces substances.

L'IRC s'accompagne en plus d'une acidose qui peut provoquer un catabolisme protéique et une déminéralisation osseuse.

b. *La régulation de la pression artérielle:*

L'IRC touche également les deux mécanismes de régulation de la pression artérielle. L'insuffisance d'excrétion rénale d'eau et de sel est responsable de leur infiltration dans le secteur extracellulaire entraînant hypertension et surcharge.

De plus, une activation persistante du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone induit de l'Hypertension Artérielle (HTA) et une sclérose progressive des glomérules, conduisant à leur destruction complète. Cette activation excessive se majore avec la progression de l'IRC.

Au delà de cette HTA, l'IRC est responsable d'une atteinte cardiovasculaire particulière associant:

- Une athérosclérose accélérée plus précoce et plus sévère que dans la population générale.

- Une artériosclérose due au remodelage des parois artérielles et au développement de calcifications de la média des artères, entraînant une rigidité

artérielle et une augmentation de la pression pulsée (différence entre la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique) causant une HTA et une hypertrophie ventriculaire gauche.

- Une cardiomyopathie urémique associant fibrose interstitielle, une raréfaction des capillaires majorant les conséquences des altérations hémodynamiques.

c. *Les fonctions endocrines:*

Les fonctions endocrines sont proportionnelles à la masse néphronique active. Le déficit de production d'Erythropoïétine (EPO) engendre une anémie normochrome normocytaire et arégénérative. De plus, la présence de toxines urémiques dans le sang accentue la destruction des GR et il existe une carence nutritionnelle en vitamine B12, en folates et en fer. Cette anémie provoque une fatigue physique et intellectuelle altérant la qualité de vie. Le manque de calcitriol diminue l'absorption intestinale de calcium, engendre une hypocalcémie, une hypersécrétion des hormones parathyroïdiennes (hyperparathyroïdie secondaire) et une hyperphosphorémie.[6]

II. TRAITEMENT CONSERVATEUR DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE:

1. Objectifs:

Le traitement conservateur concerne le traitement de l'IRC au stade pré-dialytique. Au delà du traitement de la maladie causale si cela est possible, cette prise en charge a pour but de ralentir la progression de la maladie rénale pour protéger les reins. Elle atténue les effets de leur dysfonctionnement, préserve le système cardiovasculaire et prévient certaines complications comme l'anémie.

Il comprend une prise en charge médicamenteuse mais aussi une composante diététique.

2. Traitement de la rétention azotée:

Le traitement de la restriction protéique est purement nutritionnel. Il est le seul moyen de diminuer la production et l'accumulation d'urée dans l'organisme. Cependant, cet apport protéique doit être suffisant pour couvrir les apports minimum en acides aminés essentiels contenus en proportion optimale dans les protéines animales. Il ne doit pas non plus être trop difficile à supporter pour le patient, ce qui pourrait être à l'origine d'une dénutrition. Il existe donc un apport protéique optimal pour satisfaire à ces différentes exigences.

Cet apport protéique optimal tient compte du stade de l'IR et doit être composé de moitié par des protéines issues de la viande, du poisson, de la volaille et des œufs, le reste étant apporté par les céréales, les féculents et les produits laitiers. Ainsi, au stade d'IRC modéré, l'apport protéique doit être de 0.8g/kg/jour. Dans les stades 4 et 5 de l'IRC, il doit être compris entre 0.6 et 0.75g/kg/jour.

Afin de prévenir l'utilisation de l'apport protéique comme source calorique, le régime alimentaire doit apporter une quantité suffisante de calories par les hydrates de carbones et les lipides. De plus, un apport en vitamines hydrosolubles est souhaitable à un stade avancé de l'insuffisance rénale chronique.

3. Préservation de l'équilibre hydro-électrolytique:

La diminution du nombre de néphrons fonctionnels réduit la capacité du rein à concentrer et diluer les urines. Les néphrons restant émettent donc un volume d'urine correspondant à la quantité de soluté à excréter quotidiennement mais avec une osmolarité voisine de celle du plasma, ce qui représente une diurèse supérieure à un sujet à fonction rénale normale. Il n'existe donc aucune restriction hydrique chez

l'IRC sauf s'il souffre également d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance cardiaque congestive.

Il faut cependant être attentif aux signes de déshydratation (pli cutané, perte de poids, augmentation de la concentration des protéines plasmatiques) et de surcharge hydrique (prise de poids, œdèmes périphériques). Le meilleur moyen de surveiller l'équilibre du bilan hydrique est la pesée régulière pour maintenir son poids de base idéal, c'est-à-dire le poids correspondant à l'absence d'œdème et à une natrémie normale.

Concernant les apports en sodium, la natriurèse étant faiblement diminuée, il n'est pas nécessaire de réduire de façon importante les apports en sodium. Ce régime est donc facilement réalisable par les patients. Cependant, dans certaines pathologies comme la maladie polykystique ou les néphrites interstitielles chroniques, l'excrétion sodée est plus abondante car elles touchent la partie terminale du néphron. Dans ces cas là, il est recommandé d'augmenter les apports en sodium. D'autres maladies obligent au contraire à réduire les apports en sodium dont l'HTA sévère, l'insuffisance cardiaque congestive ou le syndrome néphrotique.

Quant au potassium, à partir d'un DFG inférieur à 30ml/min, les néphrons sains restant ne peuvent plus excréter la quantité suffisante. Il en résulte donc une hyperkaliémie qui, si elle n'est pas corrigée à temps, peut causer des troubles du rythme cardiaque. Par conséquent, il est nécessaire de limiter l'apport alimentaire en potassium, présent principalement dans les légumes, les pommes de terre, les agrumes, les fruits, les fruits secs et le chocolat. Il faut être particulièrement vigilant à la consommation de sels dits de régime ou la prise de diurétiques épargneurs de potassium (Spironolactone, Triamtèrene, ou Amiloride) qui sont contre indiqués chez l'urémique ou utilisés sous surveillance stricte de la kaliémie. Lorsque la kaliémie reste élevée (>5 mmol/l) malgré les mesures diététiques, il est indiqué d'utiliser une résine échangeuse de potassium par voie orale, par voie rectale ou intraveineuse dans les cas plus graves (le Polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) et le Polystyrène sulfonate de calcium (Resikali®)).

L'acidose associée à l'IRC doit être corrigée afin d'éviter une déminéralisation osseuse et une résorption osseuse exagérée. Le traitement préventif comprend donc la prise par voie orale de bicarbonate de sodium sous forme de gélules, ou d'eau

minérale riche en bicarbonate de sodium comme la Vichy Célestins ou la Saint-Yorre.[6]

4. Prévention de l'atteinte cardio-vasculaire:

L'un des principaux facteurs modifiables de la progression de l'IRC est l'HTA. La correction de ces facteurs ralentit la progression de l'IRC principalement dans les atteintes glomérulaires chroniques. L'objectif à atteindre pour assurer une néphroprotection est une pression artérielle égale ou inférieure à 130/80mmHg. La prescription de première intention est débutée lorsque cette tension artérielle n'est pas atteinte par le suivi de règles hygiéno-diététiques comme la restriction sodée à 6g de NaCl/jour. Dans ce cas, un Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine 2 (ARA2) est donné aux patients diabétiques de type 2 et un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) aux autres patients. Si cela est insuffisant, il est possible d'ajouter un diurétique thiazidique, inefficace pour un DFG <30ml/min, ou un diurétique de l'anse, efficace et dépourvu de néphrotoxicité. En cas d'échec, un beta-bloquant ou un inhibiteur calcique est envisagé.[8]

Après la correction de l'HTA, il est important de lutter contre l'hypertrophie du ventricule gauche, l'athérosclérose et l'atteinte coronarienne. Cela consiste à supprimer le tabagisme, lutter contre les dyslipidémies par les mesures hygiéno-diététiques suivantes: diminuer les apports en sucres rapides, en graisses saturés et polyinsaturées. Si cela est insuffisant, les statines et les fibrates sont utilisées. Des anti-agrégants plaquettaires sont prescrits afin de diminuer le risque thromboembolique. Enfin, l'hyperhomocystéinémie constituant un facteur athérogène, une supplémentation en acide folique transforme l'homocystéine en métabolite dépourvu d'effets nocifs.

5. Prévention des autres complications urémiques:

a. *Prévention des troubles phosphocalciques:*

Ces traitements visent à prévenir l'hypocalcémie, l'hyperphosphorémie et l'hyperparathyroïdie secondaire. Ils évoluent selon le stade de l'IR. Lorsqu'ils sont traités précocement, ces troubles sont entièrement évités. Lorsque le DFG est encore supérieur à 30ml/min, une simple supplémentation calcique de 500mg à 1g de Ca/jour suffit. Dès que le DFG passe en dessous des 30ml/min, l'hyperphosphorémie s'ajoute à l'hypocalcémie. Pour combattre simultanément ces deux problèmes, il est recommandé d'utiliser le carbonate de Calcium. Ce dernier permet d'augmenter l'absorption du calcium et de complexer le phosphore qui sera éliminé dans les selles. Un régime alimentaire accompagne aussi le traitement médicamenteux. En effet, il faut diminuer l'apport en produits laitiers riches en Phosphore. De même, il faut éviter la consommation de préparations industrielles et de boissons sucrées riches en phosphates. Si toutefois l'hyperphosphorémie est rebelle aux traitements, il est possible d'utiliser un complexant non calcique du phosphore (Sévélamer (Renagel®), Renvela®), Lantane (Fosrenol®)).

Enfin, une supplémentation en vitamine D est recommandée. Les objectifs de cette prise en charge sont:

- une calcémie comprise entre 2.3 et 2.5mmol/l,
- une phosphorémie inférieure à 1.7mmol/l,
- un taux de parathormone égal à 2 à 9 fois la normale. Une hyperparathyroïdie entraîne une ostéoporose, une ostéomalacie et des calcifications articulaires.

b. *Traitement de l'anémie:*

Le but de ce traitement est de maintenir une hémoglobine aux alentours de 10-12g/dl. En effet, à cette valeur, la qualité de vie du patient est restaurée et la symptomatologie est supprimée. Pour cela, il peut être prescrit de l'EPO

recombinante ou des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)(Darbepoetin α (Aranesp®), Méthoxy polyéthylène glycol-époétine β (Mircera®).

Avant cela, un bilan martial doit être réalisé afin de corriger les possibles anomalies par une supplémentation en Fer à 50 ou 100mg/jour. Lorsque les ASE sont prescrits, un apport en vitamines B1, B6, B12 et en folates est associé. Si une résistance à ce traitement est constaté, il est nécessaire de rechercher la cause: cela peut être dû à un déficit en fer pas assez corrigé, un déficit en vitamine B12 ou en folates ou un état inflammatoire lié à une pathologie associée.

c. *Traitement de l'hyperuricémie:*

L'hyperuricémie secondaire à la rétention d'acide urique est le plus souvent asymptomatique. Parfois, elle peut entraîner des crises de goutte qui peuvent être traitées par la Colchicine. Dans ces cas ou lorsque l'uricémie excède 600 μ mol/l, un traitement par l'Allopurinol au long cours est justifié. Sa posologie doit être adaptée en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Un autre hypo-uricémiant peu être utilisé sans adaptation posologique: le Fébuxostat.[6]

III. DIALYSE ET TRANSPLANTATION:

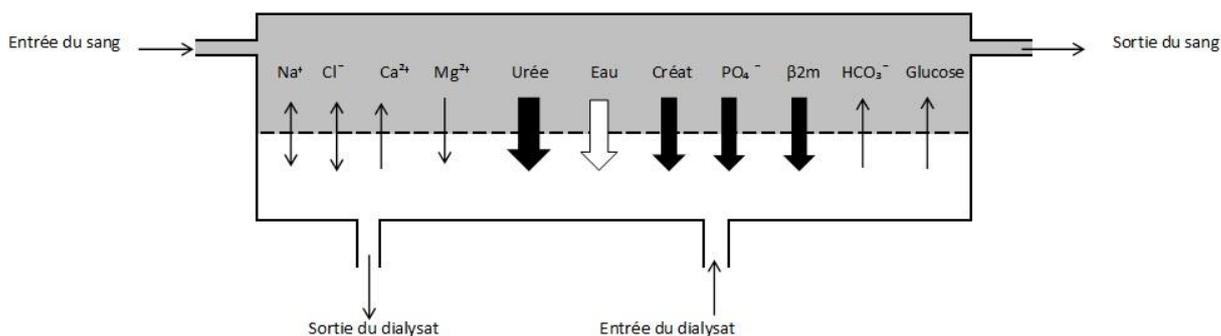
1. Hémodialyse de suppléance:

a. *Indication:*

Lorsque le DFG est aux alentours de 10ml/min, les reins ont perdu 90% de leurs fonctions, ils ne sont donc plus capables d'assurer le maintien de l'homéostasie. Le traitement de suppléance doit donc être débuté. La décision de commencer l'Hémodialyse (HD)ne tient pas seulement compte du critère biologique, il prend aussi en considération les critères cliniques que sont les symptômes urémiques. Il n'y a aucune limite d'âge ni de néphropathie contre indiquée pour commencer le

traitement de suppléance. Les seules contre-indications sont une maladie grave, évoluée et non améliorabile comme un cancer, ou une altération profonde et irrémédiable des fonctions cérébrales.[9]

b. *Principes physico-chimiques:*



⇔ *passage important à travers la membrane*

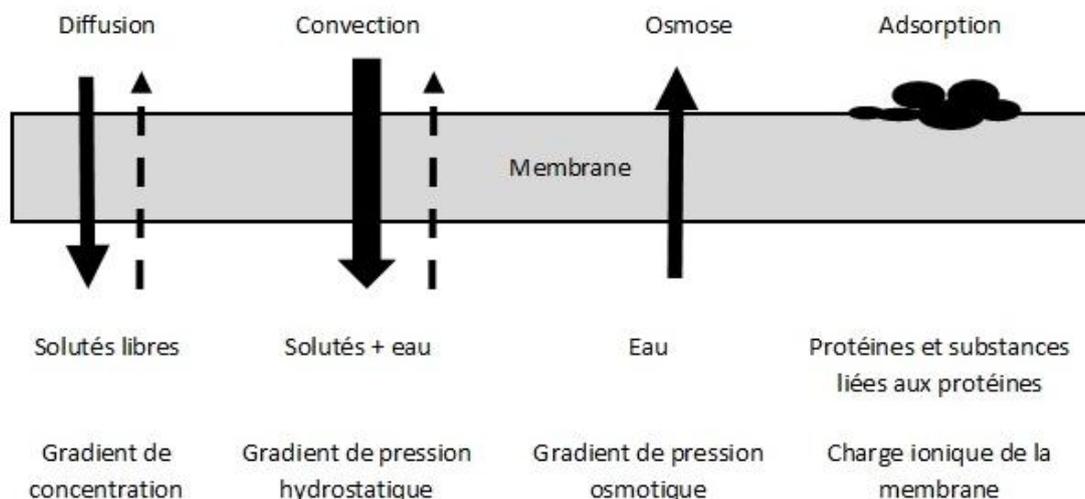
→ *passage faible à travers la membrane*

Passage au travers de la membrane de dialyse de l'eau, de l'urée, de la créatinine, de la β2 microglobuline, des phosphates, du glucose et des électrolytes du dialysat.

Le but de l'HD de suppléance est d'éliminer les déchets produits et le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique. Cela se produit par un échange de solutés et d'eau entre le sang du malade et une solution de dialyse de composition proche du liquide extracellulaire normal au travers d'une membrane semi-perméable. Une membrane semi-perméable est une membrane autorisant le passage de l'eau, des électrolytes et des solutés de poids moléculaire inférieur à celui de l'albumine (69 000 Da). Elle ne laisse pas passer les protéines ni les éléments figurés du sang.[6]

Le transfert des solutés et de l'eau se fait selon 3 mécanismes:

- la diffusion(ou conduction),
- la convection (ou ultrafiltration),
- l'osmose.



Mécanismes concourant au transfert et à l'extraction de l'eau et des solutés en hémodialyse.

La diffusion est le transport passif de solutés du sang vers le dialysat. La rétrodiffusion correspond donc au transfert du dialysat vers le sang. Le transfert moléculaire par diffusion est régi par la loi de Fick: la quantité de matière diffusant par unité de temps est proportionnelle au coefficient de diffusion de la substance, à la surface de diffusion et à la différence de concentration de la substance dans la direction inverse de la diffusion. De plus, la diffusion des solutés est soumise à différentes résistances: la résistance par le film sanguin, la résistance par le dialysat et la résistance par la membrane. Les deux premières dépendent du débit de circulation des fluides et de la géométrie des circuits. La dernière dépend de la nature de la membrane et de son épaisseur.

La convection est le transfert simultané du solvant et d'une fraction de solutés qu'il contient sous l'effet d'une différence de pression hydrostatique. Il peut s'opérer

soit du compartiment sanguin vers le dialysat, soit du dialysat vers le sang (rétrofiltration). Le transfert par convection dépend lui même de 3 facteurs:

- le coefficient de tamisage de la membrane,
- la concentration moyenne du plasma en solutés,
- le débit de filtration du solvant, qui varie entre autre en fonction de la perméabilité hydraulique de la membrane.

Le coefficient de tamisage et le coefficient de perméabilité hydraulique sont des caractéristiques propres à chaque membrane. Ils dépendent du diamètre des pores de la membrane et de leur nombre par unité de surface.

Le transfert par convection aboutit à la soustraction simultanée de solutés et de solvant, alors que le transfert par diffusion ne permet qu'un passage de solutés.

L'osmose se définit par un transfert de solvant sous l'effet d'une différence de pression osmotique. En effet, au cours de la traversée du dialyseur, la concentration en protéines du plasma augmente du fait de la perte d'eau par ultrafiltration. Cela augmente donc la pression osmotique du plasma à la sortie du dialyseur. Il en résulte un appel par osmose d'eau et de solutés du secteur intracellulaire au secteur interstitiel et au plasma, restaurant le volume sanguin circulant.

De plus, les protéines telles que l'albumine, la fibrine, la β 2-microglobuline, les fragments de compléments activés et des cytokines peuvent, dans une certaine mesure, être adsorbées sur la membrane de dialyse. Il en est de même pour des substances fortement liées aux protéines plasmatiques telles que l'homocystéine. Ce mécanisme contribue, en partie, à leur extraction du sang. L'adsorption des protéines est une propriété exclusive des membranes hydrophobes.

L'importance relative de la diffusion et de la convection dans le transfert des solutés diffère selon que le processus utilisé est l'hémodialyse, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration.

Dans l'hémodialyse conventionnelle, l'extraction des solutés se fait essentiellement par diffusion, l'ultrafiltration n'assurant que l'élimination de la quantité d'eau et de sodium retenue dans l'organisme entre deux séances de dialyse.

Dans l'hémofiltration, le transport des solutés se fait exclusivement par convection. Il faut obtenir un débit horaire élevé supérieur de 15 à 20 litres/heure.

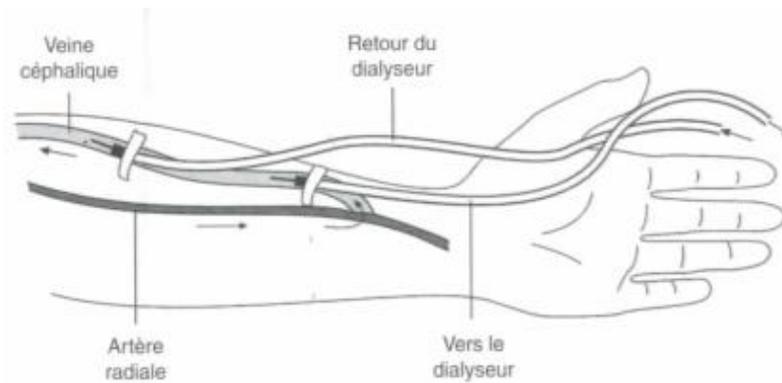
Cette sortie d'eau et d'ions doit être compensée par une perfusion apportant une solution stérile et apyrogène dans le circuit sanguin à un débit correspondant au débit de convection.

L'hémodiafiltration associe les avantages de l'HD et de l'hémofiltration en combinant la diffusion et la convection pour éliminer respectivement les déchets de bas et de haut poids moléculaire.

c. *Abord vasculaire:*

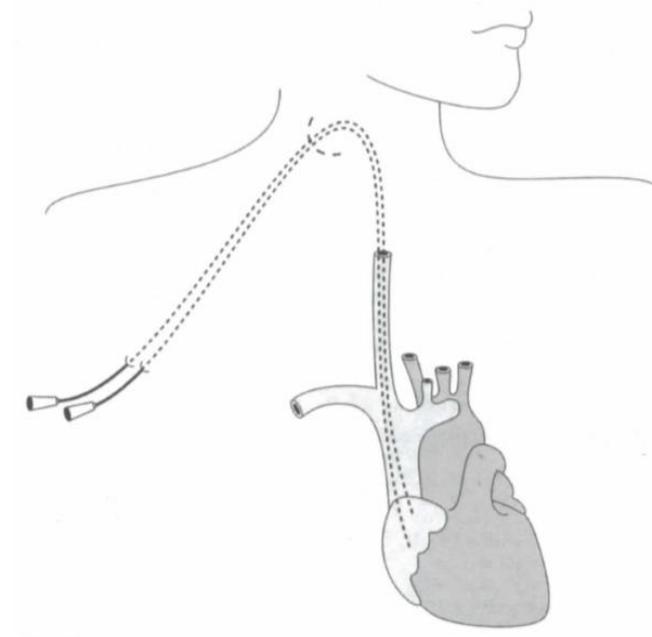
La réalisation de séances d'HD de façon chronique impose la création d'un abord vasculaire permanent. Il est recommandé de créer une fistule artério-veineuse en première intention plutôt que la mise en place d'un greffon ou d'un cathéter veineux central.

La fistule artério-veineuse est une anastomose entre l'artère radiale et la veine céphalique dans la partie inférieure de l'avant bras. C'est l'abord vasculaire de premier choix pour sa fiabilité, sa longévité et le faible risque de complication. Cette fistule est placée de préférence sur le membre non dominant (avant bras gauche chez le droitier et inversement chez le gaucher), au niveau le plus distal possible pour économiser le capital veineux du patient. Elle est créée sous anesthésie locale, au plus tard au stade V de l'IRC pour être utilisable lors du passage en HD. En effet, la dilatation de la veine artériolaire demande plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Le débit optimal de la fistule doit être compris entre 500 et 700ml/min. Une surveillance médicale régulière de son débit est donc nécessaire, surtout que la création d'une fistule artério-veineuse augmente systématiquement le débit cardiaque avec un risque d'insuffisance cardiaque. De plus, le patient doit vérifier plusieurs fois par jour que sa fistule est vibrante et bien battante.



Fistule artério-veineuse radio-céphalique au poignet.

En cas d'échec de création d'une fistule artério-veineuse ou lorsque qu'aucun vaisseau périphérique n'apparaît utilisable, il existe d'autres solutions. Tout d'abord, il est possible de réaliser un pontage avec greffon veineux. Il s'agit d'un pontage artério-veineux crée à l'aide d'un greffon interposé entre l'artère radiale et la veine céphalique. Les greffons utilisés sont des saphènes du patient. Ensuite il est possible d'effectuer ce type de pontage avec une prothèse synthétique en polytétrafluoroéthylène. Cet abord est praticable 15 jours après la pose mais il crée un état inflammatoire chronique et le risque d'infection est plus élevé. Enfin, un cathéter veineux central peut être posé en urgence ou en cas d'indisponibilité temporaire de la fistule artério-veineuse. Deux voies principales sont utilisées: la veine fémorale et la veine jugulaire externe. Le cathétérisme des voies fémorales est une solution temporaire, pour une utilisation maximale de 15 jours. Au contraire, les cathéters veineux centraux introduits par la veine jugulaire sont une voie temporaire ou permanente.



Représentation schématique d'un double cathéter tunnelisé dans la veine jugulaire interne.

Il existe deux principales complications liées à cet abord vasculaire:

- La thrombose: c'est la coagulation du sang provoqué par la sténose de la veine qui ralentit le flux sanguin. Le traitement doit être rapide, pour cela, on injecte des agents fibrinolytiques dans la veine ou on dilate la zone sténosée à l'aide d'un ballonnet.

- L'infection: les infections bactériennes survenant chez les patients hémodialysés sont dues, dans plus de la moitié des cas, à l'infection de l'abord vasculaire. Le risque d'infection est plus élevé lors de l'utilisation d'un cathéter veineux central et il y a un risque de septicémie et d'endocardite. Dans ce cas, le traitement associe des soins locaux ainsi qu'une antibiothérapie systémique.

d. *Le matériel d'hémodialyse:*

Le matériel d'HD comprend les dialyseurs, les générateurs de bain de dialyse et les dispositifs de monitoring.

Il existe principalement deux types de dialyseurs, les dialyseurs en plaque et les dialyseurs à fibres creuses. Dans le premier cas, le sang circule entre les couches de membrane tandis que le dialysat circule à contre courant autour des structures de soutien. Dans le second cas, le sang circule à l'intérieur des fibres alors que le dialysat s'écoule à contre courant à l'extérieur des capillaires. Les dialyseurs et les tubulures du circuit sanguin sont thrombogènes. Cela exige donc une anti coagulation soit du patient, soit du circuit sanguin extracorporel.[10]

Les membranes de dialyse sont conçues pour reproduire au plus proche les caractéristiques de perméabilité de la membrane basale glomérulaire. On distingue deux types de membrane:

- Les membranes cellulósiques dérivées de la cellulose naturelle. Elles sont pour la plupart peu biocompatibles car source d'activation du complément sérique. Elles ne sont quasiment plus utilisées.

- Les membranes synthétiques, qui permettent une épuration de solutés de plus grand poids moléculaire et présentent une meilleure biocompatibilité.[9]

Les générateurs de bain de dialyse assurent la production de liquide de dialyse, ou dialysat, dans des conditions définies de concentration, de température, de pression et de débit. Le dialysat est préparé extemporanément au cours de la séance de dialyse par dilution des sels minéraux dans une eau traitée.

Le liquide de dialyse est une solution électrolytique de composition très proche du liquide extracellulaire normale. Cependant, cette composition anticipe les anomalies qualitatives et quantitatives du plasma qui se développent entre les séances de dialyse pour en assurer la correction. Ce liquide est donc dépourvu d'urée, de créatinine, d'acide urique et de phosphore. En revanche les quantités de sodium, de potassium, de chlorure, de bicarbonate et de glucose sont adaptées pour que leur transfert rétablisse l'équilibre du plasma. L'eau osmosée est obtenue à partir de l'eau de ville, après passage dans une station de traitement qui permet d'éliminer bactéries, toxines, métaux toxiques, calcium et autres ions.

Des moniteurs et des alarmes sont incorporés dans le générateur pour vérifier en permanence la composition du liquide de dialyse pour déceler toute anomalie pouvant se produire dans le circuit sanguin ou dans le circuit de bain de dialyse. Ils contrôlent l'osmolalité du dialysat, sa température, son pH, la pression dans le circuit de dialyse ainsi que le débit du dialysat.

e. *Réalisation pratique du traitement:*

L'HD périodique peut être réalisée en centre ou hors centre, c'est-à-dire dans des structures allégées ou d'autodialyse ou au domicile du patient. Le choix entre ces différentes modalités dépend de l'état clinique du patient, de son âge, de ses conditions de vie et de ses préférences. Le schéma d'HD le plus habituel est le rythme de 3 séances de 4h chacune. Les HD ont lieu soit le matin, soit l'après-midi ou en soirée.

La perte de poids souhaitée chez le patient est définie au début de la séance. La quantité totale de liquide devant être soustraite par ultrafiltration est égale à la différence entre le poids initial et le poids de base atteint à la fin des dialyses précédentes et pour lequel le patient est normotendu. Ce calcul tient compte également de la consommation de boisson pendant la durée de la dialyse et du volume de liquide de rinçage utilisé pour la restitution du sang en fin de dialyse.

Le raccordement des vaisseaux du patient au dialyseur est la première étape. Les ponctions de la fistule artério-veineuse sont effectuées dans des conditions d'asepsie. Ensuite, le sang circulant dans le dialyseur et dans les tubulures doit être incoagulable pendant la durée de la séance. Pour cela, de l'héparine est injectée dans la ligne artérielle immédiatement après son raccordement au dialyseur de façon continue ou discontinue.

L'activité du patient au cours de la séance d'HD est limitée. Un repas lui est proposé durant cette période dans un but de nutrition mais aussi pour évaluer son appétit. Une surveillance clinique est nécessaire au cours de chaque séance. Elle comporte la mesure horaire de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Le poids corporel et la pression artérielle en position couchée et debout sont mesurés au début et à la fin de chaque séance. Toutes ces informations sont consignées dans le cahier de dialyse. A la fin de la séance, l'aiguille artérielle est retirée, elle est ensuite connectée à une solution salée isotonique, ce qui assure le retour au patient du sang encore contenu dans le dialyseur et la tubulure veineuse. La ligne veineuse peut donc être clampée et l'aiguille retirée.

2. Dialyse péritonéale:

a. *Indication:*

La Dialyse Péritonéale (DP) a deux indications de nécessité. La première est l'existence d'une insuffisance cardiaque ou d'une insuffisance coronarienne sévère, qui rendraient dangereuses les variations des secteurs extracellulaire et plasmatique telles que provoque l'HD. La seconde concerne les patients ayant épuisé toute possibilité d'abord vasculaire. L'indication générale de la DP en dehors de ces cas particuliers tient à sa facilité de mise en œuvre, permettant le traitement par le patient lui-même à son domicile. Quant aux contre-indications absolues, elles sont assez rares. En effet, la DP n'est pas proposée aux patients ayant subi une intervention chirurgicale réduisant la surface de leur péritoine, ni aux patients ayant une bronchopathie obstructive qui pourrait être aggravée. L'augmentation du volume de la cavité péritonéale par le dialysat repousse le diaphragme vers la cage thoracique et diminue son volume. Les contre-indications relatives concernent les situations qui pourraient engendrer une péritonite, c'est à dire les patients ayant une iléostomie, colostomie ou urétérostomie, une diverticulose sigmoïdienne ou une hernie abdominale.

b. *Principe:*

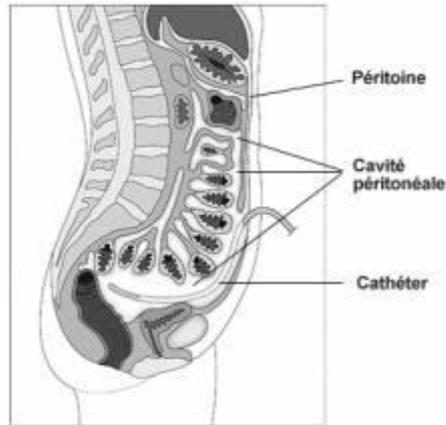
La DP est une méthode de dialyse endocorporelle qui utilise le péritoine comme membrane permettant les échanges entre le sang et le liquide de dialyse. Elle consiste en un échange entre le sang du patient contenu dans le lit capillaire du péritoine et un liquide de dialyse de composition appropriée au travers de la membrane qui entoure l'intestin et qui tapisse la cavité abdominale. La surface totale de la séreuse péritonéale correspond sensiblement à la surface corporelle, mais grâce à la présence de microvillosités, cette surface est portée à près de 40m². Cette membrane naturelle se comporte comme une membrane de dialyse à pores de plus

grandes dimensions que ceux des membranes artificielles. Cela explique que la DP est plus efficace pour l'élimination des solutés de poids moléculaire supérieur à 300Da.

Les échanges entre le sang et le liquide de dialyse introduit dans la cavité péritonéale font intervenir les mécanismes de diffusion et de convection. L'urée, la créatinine, le calcium, le phosphore et les autres substances de déchet du plasma sont transférés dans le liquide de dialyse qui en est dépourvu tandis que le transfert se fait du liquide de dialyse vers le sang pour le glucose, l'anion tampon et le calcium. La soustraction d'eau se fait par ultrafiltration d'eau libre, soit sous l'influence d'un gradient osmotique. Ce gradient de concentration osmotique est dû au glucose lorsque les solutions de dialyse péritonéale en contiennent, dans le cas contraire, ce gradient est dû aux polymères de haut poids moléculaire ou aux acides aminés. Des médicaments peuvent être introduits dans les poches de dialyse, comme des faibles quantités d'héparine pour éviter la formation de caillots de fibrine dans les cathéters, des antibiotiques en cas d'infection péritonéale ou encore de l'insuline chez les diabétiques.

c. Accès à la cavité péritonéale:

La réalisation de cette technique de dialyse implique la disposition d'un accès permanent à la cavité péritonéale. Cet accès est assuré par un cathéter souple, implanté de manière étanche et conçu pour être bien toléré au long cours. La mise en place de ce cathéter se fait par voie chirurgicale sous anesthésie générale dans des conditions rigoureuses d'asepsie, une quinzaine de jours à l'avance sous anesthésie générale.

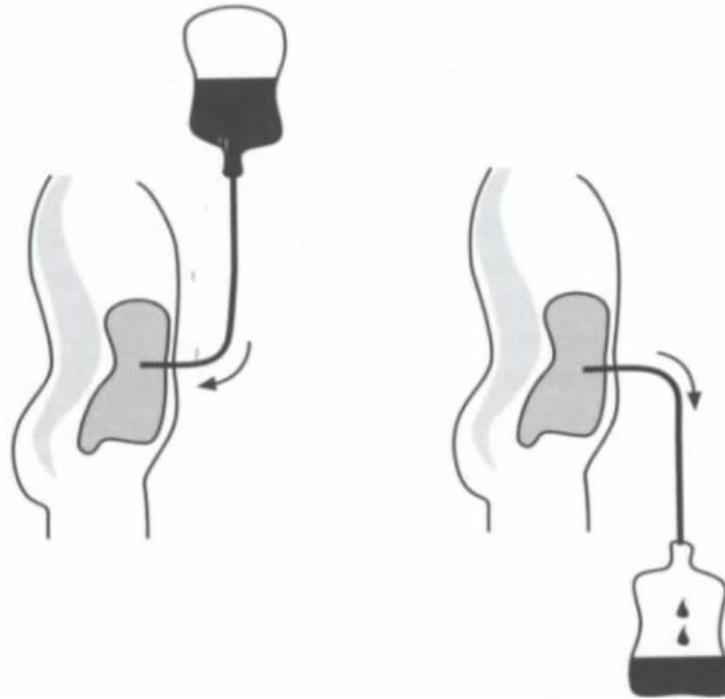


Position du cathéter dans la cavité péritonéale.

d. *Réalisation pratique de la dialyse péritonéale:*

Il existe principalement deux méthodes de DP. Dans tous les cas, il s'agit d'un traitement réalisable à domicile.

La première méthode est la plus utilisée, c'est la Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire (DPCA). Elle se pratique de manière entièrement manuelle. La prescription habituelle chez l'adulte comporte 4 échanges quotidiens avec des poches de 2L et un temps de diffusion de 4 à 8h au cours de la journée. L'introduction du liquide de dialyse dans la cavité péritonéale se fait par gravité: la poche contenant le liquide dialyse est suspendue à un support placé à 1m au-dessus du niveau de l'abdomen. L'entrée du liquide se fait en une dizaine de minutes. L'évacuation du liquide péritonéal se fait par gravité, la poche étant placée au niveau du sol. Le temps de sortie du dialysat est de 10 à 15min. Les manipulations de connexion et de déconnexion des poches au cathéter péritonéal se font dans des conditions d'asepsie rigoureuses. La DPCA assurant donc une filtration continue, les taux sanguins d'urée et de créatinine restent pratiquement constants.



Représentation schématique de l'infusion (à gauche) et du drainage (à droite) de la solution de dialyse dans la cavité péritonéale.

La seconde méthode est la dialyse péritonéale automatisée (DPA). Elle fait appel à l'utilisation d'un appareil permettant de réaliser mécaniquement les cycles de dialyse. Cette technique permet au patient d'être entièrement libre de ses mouvements pendant la journée. Les dialyses sont effectuées de nuit à l'aide d'un cycleur, permettant la réalisation de 6 à 10 cycles au cours de la nuit. La DPA évite la manipulation pluriquotidienne.

Le choix de la technique à proposer au patient dépend de son âge, de son poids corporel, de sa fonction rénale résiduelle, des caractéristiques de perméabilité et d'ultrafiltration de sa membrane péritonéale mais aussi de ses conditions de vie, de ses possibilités physiques et de son type d'activité.

3. Complications:

Les patients traités par HD ou DP de suppléance souffrent de plusieurs problèmes cliniques liés à la longévité de ces pratiques. Voici ci-dessous un tableau récapitulant ces principales complications.[10]

Problème clinique	Caractéristiques
Cardio-vasculaire:	Infarctus du myocarde, trouble du rythme, artérite des membres inférieurs, AVC, atteinte valvulaire
Immunologique et infectieux:	<p><u>-Immunodéficience</u> (déficit d'activité phagocytaire des polynucléaires neutrophiles, défaut de fonctionnement des lymphocytes B et T)</p> <p><u>-Immunoactivation</u> (production de cytokines pro-inflammatoire, état inflammatoire chronique, peroxydation lipidique, stress oxydant persistant)</p>
Anémie:	Défaut de production des hématies, excès de destruction des hématies, pertes de sang
Phosphocalcique et ostéoarticulaire:	Hyperparathyroïdie secondaire, ostéopathie adynamique
Amylose à β_2 microglobuline:	Dépôt de β_2 microglobuline en agrégats extra-cellulaires organisés en feuillets au voisinage des surfaces articulaires (syndrome du canal carpien, fragilisation des os, spondylarthropathie)
Digestif et hépatique:	Oesophagite, gastrite, reflux gastro-oesophagien, constipation, saignements, colite ischémique, diverticulose colique, hépatite chronique virale, pancréatite chronique
Autres:	<p><u>Dermatologique</u> (prurit, dermatose bulleuse)</p> <p><u>Neurologique</u> (encéphalopathie urémique, trouble du sommeil, état démentiel, polynévrite urémique)</p> <p><u>Endocrinien</u> (oligospermie, réduction de la libido, dysfonctionnement érectile,</p>

insuffisance lutéale, anovulation,
aménorrhée)

Anomalie métabolique (insulinorésistance,
diminution de l'appétit)

Problème psychologique (anxiété, altération
de l'image corporelle, tendance dépressive)

4. Transplantation rénale:

De tous les traitements de la maladie rénale chronique au stade 5, la transplantation rénale est indiscutablement celui qui apporte au patient une meilleure qualité de vie mais aussi une prolongation de survie.

Une telle intervention peut être envisagée chez tous les patients IRC, dialysés ou non, à condition qu'ils expriment leur volonté, que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés et qu'il n'existe pas de contre indication.

La contre indication absolue est un cancer métastasé alors que les contre indications relatives sont une infection partiellement guérie ou un antécédent de cancer.

Une préparation appropriée du patient est indispensable. Cela inclut une information claire et objective sur les conséquences, les risques de l'intervention, l'étude attentive de son dossier médical, qui peut nécessiter la prescription d'exams complémentaires. A l'issue de cette évaluation très complète, le patient est inscrit sur la liste d'attente du centre de transplantation qui l'a pris en charge. Le rein peut être prélevé sur un individu vivant sain ou un donneur en état de mort encéphalique. La reprise de fonction du greffon est plus rapide lorsqu'il provient d'un donneur vivant car le temps d'ischémie est réduit. Le rein greffé est habituellement implanté dans la fosse iliaque droite car l'abord des vaisseaux y est facilité. Un traitement immunosuppresseur en préventif est indispensable chez tout patient transplanté pour permettre la survie du greffon. Il devra être poursuivi de manière indéfinie tant que le greffon est fonctionnel. Ce traitement entraîne une diminution des défenses anti-infectieuses et anticancéreuses, pouvant être à l'origine de graves complications. Il

faut donc trouver un équilibre entre une immunosuppression suffisante, pour éviter le rejet et permettre la fonction prolongée du greffon (les traitements immunosuppresseurs sont néphrotoxiques), et une immunosuppression trop forte pour éviter d'induire les complications infectieuses et tumorales.[6]

2EME PARTIE: CINETIQUE DU MEDICAMENT ET DIALYSE:

I. MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE AU STADE TERMINAL:

1. ADME:

a. *L'absorption:*

Il existe chez le patient IRC de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments.

La voie intramusculaire est touchée: lorsque des œdèmes périphériques sont présents, ils ralentissent l'absorption des médicaments en formant une barrière entre la circulation sanguine et le site d'administration[11].

Cependant, la voie intraveineuse ne subit pas de modification de cette étape et la biodisponibilité reste théoriquement de 100 %[12].

La voie orale est en revanche la plus touchée par l'IRT. Les manifestations digestives comme les nausées, vomissements, diarrhées induisent une élimination précoce du médicament, ce qui diminue la fraction disponible au site d'absorption. L'élévation du pH gastrique par alcalinisation des sécrétions gastriques [13] modifie l'ionisation des médicaments, altérant les caractéristiques physicochimiques et pouvant modifier l'absorption.

Il peut arriver que l'étape du premier passage hépatique soit diminuée chez certains patients IR pour certains médicaments. Cela augmente de façon importante la concentration sérique. Le taux d'absorption d'un médicament est souvent évalué en mesurant le Tmax: le temps au bout duquel le pic plasmatique se produit. Ce Tmax est souvent allongé par la vidange gastrique ralentie chez le patient IR.

Enfin, les patients en insuffisance rénale sévère ou terminale sont traités avec de nombreux médicaments, dont certains peuvent altérer l'absorption concomitante d'autres médicaments. Par exemple, les chélateurs de phosphore comme le carbonate de lanthane et le sevelamer peuvent interagir avec des médicaments comme les fluoroquinolones dans le tractus gastro-intestinal et réduire leur absorption.[14] Il est donc recommandé d'espacer la prise de ces deux médicaments.

b. *Distribution:*

La distribution d'un médicament dans l'organisme se mesure à l'équilibre par le volume de distribution. Il se définit comme un volume virtuel qui reflète la pénétration du produit dans les compartiments plus ou moins profonds. Il se mesure en faisant le rapport entre la dose administrée et la concentration plasmatique.[13]

Le volume de distribution est augmenté lorsqu'il existe des œdèmes et ascites à cause de la diffusion des médicaments hydrophiles dans ces liquides, ce qui les rend moins disponibles au site d'action.[11]

Il est diminué en cas de déshydratation.

De plus, le volume de distribution est dépendant de la capacité de liaison du médicament aux protéines du plasma. Cette fixation peut diminuer car les patients en IRT souffrent d'hypoalbuminémie alors que l'albumine représente 50% des protéines plasmatiques. Ainsi, les médicaments acides faibles seront moins fixés. A l'inverse, chez ces patients, une augmentation du taux circulant d'alpha 1 glycoprotéine acide est constatée. Cela favorise la fixation des médicaments bases faibles. La fraction libre du médicament dans le compartiment sanguin est donc augmentée et une quantité plus importante de produit est donc disponible pour atteindre le site d'action ou pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme.[11]

Ces modifications de pourcentage de fraction liée ont des conséquences pharmacodynamiques importantes pour les médicaments car leurs activités

pharmacologiques sont liées à la concentration libre et donc à la quantité de médicament libre.

Pour finir, l'accumulation de toxines urémiques chez le patient en IRT inhibe la liaison aux protéines plasmatiques en déplaçant de façon compétitive les médicaments acides de leur site de liaison sur l'albumine et en modifiant la conformation du site de liaison à l'albumine.

La fraction libre est importante pour déterminer la clairance du médicament. Dans le cas où la liaison aux protéines plasmatiques diminue, la clairance plasmatique augmente.[14]

c. *Métabolisation:*

L'IRC altère la biotransformation des médicaments. En effet, il est reconnu que même des médicaments qui sont partiellement ou totalement éliminés du corps par un mécanisme non rénal peuvent s'accumuler.[11] Ceci est dû à une altération de l'activité des enzymes de métabolisation au niveau hépatique, principalement l'activité métabolique des cytochromes CYP450. Les toxines urémiques qui s'accumulent dans l'organisme chez les IRC sont impliquées dans la diminution de l'activité de ces enzymes.

Les mécanismes de glucuronisation des médicaments en métabolites plus polaires, éliminés par sécrétion tubulaire, sont aussi altérés. En effet, ils s'accumulent souvent dans le plasma. En revanche, l'activité des UDP glucuronyltransferase 1A et 2B semble être préservée.[14]

Bien que la diminution de l'activité des enzymes métaboliques peut être responsable de la diminution de l'élimination non rénale des médicaments chez les IRC, il est de plus en plus évident que d'autres mécanismes comme l'altération des transporteurs soit aussi impliqué. En effet, les enzymes métaboliques et l'activité des transporteurs sont interdépendants. Le transport de médicaments et/ou de leur métabolites peut être altéré par l'urémie. L'activité des transporteurs d'absorption et d'efflux exprimés

dans le petit intestin, les reins et le foie est altérée. La principale explication est l'accumulation de toxines urémiques, soit par modification transcriptionnelle, translationnelle ou post-translationnelle.[14]

Il faut donc tenir compte de la pharmacocinétique de tous les métabolites actifs du médicament lorsque l'on veut adapter la dose.

d. *Excrétion:*

L'excrétion rénale comprend 3 mécanismes principaux: la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption passive.

La filtration glomérulaire concerne les médicaments non liés aux protéines plasmatiques et dont la taille est suffisamment réduite pour traverser la membrane glomérulaire par diffusion passive.[11]

La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif impliquant des transporteurs différents selon la nature des médicaments: il y a les Transporteurs d'Anions Organiques (OAT), les Transporteurs de Cations Organiques (OCT) et les transporteurs de composés non chargés qui s'apparentent aux glycoprotéines. Nous avons vu précédemment que l'activité de ces transporteurs est inhibée par les toxines urémiques cumulées chez les patients en IRC en stade V.

La réabsorption tubulaire est un phénomène de diffusion passive qui concerne les médicaments non ionisés.[14]

Selon la nature de l'insuffisance rénale chronique, ces 3 mécanismes sont plus ou moins altérés. Lorsque la voie d'élimination du médicament est principalement rénale, sa pharmacocinétique sera fortement modifiée: la $1/2$ vie d'élimination sera augmentée.

Les médicaments qui ont une élimination biliaire n'auront pas de modification de leur pharmacocinétique chez l'IR.

Pour ceux métabolisés par le foie, l'élimination de leur métabolites et leur activité pharmacologique ou toxicologique peut être modifiée: l'élimination peut être ralentie et ils peuvent donc s'accumuler et prolonger l'activité pharmacologique ou entraîner des phénomènes toxiques. Lorsque l'élimination du médicament peut se faire par deux organes différents, l'une des voies compense l'autre pour restaurer la vitesse d'élimination.[11]

2. Modifications pharmacodynamiques:

Chez le patient en IRC en stade terminal, de nombreux facteurs sont modifiés chez le patient sans avoir de conséquence clinique, mais tous ces facteurs en se cumulant peuvent influencer la réponse pharmacologique.

Les métabolites actifs de médicaments peuvent par exemple s'accumuler pour provoquer une réponse différente ou modifier un résultat biologique.

Le système immunitaire peut être altéré, augmentant ainsi les agressions microbiennes.[14]

Prenons 2 exemples:

Le Furosémide dont le site d'action est la partie luminale de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Chez l'IR, la quantité de Furosémide arrivant au niveau du site d'action est moindre en raison d'une augmentation de la sécrétion tubulaire. Ainsi, pour réaliser une réponse adéquate du Furosémide chez ces patients, la concentration plasmatique du Furosémide doit être augmentée en administrant des plus grosses doses pour que la bonne quantité de médicament arrive au site d'action. Dans ce cas, ajuster la dose de Furosémide à la baisse de la fonction rénale chez un patient en IRC pour maintenir une concentration plasmatique normale ne serait pas appropriée au vu de la modification de la réponse pharmacodynamique du Furosémide chez ces patients.[14]

Plusieurs études sur l'Enoxaparine chez des patients dont les niveaux d'IR sont variés ont montré que la clairance des anti-Xa diminue avec le degré de la fonction rénale.

Par conséquent, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min, il est recommandé de diminuer la dose de ce médicament. De plus, l'accumulation de toxines urémiques chez les IRC causent des modifications complexes du système de coagulation: l'urémie augmente le risque hémorragique en altérant la fonction plaquettaire. Dans la plupart des essais cliniques, l'Enoxaparine augmente les saignements chez les patients IRC malgré l'adaptation posologique basée sur la fonction rénale. Ceci montre que des études pharmacodynamique/pharmacocinétique sont nécessaires pour adapter la dose chez ces patients, avec des réductions de doses plus importantes.[14]

L'IRC à un stade avancé touche donc différents organes et par conséquent, la réponse donnée peut changer même si la pharmacocinétique n'est pas tellement modifiée, d'où l'importance d'études intégrant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie pour adapter les doses.

II. MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES LIEES A LA DIALYSE:

Les patients en IRT et traités par HD ou DP constituent un groupe particulier. En effet, il est important de mesurer dans quelles proportions le médicament sera éliminé par l'élimination extra-rénale. Un médicament non filtré s'accumulera rapidement alors qu'un autre dialysable sera éliminé dans l'organisme dans des proportions qu'il faut quantifier.

L'épurations des médicaments par la dialyse dépend du type de dialyse (durée, fréquence, appareillage) et des caractéristiques du médicament (physico-chimie et pharmacocinétique).[11]

1. Modifications liées aux caractéristiques de la dialyse:

La pharmacocinétique des médicaments chez le patient dialysé est influencée par la technique utilisée pour réaliser cette épuration extra-rénale. En effet, selon que le processus utilisé est l'hémodialyse, l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration,

différents mécanismes s'opèrent au niveau de la membrane du filtre et des médicaments aux propriétés différentes sont plus ou moins filtrés.

Dans le cas de l'hémofiltration pure, ou la composante de filtration dans l'hémodiafiltration, le médicament est transporté par convection. Ici, les médicaments de petite taille et non liés traversent la membrane par ce mécanisme. La part de médicament éliminée par cette méthode dépend donc du type de filtre utilisé (du matériaux et de la géométrie)[12]. Par exemple, les membranes en polyacrylonitrile ont des pores de 20 000 à 30 000 Da.[15] Cependant, des interactions avec cette membrane peuvent compliquer ce transfert. Certains médicaments s'adsorbent à la surface du filtre, ils sont donc éliminés du plasma sans être dans le filtrat. Progressivement, les composés du sang s'y agglutinent et les médicaments réagissent de 2 façons différentes: soit l'adsorption, soit la répulsion. L'adsorption dépend du type de membrane, du revêtement protéique, du pH et de la charge électrique.

Pour l'HD, ou la composante de dialyse dans l'hémodiafiltration, le médicament est transporté par diffusion.[12] Ce principe est plus sensible au poids moléculaire du médicament que la convection. En effet, les petites molécules (< 2 000 Da) diffusent plus facilement. Ce phénomène est dépendant du gradient de concentration maintenu grâce à la circulation à contre courant du dialysat et donc de son débit. Il dépend aussi des phénomènes électrochimiques de la membrane et des médicaments.

Les caractéristiques de la membrane influencent fortement la dialysance des médicaments. les biomatériaux qui la constituent (cuprophane, polyamide, polysulfone, polyacrylonitrile) sont variables en terme de propriété chimique (hydrophilie et polarité), de porosité et d'adsorption.[15]

D'autres caractéristiques propres à la séance de dialyse comme le type de dialyseur, le débit de la pompe ou la durée de la séance sont à prendre en compte pour déterminer la pharmacocinétique des médicaments.[14]

2. Modifications liées aux caractéristiques des médicaments:

a. Poids moléculaire:

Les molécules de haut poids moléculaire ne sont pas dialysable: leur taille empêche le passage à travers les pores de la membrane.[15] Pour quelques médicaments, la quantité de médicament éliminée dépend de la taille du filtre, plus le diamètre des pores augmente, plus la part éliminée augmente.[11]

La charge des médicaments intervient également sur la clairance des médicaments. Ainsi, les molécules polycationiques sont retenues par les charges négatives de l'albumine côté sanguin et les molécules chargées négativement sont plus facilement épurées.[16]

En raison de la taille de ces pores, seules les substances non liées aux protéines plasmatiques vont pouvoir passer la membrane de la dialyse.

b. Fixation aux protéines plasmatiques:

Le pourcentage de liaison du médicament aux protéines plasmatiques influence la dialysabilité du médicament. En effet, la fraction liée du médicament n'est pas dialysée car l'ensemble forme une taille trop importante. Par conséquent, plus cette part de médicament est importante, moins le médicament sera dialysé car la fraction libre sera quantitativement faible. Cependant, si ce médicament fortement lié a une faible affinité pour la protéine plasmatique, sa vitesse de dissociation sera importante et donc le rapport fraction libre sur quantité totale plasmatique sera maintenu constant.[11]

Il est considéré que la pharmacocinétique des médicaments n'est pas touchée par la dialyse si 80% de la concentration plasmatique du médicament est sous forme liée.[15]

c. *Volume de distribution:*

En plus de la liaison protéique, il est nécessaire de tenir compte du volume de distribution du médicament. En effet, quelque soit la technique d'épuration extracorporelle, deux médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques n'auront pas la même dialysabilité selon qu'ils diffusent plus ou moins largement dans l'organisme.[16] Les médicaments dont le volume de distribution est faible seront plus disponibles pour diffuser à travers les membranes de dialyse. A l'inverse, ceux dont le volume de distribution est important quitteront le compartiment sanguin et une faible proportion sera disponible pour diffuser dans le dialysat.[15]

Par conséquent, au cours d'une séance d'HD, la concentration plasmatique des médicaments dont le volume de distribution est élevé s'abaisse de façon notable mais la concentration tissulaire reste peu modifiée. A la fin de la séance, la concentration plasmatique remonte rapidement à son taux antérieur. Ceci est dû au fait que les échanges entre les compartiments tissulaires et sanguins n'ont pas le temps de se faire au cours de la séance d'épuration extra-rénale, alors que les échanges entre le compartiment sanguin et le dialysat sont extrêmement rapides.[11]

d. *Part de chacune des clairances:*

Chez le patient en IRT, la clairance totale d'élimination des médicaments entrant dans l'organisme est la somme de la clairance rénale résiduelle du patient, la clairance non rénale et la clairance dialysée.[17] Ainsi, l'élimination du médicament durant la dialyse doit être considérée comme significative si la clairance d'HD participe pour plus de 25 à 30% de la clairance totale mesurée pendant la séance. Pour ces médicaments, il est recommandé de les administrer après la séance les jours de dialyse afin de minimiser la diffusion des médicaments dans le dialysat.[11]

3EME PARTIE: LES MEDICAMENTS PRESCRITS CHEZ LES PATIENTS DU SERVICE D'HEMODIALYSE DU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES:

Cette 3ème partie est consacrée aux médicaments prescrits chez les patients dialysés. Pour cela, le Centre Hospitalier de Valenciennes a fourni les ordonnances reprenant le traitement complet de leur 55 patients du service d'hémodialyse.

A partir de ces ordonnances, nous avons extrait les médicaments les plus souvent prescrits pour en rappeler leur mode d'action, préciser leur intérêt dans cette pathologie, les modifications qu'ils peuvent subir pendant la dialyse et les adaptations pour les éviter.

I. LES MEDICAMENTS TYPIQUES DE L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE:

1. Les antithrombotiques:

a. *Les héparines non fractionnées:*

L'héparine de Sodium injectable est présente dans 54 des 55 ordonnances. Elle est administrée pendant la séance d'épuration extra-rénale. Chez 2 patients, de l'héparine de Calcium (Calciparine®) est prescrite en supplément. Dans ce cas, les patients en reçoivent une injection en moins les jours de dialyse.

Les héparines non fractionnées sont un mélange de chaînes de polysaccharides sulfatées très hétérogènes avec une grande variété de poids moléculaire, extraites de l'intestin de porc. Elles ont une action anticoagulante en se liant à l'antithrombine, ce qui induit un changement de conformation, augmentant par 1 000 son activité anticoagulante et elle inhibe les facteurs de coagulation FIIa et FXa.[18] Elles sont utilisées pour l'anticoagulation des séances de dialyse et prévenir la thrombose du circuit extracorporel. Elles sont aussi prescrites dans le traitement préventif et curatif des accidents thromboemboliques. Cette classe de médicaments est privilégiée pour

différentes raisons: son faible coût, sa facilité d'administration, sa surveillance simple, son antagonisation possible par la Protamine, sa 1/2 vie courte.[19][20] La posologie ne s'adapte pas en cas d'altération du débit de filtration glomérulaire. Elles sont donc utilisables chez le patient en IRT Les héparines non fractionnées sont métabolisées par le système endothélial et réticuloendothélial, les métabolites inactifs sont éliminés par voie urinaire. L'administration se fait en réalisant une dose de charge et une dose d'entretien.

- Héparine IV: 50UI/kg à 100UI/kg (dose de charge) puis 400 à 600UI/kg/jr en continue.

- Calciparine SC: traitement préventif 150UI/kg/jr en 2 ou 3 injections SC.

traitement curatif: dose initiale de 250UI/kg puis 500UI/kg en 2 ou 3 injections SC.[21]

La surveillance du traitement se fait par le dosage du TCA (Temps de Céphaline Activateur) et l'activité anti-Xa. De plus, il y a un risque de thrombopénie induite par l'héparine, il faut surveiller le taux de plaquettes. Les principaux effets indésirables sont le risque hémorragique, surtout si des facteurs de risque sont associés (sujet âgé, insuffisance rénale, poids faible < 40kg, durée de traitement >10jrs, lésions organiques susceptibles de saigner, certaines interactions médicamenteuses), l'ostéoporose si le traitement est de longue durée et enfin les thrombopénies induites par l'héparine de type I (précoce, modérée), et de type II (immunologique).

b. *Les antiagrégants plaquettaires:*

Des antiagrégants plaquettaires sont prescrits chez 34 des 55 patients dialysés du service. 9 de ces patients ont du Clopidogrel (Plavix®) et 25 ont de l'Acétylsalicylate de Lysine (Kardegic®).

Voici un rappel du mécanisme de l'agrégation plaquettaire:

Lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire, les fibres de collagène sous jacentes attirent les plaquettes qui se fixent sur les récepteurs plaquettaires de type GPIa/IIa. La thrombine (FIIa) attire d'autres récepteurs plaquettaires. Les plaquettes activées libèrent de l'ADP qui active les récepteurs plaquettaires P2Y1 et P2Y12 qui activent les récepteurs de type GPIIb/IIIa, ainsi que le Cyclo-oxygénase 1(COX1) qui va libérer du Thromboxane A2. Tout cela produit une agrégation des plaquettes accrue et libère des facteurs d'activation encore plus importants.

L'acétylsalicylate de lysine agit en se fixant de façon irréversible sur la COX1 de la plaquette. Son activité y est inhibée durant toute la durée de vie de la plaquette: elle ne libèrera donc pas de Thromboxane A2, vasoconstricteur et inducteur de l'agrégation plaquettaire.

Elle est indiquée en prévention secondaire des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Les principaux effets indésirables sont hématologiques (épistaxis, gingivorragies, purpura... avec augmentation du temps de saignement). Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Il est donc important de prévenir le patient de ce risque hémorragique en cas de geste chirurgical même mineur. Le Kardegic® provoque également des effets gastro-intestinaux de type ulcères gastriques ou hémorragies digestives. Il faut donc être prudent chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal. Il est préférable de prendre le sachet de Kardegic® au cours d'un repas.

L'absorption du médicament est rapide et les salicylates plasmatiques sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques, la métabolisation se produit au niveau hépatique et l'élimination est rénale. L'acide acétylsalicylique est dialysable donc l'administration se fait juste après la séance de dialyse.[23]

Aux doses habituelles pour l'antiagrégation plaquettaire (entre 75 et 325mg), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez l'insuffisant rénal. Le sachet de Kardegic® ne contient pas de sodium donc il convient en cas de régime hyposodé.[24]

Ce médicament est contre-indiqué avec le Méthotrexate (>15mg/semaine) et avec les anti-inflammatoires.

Le Clopidogrel (Plavix®) est une thiényridine sous forme de prodrogue, dont 85% est hydrolysé in vivo par des estérases en dérivés inactifs carboxyliques. Les 15% restant sont oxydés en un métabolite actif par un processus enzymatique faisant intervenir entre autre les cytochromes P450 3A4, 3A5 et 2C9. Le métabolite actif du Clopidogrel est un inhibiteur irréversible des récepteurs P2Y₁₂: l'ADP ne peut donc plus s'y fixer pour activer les plaquettes et favoriser l'agrégation de ces dernières. Les voies d'élimination sont urinaires et intestinales.[23]

Malgré l'absence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques du Clopidogrel chez le patient en insuffisance rénale chronique, l'inhibition plaquettaire peut parfois être différente chez ces patients avec des troubles de l'hémostase associés soit à une augmentation du risque thrombotique soit à une augmentation du risque de saignement. Il n'est cependant pas nécessaire d'adapter la posologie chez ces patients. Elle reste à 75mg/jour. Le comprimé de Plavix® se prend par précaution après la séance, les jours d'hémodialyse.[24][25]

Le Plavix® est indiqué en prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques (infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, fibrillation auriculaire).

Les principales contre indications sont une insuffisance hépatique sévère et une lésion hémorragique évolutive. Il est donc nécessaire de rappeler au patient de prévenir son médecin en cas d'intervention chirurgicale même mineure et d'arrêter le traitement 7 jours avant l'intervention. Pour cette même raison, les associations avec les AVK, l'aspirine, l'héparine sont à utiliser avec précaution.

Les principaux effets indésirables sont de type hémorragiques, d'où les précautions à prendre en cas de traumatisme ou d'intervention, hématologiques. L'appréciation d'un purpura thrombotique thrombocytopénique entraînera l'arrêt immédiat du médicament.[26]

c. *Les anticoagulants oraux:*

Sur les 55 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes, 18 prennent un anticoagulant oral de type AVK: 15 prennent de la Fluindione (Previscan®) et 3 personnes prennent de la Warfarine (Coumadine®).

La vitamine K fait partie du groupe des vitamines liposolubles. Leur apport principal vient de l'alimentation (légumes verts). Elle participe, entre autres, à la maturation des facteurs de coagulation FII, FVII, FIX, FX. Les anti-vitamines K agissent en inhibant la gammacarboxylation hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendant. Cela a pour effet de réduire la production de ces facteurs de la coagulation et des protéines C et S. [18]

Les AVK sont utilisés en cas de maladie thromboembolique (prévention primaire et secondaire) et en prévention des embolies systémiques (fibrillation atriale, valve mécanique...).

Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique. Ils se lient très fortement aux protéines plasmatiques, l'albumine principalement. Or, les patients IRC ont souvent une hypoalbuminémie, ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre et donc un effet anticoagulant des AVK plus marqué. L'élimination est urinaire. Les produits se distinguent par leur 1/2 vie: Coumadine®:40h et Previscan®: 31h.[27]

Le principal effet indésirable de cette classe de médicaments est le risque hémorragique en cas de surdosage ou en cas de lésion susceptible de saigner.

Cette classe de médicaments peut produire certains effets indésirables spécifiques chez les patients dialysés: une insuffisance rénale aiguë lors d'anticoagulation supratherapeutique, avec hématurie massive, vascularite ou néphrite intersititielle. La biopsie rénale montre des capsules de Bowman remplies de globules rouges et des tubules rénaux remplis par des cylindres d'hématies. Cela a pour conséquence une accélération de la progression de l'IRC. D'autre part, l'utilisation d'AVK chez le patient en insuffisance rénale terminale augmente l'athérogénèse.[28]

Liées aux caractéristiques de ces médicaments, plusieurs précautions et contre indication sont de rigueur:

Les injections et les ponctions par voie intramusculaire, intra-artérielle ou intra-articulaire sont contre indiquées à cause du risque d'hématome local important ou d'hémarthrose. Certains médicaments et aliments sont contre-indiqués car ils potentialisent l'effet des AVK: Aspirine et salicylés à forte dose, le Miconazole, et le Phénylbutazone. Pour les mêmes raisons, les Anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine et les salicylés à faible dose, le Chloramphénicol, le 5-Fluorouracile et la Ticlopidine sont déconseillés. L'alcool et le cranberry potentialisent aussi leurs effets. Du fait de leur mécanisme d'action, les aliments riches en vitamines K seront à consommer sans excès et de façon régulière pour ne pas modifier de façon trop importante l'activité des AVK. Cela concerne les asperges, les avocats, les brocolis, les choux, les épinards, le fenouil, les haricots verts, la laitue, les pois verts.

La surveillance biologique de ce médicament se fait grâce à l'INR (International Normalized Ratio) ou rapport normalisé international. C'est le mode d'expression standardisé du temps de Quick destiné à remédier aux variations dues aux différents réactifs utilisés dans les laboratoires d'analyse. Le temps de Quick est un test qui explore les facteurs de coagulation FVII, FV, FX, FII et le fibrinogène. L'INR est défini par la formule suivante: Temps de Quick du malade / Temps de Quick du témoin, ce rapport étant élevé à la puissance ISI (Indice de Sensibilité International). Chez le patient non traité, L'INR est de 1. Dans la plupart des indications (maladie thrombo-embolique, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, valvulopathie, bioprothèse cardiaque), l'INR cible doit être compris entre 2 et 3. Plus rarement, L'INR doit être compris entre 3 et 4.5 (embolies systémiques récidivantes, prothèses valvulaires mécaniques). De façon générale, si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

Voici la conduite à tenir en cas de surdosage:

Si le surdosage est asymptomatique ou en présence d'une hémorragie non grave:

- Si $INR < 4$: pas de saut de prise, pas de Vitamine K.

-Si $4 < INR < 6$: saut d'une prise, pas de Vitamine K.

- Si $6 < \text{INR} < 10$: arrêt du traitement, 1 à 2 mg de Vitamine K par voie orale.

- Si $\text{INR} > 10$: arrêt du traitement, 5mg de Vitamine K par voie orale.

Si le surdosage implique une hémorragie grave, il est urgent de restaurer une hémostase normale. En plus de l'arrêt du médicament, il faut administrer en urgence un CCP (Concentrés de Complexes Prothrombiniques) associé à 10mg de Vitamine K par voie orale ou IV lente.

Quoi qu'il en soit, il est nécessaire de contrôler plus régulièrement l'INR jusqu'à obtention de deux résultats successifs corrects, et de déterminer la cause du surdosage pour la prévenir à l'avenir.[21]

Les patients hémodialysés et sous AVK ont besoin d'héparine pendant la séance d'hémodialyse. La dose doit être dans ce cas réduite de 50%.

Malgré l'utilisation déconseillée des AVK en cas d'insuffisance rénale chronique, ils restent employés car les HBPM, le Fondaparinux (Arixtra®) et les inhibiteurs du FXa et FIIa sont excrétés en partie ou exclusivement par voie rénale, ils sont donc contre indiqués en cas d'insuffisance rénale terminale.

L' utilisation des AVK doit être faite en fonction du rapport bénéfice/ risque pour chaque patient et pour chaque situation. Il faut commencer par de faibles doses, surveiller L'INR de façon plus rapprochée. L'éducation thérapeutique du patient est très importante pour ces médicaments.[29][30]

2. Les régulateurs hormonaux du métabolisme phosphocalcique:

a. *Activité Vitamine D, Vitamine liposoluble:*

Les 55 patients du Centre Hospitalier de Valenciennes sont tous supplémentés en Vitamine D. 29 d'entre eux le sont par le Cholécalférol (Uvedose®, ZymaD®), 15 par le Calcifediol (Dedrogyl®), 6 par l'association Alfacalcidol (Un Alfa®)+

Calcifediol (Dedrogyl®), et 5 par l'association Alfacalcidol (Un Alfa®)+ Colécalciférol (Uvedose®, ZymaD®).

Le Colécalciférol (Uvédose®) est la Vitamine D naturelle alors que l'Alfacalcidol (Un Alfa®) et le Calcifediol (Dedrogyl®) sont des Vitamines D₃ hydroxylées.

La vitamine D est métabolisée au niveau hépatique et rénale en calcitriol (1.25-dihydroxyvitamine D). Ce métabolite a pour propriété de stimuler l'absorption intestinale du Calcium, du Phosphore et du Magnésium, de stimuler la réabsorption tubulaire du Calcium et du Phosphore, de potentialiser l'action ostéolytique de la PTH et de diminuer la synthèse de PTH en diminuant la transcription de son gène au niveau des glandes parathyroïdes. Cela a donc pour finalité de favoriser la rétention par l'organisme du Ca, du Phosphore et du Magnésium et d'augmenter la concentration de ces ions dans le plasma. Cette élévation est d'autant plus importante que la fonction rénale est diminuée car tous ces ions sont d'abord filtrés pour être excrétés dans les urines.

Ces médicaments sont donc contre-indiqués en cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie, de lithiase calcique et d'immobilisation prolongée.[31]

Leurs effets indésirables sont majoritairement digestifs (constipation, flatulence, nausées). Chez l'insuffisant rénal, l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie peuvent entraîner une calcification des tissus mous (cornée, conjonctives, peau, vaisseaux, reins).[21] Une surveillance biologique régulière est donc recommandée (calcémie, phosphorémie).[32]

La posologie est à adapter selon la carence du patient. La prise du médicament se fera après la séance de dialyse les jours de dialyse.[33]

b. *Cinacalcet (Mimpara®)*:

12 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes sont traités par le Cinacalcet (Mimpara®). Il peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs de Phosphate et/ou des analogues de la Vitamine D selon les besoins.

Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez ces patients. Il peut être indiqué dans d'autres situations pour traiter l'hypercalcémie (cancer de la parathyroïde, hyperparathyroïdie primaire).

Le récepteur sensible au Calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le Cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie. La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du Cinacalcet. A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre 2 prises.[34]

Les effets indésirables peuvent être nombreux: réaction d'hypersensibilité, anorexie, diminution de l'appétit, convulsion, vertige, paresthésie, maux de tête, hypotension artérielle, infection respiratoire haute, dyspnée, toux, affections gastro-intestinales, affections musculo-squelettiques, hypocalcémie, hyperkaliémie et diminution du taux de testostérone.

L'hypocalcémie est responsable de plusieurs de ces effets indésirables (paresthésies, myalgie, crampes, convulsion, prolongation de l'intervalle QT). Une attention particulière est donc à porter chez les patients présentant un facteur de risque de l'allongement de l'intervalle QT.

Il est nécessaire de surveiller la calcémie une fois par mois. En cas d'hypocalcémie, voici la conduite à tenir:

- $7.5\text{mg/dl} < \text{Ca} < 8.4\text{mg/dl}$ ou présence de symptômes cliniques d'hypocalcémie: utiliser un chélateur du Phosphore à base de Calcium, un analogue de la Vitamine D et/ou ajuster la concentration de Calcium en dialysat

- Si la concentration ne remonte pas malgré la tentative d'augmentation du Calcium sérique: diminuer la dose ou arrêt d'administration du Mimpara®

- $\text{Ca} \leq 7.5\text{mg/dl}$ ou si les symptômes de l'hypocalcémie persistent et que la Vitamine D ne peut pas être augmentée: arrêt d'administration du Mimpara® jusqu'à ce que le Calcium sérique atteigne 8.0mg/dl et/ou que les symptômes aient été résolus. Le traitement devra être réinitialisé avec la dose la plus faible.

La dose initiale du Cinacalcet (Mimpara®) est de 30mg/jour . Une surveillance biologique de Parathormone doit être réalisée tous les mois en début de traitement et

adapter la posologie du médicament pour obtenir un taux cible de PTH entre 150 et 300µg/ml. La dose maximale est de 180mg/jour.

La biodisponibilité du Cinacalcet augmente avec la prise de nourriture, il est donc recommandé de prendre le médicament au cours ou peu de temps après un repas. Les jours de dialyse, ils se prennent après la séance.

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec le Cinacalcet. Le Mimpara® est métabolisé par le Cytochrome P450 3A4. Il faut donc adapter la posologie en cas d'introduction et/ou arrêt d'un médicament inhibiteur du CYP3A4 (antifongiques azolés, Amiodarone, macrolides, Vérapamil, Fluoxétine, Acide Valproïque...) ou inducteur (Rifampicine, anticonvulsivants, Dexaméthasone...).

Il en est de même pour les inhibiteurs (Amiodarone, antifongiques azolés, Cimétidine, certains antibiotiques et antidépresseurs...) et les inducteurs (certains anticonvulsivants, Lansoprazole, Oméprazole, Tabac...) du CYP 1A2.

D'un autre côté, le Mimpara® est un inhibiteur puissant du CYP2D6. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie de ces médicaments s'ils sont associés avec ce dernier (Flécaïnide, Propafénone, Métoprolol, Désipramine, Nortriptyline, Clomipramine...)[35]

c. Apport minéral hydro électrolytique:

6 patients du service d'hémodialyse du centre Hospitalier de Valenciennes reçoivent du Calcium élément sous forme de Calcidose® ou d'Orocal®.

Le Calcium est un cation stocké essentiellement au niveau de l'os (98% du calcium de l'organisme) ayant un rôle très important dans la constitution du squelette et un rôle essentiel dans la perméabilité membranaire.

Il est indiqué en cas de carence calcique ou en traitement d'appoint de l'ostéoporose (sénile, post-ménopausique, sous corticothérapie...)

Il est contre-indiqué en cas d'hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique, calcification tissulaire et d'immobilisation prolongée.

Une surveillance régulière de la calcémie et de la calciurie est nécessaire. En cas d'insuffisance rénale, il faut éviter les fortes doses. Le traitement doit être interrompu momentanément lorsque la calciurie dépasse 7.5mmol/24h (300mg/24h)

Les effets indésirables sont assez rares, avec une sensation de bouche sèche, une hypercalciurie et une hypophosphatémie.

Son association est déconseillée avec le Srontium et le Zinc.

La posologie est habituellement de 1 à 1.5g par jour.[21]

3. Les antianémiques:

a. *Fer*:

47 des 55 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes reçoivent du Fer en injection IV.

Le Fer est un oligo-élément indispensable à la constitution des pigments respiratoires notamment de l'hémoglobine (représentant 66% du stock du Fer de l'organisme).

Il est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de Fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le Fer en injectable est directement administré en IV en bolus ou pendant la séance d'hémodialyse, directement dans la ligne veineuse du dialyseur.[36]

La dose est calculée en dose cumule selon la formule de Ganzoni: Déficit en Fer total (mg)= poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb réel) (g/dl) x 2.4 + réserve en Fer (mg).

Les effets indésirables les plus fréquents sont la céphalée, les vertiges, les affections gastro-intestinales, l'éruption cutanée, la réaction au point d'injection.

Il est nécessaire de prendre en compte le risque d'hypersensibilité lors de l'injection de Fer et de réaliser une injection lente et diluée. En cas d'infection aiguë, il est nécessaire d'interrompre le traitement. En cas d'infection chronique, il faut étudier le rapport bénéfice/risque avant de commencer le traitement.

b. *Facteur de croissance cellulaire, érythropoïétine:*

46 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes sont traités avec des agents stimulant l'érythropoïèse. 43 d'entre eux prennent de la Darbepoétin α (Aranesp®) et 3 patients le Méthoxy polyéthylène glycol-époétine β (Mircera®).

L'érythropoïétine humaine est une cytokine endogène. Il est le principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire. Elle interagit alors avec le récepteur sur les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes. L'érythropoïétine est sécrétée et régulée principalement par le rein en réponse à une hypoxie. Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la production de l'EPO endogène est altérée et la cause principale de leur anémie est une déficience en EPO.

La Darbepoétine α stimule l'érythropoïèse selon le même mécanisme que celui de l'hormone endogène. Elle possède 5 chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) n'en ont que trois. Les résidus osidiques additionnels sont, d'un point de vue moléculaire, indistincts de ceux de l'hormone endogène. En raison de sa plus grande teneur glucidique, la Darbepoétine α a une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO et, par conséquent, une plus grande activité in vivo. Malgré ces modifications moléculaires, la Darbepoétine α conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'EPO.

Le Méthoxy polyéthylène glycol-époétine β est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'EPO, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus élevée in vivo et une demi-vie plus longue.

Mircera® stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'EPO à la surface des progéniteurs médullaires.

Ces facteurs de croissance sont indiqués dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique.[37]

Le traitement par ces agents stimulant l'érythropoïèse est divisé en 2 phases: la phase correctrice et la phase d'entretien. Pendant la phase correctrice, la dose est de 0.45µg/kg en une injection unique hebdomadaire pour l'Aranesp® et de 1.2µg/kg tous les mois pour le Mircera® ou 0.6µg/kg toutes les deux semaines. L'augmentation de posologie se fait toutes les 4 semaines si nécessaire en augmentant la dose de 25%. Il ne faut pas que l'hémoglobine dépasse 12g/dl. Au delà, le risque de thrombose cardio-vasculaire augmente de façon significatif. L'augmentation ne doit pas non plus dépasser 2g/dl sur 4 semaines. Dans ce cas, il faut diminuer la dose de 25%. Pendant la phase d'entretien, le rythme d'injection est porté à toutes les 2 semaines. Il est possible d'augmenter ou de diminuer la dose de ±25% si nécessaire.

Il est important de surveiller la tension artérielle durant le traitement. Si elle est élevée, il est nécessaire de diminuer ou d'espacer les administrations. En cas d'hypertension mal contrôlée, l'injection est contre-indiquée. Il est important de surveiller et de corriger si nécessaire le statut martial. Une carence en Fer, en acide folique ou en vitamine B12 peut diminuer la réponse aux agents stimulant l'érythropoïèse. Si l'anémie progresse encore et que le nombre de réticulocytes diminue, il se peut que l'organisme ait produit des anticorps anti-EPO. Il faut surveiller aussi la kaliémie car elle peut augmenter durant le traitement.

Les effets indésirables sont des réactions allergiques, une hypertension artérielle, un rash cutané, un AVC et une douleur au point d'injection.

Mircera® est une seringue préremplie et Aranesp® existe en seringue préremplie ou en stylo prérempli, uniquement pour l'injection sous-cutanée. Ils se conservent au réfrigérateur et doivent être portés à température ambiante avant l'injection. Il est nécessaire d'alterner les sites d'injection et d'injecter lentement afin d'éviter une gêne au point d'injection.[38]

c. *Activité Vitamine B:*

43 des 55 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes prennent de l'Acide folique (Spéciafoldine®) 5mg, à raison de 3 fois par semaine.

L'acide folique est une vitamine du groupe B. Les métabolites actifs servent de coenzymes à de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse des purines, indispensables à la maturation des érythrocytes. Une carence en folates entraîne une anémie mégalo-blastique et la survenue de troubles neuropsychiques.

Il est indiqué en cas d'anémie macrocytaire par carence en acide folique, dans les troubles chroniques d'absorption intestinale et en cas de carence d'apport.

Les effets indésirables sont de rares cas de réactions allergiques et des troubles gastro-intestinaux.[21]

9 des 55 patients prennent de la Vitamine B12 en ampoule injectable/buvable.

La Vitamine B12 ou Cyanocobalamine est une vitamine hydrosoluble apportée essentiellement par les aliments d'origine animale, ayant un rôle de coenzyme indispensable de nombreux enzymes dans la synthèse d'ADN au niveau des tissus à multiplication rapide (intestin grêle, tissu hématopoïétique, utérus) et dans le métabolisme des neurones. La carence en Vitamine B12 entraîne la survenue d'une anémie mégalo-blastique avec démyélinisation et troubles neurologiques.

Elle est indiquée en cas de carence d'absorption en Vitamine B12, de carence d'apport et en cas de défaut de dissociation du complexe Vitamine B12-facteur intrinsèque.

Les effets indésirables sont la réaction allergique, la douleur au point d'injection, une hypokaliémie, de l'acné ou une coloration brun/rouge des urines.

Cette vitamine est contre-indiquée en cas de tumeur maligne car elle pourrait accélérer la croissance de la tumeur.[38]

4. Les Hypophosphorémiants:

35 des 55 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes prennent un hypophosphorémiant pour diminuer leur concentration sérique de Phosphore. 18 d'entre eux prennent du Sévélamer (Renagel®, Renvela®), 11 prennent de la Lantane (Fosrenol®) et 6 du Carbonate de Calcium (Calcedia®).

Ils sont indiqués dans les hyperphosphorémies chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés ou en dialyse péritonéale. Ils sont utilisés en association à une supplémentation calcique et en Vitamine D, en prévention de l'ostéodystrophie rénale si le taux de Phosphore est supérieur à 1.78mmol/l.[31]

Le Sévélamer est un polymère réticulé non absorbé, chélateur de Phosphates dépourvu de métal et de Calcium. Le Sévélamer contient plusieurs amines séparées par un atome de Carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines chargées positivement fixent les ions négatifs tels que les phosphates alimentaires dans l'intestin. Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le Sévélamer réduit la concentration sérique des phosphates.

Ce médicament est à utiliser avec prudence si le patient présente des troubles de la déglutition, une gastroparésie, des troubles du transit ou une maladie inflammatoire de l'intestin.

Il est contre-indiqué en cas d'hypophosphorémie ou de syndrome subocclusif ou occlusif.

Les effets indésirables sont essentiellement des affections gastro-intestinales: constipation, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, mais aussi des crampes musculaires, une oppression thoracique, une dyspnée, une toux, des éruptions cutanées, des vertiges, des étourdissements et une carence en Vitamines liposolubles (A,D,E,K) et acide folique.

Il est donc nécessaire de surveiller la phosphorémie, la calcémie, la chlorémie et le taux de prothrombine (du fait du risque de carence en Vitamine K).

La prise de Sévélamer en même temps que de la Ciprofloxacine diminue de 50% la biodisponibilité de cette dernière. Leur association est donc contre-indiquée.

De plus, il faut surveiller les concentrations sanguines de Mycophénolate mofétil, de Tacrolimus et de Ciclosporine.

Il s'administre en 3 prises par jour au cours des repas. Il n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal donc la maladie rénale et l'hémodialyse n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du médicament.

Le carbonate de Lanthane (Fosrenol®) agit en libérant les ions lanthane par les sels de carbonate dans l'environnement acide de l'estomac. Ces ions lanthane ont une forte affinité pour le phosphate alimentaire. Il se forme du phosphate de lanthane insoluble qui réduit l'absorption du phosphate à partir du tube digestif.

Les effets indésirables sont aussi majoritairement digestifs (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements). Ces effets diminuent si le médicament est pris au cours d'un repas. Il entraîne aussi une hypocalcémie. Il faut donc surveiller la calcémie et supplémenter si nécessaire.

Le carbonate de lanthane peut augmenter le pH gastrique et interagir avec certains médicaments (Chloroquine, Hydroxychloroquine, Ketoconazole, les tétracyclines, Doxycyclines, les fluoroquinolones). Il faut donc espacer leur prise de 4h.

Fosrenol® se prend immédiatement après un repas et il est éliminé très majoritairement dans les selles. Son élimination par les urines est mineure, l'insuffisance rénale n'a alors pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du médicament.

Le Carbonate de Calcium (Calcidia®) possède des propriétés antiacides et permet un apport calcique important. Cela augmente la calcémie, freine la sécrétion de parathormone et diminue la phosphorémie.

Il est indiqué en prévention et en traitement de l'ostéodystrophie rénale, en cas d'hypocalcémie et d'hyperphosphorémie chez l'insuffisant rénal chronique.

Le seul effet indésirable est un risque d'hypercalcémie avec ses signes cliniques (confusion mentale, convulsion, asthénie, nausées, vomissements).

Il est contre-indiqué en cas d'hypercalcémie, d'hypercalciurie, de lithiase calcique, de calcification tissulaire ou d'immobilisation prolongée s'accompagnant d'hypercalcémie et/ou hypercalciurie. Il est donc recommandé de surveiller la calcémie et la calciurie.

Du fait de ses propriétés antiacides, il peut modifier l'absorption des tétracyclines. Il faut donc espacer leur prise de 3h.[38]

5. Hypokaliémiants:

32 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes sont traités par un hypokaliémiant. 28 d'entre eux prennent du Polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) et 4 patients prennent du Polystyrène sulfonate de calcium (Resikali®).

Le polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) est une résine échangeuse de cations. Son affinité pour l'ion K est très supérieure à celle qu'il a pour l'ion Na. En contact avec le côlon, il libère ses ions Na pour fixer les ions K qui se trouvent éliminés par les fèces. L'efficacité de la résine dépend du temps de contact et de la concentration en ions K.

Le polystyrène sulfonate de calcium (Resikali®) est aussi une résine échangeuse de cations qui libère le Calcium dans les intestins et fixe le Potassium. Ce processus réduit l'absorption des ions K⁺ et leur biodisponibilité.

Ils ne sont pas résorbés au niveau digestif donc leur pharmacocinétique n'est pas modifié par la maladie rénale ni par l'hémodialyse.

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypokaliémie et en cas de pathologie intestinale obstructive. De plus le Resikali® est contre-indiqué en cas de pathologie associée à

l'hypocalcémie, en cas de motricité réduite de l'intestin et en cas de risque de nécrose du côlon.

Les effets indésirables sont la constipation, les nausées, une irritation gastrique, mais aussi une hypokaliémie, hypocalcémie, rétention hydrosodée et une hypomagnésémie. Il est impératif de surveiller régulièrement la kaliémie, la calcémie, la magnésémie. [21]

L'association avec le Sorbitol peut entraîner un risque de nécrose colique pouvant être fatale. Elle est donc contre-indiquée. L'association avec les digitaliques est déconseillée car il y a un risque de trouble du rythme en cas d'hypokaliémie. Les topiques anti-acides diminuent l'action de la résine et sont donc déconseillés. L'absorption du Lithium est diminuée s'il est utilisé avec le (Kayexalate®), leur association est donc déconseillée.

La posologie est de 3 prises par jour pendant les repas. Ils se reconstituent dans de l'eau, du thé et toute boisson non alcoolisée. Il faut éviter les jus de fruits riches en potassium (abricot, banane, pêche, litchi). Il est conseillé de garder une position assise après l'administration du produit.[38]

II. MEDICAMENTS FREQUEMMENT PRESCRITS CHEZ LES PATIENTS DIALYSES DU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES:

Sur les 55 ordonnances récupérées du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes, nous avons trié les différents médicaments prescrits que nous avons regroupés par classe pharmacologique. Nous décidons de détailler ici les classes pharmacologiques présentes dans 25% des ordonnances récoltées.

Nous pouvons ainsi remarquer que ces classes de médicaments sont en partie liées à des complications de l'insuffisance rénale chronique.

1. Les médicaments du système cardiovasculaire:

a. *Les normolipidémiants:*

32 patients du service d'hémodialyse sont traités par un inhibiteur de l'HMGCoA réductase: Atorvastatine (Tahor®), Simvastatine (Zocor®, Lodalés®), Rosuvastatine (Crestor®), Pravastatine (Elisor®, Vasten®), Fluvastatine (Fractal®, Lescol®).

Ils agissent en inhibant de façon compétitive l'Hydroxy-3-Méthyl-3-Glutaryl Coenzyme A réductase (HMGCoA réductase). Cette enzyme agit dans les premières étapes de la biosynthèse du cholestérol. Ces médicaments produisent leurs effets hypolipidémiant de deux façons. En 1er lieu, l'inhibition compétitive, réversible et spécifique de l'HMGCoA réductase induit une diminution modérée de la synthèse de cholestérol intracellulaire. Cela a pour conséquence une augmentation du nombre de récepteurs de LDL à la surface des cellules ainsi qu'un catabolisme via ces récepteurs et une clairance du LDL cholestérol circulant renforcés. En 2ème lieu, ils inhibent la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique du VLDL-cholestérol, précurseur du LDL-cholestérol. Tout cela a pour effet de diminuer le cholestérol total, le LDL-cholestérol, l'apolipoprotéine B, le VLDL-cholestérol et les triglycérides. Ils augmentent le HDL-cholestérol, et d'apolipoprotéine A.[39]

Les médicaments sont indiqués en cas d'hypercholestérolémie et en prévention des maladies cardiovasculaires (prévention primaire ou secondaire).

Ils ont des effets hépatiques pouvant être assez graves. Il est donc impératif de surveiller les transaminases. Si le taux devient 3 fois supérieur à la normal, il faut diminuer le dosage de la statine ou l'arrêter si cela ne suffit pas. De ce fait, il faut aussi éviter la consommation d'alcool.

D'autre part, l'utilisation de ces statines peut entraîner des effets graves du type myalgie, myosites, myopathie, voire de rhabdomyolyse (destruction du tissu musculaire libérant de la myoglobine dans le sang et dans les urines).La myoglobinémie et la myoglobinurie peuvent entraîner une insuffisance rénale. La destruction du tissu musculaire se détecte par la mesure du taux de Créatine

PhosphoKinase (CPK). Si ce taux est supérieur à 10 fois la normale, il faut diminuer le dosage ou arrêter le traitement si c'est insuffisant. Avant l'instauration du traitement, il est recommandé de doser les CPK. Pendant le traitement, il faut demander au patient de signaler rapidement toute douleur musculaire inexplicée, de crampe ou de faiblesse musculaire, en particulier si elles s'accompagnent de malaise ou de fièvre. Dans ce cas, il faut effectuer un dosage de CPK:

- si CPK > 5x Normale: interrompre le traitement
- si CPK < 5x Normale mais si la gêne est quotidienne: interrompre le traitement.
- si les symptômes disparaissent et que le taux de CPK se normalise: reprendre le traitement ou utiliser une autre statine.
- si CPK > 10x Normale ou si rhabdomyolyse: arrêter le traitement.

Ces médicaments sont donc contre-indiqués en cas d'hypersensibilité, d'affection hépatique évolutive, ou si le taux de transaminases est supérieur à 3 fois la normale, en cas de myopathie.

Les statines sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Le métabolisme est hépatique grâce au cytochrome P450 3A4. L'élimination est biliaire.

Du fait du risque de rhabdomyolyse et du métabolisme hépatique, il existe de nombreuses interactions médicamenteuses:

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4: Ciclosporine, Télithromycine, Clarithromycine, Delavirdine, Stiripentol, Kétoconazole, Voriconazole, Itraconazole, Posaconazole, Ritonavir, Lopinavir , Atazanavir, Indinavir, Darunavir, le jus de pamplemousse. Leur association avec les statines est fortement déconseillée, si cela n'est pas possible, il faut diminuer la dose de la statine et augmenter la surveillance clinique.
- Inhibiteurs modérés du CYP3A4: Erythromycine, Diltiazem, Vérapamil, Fluconazole, Amlodipine. Il en est de même, si la prescription ne peut pas être évitée, il faut diminuer la dose et renforcer la surveillance clinique.

- Inducteurs du CYP3A4: Efavirenz, Rifampicine, Millepertuis. Il faut donc surveiller l'efficacité du traitement qui peut être diminuée.

- En cas d'utilisation concomitante des statines avec l'Ezétimibe le Gemfibrozil et les fibrates, le risque de rhabdomyolyse augmente. Dans ce cas, il faut diminuer la dose et surveiller le traitement. Il en est de même pour l'acide fusidique, il faut suspendre le traitement par statine pendant la traitement par l'acide fusidique. La Cholestyramine diminue de 50% la biodisponibilité de certaines statines. Il faut donc espacer la prise 1h avant ou 4h après la Cholestyramine. La Ciclosporine inhibe le transport protéique, pouvant augmenter aussi la rhabdomyolyse. Il faut diminuer la dose et augmenter la surveillance pendant le traitement.

La Digoxine, les contraceptifs oraux et la Warfarine peuvent voir leur activité diminuée à cause des statines. Si leur association ne peut être évitée, la surveillance doit être renforcée.[21]

Les statines peuvent engendrer plusieurs effets indésirables: nasopharyngite, réaction allergique, hyperglycémie, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausées, diarrhées, myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleurs dorsales, céphalées, douleurs abdominales, élévation des CPK et des transaminases. Le Crestor® peut aussi provoquer un diabète de type II et une protéinurie.

L'Atorvastatine (Tahor®) n'est pas significativement dialysable. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie: la posologie usuelle est de 10 à 20mg/jour, maximum 80mg/jour. Il est administré indifféremment avant ou après la séance de dialyse.

Il en est de même pour la Pravastatine (Elisor®, Vasten®). Il s'utilise à la posologie initiale de 10mg/jour puis il est possible de l'augmenter par palier de 10mg/jour en fonction de l'efficacité et de la tolérance clinique.

Pour la Simvastatine (Zocor®, Lodalés®), il n'y a pas de données pharmacocinétiques chez le patient IR. Une étude menée chez les patients dialysés qui utilisent entre 5 et 40mg/jour de Simvastatine indique que cette dernière est efficace et bien tolérée. Par précaution, il est recommandé de ne pas dépasser 10mg/jour. En l'absence de données sur la clairance du médicament, l'administration

se fait après la séance, les jours de dialyse. En revanche, la pharmacocinétique de la Rosuvastatine (Crestor®) peut être altérée chez le patient IR. Il est donc important de rappeler au patient les effets indésirables dont la toxicité musculaire et de diminuer le dosage voire de l'arrêter en cas d'apparition des symptômes. La posologie maximale utilisée chez le patient dialysé sera de 10mg/jour. La Fluvastatine (Lescol®, Fractal®) ne s'accumule pas dans l'organisme quelque soit le stade d'insuffisance rénale et elle n'est pas significativement épurée par l'hémodialyse. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie et cette dernière se prend indifféremment avant ou après la séance de dialyse.[39]

3 patients du service d'hémodialyse sont traités par un inhibiteur de la synthèse de cholestérol et/ou de triglycérides: Acide oméga 3 polyinsaturé (Omacor®), Fénofibrate (Lipanthyl®), Gemfibrozil (Lipur®).

L'Omacor® est un ensemble d'acides gras polyinsaturés essentiels de la série Omega 3: acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA). Ils ont un effet anti-athérogène en diminuant le cholestérol total, le cholestérol-LDL, les triglycérides sans modifier le cholestérol-HDL. Ils ont aussi un effet antiagrégant plaquettaire en diminuant le thromboxane A₂ et en augmentant les prostacyclines.

Ils sont indiqués dans les cas d'hypertriglycéridémie et en post-infarctus du myocarde en association aux traitements de référence.

En cas de traitement par un anticoagulant, il faut surveiller le temps de saignement et adapter la posologie si nécessaire. Une surveillance hépatique régulière est recommandée chez les patients ayant une dysfonction hépatique. Le bilan lipidique est à contrôler après 2-3 mois de traitement.

Les effets indésirables sont assez rares: nausées, éructation avec odeur de poisson, diarrhées, constipation, vomissements.[21]

Le Fénofibrate (Lipanthyl®) est un dérivé de l'acide fénofibrique; Il agit en activant le PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type α), ce qui augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par l'activation de la lipoprotéine lipase.

Il est indiqué en cas d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie.

L'acide fénofibrique n'est pas significativement dialysable. Cependant, il est préférable de commencer le traitement à la posologie de 67mg micronisé par semaine et d'augmenter la posologie si besoin en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique. Il peut se prendre à n'importe quel moment par rapport à la séance de dialyse.[40]

Le Gemfibrozil (Lipur®) est un agent hypolipémiant qui régule les fractions lipidiques. Il stimule la lipolyse périphérique des lipoprotéines riches en triglycérides par stimulation de la lipoprotéine lipase. Le Gemfibrozil inhibe également la synthèse hépatique des VLDL.

Il est indiqué dans le traitement des dyslipidémies mixtes, des hypercholestérolémies primaires et en prévention primaire du risque cardiovasculaire.

Les fibrates peuvent atteindre la fonction hépatique avec augmentation des transaminases. Il faut donc doser les transaminases tous les trimestres, si le taux est supérieur à 3 fois la normale, il faut arrêter le traitement. Ils peuvent également provoquer une toxicité musculaire avec risque de rhabdomyolyse. Ce risque est d'autant plus important si le patient souffre déjà d'une hypoalbuminémie et d'une insuffisance rénale. Ce risque de toxicité se surveille par le dosage des CPK, si le taux est supérieur à 5 fois la normale, il faut arrêter le traitement. Pendant le 1er trimestre de traitement, il faut surveiller la fonction rénale. Le Gemfibrozil peut provoquer de rares troubles sanguins (anémie, leucopénie, thrombocytopenie, éosinophilie, voire hypoplasie de la moelle osseuse). Il faut donc surveiller la numération de la formule sanguine la 1ère année de traitement.[38]

Les fibrates sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique, en cas d'affection de la vésicule biliaire, de photoallergie liée à l'utilisation d'une fibrate ou de Kétoprofène, en cas de pancréatite.[41]

Les effets indésirables sont principalement gastriques et intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, flatulences) et une augmentation des transaminases. Le Gemfibrozil peut provoquer en plus des vertiges, des céphalées, de l'eczéma ou une éruption cutanée.

En cas d'utilisation simultanée d'anticoagulants oraux, il faut surveiller régulièrement l'INR est d'adapter la posologie selon les résultats. Si le patient est traité par la Ciclosporine, il existe un risque d'atteinte de la fonction rénale, il faut donc la surveiller régulièrement. L'association avec les inhibiteurs de l'HMGCoA réductase ou avec d'autres fibrates est fortement déconseillée. Si cela est réalisé, le risque de toxicité musculaire augmente et il faut renforcer la surveillance des CPK.

Le Gemfibrozil est un puissant inhibiteur des cytochromes P450 2C8, 2C9, 2C19 et 1A2. Les interactions médicamenteuses sont donc très nombreuses. Il est contre indiqué avec le Répaglinide, les statines. Son association est déconseillé avec le Bexarotène. Les anticoagulants sont à utiliser avec précaution et il faut augmenter la surveillance biologique.[38]

Le Gemfibrozil n'est pas dialysable. En théorie, il est contre-indiqué chez le patient IR mais lorsqu'il n'y a pas d'autre alternative, il peut être utilisé sans adaptation posologique. Il se prend indifféremment avant ou après la séance de dialyse.[41]

Deux patients du service d'hémodialyse sont traités par un inhibiteur de l'absorption du cholestérol: l'Ezetimibe (Ezétrol®). Il agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, entraînant une diminution des apports au foie de cholestérol intestinal.

Il est indiqué en cas d'hypercholestérolémie ou plus rarement de sitostérolémie.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, d'affection hépatique évolutive ou en cas d'élévation persistante et inexpliquée des transaminases plasmatiques.

La surveillance lors du traitement consiste au dosage des transaminases et des CPK en début de traitement.

En cas d'association avec la Ciclosporine, il faut surveiller sa concentration. S'il est utilisé avec un anticoagulant oral, une surveillance plus régulière de l'INR est recommandée. Il y a un risque de lithiase biliaire si les fibrates sont associées à l'Ezetimibe.

Il peut provoquer quelques douleurs abdominales, des diarrhées, des flatulences, une fatigue, une augmentation des transaminases, des maux de tête et une myalgie.[21]

Il ne nécessite pas d'adaptation posologique chez le patient IR. En l'absence de données sur sa clairance, le médicament est administré après la séance, les jours de dialyse.[42]

b. *Les beta-bloquants:*

24 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes sont traités par un beta-bloquant, dont 22 sont traités par un beta-bloquant cardio-sélectif: le Bisoprolol (Détensiel®), Cardensiel®,Cardiocor®)

Ces derniers agissent par antagonisme compétitif des catécholamines au niveau des récepteurs β adrénergiques, notamment du cœur, des vaisseaux et des bronches. Leurs effets sont limités au niveau des récepteurs β_2 . Cela empêche donc la réduction des HDL, la résistance à l'insuline, la vasoconstriction, la bronchoconstriction et les symptômes d'hypoglycémie masqués. Ils ont pour effet de réduire la fréquence cardiaque par dépression de l'automatisme du nœud sinusal, de ralentir la conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire, de réduire la contractilité myocardique entraînant une diminution du travail ventriculaire gauche, de réduire le débit cardiaque et la consommation d'oxygène du myocarde au repos et surtout à l'effort avec un effet antihypertenseur.

Ils sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable et dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Il existe de nombreuses précautions à prendre avec les beta-bloquants. Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement. Les symptômes de thyrotoxicose peuvent être masqués. Si le patient est atteint de phéochromocytome, le beta-bloquant ne peut être administré avant l' α bloquant. En cas d'utilisation chez un patient atteint de psoriasis, l'utilisation de β bloquant peut aggraver la maladie. Leur prescription doit être justifiée. Cette classe de médicament peut augmenter la sensibilité aux allergènes et augmenter l'intensité de la réaction anaphylactique. Elle aggrave également les troubles circulatoires périphériques (syndrome de Raynaud, maladie de Raynaud, claudication intermittente). Elle peut aggraver une hypoglycémie chez un diabétique car elle masque les signes (tachycardie, palpitation). En cas d'asthme ou de BPCO

(bronchopneumopathie chronique obstructive), les β bloquants sont à utiliser avec prudence car ils risquent d'aggraver la constriction des voies aériennes. Chez un patient atteint d'angor de Prinzmetal, l'utilisation de β bloquants risque d'augmenter le nombre de crises. Chez les patients atteints de bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré, les β bloquants sont à utiliser avec prudence en raison de l'effet dromotrope négatif. Lors d'une anesthésie générale, les β bloquants atténuent la tachycardie réflexe ou augmentent le risque d'hypotension. Il faut donc prévenir l'anesthésiste s'il y a un traitement par beta bloquant. Si l'arrêt est nécessaire, il ne doit être que de 48h.[38]

Face à toutes ces précautions d'utilisation, les beta bloquants sont contre-indiqués dans de nombreuses situations: insuffisance cardiaque aigue, choc cardiogénique, bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} et 3^{me} degré, maladie du sinus, phéochromocytome, bloc sino-auriculaire, bradycardie, hypotension, asthme ou BPCO, troubles artériels périphériques occlusifs et syndrome de Raynaud, acidose métabolique, hypersensibilité.

Leur association est déconseillée avec les antagonistes calciques (Vérapamil, Diltiazem) car il y a un risque d'hypotension et de bloc auriculo-ventriculaire. Ils sont également déconseillés avec les anti-arythmiques de classe 1 (Quinidine, Dysopyramide, Lidocaïne, Phénytoïne, Flécaïnide, Propafénone) pour le risque de torsade de pointe. Enfin, ils sont déconseillés avec les anti-hypertenseurs centraux (Clonidine, Méthylodopa, Moxonidine, Rilménidine), ils augmentent l'insuffisance cardiaque par diminution du tonus central sympathique (diminution de fréquence, du débit cardiaque et vasodilatation)

Les beta-bloquants provoquent différents effets indésirables liés au mécanisme d'action. Ils sont d'origine cardiaque (bradycardie, aggravation de l'insuffisance cardiaque), nerveux (vertiges, céphalées), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, constipation), vasculaires (sensation de froid, engourdissement des extrémités, hypotension) et généraux (asthénie, fatigue).[21]

La 1/2 vie d'élimination plasmatique et l'aire sous la courbe du Bisoprolol sont doublées chez les patients en insuffisance rénale terminale ou chez ceux dont le DFG est inférieur à 30 ml/min. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie chez le patient en insuffisance rénale. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, la posologie

usuelle est de 1.25mg/jour et il est recommandé d'effectuer une titration après la séance de dialyse. Dans le traitement de l'hypertension artérielle, la posologie usuelle est de 2.5mg/jour et il est possible d'augmenter la posologie progressivement sans dépasser 10mg/jour.

Lorsque le Bisoprolol est utilisé dans l'hypertension artérielle ou en prophylaxie de la crise d'angor, il faut débiter le traitement à la dose de 2.5mg/jour et augmenter progressivement sans dépasser 10mg/jour, après la séance de dialyse.

Lorsqu'il est utilisé dans l'insuffisance cardiaque chronique stable, il faut débiter à 1.25mg/jour puis augmenter progressivement si nécessaire en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique par palier d'une semaine jusqu'à 5mg/jour. Si nécessaire, il est possible d'augmenter par palier de 2.5mg toutes les 4 semaines sans dépasser 10mg/jour.[43]

c. Les antiangoreux:

17 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes reçoivent un antiangoreux parmi: l'Ivabradine (Procoralan®), le Vérapamil (Isoptine®), l'Amlodipine (Amlor®), la Trinitrine (Trinipatch®), le Molsidomine (Corvasal®), La Trimétazidine (Vastarel®), le Nicorandil (Ikorel®).

Le Vérapamil et l'Amlodipine sont des inhibiteurs calciques. Ils inhibent les mouvements transmembranaires du Calcium au niveau des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiques. Cela a pour effet une action vasodilatatrice et hypotensive. Le Vérapamil a une activité antiarythmique supplémentaire.

Ils sont indiqués en cas d'hypertension artérielle associée ou non à une insuffisance cardiaque, en traitement préventif des crises d'angine de poitrine.

Ils sont contre-indiqués en cas d'hypotension artérielle, de syndrome coronarien aigu, d'insuffisance cardiaque décompensée, de bloc auriculo-ventriculaire de 2ème et 3ème degré ou en cas de dysfonction sinusale.

Il est nécessaire d'interrompre le traitement s'il y a augmentation des enzymes hépatiques et si le patient souffre d'ictère.

Leur association avec le Dantrolène IV et le Sultopride est déconseillée. De même l'Amiodarone et les autres anti-arythmiques car il y a un risque de majoration des torsades de pointe

Les effets indésirables sont liés à la vasodilatation et sont souvent transitoires: œdèmes des jambes , flush, céphalées, rougeur de la face, hypotension. Avec le Vérapamil, il y a un risque de bloc auriculo-ventriculaire et de poussée d'insuffisance cardiaque imposant l'arrêt du traitement.[38]

La pharmacocinétique du norvérapamil et du Vérapamil n'est pas modifiée chez les patients IR en HD ou en DPCA. Ils ne sont pas dialysables. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient IR. Le médicament sera administré indifféremment avant ou après la séance.[44]

Quant à l'Amlodipine, malgré un allongement modéré de la 1/2 vie d'élimination et une diminution modérée de la clairance totale apparente chez les patients IR, les différences restent non significatives et ne sont pas corrélées chez ces patients. L'Amlodipine n'est pas dialysable donc le médicament sera administré indifféremment avant ou après la séance , les jours d'hémodialyse.[45]

L'Ivabradine (Procoralan®) est un anti-ischémique qui agit en réduisant la fréquence cardiaque et donc la consommation en oxygène du myocarde et en augmentant les apports en oxygène en allongeant la durée de la diastole.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez le patient coronarien en rythme sinusal. Il est indiqué:

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre indication aux beta-bloquants,
- en association aux beta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de beta-bloquant.

Il s'administre en 2 prises au cours des repas (matin et soir).

Il est contre-indiqué en cas de fréquence cardiaque trop faible (inférieure à 60 battements par minute), en cas de choc cardiogénique, d'infarctus du myocarde aigu, d'hypotension sévère, d'insuffisance hépatique sévère, en cas de bloc sino-auriculaire, d'angor instable, de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du 3ème degré.

Le Procoralan® peut provoquer des céphalées, des sensations vertigineuses, des phosphènes, une vision trouble, une bradycardie, un BAV du 1er degré, une extrasystole ventriculaire.

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses. Il est contre-indiqué avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4: les antifongiques azolés (Kétoconazole, Itraconazole), les macrolides (Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Télithromycine), les inhibiteurs de protéases du VIH (Nelfinavir, Ritonavir). Son association est déconseillée avec les médicaments allongeant l'intervalle QT (Quinidine, Disopyramide, Bépridil, Sotalol, Ibutilide, Amiodarone), le Pimozide, le Ziprasidone, la Méfloquine, l'Halofantrine, la Pentamidine, le Cisapride, l'Erythromycine IV et les inhibiteurs modérés du 3A4 (Diltiazem, Vérapamil).[21]

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie lorsque le DFG > 15ml/min.

En revanche, il n'y a pas de données pour les patients IR de stade 5. Il est alors recommandé de surveiller l'apparition des effets indésirables liés à un surdosage comme une bradycardie sévère et prolongée, une luminosité transitoirement augmentée dans le champ visuel, des nausées, des céphalées et des vertiges.[42]

La Trinitrine, la Molsidomine, la Trimétazidine et le Nicorandil ont une action vasodilatatrice, entraînant une diminution des besoins en Oxygène du myocarde, une meilleure perfusion des zones ischémiques.

Ils sont indiqués dans le traitement prophylactique de la crise d'angor.

Ils sont contre-indiqués en cas de choc cardiogénique, d'hypotension, d'insuffisance ventriculaire gauche et d'état de choc.

Il est nécessaire d'augmenter progressivement la posologie en raison du risque de céphalées violentes et d'hypotension artérielle chez certains patients. Il ne faut pas arrêter brutalement un traitement prolongé à forte dose. Il faut interrompre le

traitement par Nicorandil si le patient souffre d'aphtes ou d'ulcérations anales. La Trimétazidine peut entraîner un risque d'aggravation de symptômes Parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie).

Ces vasodilatateurs peuvent provoquer certains effets indésirables: céphalées doses dépendantes, bouffées vasomotrices, vomissements, vasodilatation cutanée avec érythème, aggravation des migraines, baisse tensionnelle. La Trimétazidine peut également entraîner une asthénie, une gastralgie, des troubles du sommeil, une hypotension orthostatique et des palpitations.[21]

La Trinitrine s'utilise sans adaptation posologique chez le patient dialysé.

Les métabolites actifs de la Molsidomine sont éliminés majoritairement par voie urinaire. Il n'est pas nécessaire de diminuer la posologie chez le patient IR.[42]

Après l'administration de Trimétazidine (Vastarel®) chez le patient IR, il existe une augmentation significative de l'exposition systémique du médicament mais une étude a démontré qu'un traitement de 20mg de Trimétazidine en comprimé à libération immédiate 3 fois par jour est efficace et bien tolérée chez le patient dialysé. Il est donc recommandé de commencer le traitement à 20mg/jour puis il est possible d'augmenter la posologie à 20mg 3 fois par jour.[46]

Pour finir, la pharmacocinétique du Nicorandil n'est pas modifiée chez le patient IR dialysé. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie mais il se prend après la séance, les jours de dialyse.[42]

2. Les médicaments du diabète: les insulines

32 des 55 patients du service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes reçoivent de l'insuline pour traiter leur diabète.

L'insuline est une hormone hypoglycémiante. Elle diminue la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose en particulier par le muscle squelettique et par le

tissu adipeux et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, la protéolyse et favorise la synthèse de protéines.

Elle est indiquée dans le traitement du diabète insulino-dépendant et insulino-nécessitant.

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypoglycémie et les réactions locales: un érythème et une douleur lorsque l'injection est trop superficielle, une lipoatrophie, il faut alors piquer directement dans ces zones ou une lipohypertrophie, dans ce cas il faut changer de site d'injection à chaque fois.

L'hypoglycémie se traduit par des sueurs froides, une pâleur, une fatigue, une nervosité ou des tremblements, une anxiété, un épuisement ou une faiblesse, une confusion, une difficulté de concentration, une somnolence, une faim intense, des troubles de la vision, des céphalées, des nausées, des palpitations. Il est donc impératif de se resucrer. Les facteurs de risque d'hypoglycémie sont nombreux: changement de site d'injection, amélioration de la sensibilité à l'insuline, l'exercice physique inhabituel, une maladie intercurrente, un écart de régime, omission de repas, prise d'alcool, administration d'autres médicaments, troubles du système endocrinien.

Les insulines se conservent entre +2 et +8°C mais un produit entamé peut être conservé 1 mois à température ambiante s'il est protégé de la lumière. Il est important de réchauffer les insulines conservées au réfrigérateur dans la main quelques minutes avant l'injection mais il faut agiter vivement les insulines retard juste avant l'injection. L'injection se fait par voie sous-cutanée profonde, perpendiculairement à la peau, en changeant le site d'injection de quelques centimètres à chaque fois. Elle peut se faire dans la paroi abdominale, la cuisse ou la région fessière et deltoïde. L'injection dans la paroi abdominale entraîne une absorption légèrement plus rapide. Il ne faut pas masser la zone après l'injection.

La posologie doit être ajustée individuellement. Une adaptation posologique peut être nécessaire si le patient modifie l'intensité de son activité physique ou modifie son régime alimentaire habituel. Tout changement d'insuline ou de marque doit se faire sous contrôle médical. Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives. Ces besoins peuvent changer de façon

significative en cas de maladie surrénalienne, hypophysaire ou thyroïdienne et d'insuffisance rénale ou hépatique. Une altération de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline car il y a une réduction de l'élimination de l'insuline (augmentation de la 1/2 vie de l'insuline). De plus la glycémie chute de 20 à 30% durant la séance de dialyse et les besoins en insuline sont réduits de 25% le jour de post-dialyse (diminution du débit basal d'insuline). De ce fait, il est impératif de réduire la dose de 50% d'insuline le matin et préférer les insulines à 1/2 vie longue.

Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses avec les insulines mais certains médicaments peuvent augmenter ou diminuer la glycémie et interagir avec l'activité hypoglycémiant de l'insuline.

Les médicaments qui augmentent l'activité hypoglycémiant sont les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le Disopyramide, les fibrates, la Fluoxétine, les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase, la Pentoxifylline, les salicylates et les sulfamides antibactériens.

Les médicaments qui diminuent l'activité hypoglycémiant sont les glucocorticoïdes, le Danazol, le Diazoxide, les diurétiques, le Glucagon, l'Isoniazide, les dérivés phénothiaziniques, la Somatropine, les sympathomimétiques, les hormones thyroïdiennes, les estrogènes, les progestatifs, les contraceptifs oraux, les inhibiteurs de protéase, les antipsychotiques atypiques.

Les bêtabloquants, la Clonidine, le Guanéthidine, la Réserpine peuvent soit augmenter, soit diminuer l'activité hypoglycémiant de l'insuline.[38]

Il est important que le patient connaisse les signes de l'hyperglycémie: sensation de soif, miction plus fréquente, nausées, vomissements, somnolence, sécheresse et rougeur cutanée, sécheresse buccale, perte d'appétit, odeur acétonique de l'haleine.

Si le patient voyage dans un pays avec un fuseau horaire différent il est impératif de garder les mêmes heures de repas et d'injection que dans son pays d'origine.

La présence de Métacrésol dans la plupart des solutions d'insuline peut entraîner une réaction allergique.

Le traitement par insuline humaine peut provoquer la formation d'anticorps, mais leurs taux sont inférieurs à ceux observés avec l'insuline animale purifiée.

Il existe différents types d'insulines:

- Les insulines et analogues d'insuline à action lente et prolongée:

Au Centre Hospitalier de Valenciennes, les insulines prescrites sont l'Insuline Glargine (Lantus®) et l'Insuline Détémir (Levemir®). Ils ont une action prolongée et sont utilisés comme insuline basale. L'injection se fait une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.

- Les insulines et analogues d'insuline à action rapide: Insuline Glulisine (Apidra®), Insuline Aspartate (Novorapid®), Insuline humaine ADNr (Actrapid®), Insuline Lispro (Humalog®). Leur action est plus rapide et plus brève que celle des insulines ordinaires. Elles sont à utiliser dans les 15 minutes avant un repas.

- Les insulines et analogues d'action intermédiaire: Insuline aspartate biphasique (Novomix®), Insuline biogénétique humaine (Umuline®). La Novomix® est un mélange fixe d'insuline d'action intermédiaire avec un analogue d'insuline rapide. L'Umuline® est une insuline d'action prolongée, il s'injecte 1 à 2 fois par jour.[21]

3. Les anxiolytiques gabaergiques:

14 des 55 patients du service d'Hémodialyse reçoivent un anxiolytique gabaergique dont l'Alprazolam (Xanax®), le Lorazepam (Temesta®), le Bromazepam (Lexomil®), et l'Oxazépam (Seresta®).

Ce sont des agonistes spécifiques des récepteurs centraux BZ1 et BZ2 qui modulent l'ouverture du canal Chlore. Cela facilite la transmission gabaergique ayant un effet anxiolytique, myorelaxant, anticonvulsivant, sédatif, hypnotique et amnésiant.

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ainsi qu'en prévention et en traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Le traitement doit être le plus court possible et l'indication sera réévaluée régulièrement en fonction de l'état du patient. La durée globale du traitement ne doit pas dépasser 8 à 12 semaines, période de réduction des doses incluse. Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au delà des périodes préconisées.

Ces anxiolytiques sont contre indiqués en cas d'insuffisance respiratoire sévère, dans les apnées du sommeil, les insuffisances hépatiques sévères aiguë ou chronique et en cas de myasthénie.

Ces médicaments contiennent du lactose. Ils sont donc contre indiqués en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, de déficit en lactase. Après plusieurs semaines de traitement, l'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose. Il peut également apparaître un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance: la durée du traitement, la dose et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris les dépendances alcooliques. Cet état peut entraîner un phénomène de sevrage à l'arrêt du traitement. Cela se traduit par des symptômes d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgie, tension musculaire, irritabilité. Ces signes peuvent apparaître dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. L'association de plusieurs benzodiazépines risque d'accroître le risque de pharmacodépendance. Un phénomène de rebond peut également survenir, c'est un syndrome transitoire qui se manifeste sous forme d'exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement de ces médicaments.[38]

Il faut donc être prudent si le patient souffre d'antécédent d'alcoolisme ou d'autres dépendances médicamenteuses. Lorsque le patient présente un syndrome dépressif majeur, les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites seules car il y a une majoration du risque suicidaire. L'arrêt progressif du traitement doit être prévu de façon précise avec le patient. Il nécessite une décroissance progressive des doses. Un phénomène de rebond peut arriver. C'est une période inconfortable et le patient doit être prévenu.[21]

Les effets indésirables peuvent être différents selon la dose ingérée et la sensibilité individuelle. Ils se manifestent par des troubles neuropsychiatriques (amnésie

antérograde, troubles du comportement, modification de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation, dépendance physique et psychique avec syndrome de sevrage ou rebond à l'arrêt du traitement, sensation ébrieuse, céphalées, ataxie, confusion, baisse de vigilance voire somnolence, insomnie, cauchemar, modification de la libido), des troubles cutanées (éruptions cutanées prurigineuses ou non), des troubles généraux (hypotonie musculaire, asthénie), des troubles oculaires (diplopie), des troubles hépatiques (rare, augmentation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite cholestatique ou cytolytique). [47]

L'association de ces médicaments est déconseillé avec l'alcool (boissons alcoolisées, médicaments contenant de l'alcool). Leur association peut altérer la vigilance du patient et la conduite de véhicules est dangereuse.

Chez le patient dialysé, la fraction libre de l'Aprazolam est légèrement augmentée mais la clairance de cette fraction libre n'est pas significativement modifiée. Il est donc recommandé de débiter le traitement à la posologie minimale de 0.25mg/jour puis de l'adapter en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique. En l'absence de données sur la clairance du médicament, il doit être pris après la séance, les jours de dialyse.

La pharmacocinétique du Lorazepam n'est pas modifiée chez le patient IR et il n'est pas dialysable. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie[48].

Pour l'Oxazepam, les données dans la littérature sont contradictoires, certains rapportent aucune modifications pharmacocinétiques et d'autres concluent à des altérations significatives. Il n'est pas dialysable et l'administration se fait indifféremment avant ou après la séance.[49][42]

4. Les anti-ulcéreux:

a. *Les inhibiteurs de la pompe à protons:*

Presque 62% des patients du service d'Hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes sont traités par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) parmi:

Esoméprazole (Inexium®), Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®), Oméprazole (Mopral®, Zoltum®).

Ce sont des anti-ulcéreux qui réduisent la sécrétion d'acide gastrique et des inhibiteurs spécifiques de la pompe à protons de la cellule pariétale. Ils agissent rapidement et entraînent un contrôle de la sécrétion d'acide gastrique par une inhibition réversible. Ce sont des bases faibles. Ils sont concentrés et convertis en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales où ils inhibent l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase, autrement appelée la pompe à protons. Elle excrète les protons hors de la cellule en les échangeant contre des ions K⁺. Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quelque soit le stimulus.

Ils sont indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal évolutif, d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien résistant aux autres traitements, dans le syndrome de Zollinger Ellison et dans l'éradication d'*Helicobacter Pylori*.

Les effets indésirables sont transitoires en début de traitement. Ils se traduisent par des nausées ou des vomissements, des flatulences, des douleurs abdominales et des céphalées.

Si le patient présente une perte de poids importante et involontaire avec des vomissements répétés, une dysphagie, une hématemèse, un méléna ou une suspicion d'ulcère gastrique, il faut penser à une lésion maligne car les IPP peuvent atténuer les symptômes. Ces médicaments peuvent contenir du saccharose ou du lactose et sont donc contre-indiqués en cas d'intolérance, de syndrome de malabsorption. Lors de traitement au long cours, il se peut que l'absorption de la Vitamine B12 diminue. Il faut veiller à compléter le patient après dosage biologique.

Il est important de préciser au patient que les comprimés ne doivent pas être croqués ni mâchés.

Il existe des interactions médicamenteuses avec ces médicaments.

Tout d'abord, ils sont contre-indiqués avec les anti protéases Atazanavir et Nelfinavir. En effet, leurs concentrations plasmatiques sont diminuées car les IPP augmentent le

pH gastrique et inhibent le Cytochrome hépatique P450 2C19 responsable de leur métabolisation. De manière plus générale, ils diminuent l'absorption des médicaments dont l'absorption est dépendante du pH comme l'Itraconazole et le Kétoconazole ou le Carbonate de Calcium. Ils inhibent aussi le métabolisme hépatique des médicaments transformés par le cytochrome CYP 2C19 comme le Diazepam, le Citalopram, l'Imipramine, la Clomipramine ou la Phénytoïne. Il faut donc diminuer leur posologie. Certains IPP sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 donc les inhibiteurs de ce cytochrome comme la Clarithromycine ou le Voriconazole augmentent les taux sériques des IPP mais les inducteurs comme la Rifampicine ou le Millepertuis diminuent leur concentrations.[50]

Chez le patient dialysé, le profil pharmacocinétique de l'Esoméprazole est comparable à celui des sujets sains. Il n'y a donc pas d'adaptation posologique à effectuer. Le Pantoprazole n'est pas dialysable, donc il n'y a pas d'adaptation posologique non plus. La pharmacocinétique des métabolites inactifs de l'Oméprazole sont différents chez le patient dialysé mais l'augmentation de l'excrétion biliaire évite cette accumulation. Une étude chez les patients dialysés avec 20 à 40mg d'Oméprazole montre que le traitement est efficace et bien toléré. Sans données sur la clairance du médicament, l'Oméprazole se prend après la séance de dialyse.[51][52]

b. *Les protecteurs muqueux:*

2 patients sont traités par de la Diosmectite (Smecta®). Il s'agit d'un silicate double d'Aluminium et de Magnésium. Il possède une structure en feuillets et possède une viscosité plastique élevée lui donnant un pouvoir couvrant important au niveau de la muqueuse digestive et la protège. Elle adsorbe l'eau, les gaz et fixe les toxines microbiennes non résorbées.

La Diosmectite n'est pas résorbée donc la maladie rénale et l'hémodialyse n'ont pas d'effet sur sa pharmacocinétique. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Le Smecta® est indiqué dans le traitement symptomatique de la diarrhée aigue et chronique de l'adulte, l'enfant et le nourrisson et dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œsogastroduodénales et coliques.

Il est à utiliser avec prudence chez les patients ayant un antécédent de constipation chronique sévère car il peut l'aggraver. Il est nécessaire de se réhydrater durant les périodes de diarrhées grâce à la consommation de boissons abondantes, salées ou sucrées et au maintien de l'alimentation en excluant les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, les aliments ou boissons glacées et en privilégiant la viande grillée et le riz.[21]

Les propriétés adsorbantes de ce produit peuvent diminuer l'absorption digestive des autres médicaments. Il faut donc respecter un intervalle de 2h ou plus si possible entre les prises orales.[38]

c. *Les antihistaminiques H2:*

Un patient est traité par de la Ranitidine (Azantac®). Il s'agit d'un antiulcéreux qui réduit la sécrétion gastrique par blocage des récepteurs histaminiques de type H2 de la cellule pariétale.

Il est indiqué dans les ulcères gastroduodénaux et en prévention des récives, dans les œsophagites par reflux gastro-œsophagiens, dans l'éradication d'*Helicobacter Pylori* et dans le syndrome de Zollinger Ellison.

Il peut provoquer des céphalées, une constipation ou des diarrhées, des nausées et des myalgies.

Ces anti-H2 favorisent le développement bactérien intra gastrique par diminution de l'acidité.[38]

Les paramètres pharmacocinétiques de la Ranitidine sont altérés (aire sous la courbe, 1/2 vie d'élimination, clairance) chez le patient dialysé, il est nécessaire de l'administrer après la séance de dialyse car sinon il est épuré par l'hémodialyse.[53]

5. Les antalgiques:

65 prescriptions d'antalgiques ont été répertoriées dans les 55 ordonnances des patients du service d'Hémodialyse du Centre Hospitalier de Valenciennes.

a. *Les antalgique de niveau I: antalgiques non morphinomimétiques:*

35 patients sont traités par le Paracétamol (Doliprane®, Dolko®, Efferalgan®, Claradol®, Dafalgan®, Géluprane®, Paralyoc®). Il est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Il est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépato-cellulaire. En effet, à doses supratherapeutique, le Paracétamol a des effets hépatotoxiques.

Il est important de signaler aux patients de ne pas dépasser les doses maximales recommandées et d'espacer les prises de 6 heures, voire 4 heures minimum. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10ml/min), le temps entre 2 prises est augmenté à 8h car l'élimination du Paracétamol et de ses métabolites est retardée.[21]

Les métabolites du Paracétamol risquent de s'accumuler du fait de la diminution de leur élimination urinaire, il faut donc adapter la posologie en la réduisant à 500 à 1000mg toutes les 8h sans dépasser 2g/jour. Etant épuré en hémodialyse, il doit être administré après la séance.[42]

5 patients sont traités par le Nefopam (Acupan®) en solution injectable. Il s'agit d'un analgésique non morphinomimétique possédant une activité anticholinergique. Il agit par inhibition du recaptage de la Sérotonine, la Noradrénaline et la Dopamine Il est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës.

Il est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de troubles convulsifs, chez les personnes ayant un risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques ou un risque de glaucome par fermeture de l'angle irido-cornéen.

Il existe un risque de pharmacodépendance avec ce médicament. Il n'est d'ailleurs pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale et chez les patients souffrant de pathologies cardiovasculaires car ce produit est tachycardisant.

Le Nefopam peut provoquer différents effets indésirables: somnolence, vertige, tachycardie, palpitation, nausées, vomissements, bouche sèche, rétention urinaire, hyperhydrose.[38]

L'élimination du Nefopam se fait par voie hépatique mais les paramètres pharmacocinétiques sont altérés chez les patients en IR sévère et terminale. Il faut donc adapter la posologie et diminuer la dose unitaire entre 10 et 60mg/jour et conserver l'intervalle entre les prises. En l'absence de données sur la clairance du médicament, il sera pris après la séance de dialyse. Si une douleur apparaît pendant la séance de dialyse, l'administration d'Acupan® est possible mais il faut adapter la posologie en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique.[54]

b. *Les antalgiques de niveau II: antalgiques opioïdes faibles:*

Le Tramadol (Contramal®, Topalgic®, Zamudol®, Monocrixo®, Monoalgic®, Takadol®, Zumalgic®) est un analgésique opioïde faible, c'est un antalgique de type II, qui agit par fixation sur les récepteurs opioïdes de type μ et par inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale. Il a des effets déresseurs respiratoires et toxicomanogènes plus faibles que ceux de la morphine.

Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, d'insuffisance respiratoire sévère, d'insuffisance hépatique grave, d'épilepsie non contrôlée, d'intoxication aiguë ou surdosage avec des produits déprimeurs du système nerveux central et/ou d'alcool. Les formes effervescentes sont contre-indiquées en cas de phénylcétonurie.

Il existe un risque de dépendance avec ce médicament. Il faut donc éviter l'utilisation prolongée et avoir une surveillance médicale stricte chez les patients prédisposés. Il est à utiliser avec prudence chez les conducteurs ou les utilisateurs de machine, en cas d'antécédents d'hypertension intracrânienne ou de convulsion.

Chez les patients en insuffisance rénale et dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, il faut doubler l'intervalle entre les doses (toutes les 12h). En effet la clairance du Tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine. La prise de Tramadol peut conduire à un risque de convulsion. Pour éviter cela, il faut éviter les médicaments abaissant le seuil épiléptogène (les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anesthésiques généraux, les analgésiques centraux).

Les effets indésirables sont nombreux mais moins fréquents et moins intenses avec les formes à libération prolongée. Les plus fréquents sont l'étourdissement, les nausées, la constipation, les céphalées, la somnolence. Puis il peut arriver des vomissements, un prurit, un état confusionnel ou des hallucinations, des sueurs, une sécheresse buccale, des douleurs abdominales, une asthénie, des troubles visuels, une dépression respiratoire, des réactions allergiques (urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, choc anaphylactique), des troubles mictionnels voire une rétention urinaire.

Ils sont contre-indiqués avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs ou non (Iproniazide, Moclobémide, Sélégiline, Linézolide) car un syndrome sérotoninergique se manifestant par des diarrhées, une tachycardie, des sueurs, des tremblements, une confusion voire un coma peut se produire. Il faut donc attendre un intervalle de 15 jours après la fin des IMAO avant de commencer le traitement par Tramadol. Son association est déconseillée avec les agonistes-antagonistes morphiniques (Buprenorphine, Nalbuphine, Pentazocine) car ils diminuent l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs et un syndrome de sevrage peut apparaître. La consommation d'alcool est déconseillée avec le Tramadol car cela

majore l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. La Carbamazépine diminue sa concentration plasmatique donc son utilisation est déconseillée avec cet analgésique. Il en est de même avec la Naltrexone car elle diminue son effet antalgique.[38]

La $1/2$ vie plasmatique du Tramadol et de son métabolite actif sont allongés chez le patient dialysé. Il faut donc diminuer sa posologie et augmenter l'intervalle de prise avec une dose maximale à 100mg/jour. La forme à libération prolongée est à éviter car la maniabilité est difficile en cas d'apparition d'effets indésirables. Il est épuré en hémodialyse, il doit donc être administré après la séance.[55]

La codéine est un dérivé semi-synthétique de la morphine, considérée comme un antalgique de niveau II. Elle possède un effet dépresseur respiratoire faible. Elle est indiquée dans le traitement symptomatique des affections douloureuses ne répondant pas à l'utilisation d'analgésiques périphériques en 1ère intention.

Elle est contre-indiquée si le patient souffre d'asthme, d'insuffisance respiratoire, d'insuffisance hépatique et chez les patients toxicomanes.

Il est important d'éviter son utilisation prolongée ou à forte dose car le risque de dépendance augmente dans ces situations.. L'utilisation de Codéine chez les conducteurs et les utilisateurs de machine doit se faire avec prudence du fait du risque de somnolence. Lorsque les patients souffrent d'hypertension intracrânienne, la codéine peut augmenter le risque d'hypertension. En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.[56]

Ce médicament peut provoquer plusieurs effets indésirables: sédation, euphorie, dysphasie, myosis, rétention urinaire, réaction d'hypersensibilité (prurit, rash, urticaire), constipation, nausées, vomissements, somnolence, état vertigineux, bronchospasme, dépression respiratoire, syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, pancréatite.

Son association est déconseillée avec les agoniste-antagonistes morphiniques (Buprénorphine, Nalbuphine, Pentazocine) car ils diminuent l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs et il y a un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. L'alcool est déconseillé pendant le traitement car il majore l'effet sédatif et peut altérer la vigilance. La Naltrexone est également déconseillée car elle peut diminuer l'effet antalgique.[21]

c. *Les antalgiques de niveau III: antalgiques opioïdes forts:*

Un des patient est traité par du Fentanyl (Durogesic®). Il s'agit d'un analgésique opioïde qui interagit principalement avec les récepteurs μ . Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs. C'est un dispositif transdermique indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères ne pouvant être correctement que par des analgésiques opioïdes .

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, dans les douleurs aiguës ou post-opératoires car l'ajustement de la dose est impossible lors d'une utilisation de courte durée et en cas de perturbation grave du système nerveux central.

Il est important de signaler au patient de ne pas découper le dispositif transdermique. Il existe un risque de dépression respiratoire, d'accoutumance avec une dépendance physique et psychique. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, le patient doit être surveillé et la dose doit être diminuée si nécessaire. L'absorption de Fentanyl peut augmenter en cas d'augmentation importante de la température corporelle (lorsque le patient va dans un sauna...)

Plusieurs médicaments interagissent avec le Fentanyl. Le Phénobarbital augmente l'effet dépresseur respiratoire du Fentanyl. La buprenorphine, la Nalbuphine, la Pentazocine ont une forte affinité antagoniste pour les récepteurs opioïdes et il peut y avoir un risque de sevrage.

La surveillance du patient doit être renforcée car il y a un risque de dépression du système nerveux central avec les produits qui ont cette même propriété (opioïdes, anxiolytiques, tranquillisants, hypnotiques, produits pur anesthésie générale, phénothiazines, myorelaxants squelettiques, anti-histaminiques sédatifs boissons alcoolisées). Cela peut entraîner une hypoventilation, une hypotension, une sédation prolongée ou un coma. les IMAO augmentent l'effet analgésique des opioïdes et il est nécessaire d'attendre un intervalle de 14 jours après l'arrêt des IMAO. Le Fentanyl est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 3A4. Le Ritonavir inhibe ce cytochrome et donc augmente la $1/2$ vie du Fentanyl.

Le Fentanyl peut provoquer de nombreux effets indésirables: céphalées, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie,

sueurs, prurit, réactions cutanées au site d'application, somnolence, sédation, nervosité, perte d'appétit.

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient. Elle tient compte de l'apparition possible d'une accoutumance, de l'état général actuel, de l'état médical du patient, et dépend du degré de sévérité de la maladie. Il est nécessaire d'expliquer aux patients comment s'utilise ce médicament. Il faut extraire le patch du sachet, décoller la couche anti-adhésive. Le dispositif transdermique s'applique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, il faut préciser au patient d'utiliser des ciseaux et non un rasoir pour le faire. Avant l'application, il faut laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produit nettoyant) et la sécher parfaitement. Ensuite, il faut appliquer le dispositif transdermique en appuyant légèrement avec la paume de la main pendant environ 30 secondes. Il peut être porté sous la douche. S'il ne tient pas correctement, une fixation supplémentaire peut être nécessaire. Le sachet contenant le patch doit être conservé car il possède un système de récupération du dispositif usagé. Le patch se renouvèle au bout de 72h. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement, il faut attendre au moins 48h, sinon la concentration moyenne de Fentanyl risque de devenir excessive. Le site d'application doit être changé à chaque renouvellement de patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelques temps après le retour du dispositif transdermique. S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, on peut les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. Il ne faut jamais utiliser d'alcool ou d'autres solvants pour le nettoyage.[38]

La clairance du Fentanyl est proportionnelle à la clairance de la créatinine mais il n'est pas dialysable. Il est recommandé de débiter le traitement à 25µg/h sur 72h et le patch se pose indifféremment avant ou après la séance de dialyse.[57]

d. *Les coanalgésiques:*

8 patients reçoivent de la Prégabaline (Lyrica®). Il s'agit d'un antiépileptique analogue de l'acide gamma aminobutyrique (Gaba), principal neurotransmetteur

inhibiteur, se liant à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage dépendant dans le système nerveux central.

Elle est indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, dans les épilepsies, en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, et dans les troubles anxieux généralisés.

Le Lyrica® est contre-indiqué en cas d'intolérance au galactose, en cas de syndrome de malabsorption de glucose et de galactose ou de déficit en lactase. Chez les femmes en âge de procréer, il est impératif d'utiliser une contraception efficace. Il faut prévenir les conducteurs et utilisateurs de machine du risque de somnolence et d'étourdissement sous Lyrica®. Il est déconseillé de consommer de l'alcool ou des benzodiazépines en même temps car il y a un risque accru de somnolence.

Il provoque de nombreux effets indésirables: augmentation de l'appétit, humeur euphorique, confusion, irritabilité, diminution de la libido, désorientation, insomnie, étourdissement, somnolence, ataxie, troubles de la coordination, tremblement, dysarthrie, trouble de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésie, sédation, trouble de l'équilibre, céphalées, vision trouble, diplopie, vertige, vomissement, bouche sèche, constipation, flatulence, troubles de l'érection, trouble de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, prise de poids.[38]

La clairance de Prégabaline est proportionnelle à la clairance de la créatinine. La posologie est à adapter en fonction de la fonction rénale[58]. En cas d'hémodialyse, la Prégabaline est éliminée du plasma. Il faut donc diminuer la posologie chez l'insuffisant rénal et donner un complément de dose après l'hémodialyse.[59]

Le profil pharmacocinétique est modifié chez le patient IR: l'exposition systémique augmente d'un facteur 6. Il faut donc réduire la posologie usuelle à 25mg/jour (maximum 75mg/jour). Le médicament est épuré en hémodialyse donc il sera administré après la séance.[60]

CONCLUSION:

En l'attente d'une transplantation rénale, le patient IRC peut rester plusieurs années sous dialyse. Pendant cette période, il est primordial de continuer à soigner efficacement les complications liées à l'insuffisance rénale chronique et les comorbidités. Pour cela, le pharmacien est un membre indispensable de l'équipe médicale. Il a une vue d'ensemble sur les médicaments prescrits. Il veille à ce que les médicaments administrés n'aient pas de toxicité rénale et à ce qu'ils soient prescrits à la bonne dose et à la bonne fréquence pour être efficaces et bien tolérés. Enfin, le pharmacien est présent pour soutenir et accompagner le patient par la dispensation de conseils associés à la prise des médicaments.

Dans l'exercice quotidien de notre métier, notre proximité avec le patient nous permet de le sensibiliser au bon usage des médicaments, surtout chez les personnes à risque (les sujets âgés, les diabétiques, les hypertendus). Nous pouvons prévenir cette maladie silencieuse et insister sur le diagnostic. Notre devoir est également de transmettre les messages de santé publique, comme promouvoir le don d'organes, pour sortir ces patients de ce quotidien rythmé par les séances de dialyse.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Beers MH, Fletcher AJ, Chir B, Jones TV, Porter R, Berkwits M, Kaplan JK. Encyclopédie médicale. Paris: Les éditions Larousse; 2007
2. Callard P. Histologie du rein normal. In: Noël LH. Atlas de pathologie rénale. Paris: Flammarion; 2008. p.27-50
3. Faculté de médecine de Montpellier. (page consultée le 06/06/2013). Physiologie du rein, [PDF]. <http://www.med.univ-montp1.fr/>
4. Corpus médical-faculté de médecine de Grenoble. (page consultée le 14/06/2013). Insuffisance rénale chronique, [htm]. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/>
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. (page consultée le 14/06/2013). Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, [PDF]. <http://www.has-sante.fr/>
6. Jungers P, Joly D, Man NK, Legendre C, editors. L'insuffisance rénale chronique: prévention et traitement. 4ème édition. Paris: Lavoisier; 2011
7. Couchoud C, Abitbol S, Morel B. L'insuffisance rénale chronique terminale en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [PDF]. 9 mars 2010, n°9-10, [consulté le 21/06/2013]. Disponibilité sur Internet: <http://www.invs.sante.fr/beh/2010/09_10/beh_09_10_2010.pdf>
8. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. (page consultée le 03/072013). Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, [PDF]. <http://www.has-sante.fr/>
9. Liotier J, Mariat C, auteurs. Epuration extrarénale. Paris: Maloine; 2012
10. Man NK, Touam M, Jungers P. L'hémodialyse de suppléance. 2ème édition. Paris: Lavoisier; 2010

11. Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *La Presse Médicale*. 2001 Mars 31; 30(12):597-604
12. Buclin T, Robatel C, Biollaz J. Prescription médicamenteuse lors d'épuration extrarénale continue: bases pharmacocinétiques, revue de la littérature et validation d'une approche prédictive simple. In: Société de Réanimation de langue française, auteurs. *Réanimation et Urgences*. Paris: Elsevier Masson;1998;7;232-52
13. Faculté de médecine de Reims. (page consultée le 01/12/2013). La prescription des médicaments dans l'insuffisance rénale, [PDF].[http://www.polysencreims.free.fr/polys/Fac/UroNephro/Item 171,181.pdf](http://www.polysencreims.free.fr/polys/Fac/UroNephro/Item%20171,181.pdf)
14. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, [PDF]. Août 2009, Vol 65 Issue 8, [consulté le 21/07/2014]. Disponibilité sur internet: <[link.springer.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/10.1007%2Fs00228-009-0678-8](http://link.springer.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/10.1007%2Fs00228-009-0678-8)>
15. Levraut J, Dellamonica J, Grimaud D. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses chez le patient en hémofiltration continue. In: SFAR, auteurs. *Conférences d'actualisations*. Paris: Elsevier Masson SAS;2002.p.607-619
16. Bourquin V, Ponte B, Soudan P, Martin PY. Adaptation posologique des médicaments couramment utilisés en réanmaion lors d'épuration extrarénale continue. In: Ziad A, Maasy, rédacteurs en chef. *Néphrologie et Thérapeutique*. Paris: Elsevier Masson SAS;2009.p.533-541
17. Atkinson AJ, Umans JG. Pharmacokietic Studies in Hemodialysis Patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. [html]. Novembre 2009, Vol 86, N°5, [consulté le 21/07/2014]. Disponibilité sur internet: <[www.nature.com.doc-distant.univ-lille2.fr/clpt/journal/v86/n5/full/clpt2009147a.html](http://www.nature.com/doc-distant.univ-lille2.fr/clpt/journal/v86/n5/full/clpt2009147a.html)>
18. Niksic L, Saudan P, Boehlen F. Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. *Rev Med Suisse*, [pdf]. N°3055,(page consultée le 26/08/15). Disponibilité sur Internet: <revue.medhyg.ch/article.php3?sid=31092>

19. Pallot JL. (page consultée le 26/08/15). Anticoagulation et purification extra-rénale, [pdf].
www.ifits.fr/IMG/pdf/ANTICOAGULATION_ET_EPURATION_EXTRA_RENALE_WORD.pdf
20. Godier A, Samama CM. Antithrombotiques au cours des techniques d'épuration extrarénale continue. In: Godier A, Samama CM. Réanimation. Paris: Elsevier Masson; 2008.p478-485.
21. Vital Durand d, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments.31ème édition. Paris: Maloine; 2012.
22. Kandrolas J, Gal P, Douglas JB, Deterding J; Pharmacokinetics and pharmacodynamics of heparin during hemodialysis: interpatient and inpatient variability. *Pharmacotherapy* 1990;10(5):349-55.
23. Dumoucet N, Goebel F, coordinateurs. Les anticoagulants en France en 2012: état des lieux et surveillance. Saint Denis: ANSM;2012.
24. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Panagiotou A, Komninakis D, Germanos N, Goudas P, Koutroulia E, Fautounas C. Prevalence of inadequate platelet inhibition by clopidogrel in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(3): 469-71.
25. Zimmer-Rpuch S. (page consultée le 27/08/15); La lettre d'ICAR, [pdf].www.prrc.fr/sites/default/files/pdf/septembre2012.pdf.
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquetaires. Sain Denis. ANSM; juin 2012.
27. Canaud B. Insuffisance rénale chronique et limites de l'anticoagulation. *J Mal Vasculaires*. Mar 2009;34(2):121-122.
28. Pham T, Saudan P; Anticoagulation de type antivitamines K: effets délétères potentiels chez les patients avec une IRC. *Rev Med Suisse*.2012 Fév 29;8:462-5.
29. Appeltants H.(page consultée le 31/08/15). Quelle anticoagulation en cas d'insuffisance rénale?, [pdf].www.nephro-liege-

chr.be/objets/quele_anticoagulation_en_cas_d_insuffisance_rénale_4e09e95f692e6.pdf.

30. Kessler M. Particularités thérapeutiques chez l'insuffisant rénal chronique: antithrombotiques, antivitamines K, bêtabloquants et diurétiques. *Réal Cardiologiques*.2006Mar; cahier 1 (215).

31. Joly D, Guéry B, Servais A, Taram M, Urena P. Traitements pharmaceutiques de l'hyperparathyroïdisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique: une vue critique,[pdf].www.sfnat.org/sn/PDF/enephro/publications/actualités/2008/2008_15.pdf.

32. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1):50-62.

33. Jakopin E, Pecovnik Balon B, Ekart R, Gorenjak M. High-dose cholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patient. *J Int Med Res*.2011;39(3):1099-106.

34. Lafage Proust MH. (page consultée le 15/09/15). Utilisation des calcimimétiques chez l'insuffisant rénal,[pdf].www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12637.pdf.

35. Ema.(page consultée le 15/09/15); Annexe 1 résumé des caractéristiques du produit, [pdf].www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf.

36. Rottembourg J et al. La prise en charge de l'anémie et de ses conséquences chez les patients débutant l'hémodialyse: importance du fer intraveineux en pré-dialyse.*Nephro et Ther*.2013;486-93.

37. Brunet P, Faure V, Burtey S, Sichez H, Bertrand Y. Anémie de l'insuffisance rénale chronique.EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-062-0,2006.

38. Le dictionnaire.88ème édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal;2012.
39. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Maniement des médicaments chez le patient IRC: focus sur les médicaments cardiovasculaires.STV.2008mai; 20(5) 253-67.
40. Karie S, Launay-Vacher V, Bagnis-Isnard C, Deray G. Hypolipémiants et rein. Fibrates, Statines, inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol: tolérance rénale et maniement chez le patient insuffisant rénal. Mt Cardio 2006; 2(5): 1-11.
41. Riemer E, Werling E, Kribs M, Hamman De Compte A, Dimitrov Y. Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse. Nephro et Ther1 [pdf]. Oct 2005, N°1; Issue4 [consulté le 08/03/15]. Disponibilité sur Internet:www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725505001537.
42. SiteGPR. (page consultée le 05/09/15). Le bon usage clinique du médicament, [en ligne].sitegpr.com.
43. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL et al.β-blocher dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. J Am Soc Nephrol.2015; 26(4): 987-96.
44. Hanyock JJ, Chow MS, Kluger J, Izard MW. An evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dialyzability of verapamil in chronic hemodialysis patients. J Clin Pharmacol 1988; 28(9):831-6.
45. Kungys G, Naryoks H, Wanner C. Pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive patients undergoing haemodialysis. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59(4) : 291-5.
46. Barre J, Ledudal P, Oosterhuis B et al. Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35mg) in the elderly and patients with renal failure. Biopharm Drug Dispos 2003; 24(4):159-64.
47. Fawcett JA, Kravitz HM. Alprazolam: pharmacokinetics clinical efficacy and mechanism of action. Pharmacotherapy 1982;2:243-254.

48. Morrison G, Chiang ST, Kooepke HH, Wakel BR. Effect of renal impairment and hemodialysis on lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35(5):646-52.
49. Murray TG, Chiang ST, Koepke HH et al. Renal disease, age, and oxazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(6):805-9.
50. ANSM. (page consultée le 05/09/15). Résumé des caractéristiques du produit, [en ligne]. www.agence-prd.ansm.santé.fr/php/ecodex/rcp/R022838.htm.
51. Namikoshi T, Harada K, Hatta H et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms and effects of esomeprazole on the quality of life related to reflux and dyspepsia in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20(1): 134-42.
52. Mak SK, Loo CK, Wong PN et al. A retrospective study on efficacy of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with chronic renal failure. *Singapore Med J* 2003; 44(2): 74-8.
53. Comstock TJ, Sica DA, Stone S et al. Ranitidine accumulation in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 1988; 28(12): 1081-5.
54. Mimez O, Chauvet S, Gregoire N et al. Nefopam pharmacokinetics in patients with end-stage renal disease. *Anesth Analg* 2010; 111(5): 1146-5.
55. Izzedine H, Launay-Vacher V, Abbara C et al. Pharmacokinetics of Tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron* 2002; 92:755-6.
56. ANSM. (page consultée le 07/09/15). Résumé des Caractéristiques du Produit, [en ligne]. www.agenc-prd.ansm.santé.fr/php/ecodex/rcp/R0264651.htm.
57. Mercadante S, Caligara M, Sapio M, Serretta R, Lodi F. Subcutaneous fentanyl infusion in a patient with bowel obstruction and renal failure. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:241-244.
58. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrocher HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003; 42(3):277-83.

59. Yoo L, Matalon D, Hoffman RS, Goldfarb DS. Treatment of pregabalin toxicity by hemodialysis in a patient with kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6):1127-30.
60. Solak Y, Biyik Z, Atalay H et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective crossover study. *Nephrology* 2012; 17(8):710-7.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire: 2016/2017

Nom : VIVIER
Prénom :Charlotte

Titre de la thèse : Dialyse et médicaments

Mots-clés :

Dialyse, Insuffisance rénale chronique, Médicaments, Pharmacocinétique, adaptation posologique

Résumé :

L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique. Elle est fréquente, silencieuse et donc mal diagnostiquée. Ces patients sont par ailleurs souvent polymédiqués car souffrent de plusieurs pathologies associées (cardiaques, métaboliques entre autres).

Le rein, par son rôle d'épuration de l'organisme, élimine beaucoup de médicaments. Lorsqu'il est endommagé, il n'exerce plus son rôle. Cela peut entraîner un surdosage médicamenteux avec l'apparition d'effets indésirables. En effet, chez ces patients, la pharmacocinétique des médicaments peut être modifiée et certains médicaments peuvent endommager les reins, déjà affaiblis.

La dialyse est un processus complexe qui permet de remplacer les reins dans leur rôle d'épuration des déchets de l'organisme. Ces deux facteurs, l'insuffisance rénale et la dialyse, ont des conséquences plus ou moins importantes sur le devenir des médicaments administrés chez ces patients.

Dans un premier temps, nous rappellerons la physiologie et les traitements de l'insuffisance rénale. Dans un deuxième temps, nous verrons quelles sont les retentissements possibles que l'insuffisance rénale terminale et la dialyse peuvent engendrer. Enfin, grâce au Centre Hospitalier de Valenciennes, nous avons collecté les ordonnances de leurs 55 patients qui se rendent quotidiennement en hémodialyse afin d'étudier les médicaments prescrits et prodiguer les conseils associés.

Membres du jury :

Président : (Nom, Prénom, titre et lieu de fonction)

Assesseur(s) : Luyckx Michel, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Delhaye Isabelle, Pharmacien, Mortagne du Nord