

Appréciation de l'effet de la L-carnitine sur les posologies d'érythropoïétine chez l'hémodialysé chronique

Frédéric Martens

▶ **To cite this version:**

Frédéric Martens. Appréciation de l'effet de la L-carnitine sur les posologies d'érythropoïétine chez l'hémodialysé chronique. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01732054

HAL Id: hal-01732054
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732054

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

APPRECIATION DE L'EFFET DE LA L-CARNITINE SUR LES POSOLOGIES D'ERYTHROPOÏETINE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 Février 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Frédéric MARTENS**
né le 14 Mars 1981 à Vitry-le-François (51)

Membres du Jury

Président : *M. Stéphane Gibaud, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy*

Juges : Dr. Hacène SEKHRI, Néphrologue, Centre Hospitalier de Vittel
M. Boris SIMPLOT, Pharmacien Hospitalier, Centre hospitalier de Vittel

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU …… Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD…… Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……. Pharmacie galénique
Alain MARSURA……... Chimie thérapeutique
Patrick MENU……..... Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ……... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON……... Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT……Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT……Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB……..Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……Bio-informatique
Dominique DECOLIN……Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU…….Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique
François DUPUIS……... Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE……Hématologie
Adel FAIZ…….. Biophysique-accoustique
Luc FERRARI…… Toxicologie
Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT…… Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT…….Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Maxime MOURER……. Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……..Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON……... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Noëlle VAULTIER…….Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Jeannine GOLEC……. Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

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

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Docteur H. Sekhri, Chef des services de Néphrologie et d'Hémodialyse du Centre Hospitalier de Vittel, pour avoir dirigé ce travail, pour toute l'attention qu'il m'a portée et pour les moyens mis à ma disposition durant ces trois années.
Qu'il trouve également ici l'expression de toute ma gratitude pour m'avoir donné l'envie de m'intéresser à sa discipline.

Pour ses précieux conseils de tous ordres, sa disponibilité et sa confiance, je remercie tout particulièrement Monsieur B. Simplot, pharmacien au Centre Hospitalier de Vittel. Qu'il trouve ici les marques de ma reconnaissance et de mon respect.

Je suis très sensible à l'honneur que m'a fait Monsieur le Professeur S. Gibaud, maitre de conférences à la faculté de nancy, enseignant la pharmacie clinique, en
acceptant de participer à ce jury en tant que président.

J'adresse ma profonde reconnaissance à Monsieur A. Bureau, pharmacien au Centre Hospitalier de Vittel, pour toute l'aide qu'il m'a apporté dans l'élaboration des calculs et interprétations statistiques de l'analyse de données, mais aussi pour la sympathie et l'attention qu'il a eu à mon égard.

Je remercie le personnel du Centre Hospitalier de Vittel, et plus particulièrement le personnel de la Pharmacie, Mesdames Maincent et Lahet, Messieurs Perrin et Maillard, pour leur accueil chaleureux et convivial et pour l'enseignement qu'ils m'ont apporté.

Je tiens à remercier les Pharmaciens qui, tout au long de mon cursus, m'ont accueilli dans leur officine, pour m'apprendre et me faire aimer ce métier que j'ai choisi d'exercer : P. Junca, J.J.H. et M.O. Houvain, E. et D. Daverdisse, M. Stanek-Schmitt, C. Cottel, ainsi que toutes leurs équipes officinales.

Mes amis, vous qui m'avez soutenu et demandé sans relâche « alors, ta thèse, c'est pour quand ? », je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour le soutient moral que vous m'avez donné. Je pense à Benoit, Orlane, Ludivine, Thibaut, Guy, Hervé, Eric, Fanny, Christelle, Maryalix, Mireille, Sylvie, Georges, Rachèle, et bien d'autres encore.

Enfin, je ne saurai avoir assez de reconnaissance pour ma famille, mes parents, mon frère. Pour tout l'amour qu'ils me donnent au quotidien, je leur dédie ce travail.

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

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

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

SOMMAIRE

Partie 1 : l'insuffisance rénale chronique ……..7
1. Définition ……8
2. Physiopathologie ……..9
3. Complications……10
3.1. Troubles biologiques……11
3.1.1. Fonction thyroïdienne……...11
3.1.2. Métabolisme glucidique……11
3.1.3. Métabolisme lipidique……...11
3.1.4. Hyperleptinémie……11
3.1.5. Hyperhomocystéinémie……11
3.1.6. Acidose métabolique……12
3.2. Troubles cardiovasculaires……...……...12
3.2.1. Hypertension artérielle……..12
3.2.2. Insuffisance ventriculaire gauche……..12
3.3. Troubles hématologiques……12
3.4. Problèmes neurologiques……13
3.4.1. Troubles du sommeil……13
3.4.2. Atteinte du système nerveux autonome……13
3.4.3. Polynévrite urémique……13
3.4.4. Complications iatrogéniques……14
3.4.5. Encéphalopathie urémique (rare)……..14
3.5. Problèmes digestifs……..14
4. Correction : la dialyse……15
4.1. Généralités……...15
4.2. Les deux types de dialyse……16
4.2.1. L'hémodialyse……...16
4.2.1.1.Principe……...……16
- La diffusion……...16
- L'ultrafiltration……17
- L'osmose……...17
- L'adsorption……..17

4.2.1.2. Le circuit extracorporel……..18
4.2.1.2.1. L'abord vasculaire……..18
- La fistule artérioveineuse……18
- La prothèse vasculaire……18
- Le cathéter veineux central……..18

4.2.1.2.2. L'appareillage……19
- Le dialyseur……19
- Les lignes……19
- Le dialysat……...19

4.2.2. La dialyse péritonéale……...19
4.2.2.1.Principe de la DP et place de la DP en France et dans le monde……19
4.2.2.2.La DPA (dialyse péritonéale automatisée)……..21
4.2.2.3.La DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire)……22
4.2.2.4.Avantage/ pb de la DP et place par rapport à HD……...22
4.3. Transplantation rénale……..23
4.3.1. Généralités……23
4.3.2. Le receveur……23
4.3.3. Le donneur……24
4.3.4. Compatibilité du greffon……...24

4.3.5. Opération……...24
4.3.6. Complications……...25

Partie 2 : l'anémie chez l'insuffisant rénal……...27
1. Définition et caractéristique……..28
2. L'érythropoïèse……29
3. Physiopathologie……...32
4. Symptomatologie……..33
5. Diagnostic……34
6. Traitement……35
6.1. L'érythropoïétine……...35
6.1.1. L'EPO endogène……35
6.1.1.1.Origine, structure……..35
6.1.1.2.Régulation de sa synthèse……37
6.1.1.3.Métabolisme……..37
6.1.1.4.Mécanisme d'action……..37
6.1.1.5.Fonction de l'EPO……38
6.1.2. Traitement de l'anémie par agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE)...39
6.1.2.1.Initiation du traitement……..39
6.1.2.1.1. Hématocrite ou hémoglobine pour marqueurs de surveillance?.....39
6.1.2.1.2. A partir de quelle concentration d'hémoglobine un agent stimulant de l'érythropoïèse doit-il être introduit ?.....39
6.1.2.1.3. Quelle est la cible d'hémoglobine ?.....39
6.1.2.1.4. Bénéfice attendu……40
• *Effet sur la fonction cardiaque*.....40
• *Effet sur la qualité de la vie*……40
• *ASE, transfusion et immunisation*……40
• *Effet sur la greffe rénale*……..40
• *Grossesse*……40
• *Erythropoïétine et néphroprotection*……...41
6.1.2.2.Pharmacologie……...42
6.1.2.2.1. Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal……..42
• *Administration intraveineuse*……..43
• *Administration sous-cutanée*……...44
• *La darbepoetin*……44
6.1.2.2.2. Voie d'administration de l'EPO (ASE hors darbepoetin)……45
• *Voie intraveineuse et voie sous-cutanée : effet sur la dose*…45
• *Effet sur la pression artérielle*……45
• *Voie intra-péritonéale*……45
6.1.2.2.3. Posologie, fréquence d'administration de l'EPO (ASE hors darbepoetin)……...46
6.1.2.2.4. Darbepoetin alfa……46
• *Correction de l'anémie*……47
• *Traitement d'entretien*……47
• *Tolérance*……47
6.1.2.3.Complications liées aux ASE……48
6.1.2.3.1. Hypertension artérielle……..48
6.1.2.3.2. Complications neurologiques……49
6.1.2.3.3. Erythroblastopénie……49

6.1.2.3.4. Thrombose d'accès vasculaire……..51
6.1.2.4.Résistance aux ASE……..51
6.1.2.4.1. Définition……..51
6.1.2.4.2. Etiologies……..51
6.2. Traitements adjuvants à l'érythropoïétine de synthèse……..52
6.2.1. Le fer……..52
6.2.1.1.Sources……..52
6.2.1.2.Métabolisme……..53
6.2.1.2.1. Absorption……53
6.2.1.2.2. Transport……...54
6.2.1.2.3. Stockage……54
6.2.1.3.Traitement par le fer……..55
6.2.1.3.1. Marqueurs de la carence en fer dans le cadre d'un traitement par ASE……55
6.2.1.3.2. Tolérance……...56
6.2.2. Traitements adjuvants autres que le fer……...57
6.3.1.1. Folates, vitamine B6, vitamine B12……57
6.3.1.2. Vitamine C……57
6.3.1.4. Androgènes……...58
6.3.1.3. L-Carnitine……...58

Partie 3 : la carnitine……..60
1. Introduction……61
2. Historique……...……61
3. Propriétés physicochimiques……..63
4. Métabolisme……64
4.1. Carnitine endogène……...……...64
4.1.1. Synthèse……64
4.1.2. Absorption et transport……65
4.1.3. Elimination et réabsorption tubulaire……66
4.2. Carnitine exogène……66
4.2.1. Absorption et biodisponibilité……..66
4.2.2. Distribution……...68
4.2.3. Métabolisme……69
4.2.4. Elimination……71
5. Rôles de la carnitine……72
5.1. Transport des acides gras dans la mitochondrie……..72
5.2. Détoxification de métabolites potentiellement toxiques……75
5.3. Modulateur et régulateur des rapports intracellulaires des groupes acylés et acétylés……77
5.4. Protecteur des membranes biologiques phospholipidiques……79
6. Fonctions physiologiques de la carnitine……79
6.1. Muscle squelettique……79
6.1.1. Métabolisme énergétique du muscle strié……79
6.1.2. Conséquences musculaires d'un déficit……80
6.1.3. Activité physique et carnitine……...80
6.2. Le cœur……81
6.2.1. Rôle de la carnitine dans le métabolisme cardiaque……81
6.2.2. Conséquences myocardiques d'un déficit en carnitine……82
6.2.3. Carnitine et pathologies cardiaques……..83

6.3. Le foie……..84
6.3.1. Rôle de la carnitine dans le métabolisme hépatique…….84
6.3.2. Conséquences hépatiques d'un déficit en carnitine……..84
6.3.3. Canitine et pathologies hépatiques……85
6.4. Le cerveau……86
6.4.1. Rôle de la carnitine dans le métabolisme cérébral……86
6.4.2. Conséquences cérébrales d'un déficit en carnitine……...86
7. Déficit en carnitine chez l'hémodialysé…….87
7.1. Etude des taux de carnitine chez l'hémodialysé……..87
7.1.1. Taux sériques……87
7.1.2. Taux musculaires……..88
7.2. Causes du déficit……..……88
7.2.1. La dialyse……..88
7.2.2. Le patient……..89
7.3. Manifestations cliniques du déficit en carnitine……..89
8. Traitement des hémodialysés par la carnitine…….90
8.1. Modalités de traitement……...……90
8.1.1. Formes médicamenteuses…….90
8.1.2. Posologies…….91
8.1.3. Durées……...91
8.2. Pharmacocinétique……...92
8.2.1. Sujet sain……...92
8.2.2. Hémodialysé……..93
8.3. Evolution des taux……...……94
8.3.1. Influence de la forme……95
8.3.2. Influence de la posologie……..96
8.3.3. Influence de la durée……96
9. Effets bénéfiques d'une supplémentation en carnitine sur l'anémie chez l'hémodialysé..98
9.1. Augmentation de l'hématocrite……...……98
9.2. Amélioration de la fragilité érythrocytaire……..99
9.3. Amélioration de l'efficacité de l'érythropoïétine……..101

Partie 4 : analyse de données réalisée au CH de Vittel (88)……..104
1. Objectif…….105
2. Protocole d'étude……..105
3. Matériel et méthodes……106
3.1. Modalités de traitement……...……..106
3.2. Recueil des données……..106
3.3. Analyse statistique……107
4. Résultats……107
4.1. sur les moyennes d'EPO……107
4.2. sur les moyenne d'hémoglobine sérique……110
5. Discussion……112
6. Conclusion……113

Conclusions……114
Annexes……...……...115
Bibliographie……..137

Introduction

L'anémie est une complication commune de l'insuffisance rénale chronique, particulièrement chez les patients dialysés.
L'utilisation d'érythropoïétine recombinante humaine a permis de faire baisser sérieusement le pourcentage d'anémies sévères dans la population des dialysés. La correction de l'anémie chez ces patients a été associée à une amélioration des conditions de vie et à son allongement.
Une partie de ces patients sont malheureusement réfractaires à cette thérapeutique, ou nécessitent une élévation importante des doses d'érythropoïétine, malgré un statut martial correct, et sont donc incapables d'atteindre et de maintenir les valeurs cibles d'hémoglobinémie.
Parmi les adjuvants pharmacologiques étudiés pour essayer d'aider ces patients non-répondeurs ou hypo-répondeurs à l'érythropoïétine, la carnitine pourrait être une molécule prometteuse.

En effet, l'anémie du dialysé n'est pas seulement due au défaut de production d'érythrocytes par manque d'érythropoïétine, mais aussi par une hémolyse supérieure à la normale, due à des érythrocytes fragilisés par une membrane dont la carnitine, en taux plasmatique inférieure chez le dialysé, assure de façon moins efficace le renouvellement des composants lipidiques et phospholipidiques.
Une supplémentation en carnitine chez l'hémodialysé devrait en théorie permettre de freiner cette hémolyse, ce qui pourrait permettre une diminution des posologies d'érythropoïétine chez les dialysés chroniques.

C'est sur ces bases qu'une analyse de donnée a été réalisée au Centre Hospitalier de Vittel, sur des patients hémodialysés et supplémentés en carnitine, afin de constater si cette supplémentation peut faire baisser les posologies d'érythropoïétine administrées.

Partie 1 :

L'insuffisance rénale chronique et sa correction

1. Définition [1]

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la résultante de la perte progressive des fonctions des reins. Elle est la conséquence commune de la destruction irréversible du parenchyme rénal au cours de maladies très diverses affectant les reins ou les voies excrétrices. Elle se traduit par un ensemble d'altérations biologiques et de troubles cliniques décrits sous le terme d'urémie chronique.
On évalue la gravité de cette insuffisance en tenant compte du débit de filtration glomérulaire, qui est traduit par la clairance à la créatinine.

Rappels sur la clairance à la créatinine[2]:
C'est le coefficient d'épuration plasmatique de la créatinine, à savoir le nombre de ml de plasma que le rein peut débarrasser totalement de créatinine en une minute. Ce coefficient est calculé par la formule de Cockroft et Gault (dictionnaire Vidal, ed 2006), qui fait le rapport entre le débit urinaire par minute et la concentration plasmatique de la substance :

$$\text{Cl créat (ml/min)} = \frac{A \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatinine plasmatique (µmol/L)}}$$

A = coefficient rapporté à la masse musculaire : 1,23 pour l'homme
1,04 pour la femme

valeurs normales de la créatininémie :
chez l'homme : 60-120µmol/L
chez la femme : 45-106µmol/L

La valeur normale de la clairance à la créatinine (Cl créat.) est de 120ml/min pour une surface corporelle de 1,73m². Quand cette valeur descend en dessous de 100ml/min, on parle d'une IRC débutante.
Les symptômes cliniques ne sont perceptibles qu'en dessous d'une Cl créat inférieure à 30ml/min, c'est-à-dire à un stade avancé de la maladie. On parle d'insuffisance rénale terminale lorsque cette valeur atteint 10ml/min, c'est pourquoi les patients consultent de manière tardive le Néphrologue.

Au stade évolué, l'insuffisance rénale oblige à un traitement de suppléance par dialyse ou par transplantation rénale.

2. Physiopathologie

On peut distinguer les néphropathies primitives, qui ne touchent que le rein, des néphropathies secondaires à une maladie affectant l'ensemble de l'organisme, telle que le diabète.

Les néphropathies primitives comportent :

- les néphropathies glomérulaires
- les néphropathies interstitielles chroniques
- les néphropathies d'origine obstructive
- les néphropathies infectieuses
- les néphropathies toxiques ou iatrogènes
- la néphroangiosclérose d'origine hypertensive
- la maladie polykystique rénale.

Dans les néphropathies secondaires, les origines les plus féquentes sont le diabète, le lupus érythémateux disséminé, les vascularites et le myélome multiple.

On peut classer l'insuffisance rénale en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine en 5 stades selon les recommandations européennes (EBPG, European Best Practice Guidelines) et américaines (K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) :

Stade	Description	DFG = Débit de Filtration Glomérulaire ($ml/min/1,73m^2$)
1	Lésions rénales avec DFG normal ou augmenté	≥90
2	Lésions rénales avec réduction légère du DFG	60-89
3	Réduction modérée du DFG	30-59
4	Réduction sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une transplantation	≤15

Tableau 1 : stades d'insuffisance rénale (National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. New York : NKF ; 2002)

3. Complications[3]

Il s'agit du syndrome urémique : c'est un ensemble de manifestations cliniques et métaboliques provoquées par l'insuffisance rénale chronique, dont la fréquence augmente avec le degré d'insuffisance. Ce syndrome résulte de multiples mécanismes comme la

rétention de toxines urémiques, les perturbations hormonales, les troubles hydro-électrolytiques.
Généralement, les premières manifestations apparaissent quand la créatininémie dépasse les 300-400 µmol/L (rappel des valeurs normales : 60-120 µmol/L chez l'homme, 45-100 µmol/L chez la femme), ce qui correspond à une clairance de 15-30 ml/min (insuffisance rénale sévère).

3.1. Troubles biologiques

3.1.2. Fonction thyroïdienne

Elle est peu modifiée. On assiste souvent à un effet euthyroïdien, avec une légère diminution de T3 et T3 libre, mais sans élévation de la TSH, et surtout sans effet clinique.

3.1.3. Métabolisme glucidique

Il existe une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline au niveau post-récepteur, due à l'effet de toxines urémiques incomplètement identifiée.

3.1.4. Hyperleptinémie

Le taux circulant de la leptine, hormone produite par les adipocytes, limitant la prise alimentaire et stimulant la dépense énergétique, est augmenté chez l'insuffisant rénal, qu'il soit dialysé ou non, due à un défaut d'élimination, mais de façon inadaptée, car non corrélée à la masse graisseuse.
Elle est majorée par l'existence d'un état inflammatoire.
Par son effet anorexiant, la leptine contribue à l'altération de l'état nutritionnel des patients.

3.1.5. Hyperhomocystéinémie

Elle n'est que partiellement corrigée par l'hémodialyse et constitue un facteur indépendant d'athérome. Un apport folique de 5 mg/j permet de diminuer notablement la concentration plasmatique de l'homocystéine .

3.1.6. Acidose métabolique

Elle stimule le catabolisme protéique musculaire, contribuant à la négativité du bilan azoté, à la malnutrition et à la diminution de la masse musculaire. La prévention, par ajustement de la concentration de bicarbonate des bains de dialyse et par supplémentation en bicarbonate de sodium (2 à 4g par jour) dans la période interdialytique, ne doit jamais être négligée.

3.2. Troubles cardiovasculaires

3.2.1. Hypertension artérielle

C’est la complication majeure de l’insuffisance rénale chronique. Elle s’installe par deux mécanismes principaux :

- Une surcharge hyrosodée augmente la volémie
- Une sécrétion excessive de rénine augmente la libération de l’angiotensine II ayant une action vasoconstrictrice.

L’hypercalcémie est un autre facteur à prendre en compte, par son effet calcifiant sur les artères, ce qui augmente la résistance à la pression artérielle.

L’hypertension aggrave l’insuffisance rénale par un mécanisme de néphroangiosclérose (sclérose des artérioles rénales).

3.2.2. Insuffisance ventriculaire gauche

Elle est favorisée par l’augmentation de la volémie et l’hypertension.

3.3. Troubles hématologiques

On retrouve une anémie normochrome normocytaire arégénérative (c'est-à-dire avec des érythrocytes normaux en volume et en concentration en hémoglobine, mais sans compensation par la moelle rouge), liée au déficit en EPO, et aggravée par une carence martiale ou par des hémorragies digestives.

Les érythrocytes sont fragilisés par la baisse de la quantité d'antioxydants (superoxyde dismutase et glutathion peroxydase), ce qui provoque une destruction massive des globules rouges.
De plus, une anomalie plaquettaire provoque un allongement du temps de saignement, donc une perte de sang plus conséquente.

3.4. Problèmes neurologiques

3.4.1. Troubles du sommeil

L'insomnie est fréquente chez les hémodialysés et a un retentissement important sur leur qualité de vie. On remarque une augmentation de la fréquence des apnées du sommeil et des myoclonies.
La rétention de toxines urémiques faiblement dialysables joue probablement un rôle à l'origine de ces troubles. Y contribuent également le stress, l'anxiété et la dépression.

3.4.2. Atteinte du système nerveux autonome

Une dysfonction du système nerveux autonome liée à l'état urémique lui-même est fréquente. Elle résulte de l'effet de toxines urémiques sur le contrôle autonome du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Elle se majore avec l'âge et peut être aggravée par la coexistence d'un diabète ou d'une amylose.

3.4.3. Polynévrite urémique

Elle se manifeste par des troubles sensitifs (paresthésies, fourmillements, brûlures) ou de crampes musculaires nocturnes douloureuses (syndrome des jambes sans repos). L'atteinte motrice apparaît ensuite, objectivée par la diminution de la vitesse de conduction nerveuse motrice. Une polynévrite cliniquement manifeste est actuellement très rare ou est prévenue par un début précoce de dialyse. Lorsqu'elle apparaît chez un patient en traitement régulier par hémodialyse, elle doit faire rechercher une dialyse insuffisante ou une malnutrition. L'absence d'amélioration sous l'effet d'un tel traitement doit faire rechercher l'existence d'une autre cause.

3.4.4. Complications iatrogéniques.

Un certain nombre de médicaments normalement éliminés par les reins s'accumulent dans le plasma et dans les tissus, la plupart d'entre eux n'ayant qu'une faible extraction dialytique. La néphrotoxicité qui en résulte n'a pas de conséquences chez les patients dialysés, mais il faut tenir compte des effets secondaires neurologiques et sensoriels. L'adaptation posologique est d'autant plus importante en prédialyse, lorsque la fonction rénale est résiduelle.

3.4.5. Encéphalopathie urémique (rare)

Ce terme désigne les altérations fonctionnelles du système nerveux central observées au stade d'urémie. Elles se manifestent par des anomalies du comportement à type d'asthénie intellectuelle, de baisse de la vigilance, de difficultés à soutenir l'attention et à se concentrer, d'irritabilité, d'anxiété et de troubles du sommeil (insomnie nocturne et somnolence diurne). Ces troubles sont dus en partie à l'accumulation de toxines urémiques de faible poids moléculaire, ce qui explique que les troubles cognitifs s'améliorent dès les premières séances de dialyse.

3.5. Problèmes digestifs

L'anorexie et l'altération du goût (dysgueusie) sont fréquentes, contribuant à la malnutrition. Une sensation de goût métallique dans la bouche ou de soif permanente conduit certains patients à l'ingestion de quantités excessives d'eau. Il est donc conseillé de se rincer la bouche sans avaler l'eau.
La dyspepsie est fréquente, avec éructation post prandiale, brûlure oesophagienne, et reflux gastro-oesophagien. Elle est secondaire à une oesophagite, une hernie hiatale ou une gastrite.

Ccl : l'insuffisance rénale chronique est donc une pathologie irréversible. Les néphrologues chercheront à conserver la fonction rénale résiduelle le plus longtemps possible par un traitement médicamenteux conservateur. L'aggravation de la pathologie conduira à une prise en charge par le biais de la dialyse en attendant une greffe.

4. Correction : la dialyse

4.1. Généralités[4]

Les méthodes de dialyse de suppléance, hémodialyse et dialyse péritonéale, constituent une avancée thérapeutique majeure acquise depuis le début des années 60 pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade terminale. Quarante ans après les travaux initiaux des pionniers de ces méthodes (essentiellement ceux de l'équipe de B Schribner et coll. à Seattle, USA), près d'un million de patients dans le monde sont actuellement en vie grâce aux techniques de dialyse. Celles-ci représentent le premier exemple de la possibilité d'assurer une survie très prolongée (plus de 30 années chez certaines personnes) grâce à des procédés techniques qui peuvent pallier les principales déficiences irréversibles d'un organe vital.

La dialyse est le procédé physique par lequel on élimine du sang du patient urémique les substances toxiques qui s'y accumulent à cause de l'insuffisance rénale et qui sont normalement éliminées par le rein.
Le concept fondamental sur lequel se base la dialyse est celui de mettre le sang du patient en contact avec une autre solution dont la composition est bien connue. Cette solution, séparée du sang par une membrane semi-perméable, est dépourvue des substances que l'on veut entièrement éliminer (urée, créatinine, acide urique, phosphore, …). Elle contient d'autres substances dont la concentration permet de rééquilibrer leur concentration dans le sang jusqu'aux niveaux voulus (sodium, potassium, calcium, magnésium, …).

La mise en place d'une épuration extra-rénale repose sur plusieurs critères comme le contexte clinique, l'âge du patient et le bilan biologique.

Plus de 60 000 patients sont traités en France par dialyse ou par transplantation rénale. Près de 500 000 patients sont traités par dialyse aux Etats-Unis. Plus nombreux encore sont les patients atteints de néphropathies, chez qui l'évolution vers le stade ultime de l'insuffisance rénale peut être ralentie ou stoppée, repoussant ou écartant la nécessité d'un traitement substitutif coûteux et contraignant.

4.2. Les deux types de dialyse

4.2.1. L'hémodialyse

4.2.1.1.Principe [5]

L'hémodialyse périodique a pour but l'élimination des produits de déchet et le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme, au moyen d'un échange de solutés et d'eau entre le sang du malade et une solution de dialyse de composition voisine de celle 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, soit 69 000 daltons, mais non celui des protéines et des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

Le transfert des solutés et de l'eau fait intervenir deux mécanismes fondamentaux : la diffusion (ou conduction) et la convection (ou ultrafiltration), auxquels s'ajoutent un transfert par osmose.

- Diffusion (ou conduction)

Le transfert par diffusion est un transport passif de solutés du sang vers le dialysat au travers de la membrane de dialyse, sans passage de solvant. Le transfert inverse, du dialysat vers le sang, est désigné sous le terme de rétrodiffusion.
Le débit du transfert diffusif dépend de 3 facteurs :
- le coefficient de diffusion du soluté dans le sang, la membrane de dialyse et le dialysat, qui détermine la vitesse de passage ;
- la surface effective de la membrane ;
- la différence de concentration de part et d'autre de la membrane.

- Convection (ou ultrafiltration)

Le transfert par convection est un transfert simultané du solvant et d'une fraction des 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).

- Osmose

Il s'agit d'un transfert de solvant sous l'effet d'une différence de pression osmotique. Au cours de la traversée du dialyseur, la concentration en protéines du plasma augmente du fait de la perte d'eau par ultrafiltration, augmentant ainsi 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, qui restaure le volume sanguin circulant ("refilling" plasmatique).
Dans le dialyseur, l'osmose s'oppose à l'ultrafiltration, mais ce phénomène est aisément compensé par une augmentation de la pression hydrostatique appliquée au compartiment sanguin.

- Adsorption

Les protéines telles que l'albumine, la fibrine, la β2-microglobuline, les fragments de complément activés et des cytokines telles que l'IL-1 et le TNFα peuvent, dans une certaine mesure, être adsorbées sur la membrane de dialyse. Il en est de même pour des substances fortement liées aux protéines 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.

4.2.1.2.Le circuit extracorporel

4.2.1.2.1. L'abord vasculaire

L'hémodialyse nécessite une circulation extracorporelle et donc un abord vasculaire permanent, d'accès facile et de débit suffisant.

- La fistule artérioveineuse

  Le principe consiste à mettre une veine au contact d'une artère, ce qui va la faire dilater et la rendre plus solide, afin de ne pas perforer l'artère à chaque séance et de pouvoir disposer d'un débit sanguin suffisant (250 à 300ml/min).

  Pendant la séance, deux aiguilles sont introduites dans l'avant-bras : l'une sert à amener le sang vicié au dialyseur (via la ligne artérielle), l'autre à restituer le sang épurer à l'organisme (via la ligne veineuse). Il existe aussi une ligne uniponcture, en « Y », qui permet de ne piquer qu'à un seul endroit.

- La prothèse vasculaire

  En l'absence de veine superficielle de bonne qualité, on peut recourir à une prothèse vasculaire, le plus souvent disposée entre une artère et une veine de l'avant-bras. Ce dispositif est plus fragile qu'une fistule, et sa durée de vie est plus courte.

Quelle que soit l'abord vasculaire réalisé, il nécessite surveillance et protection en dehors des séances de dialyse.

- Hygiène rigoureuse
- Surveillance quotidienne du fonctionnement (perception des vibrations de la fistule)
- Absence de prise tensionnelle ou d'injection intra-veineuse du côté de l'abord vasculaire

- Le cathéter veineux central

  Dans le cas ou l'abord vasculaire n'est pas ou plus possible, dans les dialyses réalisées en urgence ou en attendant la mise en place de la fistule, l'abord vasculaire se fait grâce la mise en place d'un ou deux cathéters centraux dans les veines jugulaires ou fémorales.

4.2.1.2.2. L’appareillage

- Le dialyseur (ou rein artificiel)

  C’est le rein artificiel. Il est composé d’une membrane de dialyse sous forme de plaques ou de fibres creuses, qui délimite deux compartiments où vont circuler, à contre sens (pour augmenter la surface d’échange), le sang et le liquide de dialyse.

- Les lignes

  Ce sont des tubulures qui amènent le sang :

  - du malade au dialyseur (ligne artérielle) : cette ligne est munie d’un corps de pompe
  - du dialyseur au malade (ligne veineuse) : cette ligne est munie d’un piège à bulles.

  Pendant la séance, un traitement pour fluidifier le sang (héparine) est donné pour éviter qu’il ne coagule dans le circuit).

- Le dialysat

C’est le « liquide de dialyse », ou « bain de dialyse ». Ce liquide est stérile, apyrogène, de composition qualitativement analogue à celle du liquide extracellulaire physiologique, mais dépourvu d’urée et de créatine. Il est préparé par mélange d’eau pure pour dialyse et d’un concentré électrolytique, dont la concentration va permettre de rétablir les taux physiologiques en sodium, potassium, calcium, …, préparé extemporanément : eau pour dialyse + solution concentrée acide+ bicarbonate en poudre.

4.2.2. La dialyse péritonéale [6]

4.2.2.1. Principe de la DP et place de la DP en France et dans le monde.

La DP repose sur le même principe physique que l'hémodialyse, la différence essentielle se situant au niveau de la membrane d'épuration : c'est une membrane artificielle, placée dans un appareil (le dialyseur) qui assure l'épuration extra-rénale en hémodialyse, alors que c'est une membrane naturelle, située dans l'abdomen et nommée "membrane péritonéale", qui remplit le même rôle en DP.

La membrane péritonéale est une membrane formée de deux feuillets, l'un qui tapisse la paroi abdominale, l'autre qui entoure les organes abdominaux. Ces deux feuillets se superposent, et restent quasiment accolés à l'état normal. Ils délimitent cependant un espace virtuel, nommé cavité péritonéale (ou péritoine), qui se distend si l'on y introduit une solution de dialyse. Dans ce cas le péritoine offre une surface d'échange importante, du même ordre de grandeur que la surface corporelle (généralement entre 1,5 et 2 m^2). De plus le péritoine est abondamment vascularisé, ce qui en fait un organe de choix pour la réalisation de l'épuration extra-rénale.

C'est un cathéter souple, qui est placé chirurgicalement dans la cavité péritonéale, sous anesthésie locale ou générale selon les centres. On fait ressortir l'extrémité de ce cathéter par un petit trou pratiqué généralement un peu en-dessous du nombril. On installe ensuite sur ce cathéter une ligne d'adaptation, qui permet le branchement sur le matériel de dialyse, et protège (à l'aide d'un petit bouchon gorgé de bétadine) l'accès au péritoine entre deux séances. Cette ligne est changée régulièrement par la suite.

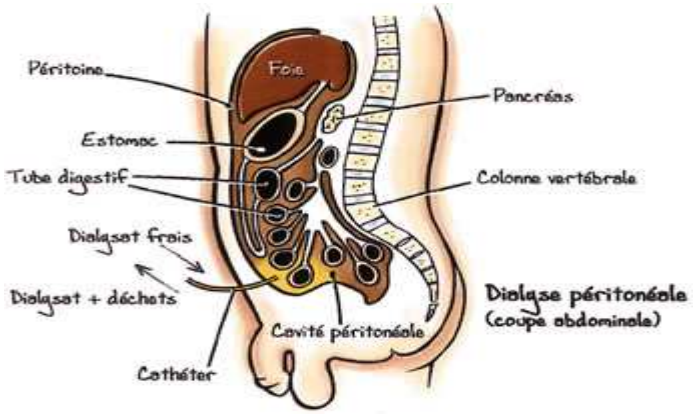


Figure 1 : Schéma de principe de la dialyse péritonéale

(http://www.soc-nephrologie.org/pages/fourchette/14.html)

- Les solutions de dialyse

Une quantité variable de solution (généralement entre deux et trois litres) est introduite par le biais du cathéter dans la cavité péritonéale. Les échanges s'effectuent alors comme en hémodialyse : les déchets métaboliques, l'eau et les ions en excès migrent du sang vers la solution de dialyse au travers de la membrane péritonéale. Le liquide est assez rapidement

saturé (en quelques heures tout au plus), c'est pourquoi il faut le renouveler plusieurs fois par jour.

- Les différentes techniques de dialyse péritonéale

Il existe principalement deux techniques de DP, qui sont a priori équivalentes, mais dans la pratique on choisira celle qui est le plus adaptée à chaque patient. En effet, à la différence de l'hémodialyse, on ne peut pas choisir la qualité de la membrane échangeuse, et tous les péritoines ne fonctionnent pas de manière équivalente.

On peut distinguer :

- le péritoine " hyper-perméable " : il laisse passer très facilement les molécules que l'on souhaite éliminer ; dans ce cas le liquide est très rapidement saturé, et il faut le renouveler très souvent ; on applique dans ce cas la technique de DP automatisée (DPA);
- le péritoine " hypo-perméable " : il laisse moins facilement passer les dites molécules, et le liquide doit rester dans la cavité péritonéale plus longtemps pour épurer le sang suffisamment ; dans ce cas on choisit la DP continue ambulatoire (DPCA).
- enfin le péritoine intermédiaire, dit " normo-perméable ", qui se contente aussi bien de l'une ou de l'autre technique.

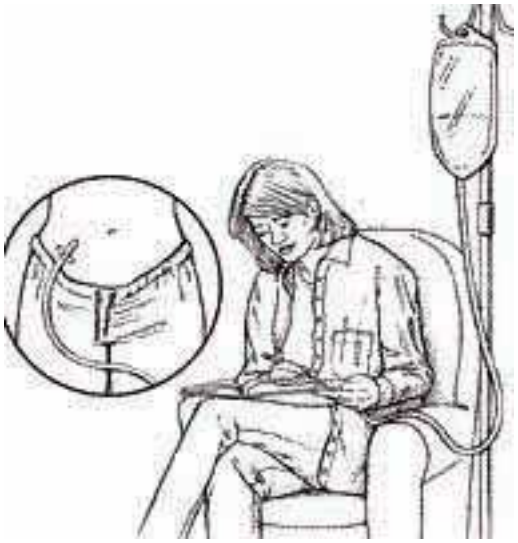
Au début de la dialyse, on n’a aucun moyen de connaître la perméabilité péritonéale. Les premiers tests sont effectués 3 à 6 mois après le début de la dialyse, et s'il apparaît que la technique choisie est mal adaptée, on peut en changer, mais cela arrive assez rarement en pratique. En première intention, on choisit souvent la DPA car elle est (un petit peu) moins contraignante.

4.2.2.2. La DPA (dialyse péritonéale automatisée)

C'est une technique plus moderne, qui est généralement choisie car elle est un peu moins contraignante. Dans ce cas, tous les échanges ont lieu la nuit. Il faut installer suffisamment de poches sur un appareil appelé " cycleur ", de les relier entre elles, puis de connecter le cathéter à l'appareillage. La machine prend ensuite en charge les vidanges et les injections. Dans ce cas les temps de stagnation sont plus courts, ce qu'on compense en augmentant le nombre des échanges (6 à 8 échanges avec des volumes de 2 à 3 litres, en général le volume total doit se

situer entre 15 et 20 litres). La durée totale du traitement (sans compter le temps nécessaire à l'installation et la désinstallation des poches) s'échelonne de 8 à 10 heures. La journée, on restera selon les cas le ventre vide, ou bien rempli d'un liquide à plus longue durée d'action.

4.2.2.3. La DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire)



La dialyse s'effectue entièrement manuellement. On connecte un système appelé " double poche " au cathéter du patient. Il est constitué d'une poche de drainage (c'est-à-dire vide…) et d'une poche remplie de deux litres de solution de dialyse.

Dans un premier temps, la cavité péritonéale est vidangée dans la poche vide. Il suffit de la disposer sur le sol, le patient reste assis sur une chaise, et le liquide s'écoule sous la seule action de la gravité. Il faut environ 15 à 30 minutes pour vidanger complètement la cavité. Ensuite, on injecte le dialysat en accrochant la poche pleine à un pied à perfusion, et le liquide s'écoule, par gravité, dans le péritoine. L'injection va généralement un peu plus vite, et dure de 10 à 20 minutes. La plupart du temps on effectue quatre échanges dans la journée (matin, midi, soir, coucher), et on garde un liquide à plus longue durée d'action pour la nuit. Il est aussi possible, au moyen d'un appareillage très simple, de réaliser un échange supplémentaire la nuit, sans avoir à se réveiller.

4.2.2.4. Avantage/ pb de la DP et place par rapport à HD

- avantages
  - cette technique est plus douce, plus « physiologique » que l'hémodialyse, par son caractère plus continu.
  - la perte de poids est d'environ 1 litre d'eau par jour, au lieu de 3 kg par séance d'hémodialyse, ce qui permet d'atténuer les problèmes d'hypertension, de fatigue, de crampes.
  - la fonction urinaire est peu ou pas altérée par cette technique, d'où une restriction hydrique plus souple qu'avec l'hémodialyse.
  - Le suivi médical est moins strict, environ une fois par mois (avec une visite approfondie tous les six mois), car cette technique plus « continue » que

l'hémodialyse évite les variations des taux plasmatiques d'urée, de créatinine, etc. Ainsi, les fonctions physiologiques s'altèrent beaucoup moins vite qu'avec l'hémodialyse, ce qui permet un suivi médical moins strict.

- Le patient dispose d'une relative autonomie

- Inconvénients
  - Ce traitement s'opère tous les jours, 3 fois par jour, alors que l'hémodialyse se fait en 3 séances par semaine
  - Le patient doit être indépendant et autonôme
  - Le patient doit avoir une fonction r »nale résiduelle pour pouvoir bénéficier de ce traitement, du fait de sa moindre efficacité par rapport à l'hémodialyse
  - Le cathéter pose un problème hygiénique et esthétique
  - Le matériel est encombrant
  - Le péritoine tend à se détériorer, ce qui limite la durée de ce traitement.

4.3. Transplantation rénale[6]

4.3.1. Généralités

La transplantation est la seule alternative thérapeutique à la dialyse, dans le cadre de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique évoluée.

En France, l'organisation générale du prélèvement et de la transplantation d'organes est sous la responsabilité d'un établissement public, l'Etablissement français des Greffes. Ses missions sont notamment la gestion de la liste d'attente, la répartition des greffons, la vigilance sanitaire, l'évaluation des résultats de la transplantation.

4.3.2. Le receveur

L'état de santé du receveur doit être évalué par une série d'examens dont les résultats peuvent contre-indiquer la transplantation.

Certains patients bénéficient d'une priorité nationale, c'est le cas des receveurs de moins de 16 ans et des patients hyperimmunisés.

En effet, chez l'enfant, la greffe est décidée avant même la mise en place de la dialyse. Cependant, on ne greffe pas un malade avant l'âge de 18 mois.

On peut greffer le rein d’un adulte chez un enfant de 3 ou 4 ans
Il n’y a pas d’âge limite pour greffer un patient.

4.3.3. Le donneur

Il y a deux types de donneur :

- Les donneurs en état de mort encéphaliques
- Les donneurs vivants (ce don n'est possible que si le donneur est majeur et très proche du receveur).

Des examens sérologiques sont effectués sur le greffon afin de dépister d’éventuelles maladies virales.

4.3.4. Compatibilité du greffon

Il existe trois critères principaux qui rendent une greffe possible :

- La compatibilité ABO : Le groupe ABO doit être compatible avec celui du receveur (le groupe rhésus n'intervient pas).

- La compatibilité tissulaire : Le donneur et le receveur peuvent avoir de 0 à 6 antigènes HLA en commun. plus ce chiffre est élevé, meilleur est le pronostic théorique de la greffe (moins de chances de rejet, traitement immunosuppresseur plus léger...). Cependant, les progrès réalisés en immunosuppression rendent ce critère de moins en moins primordial.

- Un crossmatch négatif : Le crossmatch est un examen qui est réalisé juste avant la greffe, et qui met en contact des échantillons de sérum du donneur et du receveur, afin de s'assurer que le second ne présente pas d'anticorps contre le premier. Si c'est le cas, la greffe ne peut avoir lieu, car l'organisme du receveur rejetterait le greffon.

4.3.5. Opération

Elle a lieu sous anesthésie générale, le greffon est placé habituellement dans la fosse iliaque (droite ou gauche) du receveur, l'artère et la veine rénale (prélevées avec le rein) sont suturées respectivement à l'artère et à la veine iliaque. L'uretère est relié directement à la vessie. Les reins du malade sont en général laissés en place. Il peut éventuellement être nécessaire de les enlever dans certains cas, par exemple s'ils sont une source d'infection chronique.
Il arrive que le rein ne produise pas d'urine pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines après l'opération. Il faut alors avoir recours à la dialyse, le temps que le greffon "se mette en marche".

4.3.6. Complications

Le taux de réussite d'une transplantation dépend de nombreux facteurs, comme le type de greffe (donneur vivant ou décédé), l'âge du donneur et du receveur, leur similitude tissulaire, le rang de la greffe, etc.

Les chiffres moyens sont les suivants (source : Rapport de L'EFG sur l'activité de Greffe en France en 2000) :
La survie globale du greffon rénal pour les 25659 malades ayant bénéficié d'une greffe entre 1985 et 1999 est de 86,4% à 1 an, 72,1% à 5 ans et 54,9% à 10 ans avec une durée médiane de survie du greffon de 135,3 mois.

Ce succès est en grande partie dû au traitement immunosuppresseur administré au greffé pendant toute la durée de vie de la greffe.
Cependant, ce traitement doit être associé à d'autres traitements tels que des antiviraux.

Les complications liées à la greffe sont :

- Les rejets hyper aigus (dans les heures suivant l'intervention), aigus (dans la première année) et chroniques. Seul le rejet aiguë peur être réversible, s'il est détecté à temps.
- les problèmes post opératoires liés à l'élimination des urines ou à une mauvaise perfusion du greffon.
- les problèmes liés aux effets secondaires du traitement anti-rejet, notamment :

- Les infections, par exemple les infections urinaires ou pulmonaires, liées à l'immunosuppression
- L'hypertension artérielle
- Un risque accru de cancer, notamment ceux du système lymphoïde qui apparaissent tardivement.

En cas de succès, la greffe permet une excellente réhabilitation et une meilleure qualité de vie, en particulier dans le domaine scolaire ou socioprofessionnel. Par ailleurs, la transplantation corrige mieux que la dialyse les complications de l'insuffisance rénale chronique ; c'est le cas de l'anémie, des complications osseuses et de la croissance chez l'enfant.

Partie 2

L'ANEMIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

1. Définition et caractéristiques

L'anémie est la diminution de la quantité d'hémoglobine (Hb) fonctionnelle circulante totale. Les taux d'hémoglobine sérique en deçà desquelles on peut diagnostiquer une anémie sont les suivantes :

Chez le nouveau-né : 14 g/dl
De 6 mois à 6 ans : 11g/dl
De 6 ans à 14 ans : 12g/dl
Chez l'homme adulte : 13g/dl
Chez la femme adulte : 12g/dl
Chez la femme enceinte : 11g/dl.

L'anémie est une manifestation constante de l'insuffisance rénale. En effet, comme nous le verrons par la suite, elle est directement liée à un défaut de production d'érythropoïétine, facteur de croissance de la lignée érythrocytaire, synthétisée majoritairement dans le rein chez l'adulte. Le degré d'anémie s'aggrave parallèlement à la perte néphrotique.

L'anémie peut être caractérisée sur le plan biologique par la Numération Formule Sanguine (NFS). Elle repose sur la mesure du taux d'hémoglobine sérique (Hb) en g/dL, du nombre de globules rouges par litre de sang (GR) exprimé en million par mm^3, et le calcul de l'hématocrite (Ht) en %,du Volume Globulaire Moyen des érythrocytes (VGM) en fL, de la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine des érythrocytes (TCMH) en pg et de la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine des érythrocytes (CCMH)en g/dL:
Hématocrite = Volume occupé par les érythrocytes / Volume de l'échantillon de sang
VGM = Ht / GR
CCMH = Hb / Ht
TCMH = Hb / GR

Les valeurs normales sont :
Ht : 45-54% chez l'homme, 37-47% chez la femme
VGM : 80-100fl
CCMH : 30-38g/dl
TCMH : 27_32 pg

On considère que des investigations pour le diagnostic de l'anémie devraient être envisagées chez les patients atteints d'IRC lorsque :
La concentration en hémoglobine (Hb) est inférieure à 11g/dl (Hématocrite inférieure à 33%) chez les femmes en pré-ménopause et chez les patients prépubères,
La concentration en Hb est inférieure à 12g/dl (Ht inférieure à 37%) chez les adultes de sexe masculin et chez les femmes en post-ménopause.
(Mesure effectuée sur un échantillon de sang pré-dialysé)

Outre le défaut de production de l'EPO par destruction du parenchyme rénal, l'anémie de l'insuffisant rénal est due aussi :

- à l'excès de destruction des érythrocytes (hémolyse) par fragilité de leur membrane
- à la carence en fer par défaut d'absorption intestinale, parfois aggravé par perte sanguine.

2. L'érythropoïèse [7]

L'hématopoïèse débute dès la vie fœtale dans trois lieux principaux :

- le foie
- le sac vitellin
- la moelle osseuse

Dans le sac vitellin, les premiers signes apparaissent dans les îlots sanguins vers le 20^{e} jour de la vie intra-utérine. Mais ce n'est que vers la 6^{e} semaine que l'hématopoïèse proprement dite débute dans le foie, cet organe étant le principal producteur pendant les 6 premiers mois.
La moelle osseuse prend le relais aux environ de la dixième semaine, pour devenir le lieu principal à partir du 6^{e} mois.
Cette moelle se situe principalement dans les os du crâne, des côtes, du sternum, des corps vertébraux, dans certains os plats et à l'extrémité des os longs.

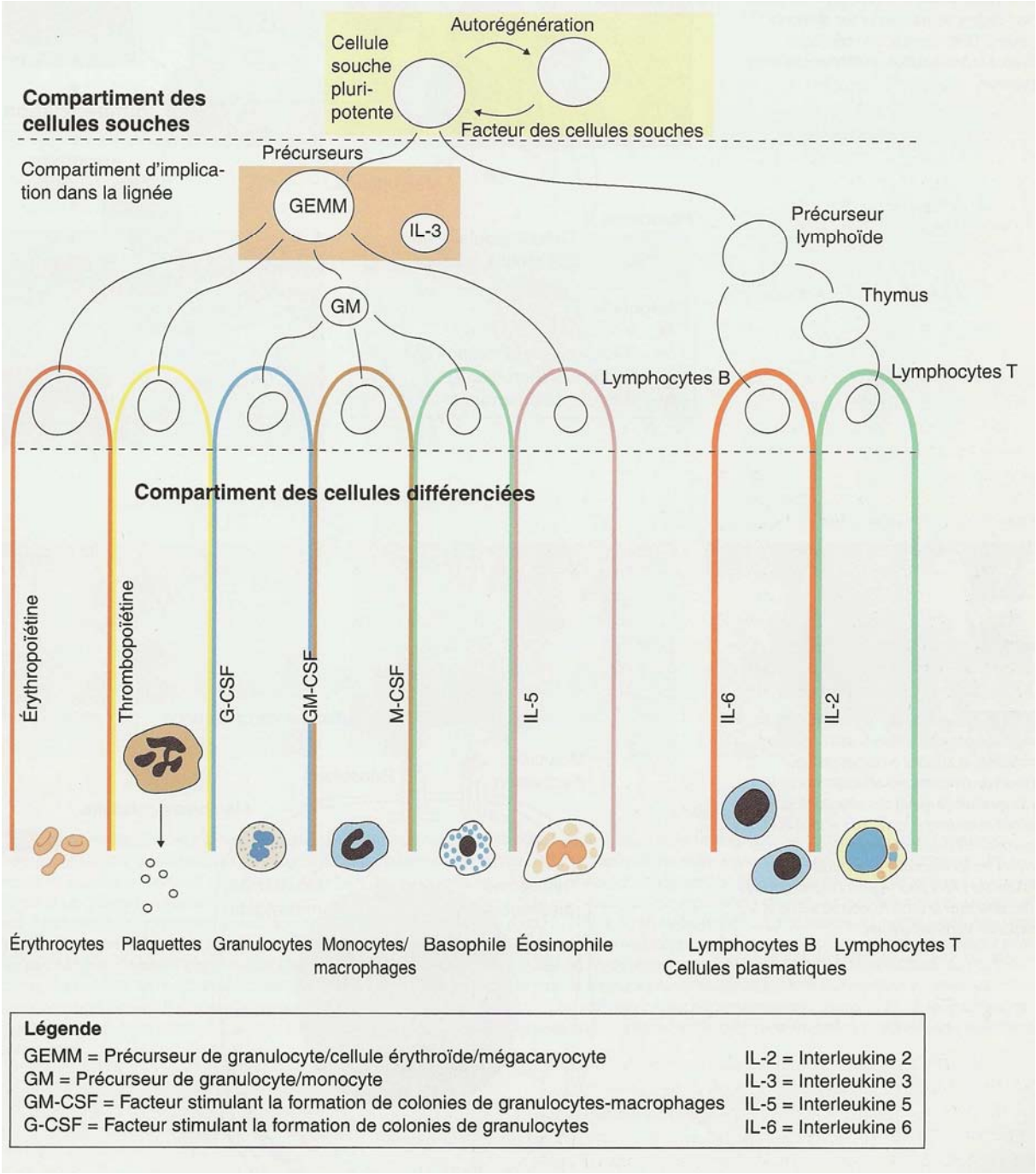


Figure 2 : hématopoïèse, A. B. Mehta, A. V. Hoffbrand, Hématologie, coll sciences médicales, série Claude Bernard, Ed De Boeck, 2000, p.9

Les érythrocytes proviennent de la différenciation de cellules souches de la moelle osseuse. Ces dernières ont quatre propriétés essentielles :

- la capacité de se renouveler en permanence
- la capacité d'engendrer l'ensemble des cellules sanguines
- la capacité d'être transplantable

- la plupart sont en repos mitotique, d'où une moindre exposition à un risque mutagène et une réserve de cellules inattaquables par des agents antimitotiques lors d'une aplasie médullaire.

Ces cellules souches vont donner des progéniteurs qui ont une capacité de différenciation moindre, et qui vont donner d'abord deux lignées (lymphoïde et myéloïde) qui vont ensuite donner d'autres lignées :

- les progéniteurs lymphoïdes vont donner naissance aux lymphocytes B, T et plasmocytes
- les progéniteurs myéloïdes vont être la source des monocytes, polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles), plaquettes et érythrocytes.

Le précurseur des érythrocytes dans la moelle osseuse est le proérythroblaste, qui va donner l'érythroblaste basophile. A ces stades, la cellule peut encore se diviser, et le cytoplasme est basophile, donc riche en acide ribonucléique.
Puis la synthèse d'hémoglobine apparaît au stade polychromatophile, pour se poursuivre aux stades acidophile, puis réticulocytaire, et enfin atteindre une concentration de 32 à 36% sans l'hématie.

La synthèse d'hémoglobine permet d'inactiver la chromatine nucléaire (la cellule ne peut plus se diviser) et l'expulsion du noyau à partir d'un seuil au sein du cytoplasme. Ce phénomène explique qu'il ne peut pas y avoir d'hyperchromie (= hématie trop concentrée en hémoglobine).

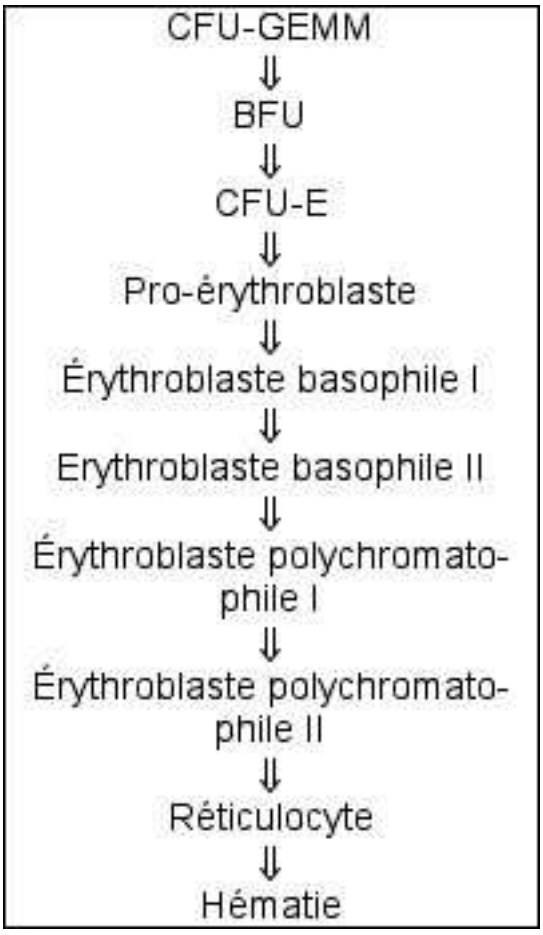


Figure 3 : lignée érythrocytaire, A. B. Mehta, A. V. Hoffbrand, Hématologie, coll sciences médicales, série Claude Bernard, Ed De Boeck, 2000, p.17

3. Physiopathologie [7]

On sait depuis longtemps que l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une anémie presque toujours grave. Jusqu'à récemment, on observait un hématocrite inférieur à 30% chez la plupart des malades traités par hémodialyse, nécessitant pour certains d'entre eux des transfusions de culots sanguins.

L'anémie des insuffisants rénaux est presque toujours normochrome (CCMH correcte) et normocytaire (VGM correct). Le nombre des réticulocytes n'est pas augmenté, car l'érythropoïèse est inefficace. Plusieurs mécanismes peuvent être en cause :

- la déficience en érythropoïétine
- la carence en folates
- la carence en fer
- l'hémolyse toxique.

Le rein étant le principal lieu de synthèse et de sécrétion d'EPO, il est logique de conclure que c'est le principal facteur étiologique de cette anémie, conforté par une correction rapide et efficace de l'anémie à la suite d'une administration d'EPO de synthèse. Le foie, qui produit une faible partie de l'EPO endogène, ne peut compenser ce manque.

L'hémolyse est due à la toxicité de nombreuses substances accumulées dans le plasma (urée, cuivre, chloramine, formaldéhyde).

La carence en folates, lors de l'épuration rénale, peut laisser s'installer une mégaloblastose médullaire.

La carence en fer est le plus souvent due à une perte sanguine occulte et chronique.

De plus, les prélèvements sanguins itératifs (dosages biologiques), les problèmes techniques inhérents à la dialyse (restitution incomplète, saignement des points de ponction, ruptures de tubulures, coagulation dans le dialyseur, …) et l'altération des érythrocytes dans le dialyseur et les lignes de dialyse peuvent faire baisser le taux d'hématocrite.

4. Symptomatologie[7]

La gravité des manifestations cliniques dépend essentiellement de l'âge du malade, de son état cardiovasculaire et de la rapidité d'installation de l'anémie.
On note principalement les symptômes suivants :

- Bourdonnements d'oreille
- Céphalées dyspnée d'effort
- Fatigabilité
- Palpitations
- Pâleur de la peau, des muqueuses
- Souffle cardiaque
- Augmentation du débit cardiaque favorisant une hypertrophie ventriculaire gauche.

5. Diagnostic [7]

Des investigations devraient être envisagées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique lorsque :
La concentration en hémoglobine est inférieure à 11g/dl (hématocrite <33%) chez la femme
La concentration en hémoglobine est inférieure à 12g/dl (hématocrite <37%) chez la femme en post ménopause et chez l'homme.

L'évaluation de laboratoire de base de l'anémie devrait comprendre la mesure des paramètres suivants :

- La concentration en hémoglobine
- Les indices cellulaires érythrocytaires (VGM, CCMH)
- La numération réticulocytaire
- La réserve en fer par la mesure de la concentration en ferritine sérique.

En fonction des indications, un bilan plus complet comprendra aussi les paramètres suivants :

- L'apport en fer (pourcentage d'hypochromie érythrocytaire, saturation de la transferrine
- La protéine C réactive
- Concentration sérique en vitamine B12
- Concentration érythrocytaire en acide folique
- Formule leucocytaire
- Tests d'hémolyse (haptoglobine, lactate deshydrogénase, bilirubine, tests de Coombs)
- Electrophorèse des protéines sériques et /ou urinaires aluminium sérique
- Myélogramme
- Evaluation des pertes sanguines gastro-intestinales occultes.

L'anémie est le plus probablement le résultat d'une carence en EPO si :

- Les examens n'ont pas permis de mettre en évidence d'autres causes d'anémie que l'insuffisance rénale chronique

et si

- On observe une altération de la fonction rénale : taux de filtration glomérulaire < 30ml/min (45ml/min chez les diabétiques).

6. Traitement

La concentration d'hémoglobine chute en dessous de 11 g/dl, lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la clairance de la créatinine, est inférieur à 30 ml/min, ce qui correspond au stade 4 de l'insuffisance rénale chronique. Pour des clairances plus élevées, le diagnostic d'anémie liée à l'insuffisance rénale ne peut cependant pas être éliminé.
Une prise en charge précoce de cette anémie permet d'en diminuer la sévérité.

6.1. L'érythropoïétine

Tous les patients atteints d'IRC ne nécessitent pas un traitement par EPO (environ 20% en hémodialyse, 40% en dialyse péritonéale n'en nécessitent pas). Une dialyse correcte, une bonne alimentation et des réserves en fer assurées peuvent maintenir une concentration en Hb > 10g/dl (Ht>30%). Mais très peu d'entre eux seulement sont capables de maintenir une concentration en Hb > 12g /dl sans traitement par EPO.

6.1.1. L'EPO endogène [7,8,9,10,11]

6.1.1.1. Origine, structure

L'EPO est le premier facteur hormonal découvert chez l'Homme.
Cette molécule est un polypeptide fortement glycosylé de 166 acides aminés.
Son poids total est de 34000 Daltons.
Au niveau spatial, sa structure est formée de 4 hélices α et de deux ponts disulfures (entre les cystéines 7 et 161, ainsi qu'entre les cystéines 29 et33).
Lors du passage dans le sang, on observe un clivage de l'arginine C-terminale pour obtenir une molécule finale de 165 acides aminés. Seule la forme glycosylée est active in vivo. La glycosylation peut s'effectuer sur 4 sites différents : 3 sites de N-glycosylation sur les asparagines 24, 38 et 83, et un site de O-glycosylation sur la sérine en position 26.
Cette glycosylation à 40%, réalisée grâce à un sucre, l'acide sialique (acide N-acétyl-neuraminique), permet de protéger la molécule contre une rapide dégradation hépatique qui

empêcherait son activité au niveau de la moelle osseuse. Le clivage enzymatique de l'acide sialique par la sialidase aboutit à une perte d'efficacité totale in vivo. Si la molécule est complètement déglycosylée (perte des mannoses, galactoses, fucoses, N-acétylglucosamies et galactosamines), elle devient inactive in vivo et in vitro.

Les régions contenant les acides aminés 1 à 24 et 37 à 56 sont presque invariantes et devraient donc représenter les déterminants essentiels pour l'activité de la molécule.

L'intégrité des deux ponts disulfures est indispensable à l'activité biologique de la molécule.

L'EPO est une molécule très stable : elle résiste en effet à la chaleur (80°C), aux pH extrêmes et à différents agents dénaturants.

Cette protéine est codée par des gènes situés sur la paire de chromosome 7.

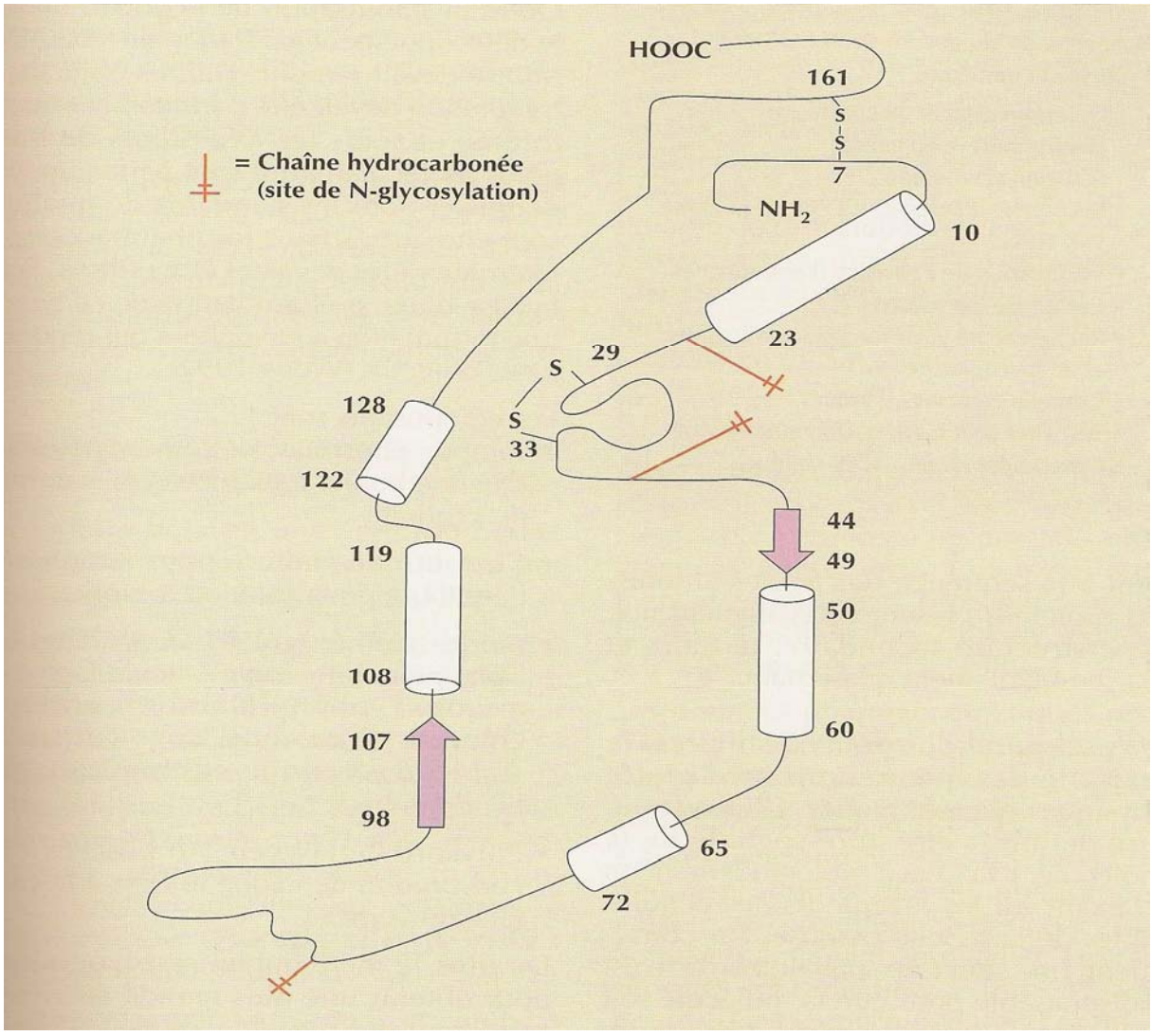


Figure 4 : structure de l'érythropoïétine humaine, (Mc donald et al, 1986)

6.1.1.2.Régulation de sa synthèse

Elle est synthétisée par les cellules des capillaires péritubulaires du rein. Accessoirement, le foie produit 5 à 10% de cette hormone.

Elle est synthétisée à raison de 2 à 4 UI/kg/j. Son taux plasmatique normal (reflet de l'équilibre entre production et utilisation par la moelle osseuse) est de 10 à 25 UI/l, soit 3 à 8 mmol/l. Le taux plasmatique d'EPO subit des variations diurnes : le pic maximal est obtenu à 8h, tandis que son taux moindre est à 20h.

L'hypoxie tissulaire, directement dépendante des taux circulants de globules rouges, entraine au niveau rénal une augmentation de la production d'EPO.

L'augmentation de la production des globules rouges va en retour favoriser l'oxygénation rénale, et ainsi exercer un rétrocontrôle négatif sur la synthèse d'EPO. Il est démontré au niveau tissulaire que la production d'EPO est la conséquence d'une augmentation du nombre des cellules productrices péritubulaires interstitielles du cortex rénal et non de l'augmentation de la synthèse par les cellules.

6.1.1.3.Métabolisme

L'EPO sanguine se fixe sur la moelle osseuse.
Sa dégradation est hépatique.
5 à 10% de l'hormone circulante sont éliminés par le rein.
Sa demi-vie est de 5 à 9h.

6.1.1.4.Mécanisme d'action

L'EPO exerce son effet en se liant à un récepteur spécifique de surface (EPO-R) dont le gène est situé sur la paire de chromosome 19. Ces récepteurs se développent au stade de BFU-E tardive (Burst Forming Unit-Erythroïd), leur nombre est maximal au stade CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroïd) puis il diminue.
En réponse à une stimulation par EPO, l'homodimérisation des EPO génère, après phosphorylation, l'activation des voies permettant la prolifération et la survie cellulaire. Les BFU ont des EPO-R mais aussi des récepteurs au SCF (Stem Cell Factor, cytokine régulatrice essentielle de la lignée monocytaire), à l'interleukine 3 et au GM-CSF.

Si elles répondent à l'EPO, elles n'en sont pas dépendantes. Aux stades plus avancés de CFU-E et de proérythroblastes, les cellules ne gardent que les EPO-R et deviennent donc EPO dépendantes.
Puis cette dépendance est perdue au stade d'érythroblaste basophile, c'est-à-dire quand la synthèse d'hémoglobine apparaît. La production érythrocytaire est contrôlée par apoptose. Pendant la période EPO dépendante, la plupart des progéniteurs succombent à l'apoptose. Seuls survivent ceux qui ont une sensibilité à l'EPO leur permettant de résister à un taux basal.
En situation d'hypoxie, l'augmentation de la production d'EPO entraîne la survie des progéniteurs ayant un seuil de sensibilité à l'EPO plus élevé, et donc d'un plus grand nombre de progéniteurs EPO-dépendants.

6.1.1.5.Fonction de l'EPO

- Favoriser la différentiation des BFU-E en CFU-E
- Stimuler la différentiation des CFU-E en proérythroblastes
- Assurer la survie des CFU-E
- Stimuler la prolifération des proérythroblastes et érythroblastes basophiles.
- Favoriser la différentiation des érythroblastes, réduisant ainsi la durée du transit dans la cavité médullaire.
- Faciliter l'incorporation du fer dans les érythroblastes.
- Accélérer la relâche des réticulocytes dans le courant sanguin.
- Augmenter la production de globine dans les globules rouges.
- Faciliter certaines réactions enzymatiques intervenant dans la synthèse de l'hème
- Jouer un rôle dans la production de protéines membranaires, telle la spectrine et les bandes 3 et 4,1 .

6.1.2. . Traitement de l'anémie par agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE)

6.1.2.1.Initiation du traitement

6.1.2.1.1. Hématocrite ou hémoglobine pour marqueurs de surveillance ?

Il n'existe aucune méthode internationale de mesure standard de l'hématocrite à la différence de la mesure de l'hémoglobinémie. Cette mesure peut varier d'un analyseur à l'autre. La mesure de l'hémoglobine, largement standardisée, doit donc être considérée comme le meilleur marqueur de surveillance.

6.1.2.1.2. A partir de quelle concentration d'hémoglobine un agent stimulant de l'érythropoïèse doit-il être introduit ? [12]

L'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche ou de symptômes liés à une anémie doivent être pris en compte. Aucune grande étude randomisée et contrôlée n'a déterminé le seuil d'hémoglobine à partir duquel un ASE doit être introduit pour entraîner une amélioration du pronostic vital. La majorité des patients pourrait bénéficier d'ASE avant d'atteindre une concentration inférieure à 10 g/dl. Une concentration basse en hémoglobine en début de prise en charge en dialyse augmente significativement le risque de complication cardiovasculaire et de décès dans la première année de dialyse.

6.1.2.1.3. Quelle est la cible d'hémoglobine ?

Initialement à la mise sur le marché des ASE, la cible d'hémoglobine recommandée était de 11 g/dl sans dépasser 12 g/dl, objectif que l'on appellera cible basse.
A ce jour, une cible d'hémoglobine strictement supérieure à 11 g/dl sans dépasser 13 g/dl est recommandée. Une cible supérieure à 13 g/dl est fortement déconseillée chez les patients ayant une pathologie cardiaque sévère. Dans le reste de la population, une cible haute supérieure à 13 g/dl n'a démontré aucun bénéfice autre que celui sur la qualité de vie.

6.1.2.1.4. Bénéfice attendu

• *Effet sur la fonction cardiaque*

De nombreuses études ont montré une moindre hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients ayant une concentration d'hémoglobine supérieure à 10 g/dl par rapport aux patients ayant une concentration d'hémoglobine inférieure à 10 g/dl [14,15]. Deux études [16,17] randomisées contrôlées et une étude prospective de cohorte ont étudié l'effet d'une cible haute d'hémoglobine (> 13 g/dl) sur l'hémodynamique cardiaque.

• *Effet sur la qualité de la vie*

Les ASE améliorent la qualité de vie, les fonctions physique et mentale, l'activité sociale, l'humeur, les fonctions sexuelles, le sommeil[18,19,20,21,22.] Ces améliorations ont été constatées quel que soit l'âge.

• *ASE, transfusion et immunisation* [23]

L'administration d'ASE diminue la fréquence des transfusions et donc le risque d'immunisation HLA. Inversement, l'absence totale de transfusion peut avoir une influence négative sur la survie du greffon.

• *Effet sur la greffe rénale*

En transplantation, les effets d'un ASE sur le devenir précoce du greffon ont été évalués dans trois études rétrospectives [24,25,26].
Les données issues de registres de transplantations ont montré l'absence d'impact des ASE sur la survie du greffon.

• *Grossesse*

Il existe peu de données concernant la prescription d'ASE pendant la grossesse. Il n'y a pas de passage transplacentaire d'ASE chez la femme [27]. Les ASE ont une action vasoconstrictive sur les vaisseaux placentaires *in vitro*[28], prédominant sur le versant veineux. Les besoins en EPO augmentent pendant la grossesse [29]. D'autres auteurs ont noté une augmentation de la pression artérielle à l'introduction de l'ASE [30,31]. Le Résumé des Caractéristiques du Produit des différents ASE fait état d'une innocuité non établie pendant la grossesse.

• *Erythropoïétine et néphroprotection*

Des études récentes ont montré un ralentissement de la dégradation de l'insuffisance rénale sous ASE:

- Kuriyama a évalué les effets de l'EPO sur la fonction rénale chez 108 patients inclus dans une étude randomisée, prospective et contrôlée [32]. Les patients avaient une créatininémie entre 20 et 40 mg/l et une anémie définie par un hématocrite inférieur à 30% :
- 31 patients anémiques n'ont pas reçu d'EPO (groupe 1 : témoins anémiques non traités) ;
- 42 patients anémiques ont reçu de l'EPO (groupe 2 : patients anémiques traités) ;
- 35 patients non anémiques non sévère ayant un hématocrite supérieur à 30% n'ont pas reçu d'EPO (groupe 3 : témoins non anémiques non traités).

La médiane du suivi a été de 28 mois. Pendant cette période, 65% des patients du groupe 1 ont évolué vers l'insuffisance rénale nécessitant la dialyse, contre 33% des patients du groupe 2 et 37% du groupe 3 (différence significative entre 1 et 2 ; 1 et 3). La survie rénale appréciée par le temps de doublement de la créatinine a été moins bonne dans le groupe 1, qu'il soit comparé au groupe 2 (p = 0,003) ou au groupe 3. Il n'y avait pas de différence entre le groupe 2 et le groupe 3.

Cette étude se distingue des autres études, qui ont uniquement montré un ralentissement de l'altération de la fonction rénale sous ASE, sans effet sur la survie rénale [33,34,35].

Dans cette étude, la créatininémie moyenne à l'inclusion était plus basse que celle des autres études, ce qui plaiderait pour une introduction précoce des ASE.

- Dans l'étude de Silverberg menée chez des patients en insuffisance cardiaque sévère, l'évolution de la fonction rénale s'est améliorée après normalisation de la concentration en hémoglobine sur une période d'un an : de -1,12 à + 0,21 ml/min/mois de variation de clairance de la créatinine avant et après normalisation chez les non diabétiques et de .1,2 à +0,1 ml/min/mois chez les diabétiques [36].

- En transplantation, une étude rétrospective sur 225 transplantés rénaux n'a pas observé de différence de progression de l'insuffisance rénale chez les patients sous ASE [37].

Différents faits expérimentaux permettent d'émettre l'hypothèse que la correction de l'anémie par ASE peut ralentir la progression de l'insuffisance rénale [38,39].

- La correction de l'anémie améliore la délivrance de l'oxygène et pourrait protéger contre le stress oxydant et l'apoptose.
- Les globules rouges sont une barrière antioxydante avec une réserve enzymatique dans le système glutathion, telle que la super-oxyde-dismutase et la catalase.
- Les ASE peuvent améliorer la survie des globules rouges en se fixant à son récepteur et en diminuant les effets d'apoptose.
- L'effet anti-apoptotique des ASE peut également s'exprimer *in vivo* sur d'autres cellules ayant le récepteur à l'ASE telles que les cellules neuronales.
- *In vitro* sur la cellule musculaire lisse, les ASE ont également montré un effet protecteur endothélial et vasculaire contre l'apoptose.
- Cet effet pourrait également s'exprimer sur les cellules tubulaires proximales et les cellules du tube collecteur.

Les ASE pourraient donc avoir un rôle néphroprotecteur et ce d'autant qu'ils sont introduits à un stade précoce de l'insuffisance rénale.

6.1.2.2.Pharmacologie

6.1.2.2.1. Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

L'érythropoiétine (EPO) est une glycoprotéine composée d'un squelette protéique et de 4 chaînes de sucres constituant environ 40% de son poids moléculaire, qui est égal à 34000 daltons.

Au cours de la différenciation érythroblastique, les progéniteurs BFUe (Burst Forming Unit Erythroid) et les cellules CFUe (Colony Forming Unit Erythroid) qui en dérivent, sont sensibles à l'EPO. A ce stade, aucune autre molécule ne peut se substituer à l'EPO pour assurer une prolifération érythroblastique terminale. En l'absence d'EPO, une cellule CFUe meurt par apoptose. Les CFUe sont plus ou moins sensibles à l'EPO suivant le nombre de récepteurs à l'EPO présents sur leur surface.

La synthèse d'EPO est exclusivement rénale. La concentration plasmatique normale d'EPO est de 5 à 25 mUI/ml. Elle augmente quand l'hématocrite décroît aux environs de 10 g/dl. Un maximum de synthèse (aux environs de 1000 mUI/ml) est atteint pour des hématocrites de l'ordre de 20%. En dialyse, la moyenne des concentrations en EPO chez les

patients non traités est de l'ordre de 30 à 200 mUI/ml, avec des concentrations supérieures à 50 mUI/ml chez les patients maintenant un hématocrite supérieur à 30%.

Cette concentration d'EPO, bien qu'augmentée par rapport à une valeur de base de 10 mUI/ml chez le patient non anémique, ne permet cependant pas une érythropoïèse suffisante pour corriger l'anémie de ces patients.

Le catabolisme de l'EPO reste mal compris. Il a été montré qu'il n'était pas lié à une clairance hépatique. En effet, des animaux hépatectomisés ont une clairance identique à celle des animaux normaux. La clairance de l'EPO est très vraisemblablement liée à une internalisation de l'hormone au niveau de son récepteur et donc de son site d'action.

L'activité de l'EPO est maintenue par les résidus d'acide sialique. Sans acide sialique, l'EPO est rapidement éliminée de la circulation. L'augmentation du contenu en acide sialique augmente la demi-vie de l'EPO.

• *Administration intraveineuse*

Après l'administration intraveineuse d'EPO chez les patients en dialyse, la concentration à 15 min et à 1 heure est linéairement corrélée à la dose. La demi-vie est de l'ordre de 6 heures et la clairance corporelle totale moyenne de 8 ml/kg/h. Le volume de distribution est de l'ordre de 70 ml/kg, valeur supérieure au volume plasmatique. La concentration maximum d'EPO est de 19 mUI/ml. Le pic plasmatique atteint après administration intraveineuse n'est pas très utile car il sature probablement les récepteurs à l'EPO, présents sur les progéniteurs érythroblastiques. Stimulés par l'EPO fixée à son récepteur, ces cellules se transforment en érythroblastes qui ne portent plus de récepteur à l'EPO.

En hémodialyse, le contact de l'EPO avec la membrane stimule les cytokines inhibitrices des récepteurs à l'EPO (tels le TNF, l'interleukine 1, l'interleukine 6, le TGF bêta, l'interféron gamma), ce qui pourrait diminuer l'effet de l'EPO intraveineuse administrée en fin de séance. La décroissance rapide de la concentration d'EPO après administration intraveineuse pourrait également jouer un rôle de cytolyse sur les formes jeunes libérées. Le but étant de maintenir une concentration sanguine d'EPO entre 100 et 200 mUI/ml, tout en évitant d'atteindre des niveaux inférieurs à 30 mUI/ml, l'administration sous-cutanée semble plus physiologique [40].

• *Administration sous-cutanée*

Par voie sous-cutanée, la biodisponibilité de l'EPO est de l'ordre de 48% avec une large variation interindividuelle de 14 à 96%. La Cmax est retardée d'environ 22 heures avec une Cmax rapportée à la dose, égale à 10% de celle observée lorsque la même dose est administrée par voie intraveineuse.

Il existe une grande variabilité interindividuelle de l'aire sous la courbe (AUC). L'AUC par voie SC est égale à 50% de l'AUC observée après une injection intraveineuse [41].

L'augmentation de la demi-vie plasmatique observée avec la voie SC pourrait expliquer une stimulation prolongée des cellules progénitrices. Une occupation prolongée du site du récepteur s'accompagne d'une augmentation de la stimulation par rapport à une stimulation intermittente.

• *La darbepoetine*

La darbepoetin alfa est un ASE de synthèse qui possède cinq modifications d'acides aminés par rapport à la séquence d'EPO recombinant humain, permettant de lier davantage de chaînes d'hydrate de carbone. La darbepoetine alfa possède donc cinq chaînes d'hydrate de carbone contre trois pour l'EPO recombinant humain. Sa demi-vie est 2 à 3 fois celle de l'érythropoïétine alpha ou bêta. Chez des patients en dialyse péritonéale, la demi-vie moyenne d'élimination d'une dose unique de

darbepoetine alfa est de 25 heures contre 8,5 heures pour l'EPO administrée par voie intraveineuse [42].

Après administration par voie sous-cutanée, la demi-vie de la darbepoetine alfa est de 73 heures soit trois fois celle de la darbepoetine alfa administrée par voie intraveineuse. La biodisponibilité de la darbepoetine alfa est d'environ 37%. Elle est du même ordre que celle de la r-HuEPO par voie sous-cutanée.

L'AUC de la darbepoetine alfa est supérieure et sa clairance inférieure à celle de l'EPO. Les volumes de distribution des deux hormones sont similaires.

Les études de pharmacocinétique en administrations répétées ont donné les mêmes résultats qu'en administration unique avec une demi-vie de la darbepoetine alfa égale à 3 fois celle de l'EPO. Aucune accumulation de la darbepoetine alfa n'a été mise en évidence sur une période de 48 semaines. Sa pharmacocinétique n'est pas modifiée chez l'enfant.

Au total : L'administration des EPO alpha et bêta par voie sous-cutanée permet d'obtenir une concentration maximale sanguine plus basse, une demi-vie plus longue par rapport à l'administration intraveineuse. Ces modifications pharmacologiques pourraient expliquer une

moindre saturation des récepteurs à l'EPO, une stimulation plus longue de ces récepteurs et une décroissance moins rapide des concentrations d'EPO.
La darbepoetine alfa présente une plus grande teneur glucidique qui lui confère une demi-vie terminale plus longue que celle de la r-HuEPO. Malgré ces modifications moléculaires, la darbepoetine alfa conserve sa spécificité très étroite pour le récepteur de l'EPO.
L'équivalence des doses administrées par voie IV et par voie SC permet l'utilisation de la voie IV sans perte d'efficacité.

6.1.2.2.2. Voie d'administration de l'EPO (ASE hors darbepoetine)

• *Voie intraveineuse et voie sous-cutanée : effet sur la dose*

Les études disponibles comparant les voies sous-cutanée et intra-veineuse sont globalement en faveur de l'administration par voie sous-cutanée, qui permet une réduction des doses [43].

• *Effet sur la pression artérielle*

Au cours des études menées chez des patients hémodialysés tout venant, la conversion de la voie intraveineuse vers la voie sous-cutanée n'a pas engendré de baisse significative de la pression artérielle.

• *Voie intra-péritonéale*

En cas de dialyse péritonéale, la voie intra-péritonéale a surtout été recommandée chez l'enfant [44].
La biodisponibilité de l'EPO par voie intra-péritonéale varie de 75 à 145% par rapport à la voie sous cutanée. L'EPO doit être administrée dans une cavité péritonéale vide pendant au moins 4 heures.
L'absorption de l'EPO est augmentée si la période « ventre vide » est allongée. La biodisponibilité de l'EPO est dépendante de la quantité de fluide de dialysat dans lequel elle est administrée [45].
Un pic plasmatique comparable à celui obtenu par voie sous-cutanée est atteint si l'EPO est diluée dans 50 ml.
La voie intra-péritonéale est applicable à l'adulte au prix d'une augmentation de posologie par rapport à la voie sous-cutanée.

Les deux inconvénients de cette voie d'administration sont la nécessité d'un arrêt de la dialyse pendant 8 heures et la nécessité d'une manipulation supplémentaire augmentant le risque de péritonite.

6.1.2.2.3. Posologie, fréquence d'administration de l'EPO (ASE hors darbepoetin)

Dans des études de phases II et III, une dose de 40 UI/kg/semaine permet d'atteindre une hématocrite de 30% chez 40% des patients et une dose de 150 à 300 UI/kg/semaine permet d'atteindre cet même hématocrite chez 95% des patients [46,47]. Cette réponse est principalement influencée par les réserves en fer, les pertes sanguines, la présence d'une inflammation, d'une intoxication aluminique, d'une hyperparathyroïdie, ou d'une dysfonction de la moelle osseuse.

Les patients en dialyse péritonéale ont des besoins en ASE réduits par rapport aux patients en hémodialyse [48].

Chez les patients ayant une maladie chronique du greffon rénal, les doses d'ASE semblent identiques par rapport au stade de pré-dialyse.

La fréquence d'administration ne semble pas avoir d'influence sur la correction de l'anémie et les doses d'ASE chez les patients traités par voie sous-cutanée et hors hémodialyse. Les études disponibles ne permettent cependant pas de parler d'équivalence de dose après réduction de la fréquence d'administration.

Une dose d'EPO de 150 à 300 UI/kg/semaine permet d'atteindre l'hémoglobine cible chez 95% des patients.

6.1.2.2.4. Darbepoetin alfa

La darbepoetin alfa est un ASE, dont cinq acides aminés ont été modifiés par rapport à la séquence de l'EPO humaine, ce qui permet la fixation de deux hydrates de carbone. La darbepoetin alfa a donc cinq chaînes de N-glycosylation contre trois pour l'EPO humaine. De ce fait, elle a une demi-vie trois fois plus longue que celle de l'EPO recombinant humain dans les modèles animaux et humains [42].

Les essais thérapeutiques évaluant l'effet de la darbepoetin alfa ont été réalisés avec un rythme d'administration d'une fois par semaine, d'une fois toutes les deux semaines, ainsi que d'une fois par mois.

• *Correction de l'anémie*

Deux études multicentriques ont recherché la dose optimale de darbepoetin alfa pour corriger l'anémie de patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale. Le critère d'évaluation de ces études menées en ouvert était l'augmentation des concentrations d'hémoglobine. Une augmentation dose dépendante de l'hémoglobine a été observée, sans différence entre une ou trois administrations par semaine. La dose optimale de darbepoetin alfa a été de 0,45 à 0,75 µg/kg/semaine, engendrant une réponse optimale chez 60 à 80% des patients (réponse optimale définie par une augmentation de 1 à 3 g/dl de l'hémoglobine sur 4 semaines).

• *Traitement d'entretien*

Une étude publiée sous forme d'abstract [49] a montré que les modifications de la concentration d'hémoglobine sur une période d'un an n'ont pas été significatives. La dose médiane de darbepoetine était équivalente aux doses d'EPO au début de la randomisation avec un ratio de 200 UI d'EPO pour 1 µg de darbepoetine.
Une fréquence d'administration d'une fois par semaine ou d'une fois toutes les deux semaines peut être maintenue chez la grande majorité des patients.

• *Tolérance*

La darbepoetine alfa est aussi bien tolérée que les autres EPO. Ses effets indésirables apparaissent aux mêmes fréquences que l'EPO :
- céphalée
- hypertension artérielle
- thrombose vasculaire au point d'accès
- douleur au point d'injection

Tous les autres effets indésirables liés au traitement ont été observés avec une incidence inférieure ou égale à 1 % (peu fréquente ou rare) ; la majorité d'entre eux étaient bénins à modérés et correspondaient aux pathologies associées connues dans cette population de patients.

6.1.2.3. Complications liées aux ASE

6.1.2.3.1. Hypertension artérielle

D'après une étude de phase III [47], l'érythropoïétine est responsable d'une élévation moyenne de la pression artérielle diastolique de l'ordre de 10 mmHg au plus. Au cours de deux études multicentriques de grande ampleur, l'EPO a induit une hypertension artérielle dans 28 à 50% des cas. Dans une méta-analyse Cochrane (n = 387), le risque d'hypertension artérielle était significativement plus élevé chez les patients traités par EPO, avec un risque relatif de 0,5 (IC : 0,33 à 0,76). Chez le sujet sain recevant de l'EPO par voie sous-cutanée pendant 6 semaines, Berglund a montré l'absence de différence de pression artérielle systolique et diastolique, au repos et pendant l'exercice.
Par contre, pendant l'exercice intense, la pression artérielle systolique a été significativement majorée après traitement par EPO.
Après mise sous EPO, Levin a observé l'absence d'augmentation significative de la pression artérielle, une diminution du volume plasmatique et extracellulaire et une correction de l'hypertrophie ventriculaire gauche. A l'inverse, dans les études où l'on observe une pression artérielle majorée sous EPO, le volume sanguin augmente en raison d'une augmentation du volume sanguin sans réduction du volume plasmatique [50]. La correction de l'anémie ne ferait ainsi que démasquer l'hypervolémie de ces patients chez lesquels le contrôle de la pression artérielle passerait essentiellement par le contrôle de l'hypervolémie lors de l'introduction d'ASE.
D'autres mécanismes d'augmentation de la pression artérielle sous ASE ont été évoqués.
- Les ASE auraient un effet vasoconstricteur direct par augmentation du calcium intra-cytosolique et libération de vasoconstricteurs.
- Du point de vue hémodynamique, cette modification de pression artérielle pourrait être due à un effet rapide sur la diminution de la vasodilatation périphérique avec un moindre effet sur l'amélioration de l'hyperdébit cardiaque liée à l'anémie.
La vitesse d'augmentation de l'hématocrite a un effet déterminant sur l'apparition de l'hypertension artérielle.

Les ASE augmentent donc le risque d'hypertension artérielle. La prévention de ce risque passe par l'obtention d'une vitesse lente de correction de l'anémie (+2 g/dl et par mois maximum) et la correction de toute inflation hydrosodée. La surveillance de la pression

artérielle sera particulièrement attentive pendant la phase de correction de l'anémie. L'hypertension artérielle sera traitée selon les recommandations en vigueur.

6.1.2.3.2. Complications neurologiques

Des cas d'encéphalopathie hypertensive avec convulsions ainsi que des leucoencéphalopathies postérieures hypertensives détectées par IRM ont été décrits sous ASE [51,52].

L'altération des fonctions visuelles pouvait correspondre à une cécité corticale. Les doses élevées d'ASE induisant une correction trop rapide de l'anémie sont responsables de ce type de complications.

6.1.2.3.3. Erythroblastopénie

L'érythroblastopénie est une affection hématologique rare, définie par l'absence d'érythroblastes dans la moelle osseuse, avec respect des autres lignées. Le diagnostic peut être suspecté par un compte de réticulocytes inférieur à 10.10^9/l. Après l'arrêt de la production médullaire, la concentration d'hémoglobine chute rapidement d'environ 3 g/dl en un mois, soit 0,5 à 1 g/dl par semaine. Un compte de réticulocytes supérieur à 20.109/l exclut le diagnostic. S'associe à cet arrêt de l'érythropoïèse, une augmentation de la ferritinémie et de la saturation en transferrine.

L'érythroblastopénie liée à l'administration d'ASE s'accompagne d'anticorps anti-érythropoiétine qui sont habituellement neutralisants pour l'EPO recombinante et pour l'EPO humaine endogène.

De 1988 (date de commercialisation de l'EPO) à 1999, seuls trois cas d'érythroblastopénie survenue chez des patients traités par ASE ont été publiés [53,54].

A partir de 1998, une nette augmentation de l'incidence des cas d'érythroblastopénie chez les patients traités par ASE a été observée. Ces patients étaient presque tous traités pour une anémie en rapport avec une insuffisance rénale chronique. Aucun cas n'était traité pour une anémie liée à un cancer, deux d'entre eux étaient traités pour une anémie liée à une myélodysplasie. Aucun facteur de risque lié au patient n'a été retrouvé.

A ce jour environ 250 cas ont été suspectés ou prouvés dans le monde, en dehors du territoire américain , la majorité étant traités par de l'EPO alpha commercialisée en Europe :

- 184 cas déclarés impliquaient une prescription d'Eprex/Erypo (Ortho-Biotech) seul (169 cas) ou associé à un autre ASE (15 cas) ;
- 62 cas sont en cours d'investigation.

Tous les cas (sauf 2) sont survenus lors d'une administration sous-cutanée. Onze cas ont été déclarés au cours d'un traitement par EPO bêta administrée seule, 6 cas au cours d'un traitement par EPO alpha commercialisée aux USA (Epogen® ou Procrit®). Aucun cas n'a été rapporté sous darbepoetin seule. La plus forte incidence a été notée en France et au Royaume-Uni. Ne prenant en compte que les cas déclarés en dialyse, soit 24 en France et 7 en Allemagne, l'incidence calculée est de 1,7 cas/10 000 patients en France et 0,26 cas /10 000 patients en Allemagne. Cette différence ne peut être attribuée à la fabrication du produit car ces pays reçoivent l'EPO des mêmes chaînes de fabrication. Probablement un ou plusieurs éléments de la chaîne d'utilisation ont pu être responsables de cette différence.

Un pic d'incidence a été observé en 2001-2002, avec une incidence maximale de 4,5 cas/10 000 patients (patients traités par Eprex®) puis une nette décroissance et une incidence évaluée à 0,5 cas/10 000 patients en 2003. Cette décroissance a succédé d'une part à la contre-indication à l'utilisation de la voie sous-cutanée pour Eprex® chez les insuffisants rénaux chroniques (2 décembre 2002) et d'autre part au rappel des modalités de stockage de l'EPO et notamment de la nécessité d'un strict respect de la chaîne du froid (Communiqué de Presse de l'Afssaps en date du 2 décembre 2002).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation de cette incidence. La date correspond pour l'Eprex/Erypo au remplacement de l'albumine humaine par du Tween 80 (polysorbate 80), dans le but d'éviter le risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob induit par le prion. Ceci a pu réduire la stabilité de la formulation, de même que la siliconisation des seringues pré- remplies. La concentration de Tween 80 a pu être trop importante, provoquant la formation de micelles. L'EPO s'est intégrée à ces micelles avec une configuration spatiale qui a pu favoriser la réaction immunitaire. Différentes chromatographies d'exclusion sur gel de perméation ont été réalisées avec 3 formulations d'EPO alpha. Celles-ci ont montré que les formulations d'EPO alpha contenaient des micelles intégrant de l'EPO qui pourraient constituer un facteur de risque d'immunogénicité.

Enfin, une interaction entre le Tween 80 et le caoutchouc du piston des seringues aurait pu survenir, libérant des composants organiques, qui pourraient jouer le rôle d'adjuvant dans l'activation de la réponse immunitaire. Le joint du piston est à présent recouvert de téflon.

En cas d'apparition d'une érythroblastopénie, l'arrêt de l'ASE est obligatoire et une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine doit être envisagée. Les patients ne doivent pas être traités par

une autre érythropoïétine, compte tenu d'une réaction croisée entre les anticorps anti-érythropoïétine et les autres érythropoïétines [55].

6.1.2.3.4. Thrombose d'accès vasculaire

Des études ont suggéré une augmentation du risque thrombotique sous ASE. Une étude multicentrique canadienne [56] a montré une tendance à un risque thrombotique plus élevé chez les patients ayant une concentration d'hémoglobine élevée :

- 7 thromboses chez 38 patients, soit 18% pour les patients ayant une hémoglobine entre 11,5 et 13 g/dl ;
- versus 4 chez 40 patients, soit 10% chez les patients ayant une hémoglobine entre 9,5 et 11 g/dl).

De façon similaire, dans la revueUS Normal Hematocrit Trial, une augmentation du taux de thrombose a été constatée dans le groupe hématocrite normal (supérieure à 13 g/dl) comparé au groupe hématocrite conventionnel (supérieure à 10 g/dl) (29 versus 39% de thrombose d'accès vasculaire) [57].

Ce risque incite à ne pas dépasser une cible de 13 g/dl chez les patients hémodialysés chroniques. La surveillance de la fistule artério-veineuse des patients sous ASE doit passer par les méthodes de surveillance habituelles des fistules des patients hémodialysés.

6.1.2.4. Résistance aux ASE

6.1.2.4.1. Définition

Une résistance à l'érythropoïétine doit être suspectée quand le patient n'atteint pas la cible alors qu'il reçoit plus de 300 UI/kg/semaine d'EPO ou plus de 1,5 µg/kg/semaine de darbepoetin alfa ou a un besoin continu de telles doses pour maintenir la cible d'hémoglobine.

6.1.2.4.2. Etiologies

La cause la plus fréquente de non réponse à un ASE est la carence en fer, vraie ou fonctionnelle.

Les autres causes de résistance aux ASE à rechercher sont : infection, inflammation, perte chronique de sang, dialyse insuffisante, ostéite fibreuse, intoxication aluminique,

hémoglobinopathie, déficit en folates et en vitamine B12, pathologie néoplasique, malnutrition, hémolyse, érythroblastopénie.
L'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) sous ASE doit attirer l'attention sur la possibilité d'une carence en acide folique ou en vitamine B12, de même que l'apparition de polynucléaires hypersegmentés. Cette augmentation doit cependant être interprétée en fonction de l'évolution des réticulocytes qui élèvent eux-mêmes le VGM. Seul le dosage en acide folique intra-érythrocytaire a une valeur diagnostique formelle [58].
La sous-dialyse est une cause de résistance. L'augmentation de la dose de dialyse améliore la réponse aux ASE dans une large gamme de dose.
- Les études en dialyse quotidienne ont montré une amélioration du contrôle de l'anémie [59].
- Les besoins en ASE sont réduits en cas de dialyse longue [60].

Le traitement par IEC est une cause de diminution de l'efficacité des ASE mais n'est pas une cause de résistance telle que définie plus haut. En général, une période de 4 mois est retenue avant l'apparition d'une anémie sous IEC [61]. L'effet serait comparable avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [62].

6.2. Traitements adjuvants à l'érythropoïétine de synthèse

6.2.1. Le fer chez l'hémodialysé [11]

L'épuisement des réserves en fer entraîne à plus ou moins brève échéance une diminution du nombre et du volume des globules rouges ainsi qu'une altération de leur couleur. L'anémie apparaît au laboratoire comme microcytaire et hypochrome.
Le fer étant essentiel à la synthèse de l'hémoglobine, on conçoit aisément que la carence de ce métal puisse entraîner une anémie.

6.2.1.1. Sources

Les principales sources alimentaires de fer héminique sont les viandes, en particulier le bœuf (3 à 4mg/100g) et le foie (5 à 10mg/100g).
Le fer non héminique se rencontre dans les légumes verts (épinards 4mg/10g), les céréales (5mg/100g), le pain de blé entier (5mg/100g), le jaune d'œuf (8mg/100g) et les fruits secs (5mg/100g).

L’apport journalier nécessaire pour assurer la synthèse de l’hémoglobine et des autres enzymes varie en fonction de l’âge, du sexe, de la qualité du régime alimentaire et des réserves déjà existantes.
Cet apport est évalué à 10mg/j chez l’homme, et entre 14 et 18mg/j chez la femme, 20% du fer étant présent sous forme héminique.

6.2.1.2.Métabolisme

6.2.1.2.1. Absorption

Le fer ionique, qui représente 80% des apports quotidiens, est digéré et acheminé, aussitôt après qu’il s’est lié à des chélateurs instables (acides aminés), vers des récepteurs spécifiques situés au niveau de la bordure en brosse des cellules de la muqueuse duodénale. Il est ensuite absorbé à l’état ferreux par un hème-oxygénase qui le libère de son complexe avec la mucine. Une intégrine permet son passage intracellulaire, puis il est transporté à l’autre pôle de la cellule en liaison avec une protéine, l’apoferritine, et transmis à la transferrine à l’état ferrique dans le courant sanguin.
Plusieurs facteurs influence cette absorption :

- Les réserves martiales
- L’acide chlorhydrique qui fait passer le fer de l’état ferrique à ferreux
- La vitamine C qui renforce l’absorption
- La lysine et l’histidine facilitent cette absorption
- Deux protéines présentes sur la surface des villosités des cellules en brosse duodénales assurent aussi cette régulation :
    - La DMT-1 (également appelée N-ramp 2) agit au sommet des villosités
    - La HFE agit sur les faces latérales de la cellule

  Le taux de DMT-1 détermine la quantité de fer absorbé et il est contrôlé à son tour par le degré d’expression de la HFE. Celle-ci augmente en cas de carence en fer.
- Les aliments à forte teneur en phytates, phosphates et amidon entrave l’absorption du fer.
- L’accélération du bolus alimentaire réduit l’absorption

6.2.1.2.2. Transport

Dans les cellules muqueuses du grêle, le fer ferrique est fixé à la transferrine. C'est une grosse protéine plasmatique d'environ 80kDa, synthétisée sous forme d'apotransferrine par les hépatocytes et les monocytes-macrophages. Elle peut lier deux atomes de fer ferrique (Fe^{3+}).
Dans les conditions physiologiques, sa saturation n'est que de 30% de ses capacités de fixation.

6.2.1.2.3. Stockage

L'organisme a une réserve en fer de l'ordre de 800 à 1000mg, soit environ 30% du fer total.
Le fer est stocké sous 2 formes :

- Complexé à la ferritine, protéine hydrosoluble dont la coque protéique renferme l'hydroxyde de fer
- Complexé à l'hémosidérine, forme dégradée insoluble de la ferritine.

La ferritine a un poids moléculaire variant de 620 à 800kDa en fonction de la quantité de fer qu'elle contient. Elle est formée de 24 sous-unités, assemblée en une structure compacte et sphérique délimitant une cavité centrale qui peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer.
Il y a deux types de sous-unités :

- les sous-unités H (Heart)que l'on trouve dans les tissus n'assurant pas les réserves en fer, mais leur recyclage rapide.
- les sous-unités L (Liver) que l'on trouve dans les tissus de stockage (foie, rate)

On retrouve donc la ferritine surtout dans les hépatocytes et dans les macrophages situés dans le foie, la rate et la moelle osseuse.
Une faible quantité de ferritine (150µg/l) se trouve dans le plasma, soit sous forme glycosylée (60 à 80%), provenant d'une synthèse spécifique (sécrétion cellulaire), soit sous forme non glycosylée (20 à 40%) venant de la lyse des cellules de l'organisme.

On utilise la ferritine comme marqueur des réserves en fer de l'organisme : une surcharge en fer stimule la synthèse de ferritine, alors que la carence martiale fait baisser son taux plasmatique.

6.2.1.3. Traitement par le fer

Dans la population générale, la carence en fer est définie par une saturation de la transferrine inférieure à 16% et une ferritinémie inférieure à 12 µg/l.
La carence en fer est présente dans 25 à 37% des études chez les patients insuffisants rénaux chroniques et anémiques.
Des réserves plus importantes en fer sont nécessaires avant de débuter un traitement par ASE en raison de l'accélération de l'érythropoïèse. Les règles de bonne pratique médicale européennes (EBPG) recommandent une ferritinémie entre 200 et 500 µg/l et les DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) recommandent une saturation de la transferrine supérieure à 20% et une ferritinémie supérieure à 100 µg/l, avant introduction de l'ASE et tout au long du traitement.
Avec une supplémentation intraveineuse de 25 à 200 mg/semaine sur une durée de 4 à 12 semaines, dix études ont montré une augmentation de l'hémoglobine de 0 à 63% et une diminution des doses de l'ASE de 27 à 75%.

6.2.1.3.1. Marqueurs de la carence en fer dans le cadre d'un traitement par ASE

Les marqueurs de la carence en fer doivent permettre, dans le cas particulier de la prescription d'ASE, de savoir si l'apport en fer va permettre d'améliorer la réponse à l'ASE.

Une ferritinémie inférieure à 100 µg/l a une sensibilité de 48 à 71% pour détecter les répondeurs, soit de 20 à 50% de faux négatifs non détectés et qui bénéficieraient de l'introduction d'une supplémentation.

La saturation de la transferrine possède une meilleure sensibilité pour détecter les patients qui répondent à l'administration de fer, de l'ordre de 81 à 88% , mais une moins bonne spécificité. Il est donc peu probable qu'un patient ayant une saturation supérieure à 20% répondent à l'administration de fer, alors qu'avec une ferritinémie supérieure à 100 µg/l, il existe encore une chance sur deux que le patient réponde à l'administration de fer.

Les récepteurs solubles de la transferrine sont des marqueurs de la carence en fer. Il existe une bonne corrélation inverse entre le taux de récepteurs solubles à la transferrine et la

ferritinémie. Le déficit vrai ou fonctionnel en fer est détecté par une augmentation des récepteurs solubles de la transferrine supérieure à 3,5 ng/ml. Ce paramètre n'est pas affecté en cas de syndrome inflammatoire.
Par contre, le nombre de récepteurs augmente en cas de stimulation de l'érythropoïèse et donc notamment sous ASE. Cette augmentation est un bon facteur prédictif de réponse à l'ASE. Une augmentation de 20% du taux des récepteurs après une semaine d'ASE ou après modification de la dose permet de prédire une réponse positive de l'érythropoïèse.
Lorsque le patient reçoit déjà un ASE, le dosage des récepteurs devient donc moins discriminant pour départager les patients répondeurs ou non répondeurs à l'administration de fer. Le nombre de récepteurs est plus élevé chez les patients sous ASE avec carence en fer. Un taux de récepteurs solubles inférieur à 6 ng/ml chez un patient sous ASE permet d'éliminer une carence en fer.

Le pourcentage de globules rouges hypochromes est également un marqueur de déficit vrai ou fonctionnel en fer.
Il est à noter qu'il existe un décalage entre la réponse des GR hypochromes et la ferritine, correspondant environ à la durée de vie d'un globule rouge, soit 2 mois.
La spécificité du pourcentage de globules rouges hypochromes est meilleure que celle de la combinaison ferritinémie inférieure à 100 µg/l et/ou saturation de la transferrine inférieure à 20%.

6.2.1.3.2. Tolérance

Le Venofer®, hydroxyde ferrique-saccharose, est le fer intraveineux le plus utilisé en clinique (65 pays).
Les données de pharmacovigilance recueillies d'octobre 199è à février 2002 n'ont relevé que 616 effets indésirables chez 218 patients, soit une incidence de 0,04% dont 131 évènements indésirables graves (réactions anaphylactiques, dont l'incidence est de 0,0049%).
On a noté aussi, par ordre de fréquence :
- occasionnellement, une sensation de goût métallique, maux de tête, nausée et vomissement, rash cutanés, prurit.
- plus rarement, paresthésie, douleurs musculaires, fièvre, hypotension, bouffées de chaleur, oedème des extrémités.
- au site d'injection : phlébite, spasme veineux.

Une nouvelle spécialité est utilisée en France depuis peu : Ferrisat®, qui a l'avantage de pouvoir être administré en une dose unique. Cette administration se fait en milieu hospitalier,

afin d'effectuer une surveillance, du fait de la présence de dextran dans la spécialité, potentiellement allergène.

6.2.2. Traitements adjuvants autres que le fer

6.2.2.1.Folates, vitamine B6, vitamine B12

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble épurée par l'hémodialyse. Un apport de 2 mg par semaine est suffisant pour maintenir une réserve adéquate. L'acide folique provient uniquement d'une alimentation variée, si l'apport de 60 g de protides par jour est respecté. Des études ont montré que l'apport additionnel d'acide folique n'était pas nécessaire pour l'hématopoïèse, même chez le patient hémodialysé. Une supplémentation systématique en acide folique n'est pas nécessaire pour l'hématopoïèse chez le patient insuffisant rénal. Une carence sera spécifiquement recherchée s'il existe une macrocytose et chez les patients ayant une dénutrition protidique.
Etant donné les avantages de l'acide folique sur la réduction de l'homocystéine, une supplémentation reste souhaitable chez l'urémique. L'acide folique permet d'augmenter la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, avec la vitamine B12 pour coenzyme. Dans la population générale et chez les patients atteints de pathologie rénale, la concentration d'homocystéine est inversement corrélée à celle de l'acide folique. Cette relation reste vraie pour des concentrations en acide folique trois fois supérieures à la normale, suggérant l'utilité d'une supplémentation à fortes doses d'acide folique . Cinq à 15 mg d'acide folique sont recommandés et permettent une réduction de 25 à 50% de la concentration en homocystéine, sans permettre toutefois sa normalisation.
Chez le patient dialysé, une dose de 15 mg/semaine comparée à une dose de 30 à 75 mg/semaine semble nécessaire et suffisante pour obtenir une réduction maximale de l'homocystéine.

6.2.2.2.Vitamine C

La vitamine C pourrait mobiliser les dépôts tissulaires de fer des patients présentant une surcharge en fer avec un déficit fonctionnel (ferritinémie haute et pourcentage de globules rouges hypochromes haut) et faciliter l'incorporation du fer. Les patients hémodialysés sont

souvent carencés en vitamine C par carence d'apport et épuration par la dialyse. La vitamine C peut de plus subir une oxydation liée à la surcharge en fer.
Plusieurs études chez des patients hémodialysés chroniques ayant une surcharge en fer ont démontré q'un apport de vitamine C contribuait à corriger l'anémie. Cet apport permet d'une part l'augmentation de l'hématocrite et de la saturation en transferrine et d'autre part la diminution de la zinc-protoporphyrine érythrocytaire, de la ferritine et du pourcentage de globules rouges hypochromes. La dose hebdomadaire adéquate semble être de 300 mg x 3 par voie intra-veineuse en fin de séance de dialyse et de 1 g à 1,5 g par voie orale. Après arrêt de la supplémentation, une aggravation de l'anémie peut survenir, plaidant pour une supplémentation au long cours.

6.2.2.3.Androgènes

Les stéroïdes anabolisants réduisent le catabolisme protidique, permettent d'améliorer le statut nutritionnel des patients dialysés. Utilisés avant l'ère de l'EPO, ils ont un effet direct sur l'érythropoïèse. Des études sur de petits effectifs ont montré un effet additif des androgènes et des ASE sur la correction de l'anémie.
La dose utilisée de nandrolone est de 100 mg par semaine en intra-musculaire.
Ses effets indésirables en limitent l'utilisation :
- chez la femme : hirsutisme, modification de la voix pouvant être définitive, même en cas de traitement de durée limitée, acné, chute des cheveux, aménorrhée ;
- chez l'homme : acné, gynécomastie, rétention hydrosodée, stimulation d'un adénome ou d'un cancer de la prostate, diminution de la spermatogénèse.
Il existe de plus une toxicité hépatique.
Etant donné les effets indésirables des androgènes, ceux-ci n'ont plus leur place dans le traitement de l'anémie des patients insuffisants rénaux.

6.2.2.4.L-Carnitine

La carnitine est une molécule hydrosoluble intervenant dans le métabolisme lipidique. Elle permet le transfert dans la mitochondrie des acides gras à longues et moyennes chaînes et

leur β-oxydation, avec production énergétique sous forme d'ATP et libération d'acyl-CoA. La carnitine permet le transfert des chaînes moyennes et courtes du peroxysome à la mitochondrie. Elle transporte des acides activés potentiellement toxiques hors de la mitochondrie permettant la récupération de CoA libre. Elle joue un rôle indirect dans le métabolisme du glucose en faisant rentrer dans la mitochondrie un acyl- qui deviendra acyl-CoA. En cas de diminution de l'acyl-CoA, la pyruvate déshydrogènase est inhibée et interrompt le cycle de Krebs.

Dans les 6 premiers mois de dialyse, on observe une chute des concentrations en carnitine librement filtrée par les membranes. La déplétion en carnitine musculaire augmente avec la durée de la dialyse : ainsi observe-t-on une diminution initiale franche de l'ordre de 30%, dans le premier mois, puis de 40% à 6 mois. Contrairement à l'épuration physiologique, l'épuration en hémodialyse est identique pour les deux formes de carnitine, induisant cette augmentation du rapport acétylcarnitine / carnitine libre. Le rapport acylcarnitine / carnitine libre devient supérieur à 0,4. L'augmentation est corrélée à la durée de la dialyse. Son maintien dans des valeurs physiologiques permettrait l'épuration par la carnitine libre des radicaux acyl provenant de la dégradation lipidique et le maintien d'un rapport acylCoA / CoA correct pour intervenir dans le métabolisme glucidique.

La supplémentation en L-carnitine chez le patient dialysé a fait l'objet de multiples études. Elle a notamment pour effet une amélioration de la réponse à l'ASE. Des essais randomisés en double-insu (carnitine versus placebo) sur de petits effectifs ont clairement établi le bénéfice de la prescription de L-carnitine , et ce d'autant que la durée depuis la prise en charge en dialyse est longue et qu'il existe une résistance à l'ASE.

Une dose intra-veineuse de 20 mg/kg à la fin de chaque séance de dialyse semble la plus adéquate.

La forme orale a pour inconvénients l'augmentation de la forme acétylée, liée à une acétylation intestinale et une absorption intestinale modeste (de l'ordre de 15%). Chez le sujet dialysé, l'acétylation intestinale potentialiserait le déséquilibre en faveur de la forme acétylée. De plus, la dégradation de la carnitine intestinale non absorbée produit de la triméthylamine, absorbée et transformée en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) puis normalement excrétée par le rein. En cas d'insuffisance rénale, le TMAO s'accumule et est éliminée sous forme d'oxyde volatil par voie respiratoire. Cet oxyde volatil serait un des composants responsables de l'haleine urémique. Son accumulation pourrait être un des facteurs de l'encéphalopathie urémique.

Partie 3 :

La carnitine

1. Introduction

La L-carnitine (acide 3-hydroxy-4-triméthyl-amino-butyrique) est un composé physiologique qui intervient dans les processus de production énergétique de la cellule.
On la retrouve essentiellement dans le muscle squelettique et le myocarde (95% de la carnitine totale de l'organisme).
Son origine provient à la fois de l'apport alimentaire et de sa synthèse au niveau du foie et du rein.
Chez l'hémodialysé, ce déficit endogène est certes faible, mais aggravé par une fuite lors de la répétition des séances de dialyse qui entraîne une baisse des réserves musculaires, non comblée par la synthèse endogène et la réabsorption tubulaire de l'insuffisance rénale.

2. Historique [63]

Ce sont deux chercheurs russes, GULEWITSCH ET KRIMBERG, en 1905, qui découvrirent cette molécule. Ils lui ont donné le nom de "carnitine" (du latin CARNIS = viande) car ils ont découvert cette substance en plus grande concentration dans les tissus musculaires de divers animaux que dans leur concentration sanguine.

Sa structure chimique fut établie en 1927 par TOMITA et SENDJU.

Dans les années 30, de nombreux travaux physiologiques et pharmacologiques furent conduits sur la similitude de sa structure chimique avec celle de la choline.

Mais ce n'est que dans les années 50, soit 50 ans après sa découverte, que son rôle fut établi.
En effet, un entomologiste, Gottfried FRAENKEL, associé à H. E. CARTER, qui travaillait sur la recherche de nouvelles vitamines du groupe B, découvrit un facteur de croissance indispensable à un ver de farine, *Tenebrio molitor.*
Cette substance hydrosoluble fut baptisée "vitamine BT" (T = Tenebrio molitor), avant de s'apercevoir que cette nouvelle substance n'était autre que la carnitine.

Il avait cependant noté comme ses prédécesseurs que celle-ci était spécialement concentrée au niveau des tissus musculaires de divers animaux et que ces plupart organismes avaient la possibilité de biosynthétiser leur propre carnitine.

En 1955, FRIEDMAN et FRAENKEL découvrent que la carnitine peut être acétylée de façon réversible par un acétyl-CoA via une enzyme, la carnitine acétyltransférase, qui catalyse la réaction suivante :

Acétyl-CoA + L-carnitine ↔ Acétylcarnitine + CoA

Puis, au début des années 60, un physiologiste, I.B. FRITZ, démontra le rôle de la carnitine dans l'activation de l'oxydation des acides gras dans les tissus hépatique et musculaires, ainsi que dans leur pasage à travers la membrane mitochondriale grâce à la "Carnitine Acyl Transférase" (CAT)

Dès lors, les premiers cas cliniques sont diagnostiqués.

En 1973, ENGEL et ANGELINI rapportent le cas d'une patiente présentant un déficit en carnitine, souffrant d'une myopathie avec accumulation lipidique provoquant une forte fatigabilité musculaire.

La même année, DI MAURO S. et DI MAURO P. décrivent un déficit en carnitine-palmitoyltranférase chez un patient se plaignant de douleurs musculaires récurrentes.

En 1974, BOHMER ET al. Découvrent que des insuffisants rénaux hémodialysés présentent des déficits acquis en carnitine.

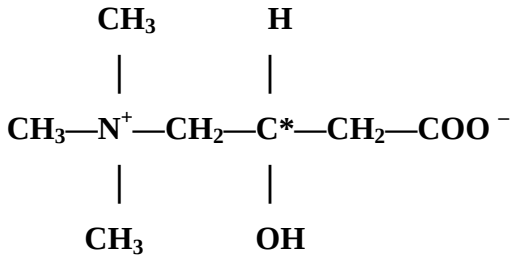
En 1975, KARPATI et al. Mettent en évidence le premier déficit systémique en carnitine chez un jeune garçon présentant des épisodes proches du syndrôme de Reye, avec des taux sériques et musculaires en carnitine bas.
Depuis, les connaissances sur le métabolisme et le rôle de la carnitine ont beaucoup progressé. De nombreux cas de déficits primaires comme secondaires sont maintenant connus.

3. Propriétés physico-chimiques [64]

La carnitine est un ammonium quaternaire, de formule **$C_7 H_{15} O_3 N$,** et de poids moléculaire égal à 161,2 Daltons.

C'est une poudre cristalline blanche à très légèrement jaunâtre, hygroscopique, au goût salé et à légère odeur aminée, très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le benzène. Son point de fusion se situe à 198°C.
Son pouvoir rotatoire est compris entre -30°5 et -26°.

Formule développée :



Nom chimique :

β hydroxyl-γ-N-triméthyl ammonium butyrate

ou

Acide 3-hydroxy-4-trimethylamminobutyrique

On note la présence de la fonction hydroxyle sur laquelle aura lieu le transfert des groupes acyles à partir de la liaison thioester avec le coenzymeA.

La carnitine existe sous les deux formes lévogyre et dextrogyre, mais seul le stéréoisomère lévogyre est naturel et biologiquement actif. L'utilisation de la forme racémique (D.L.Carnitine) pose un problème en raison de l'activité le la forme dextrogyre susceptible de jouer un rôle d'inhibiteur compétitif de la L-Carnitine.

4. Métabolisme [65,66,67]

4.1. Carnitine endogène

4.1.1. Synthèse

La biosynthèse endogène se fait selon le schéma suivant :

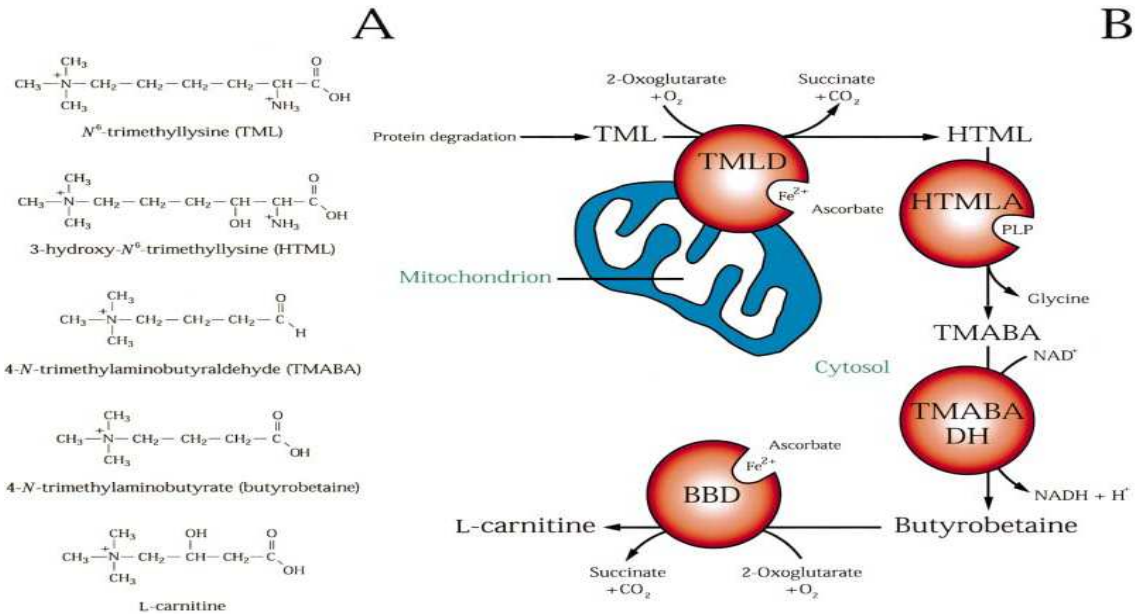


Figure 5 : synthèse de la carnitine, (Frederic M. VAZ and Ronald J. A. WANDERS, Carnitine biosynthesis in mammals, Biochem. J. (2002) 361, 417-429)

Cette synthèse se fait en trois étapes principales :

- Formation de triméthyllysine (TML)

  Elle se fait dans le noyau. La lysine est intégrée à des protéines riches en résidus « lysyl ». Ces résidus sont ensuite triméthylés par une méthylase.

  Puis cette protéine est dégradée dans les lysosomes, libérant ainsi de la 6-N-triméthyllysine (TML)

- Formation de γ-butyrobétaine
  - La TML est hydroxylée par la TML hydroxylase, dans la membrane externe mitochondriale des cellules hépatiques, rénales et musculaires. Cette hydroxylation se fait sous l'action de l'alpha-cetoglutarate, de fer et d'acide ascorbique.

- La OH-TML est ensuite clivée en glycine et 4-N-triméthylaminobutyraldéhyde (TMAB) sous l'action de la OH-TML aldolase et de vitamine B_6.
- Puis la TMAB subit une oxydation par la TMAB deshydrogénase, formant ainsi la γ-butyrobétaine (BB).cette réaction se fait dans le cytosol et nécessite un apport énergétique sous forme de NADH.

- Formation de la carnitine

  La BB est hydroxylée en carnitine par la BB hydroxylase. Comme pour l'hydroxylation de la TML en OH-TML, cette réaction nécessite l'intervention de l'alpha-cetoglutarate, de fer et d'acide ascorbique.

La carnitine, paradoxalement, n'est pas synthétisée dans les tissus qui en ont le plus besoin, comme le myocarde et le muscle squelettique, car ils ne possèdent pas la gamma butyro bétaine déshydrogénase.

4.1.2. Absorption et transport

La carnitine est présente dans la plupart des tissus du corps humain.
La plupart des tissus ayant une concentration en carnitine supérieure à celle du tissu sanguin, des systèmes de transport existent pour faire entrer le composé contre un gradient de concentration.
Le ratio de concentration en carnitine entre le muscle et le sang avoisine 100 :1. Le transport intramusculaire se fait par un système de cotransporteur sodium dépendant.
Des études récentes indiquent que le transporteur principalement impliqué dans l'assimilation de la carnitine dans les tissus est le OCTN2 (carnitine Organic Cation Transporter).
Ce transporteur, qui est aussi impliqué dans la réabsorption tubulaire de carnitine, est non spécifique et inhibé par plusieurs substances connues pour induire une déficience systémique en carnitine, telles que l'acide pivalique et l'émétine.

4.1.3. Elimination et réabsorption tubulaire

L'excrétion rénale quotidienne de carnitine totale (libre et acylée) chez un sujet ayant un régime alimentaire normal varie entre 100 et 300µmol.
La carnitine n'étant pas liée aux protéines plasmatiques, sa filtration glomérulaire est importante.

Cependant, une réabsorption tubulaire garantie que seule une faible partie de la carnitine filtrée est excrétée dans l'urine. En effet, chez l'individu sain, on considère que la réabsorption tubulaire de la carnitine (libre et acylée) dépasse 90%, voire atteint 98% dans des conditions d'homéostasie optimales.
La fonction rénale a donc une importance capitale dans le maintient du taux de carnitine plasmatique et tissulaire. Dans le syndrome de Fanconi (atteinte généralisée des fonctions tubulaires proximales, aboutissant à la fuite urinaire de composés habituellement réabsorbés dans le tube proximal), une réduction significative de la réabsorption tubulaire de la carnitine entraîne une déficience secondaire en carnitine sanguine et musculaire.

4.2. Carnitine exogène

Les apports exogènes proviennent essentiellement des viandes (la plus riche étant la viande de mouton), ainsi que des produits laitiers.
Par contre, on ne la retrouve qu'en faible quantité dans les végétaux.
Chez les personnes ayant une alimentation variée et équilibrée, l'apport exogène varie de 2 à 12µmol par kg de poids corporel et par jour.
Chez les végétariens, cet apport est inférieur à 0,1 µmol par kg et par jour.
Ils représentent 75% de l'apport totale de carnitine.

4.2.1. Absorption et biodisponibilité

Plusieurs tests effectués chez l'animal, sur des préparations intestinales animales, sur des échantillons de biopsies intestinales humaines et sur des lignées cellulaires intestinales humaines ont montré que l'absorption de la L-carnitine à travers l'épithélium intestinal du grêle se fait à la fois via un transporteur et par une diffusion passive. L'absorption dans le colon se fait en grande majorité par diffusion passive, ce qui suggère que le grêle est le principal lieu d'absorption active de la carnitine. Celle-ci est caractérisée par une lente traversée de la muqueuse. Donc, chez l'Homme, le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique après administration orale de la carnitine peut varier entre 4 et 6 heures, voire plus, ce qui suggère que l'acétylation de la carnitine se fait pendant cette phase d'absorption.

L'importance relative de transport via un système actif et via une diffusion passive n'est pas encore connue. Dans une étude menée par Rebouche et al. effectuée chez le rats, seul 4% de la dose totale (0,09µmol) d'un traceur radioactif marquant la carnitine ont été retrouvés dans les fèces, alors que 53% d'une dose totale de 124µmol y ont été retrouvés. Cela indique que la large dose de la carnitine a saturé le système transporteur-dépendant impliqué dans l'absorption. Chez l'Homme comme chez le rat, il apparaît donc que la diffusion passive devienne la voie d'absorption privilégiée à mesure que la dose orale de carnitine augmente.

Sahajwalla et al. ont évalué la pharmacocinétique de 3 formes galéniques orales de L-Carnitine (solution, comprimés et gommes) en comparant la concentration plasmatique de L-Carnitine observée pendant les administrations répétées pour chaque forme d'une dose de 2g/12h pendant 4jours, et celle obtenue après une dose IV unique de 20mg/kg en 3 minutes. L'étude a été conduite chez 15 personnes en bonne santé, et les apports alimentaires en L-Carnitine ont été contrôlés. Les mesures de la concentration de L-carnitine avec les différentes formes orales ont montré qu'un état stable au niveau plasmatique a été atteint au bout de 3 jours de traitement. Les estimations de la biodisponibilité ont été basées sur l'AUC pendant un intervalle compris entre 0 et 12h. La biodisponibilité moyenne trouvée est de 15,9 ± 4,9% pour la solution, 15,1 ± 5,3% pour les comprimés et 14,8 ± 5,1% pour les gommes.
Ces résultats sont en corrélation avec ceux de Segre et al. qui ont trouvé une biodisponibilité de 18% après une dose orale unique de 100mg/kg d'une solution de L-Carnitine , et avec les travaux de Harper et al. qui ont rapporté une valeur de 16% pour une dose de 1,98g de L-carnitine, administrée en six doses de 330mg de L-carnitine en comprimé avec 200ml d'eau. Par ailleurs, ces derniers ont trouvé une biodisponibilité de 5% avec une administration de 5,94g de comprimés de L-Carnitine, ce qui suggère une saturation de l'absorption orale à partir d'une dose supérieure à 2g ;
Cependant, ces valeurs ont été trouvées avec un petit volume d'eau, ce qui affecte la biodisponibilité, par exemple due à la dissolution et la dégradation des comprimés.
Rizza et al. ont rapporté une biodisponibilité orale de 16 ± 3% et 14 ± 2% pour des doses orales respectivement de 20mg/kg et 100mg/kg.
On peut donc penser que les résultats des études sur la pharmacocinétique avec des doses orales de L-carnitine suggèrent une biodisponibilité comprise entre 10 et 20%.

L’absorption incomplète de la L-carnitine est vraisemblablement due à la relativement haute polarité de cette molécule, ce qui empêche sa diffusion libre à travers la membrane lipidique, en complément de la capacité limitée des transporteurs intestinaux.
De plus, l’acétylation pendant ces mouvements à travers l’épithélium intestinal semble réduire la bioéquivalence.

4.2.2. Distribution

La carnitine et sa forme estérifiée ont une faible liaison aux protéines plasmatiques. Le taux de distribution depuis le plasma jusqu’aux érythrocytes parait négligeable, en dépit du fait que les globules rouges en contiennent.
Après une dose IV, le volume de distribution initial de la carnitine est de 0,2-0,3L/kg, ce qui est équivalent au volume de liquide extracellulaire.
Le taux plasmatique d’une administration IV de carnitine décline de manière bi (ou tri)exponentielle, avec une demi-vie initiale d’environ 0,5-1heure, et d’une demi-vie terminale de 3-12 heure.
Après une administration IV chez des sujets sains, la concentration plasmatique est quasi identique au taux de base après 12-24 heures.
Ce qui n’implique pas que la dose entière ait été éliminée dans le temps, mais plutôt que, pendant qu’une fraction de la dose ait été éliminée principalement par le rein, le reste a été incorporé dans le pool de carnitine endogène.

La distribution dans les muscles, principal lieu de stockage, est un processus lent, et donc par conséquent difficile à déterminer d’un point de vue pharmacocinétique. Les études qui ont contrôlé la carnitine exogène pendant un temps court ont donc une faible représentation de la lente distribution de la carnitine dans les muscles.

Des problèmes semblables ont été associés avec l’étude de la cinétique d’une dose de carnitine exogène par Rebouche et Engel, qui ont administré une dose IV de carnitine marquée à 6 patients sains et ont collecté des échantillons de sang après plus de 29 jours.

Les résultats de cette étude indiquent un caractère tri-exponentielle de la distribution, correspondant à 3 compartiments distincts :

- Le liquide extra-cellulaire (qui représente le volume de distribution initiale)
- Les tissus où l’équilibre est obtenu rapidement, tels que le foie, le rein.

- Les tissus où l'équilibre est obtenu lentement, tels que les muscles striés squelettiques.

Le turn-over de la carnitine dans ces 3 compartiments est respectivement de 1, 12 et 191 heures, et le turn-over dans l'ensemble de l'organisme est de 66 jours.

On a utilisé la scintigraphie par émission de positrons pour étudier l'absorption de la carnitine par le muscle chez l'homme.

Dans une de ces études (Dippenaar N, Claus RP, Feinendegen LE, 1998), on a montré que l'absorption de L Carnitine (marquée au ^{11}C), par le muscle chez un patient avec un déficit myopathique en carnitine a été amélioré après une supplémentation en carnitine et acides gras.

Le volume de distribution d'un composant représente sa quantité présente dans l'organisme divisé par sa concentration plasmatique. Pour la carnitine, les informations sur sa quantité totale dans l'organisme (128,4 mmol) et la concentration plasmatique endogène (40-50 µmol/L) suggère un volume de distribution de 3000L. Ce taux énorme reflète le fait que plus de 99% de la carnitine se trouve hors du plasma. En se basant sur des analyses pharmacocinétiques conventionnelles, ce volume de distribution atteint 20 à 50L pour la carnitine exogène. Cette différence reflète la difficulté à quantifier la distribution dans un équilibre tissulaire lent tel que dans le muscle.

Le contenu en carnitine musculaire varie peu, après une administration IV courte de carnitine chez un sujet sain. Cela montre que le mouvement de cette protéine à l'intérieur et hors du muscle est un processus lent avec un turn-over qui est plus proche de la semaine ou du mois que de l'heure.

Cependant une administration chronique en IV et orale de L-Carnitine faite pendant une période suffisante a montré une élévation de taux de carnitine musculaire.

4.2.3. Métabolisme

Après une administration IV, la L-Carnitine est principalement excrétée par le rein, avec environ 7à à 90% de forme inchangée d'une dose de 2g retrouvée dans les urines après 24h. Le reste de la dose est assimilé par les tissus, sous forme acylée ou inchangée.

En 1991, Rebouche a publié un document sur le devenir d'une dose de L-[méthyl-^{3}H]carnitine marquée au ^{3}H chez 5 sujets recevant une diète alimentaire en carnitine ainsi qu'une supplémentation en carnitine marquée. On a observé :

- Une absorption orale incomplète et lente, avec un Tmax de 2 à 4,5heures, et un taux qui devient constant 20 à 50 heures après l'administration.
- Que seul 6,3% de la dose orale a été retrouvé sous forme inchangée dans les urines, et 34% sous forme métabolisée, le plus souvent en [^{3}H] triméthylamine-N-oxyde.
- Qu'environ 22% de la dose orale est retrouvée dans les fèces, la plupart sous forme de γ-butyrobétaïne, et le seul métabolite marqué retrouvé est le [^{3}H] triméthylamine-N-oxyde.

Chez certains sujets, la concentration sérique de ce métabolite était plus élevée que celle de la forme inchangée.

Cependant, 50 heures après l'administration, la plupart du métabolite marqué cité précédemment ont été excrétées par le rein.
A noter, après 24 à 30 heures, la concentration plasmatique de ce métabolite chute avec une demi-vie plus courte que celle de la carnitine. Cela est compatible avec le fait que la carnitine endogène n'est pas convertie en triméthylamine-N-oxyde (si elle l'était, on pourrait s'attendre à une décroissance de la concentration plasmatique de la carnitine parallèle à celle du métabolite).

Sur les bases de cette étude et de plus anciennes (Rebouche, Mack, Edmonson, 1984), on suggère que la carnitine orale subit une dégradation gastro-intestinal par l'action de la flore bactérienne, avec une formation de triméthylamine et de butyrobétaïne. Il a été envisagé que ces formes sont absorbées dans la circulation sanguine et sont converties en triméthylamine-N-oxyde, dans le foie, juste avant leur excrétion rénale.

Bien qu'une considérable partie de γbutyrobétaïne marquée formée à partir de la dose orale administrée est retrouvée dans les fèces, il est possible qu'une partie de γbutyrobétaïne formée dans l'intestin soit absorbée et convertie en L-carnitine dans le foie.

La triméthylamine est une amine aliphatique tertiaire volatile avec une odeur d'ammoniaque, de poisson, et légèrement piquante. Elle est présente dans beaucoup d'aliments et est formée dans le tractus gastro-intestinal humain, via l'action des bactéries entérales sur une variété d'éléments chimiques apportés par l'alimentation, tels que la choline et la lécithine, en plus de la carnitine. D'ailleurs, la triméthylaminurie, appelé « Syndrome de l'odeur de poisson », est une pathologie dont souffrent ceux qui dégagent une odeur de

poisson par l'haleine, la sueur et les urines. Cette odeur est due à l'accumulation de triméthylamine dans le sang, la sueur et l'urine, et s'aggrave par l'ingestion des précurseurs de la triméthylamine tels que la carnitine.

Chez les insuffisants rénaux au stade terminal, les métabolites de la carnitine ont une concentration plasmatique et tissulaire élevée, car le rein joue un rôle important en facilitant l'excrétion de ces composants. L'utilisation de grandes doses de L-carnitine orale chez les patients insuffisants rénaux conduit donc à l'accumulation de triméthylamine dans l'organisme, ainsi qu'aux effets secondaires de ceux-ci. De ce fait, l'administration par IV est préférée chez ces patients.

4.2.4. Elimination

La L-carnitine administrée en IV est éliminée quasi exclusivement par le rein, et les estimations de sa clairance rénale et totale sont similaires.
Sa très faible liaison aux protéines plasmatiques fait que sa clairance est similaire à la filtration glomérulaire (100-120 ml/min), soit 8 à 9 mmol de carnitine filtrés par jour.
Etant donné que la quantité totale de carnitine dans l'organisme est de 128mmol, et que la biosynthèse endogène ainsi que les apports alimentaires sont de 0,1 à 0,3 mmol/jour, il est clair qu'une déficience puisse se développer si la réabsorption de la carnitine n'était pas efficace.

Chez les adultes sains, la clairance rénale de la carnitine (1 à 3ml/min) est considérablement moindre que chez l'insuffisant rénal, ce qui indique que la réabsorption tubulaire est importante. Le taux de réabsorption est de 98 à 99% en temps normal.
Cependant, le seuil de concentration pour la réabsorption tubulaire chez l'adulte sain, égale à 40 à 60µmol/L, est aussi grand que la concentration plasmatique de la L-carnitine endogène, ce qui explique qu'une dose thérapeutique de L-carnitine est susceptible de modifier la clairance rénale.
Bien que de modestes élévations de la clairance rénale de la L-carnitine ont été observées lors d'administrations orales, des augmentations énormes ont été reportées après une administration IV. Par exemple, Harper et al. (1998) ont remarqué des valeurs atteignant 78 et 100ml/min après l'administration IV d'un bolus de 2 et 6g respectivement, et Sahajwalla et al. (1995) ont montré des valeurs de 50ml/min après un bolus IV de 20mg/kg. Des valeurs semblables ont été trouvés par Rizza et al. en 1992. Par conséquent, quand la concentration

plasmatique de L-carnitine augmente, la clairance rénale devient proche en grandeur à la clairance de la créatine, ce qui signifie que la réabsorption approche de son seuil de saturation.

Il y a beaucoup d'éléments qui entrent en compte dans la non-linéarité de la clairance rénale de la carnitine. La première, relatée dans le paragraphe 4.2.1., est que nous ne pouvons pas compter sur une estimation préalable de la biodisponibilité. La 2^{e} raison est que la demi-vie de la carnitine, après une administration IV semble actuellement décroître en même temps que la concentration plasmatique augmente (la demi vie est donnée par la relation 0,0693V/Cl, avec V= volume de distribution et Cl= clairance ; quand la clairance de la L-carnitine augmente à un haut niveau à cause de la saturation de la réabsorption, la demi-vie devrait décroître).

5. Rôles de la carnitine [68]

5.1. Transport des acides gras dans la mitochondrie

La L-carnitine joue un rôle fondamental dans le transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane interne de la mitochondrie.
Cette membrane étant imperméable aux acides gras ayant une chaîne longue formée de plus de 12 atomes de carbone, la L-carnitine est l'unique transporteur qui leur permet de pénétrer dans la mitochondrie en traversant sa membrane interne pour subir ensuite la β-oxydation.
Cette β-oxydation aboutit à la formation de fragments acétylés : Acétyl-CoA, qui entreront dans le cycle de Krebs, participant ainsi à la production d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate).
Ce transport « carnitine-dépendant » des acides gras à chaîne longue est réalisée grâce à l'intervention de trois enzymes :

* La CPT I (Carnitine-Palmityl-Transférase I), localisée sur la membrane mitochondriale externe, qui permet la réaction :

$$\text{Acyl-CoA} + \text{Carnitine} \xrightarrow{\text{CPT I}} \text{Acyl-Carnitine} + \text{CoA}$$

Cette enzyme est inhibée par le Malonyl-Coa, qui voit sa concentration augmenter lors d'un apport alimentaire en glucides, carburant utilisé en priorité par l'organisme, afin de ne pas utiliser les acides gras pour fabriquer de l'énergie.

* La Translocase (Carnitine/Acyl-carnitine-translocase), localisée dans la membrane mitochondriale interne, qui assure l'échange Carnitine libre / Carnitine acylée à travers cette membrane, la carnitine libre faisant le chemin inverse en utilisant cette même enzyme ;

* La CPT II (Carnitine-Palmityl-Transférase II), localisée sur la face interne de la membrane mitochondriale interne, qui permet la libération d'acyl-CoA dans la matrice :

$$\text{Acyl-Carnitine} + \text{CoA} \xrightarrow{\text{CPT II}} \text{Acyl-CoA} + \text{Carnitine.}$$

La carnitine libérée peut alors repasser à travers la membrane interne via la translocase et servir à un nouveau transfert de molécule d'acyl-CoA.

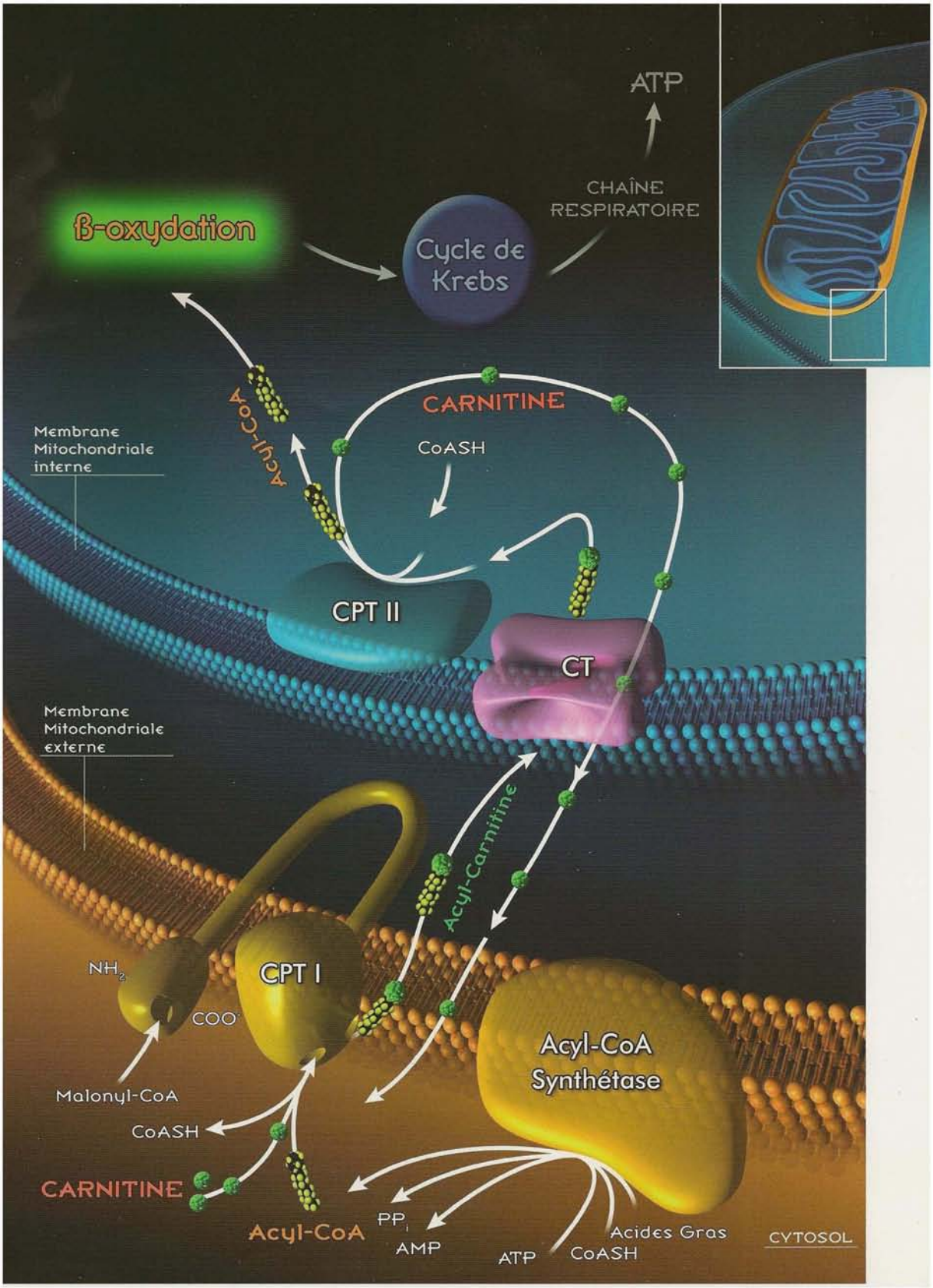


Figure 6 : transport des acides gras (Lévorcarnil®, laboratoire Sigma-tau, 2005, 7)

5.2. Détoxification de métabolites potentiellement toxiques

La L-Carnitine a également un rôle majeur sans le transport hors de la mitochondrie (et des péroxysomes) des fragments acylés issus de la β-oxydation

Dans les troubles du métabolisme des acides gras, ces derniers subissent une β-oxydation incomplète qui fait s'accumuler des dérivés acyl-CoA à courte et moyenne chaîne dans la mitochondrie. La carnitine sert de transporteur à ces fragments d'acides gras partiellement oxydés en les déplaçant hors de la mitochondrie (et des péroxysomes) sous la forme d'acyl-carnitines, évitant ainsi l'accumulation des acyl-CoA en excès, ces derniers pouvant avoir un effet détergent, donc nocif, sur les membranes mitochondriales. Elle permet ainsi une meilleure disponibilité du CoA libre intramitochondrial.

La carnitine facilite l'oxydation des acides aminés ramifiés et joue un rôle épurateur en mobilisant les groupes acylés résultant de la décarboxylation oxydative des acides aminés ramifiés. Les acyl-carnitines ainsi constitués sont alors transportés hors de la mitochondrie puis hors du cytosol et éliminés dans les urines. Dans certaines circonstances pathologiques (aciduries organiques par exemple), la carnitine intensifie son rôle épurateur en transportant l'excès des groupes acylés résultant d'une oxydation déficiente des acides aminés ramifiés, ce qui provoque une diminution des réserves physiologiques en carnitine tissulaire.

Dans ces deux situations pathologiques (anomalies de l'oxydation des acides gras et aciduries organiques), l'utilisation accrue de carnitine associée à l'augmentation de l'élimination des acyl-carnitines en traîne une consommation excessive de carnitine disponible disponible, d'où un déficit secondaire en carnitine.

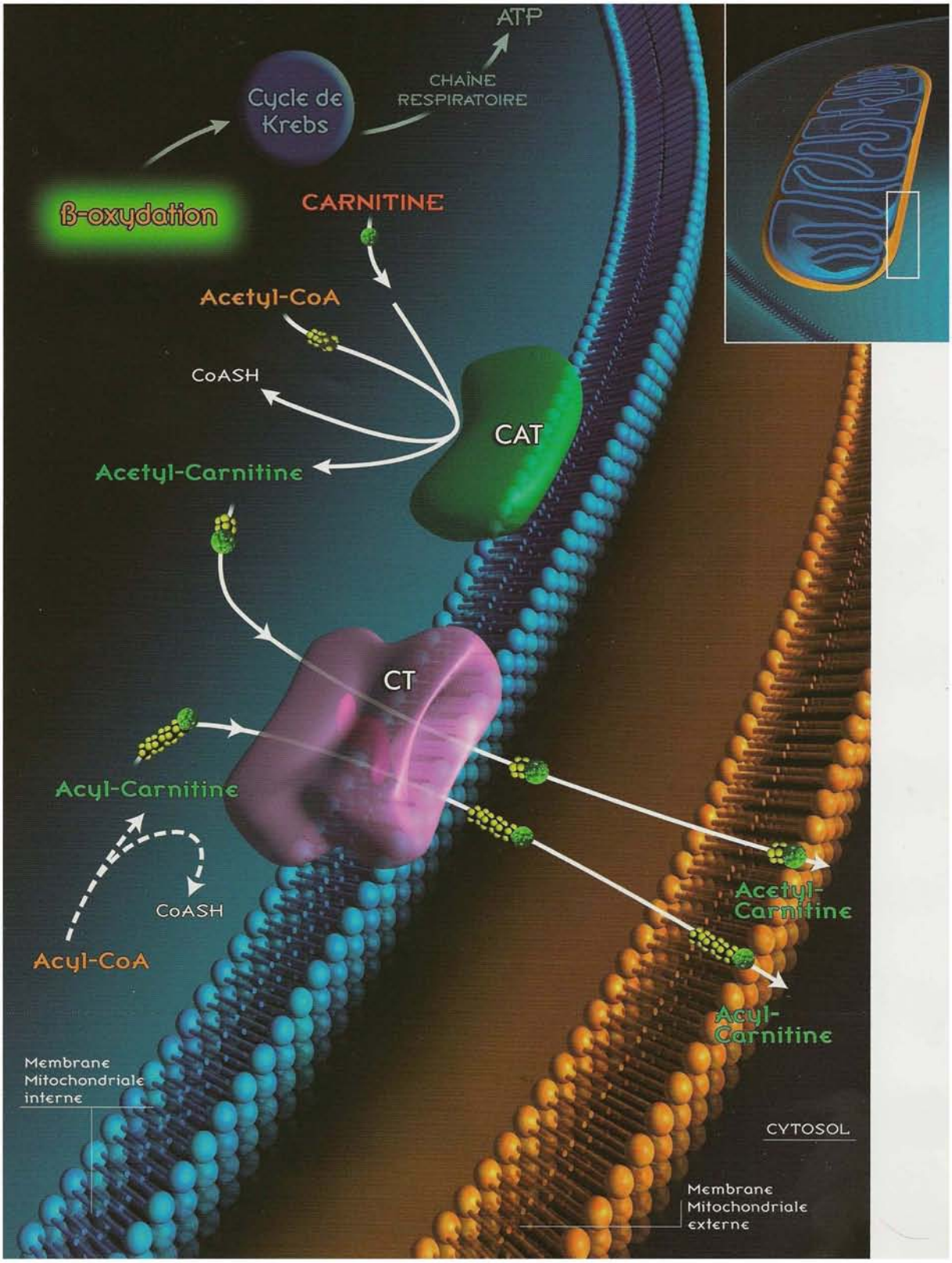


Figure 7 : détoxification de métabolites potentiellement toxiques (Lévocarnil®, laboratoire Sigma-tau, 2005, 9)

5.3. Modulateur et régulateur des rapports intracellulaires des groupes acylés et acétylés

La L-carnitne a une fonction primordiale dans la modulation des rapports Acyl-CoA / CoA libre et Acétyl-CoA / CoA libre.
Par ce double rôle de transport à l'intérieur et à l'extérieur de la mitochondrie et grâce à la transformation réversible des acyl-CoA et des acétyl-CoA en acyl-carnitine et acétyl-carnitine, la carnitine permet la régulation des concentrations intracellulaires en acétyl-CoA et CoA libre et en acyl-CoA et CoA libre.

Du fait de l'imperméabilité des membranes biologiques au CoA, c'est essentiellement grâce à la carnitine que les groupes acylés et acétylés se déplacent à travers les membranes deans les différents compartiments de la cellule.

Ces pools d'acyl-CoA et d'acétyl-CoA disponibles assurent un apport en substrats actifs dans de nombreux processus métaboliques essentiels tels que la β-oxydation (groupements acyls), le cycle de Krebs (groupements acétyls) , la synthèse des lipides, du cholestérol et des corps cétoniques.

De plus, l'équilibre de ces pools module l'activité de la PDH (pyruvate déshydrogénase) d'une part, et régule l'activité des déshydrogénases de la β-oxydation d'autre part. Cela permet l'apport régulier d'acétyl-CoA au cycle de Krebs en garantissant la production d'ATP par la chaîne respiratoire mitochondriale.

- Contrôle de la cétogénèse et de l'épargne glucidique

En assurant l'entrée des acides gras à chaînes longues dans la mitochondrie pour qu'ils y subissent la β-oxydation avec formation de groupes acétylés, la carnitine favorise l'utilisation des lipides, augmente la formation et la consommation des corps cétoniques at permet ainsi l'épargne glucidique.
Cette relation étroite entre le métabolisme des lipides et celui des glucides permet le maintien au niveau cellulaire d'un apport suffisant de substrats énergétiques (glucose, acides gras, corps cétoniques).
Une anomalie du catabolisme des acides gras, surtout en situation de pénurie de glucose (jeûne, effort physique prolongé, sepsis, ischémie, etc.) entraîne :

- un déficit énergétique par diminution de la production des groupes acétylés provenant du glucose et par un ralentissement de la β-oxydation : les acides gras ne sont plus disponibles comme source d'énergie et ne peuvent plus jouer leur rôle d'épargne de glucose dans certains tissus.

De plus, le défaut de synthèse des corps cétoniques (hypocétogénèse hépatique) peut entraîner des complications sérieuses, car ceux-ci sont d'excellents substrats énergétiques pour les organes vitaux comme le cerveau et le cœur

- un blocage de la néoglycogénèse : l'acétyl-CoA est nécessaire à l'activation de la pyruvate carboxylase et de la 3-phospho-glycérate-déshydrogénase, enzymes clés de la néoglycogénèse. La diminution de l'acétyl_CoA disponible entravera donc fortement la néoglycogénèse.

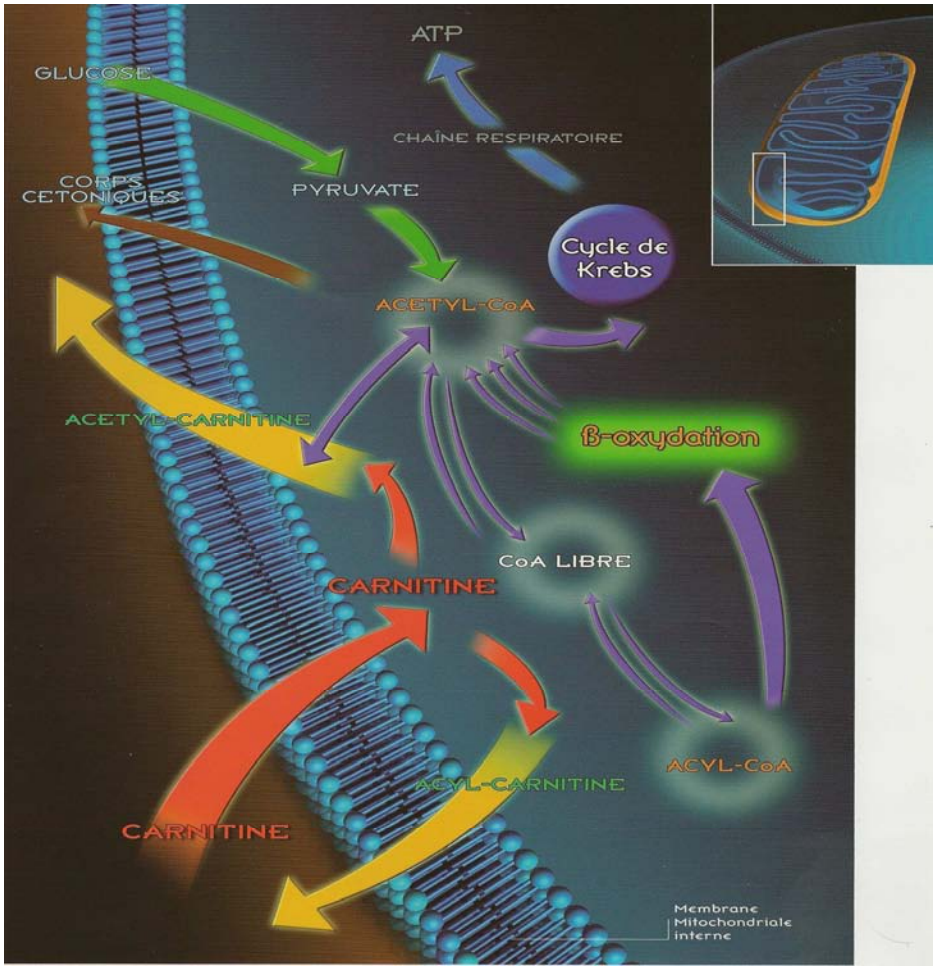


Figure 8 : Modulation et régulation des rapports intracellulaires des groupes acyles et acétyles (Lévocarnil®, Laboratoire Sigma-tau, 2005, 11)

5.4. Protecteur des membranes biologiques phospholipidiques

Alors que le rôle de la carnitine dans le transport des acyl-Coa à travers la membrane mitochondriale est aujourd'hui bien établi, des observations suggèrent un effet direct de la molécule sur les propriétés physiques de la membrane.

Ainsi, pour expliquer la protection spécifique que permet la carnitine vis-à-vis de la myocardiotoxicité des anthracyclines (McFalls et al. , 1986), Batteli et al. (1992) retiennent l'hypothèse d'une interaction entre la carnitine et les cardiolipines membranaires, sites de fixation des anthracyclines.

De même, Arduini et al. (1992) décrivent le rôle de la carnitine dans le processus d'acylation et de désacylation des phospholipides membranaires de l'érythrocyte, et par là même, dans la réparation des membranes soumises à des agressions diverses.

6. Fonction physiologique dans différents organes

6.1. Le muscle squelettique [69,70]

6.1.1. Métabolisme énergétique du muscle squelettique

Le muscle, de par ses activités quotidiennes (marche, course, …), est un gros consommateur d'énergie. Les possibilités de fourniture d'ATP au niveau musculaire font appel à diverses voies métaboliques.
Au repos, le muscle utilise largement les acides gras et l'acétoacétate comme combustibles. Lors de l'activité musculaire, la part d'énergie fournie par les acides gras dépend de la durée et de l'intensité de l'exercice, le glucose pouvant devenir le combustible essentiel. Ainsi, les exercices modérés et prolongés font appel à la lipolyse et à la glycolyse aérobie, alors que la glycolyse anaérobie sert pour les exercices violents et brefs.

Dans le métabolisme cellulaire normal, la carnitine assure une régulation de débit énergétique à partir des différentes sources oxydatives. Elle peut épargner l'utilisation de la réserve glycogénique en augmentant les processus de β-oxydation des acides gras. Elle

prévient aussi, en partie, la réduction du débit du cycle de Krebs dans les exercices maximaux.

6.1.2. Conséquences musculaires d'un déficit en carnitine

Le déficit en carnitine réduit l'entrée des acides gras dans la mitochondrie et conduit à un défaut d'utilisation des lipides. Les sucres deviennent alors les substrats énergétiques préférentiels. Lorsque le glycogène arrive à épuisement, il n'y a pas d'autre alternative que le glucose sanguin.

Le déficit primaire en carnitine présente des taux musculaires très abaissés. Il se caractérise cliniquement par une faiblesse musculaire progressive. D'un point de vue biochimique, on note une élévation des enzymes musculaires (créatine kinase, aldolase). Les biopsies musculaires montrent une surcharge lipidique des fibres de type I. le traitement substitutif au long cours par la L-carnitine permet d'obtenir des résultats spectaculaires.
Bien que moins caractéristiques, les déficits secondaires en carnitine peuvent, eux aussi, présenter une symptomatologie musculaire. Les signes rapportés sont alors : hypotonie, faiblesse musculaire, intolérance à l'effort, épisodes de myalgie avec parfois myoglobinurie associée, surcharge lipidique musculaire.

6.1.3. Activité physique et carnitine

L'effort physique intense et prolongé chez l'homme nécessite une augmentation de l'oxydation des acides gras. Corrélativement, l'utilisation de la carnitine est accrue, comme l'atteste la baisse des concentrations sériques et musculaires de carnitine libre et l'augmentation de l'excrétion urinaire de la forme estérifiée au cours d'un exercice ;
Les spéculations sur « carnitine et sport » ont été nombreuses. Si aucune amélioration des performances n'est prouvée par l'apport de carnitine, une supplémentation permet :

- Une moindre variation des concentrations sériques en carnitine

- Une amélioration de l'utilisation des acides gras par le muscle et une épargne de la réserve glycogénique pendant l'exercice musculaire
- L'élimination des acides gras en excès dont l'accumulation inhibe l'adénylate translocase
- Une diminution du quotient respiratoire traduisant une utilisation plus importante des lipides par le muscle et une économie relative des glucides et en particulier du glycogène
- Une meilleure adaptation cardiovasculaire, en relation avec l'augmentation de la dépense énergétique lors d'une utilisation accrue de lipides et avec l'abaissement du quotient respiratoire
- Une augmentation de la glycérolémie et de la disponibilité des acides gras circulants dans les conditions de repos.

6.2. Le cœur [71,72]

6.2.1. Rôle de la carnitine dans le métabolisme cardiaque

Le cœur satisfait ses besoins énergétiques principalement par l'oxydation des acides gras, l'oxydation du glucose et des lactates représentant un apport mineur. La translocation des acyl-CoA dans l'espace mitochondrial interne via le système carnitine est indispensable à l'oxydation des acides gras.

Dans les cellules myocardiques, l'essentiel de la carnitine se situe dans le cytosol tandis que la mitochondrie en contient seulement une petite quantité. L'équilibre entre les compartiments cytosoliques et mitochondrial est assuré par la translocase située dans la membrane interne de la mitochondrie qui permet l'échange d'une molécule de carnitine contre une molécule d'acylcarnitine. Tous les esters de carnitine sont plus ou moins en équilibre avec les esters de CoA correspondant via les CPT I et II et la carnitine acyltransférase. A l'inverse, 90% du coenzyme A est localisé dans la mitochondrie et seulement 10% dans le cytosol. Cette distribution de la carnitine et du CoA facilite l'activation des acides gras et leur transfert dans la mitochondrie pour leur oxydation.

Dans les mitochondries des cellules myocardiques, la β-oxydation et le cycle de Krebs ont des actions concomitantes. Presque tous les acétyl-CoA issus de la β-oxydation rejoignent le cycle de Krebs. Seule une petite quantité d'acétyl-CoA est hydrolysée en acétate ou transférée à la carnitine par la carnitine acétyltransférase. La quantité d'acétyls transformés en acétylcarnitines est limitée par la taille du pool de carnitine. L'utilisation extramitochondriale des acétylcarnitines est quantitativement peu importante dans le cœur. La liaison et le relargage de la carnitine et de ses esters sont des processus relativement lents dans ce tissu.

Le transfert d'acétylcarnitines dans le cytosol conduit à un abaissement du ratio acétyl-CoA/CoA dans la matrice mitochondriale et à une élévation du taux d'acétyl-CoA dans le cytosol. La diminution du ratio acétyl-CoA/CoA dans la mitochondrie stimule l'oxydation du pyruvate par l'augmentation de l'activité de la pyruvate-déshydrogénase. L'accumulation d'acétyl-CoA dans le cytosol stimule l'activité de l'acétyl-CoA coarboxylase conduisant à la formation de malonyl-CoA qui, inhibant la CPT I, réduit l'oxydation des acides gras. La CPT I du cœur est plus sensible au malonyl-CoA que ne l'est la CPT I du foie.

Une déplétion myocardique en carnitine provoque des altérations du métabolisme des acides gras et des sucres. Ces perturbations peuvent conduire à une altération de la fonction cardiaque, que l'on retrouve dans la plupart des situations de déficit myocardique en carnitine.

6.2.2. Conséquences myocardiques d'un déficit en carnitine [73]

Un déficit en carnitine tissulaire modifie le métabolisme énergétique du cœur. L'oxydation des acides gras est diminuée alors que celle des sucres est favorisée. En effet, l'absence de carnitie empêche le transfert des acides gras vers la β-oxydation mitochondriale avec pour conséquence, une diminution de la production d'acétyl-CoA dans la mitochondrie. A l'inverse, la baisse du ratio acétyl-CoA/CoA favorise l'activité de la pyruvate-déshydrogénase et ainsi l'oxydation du glucose et des lactates. L'importance du déficit en carnitine et la quantité de sucres circulants sont donc des paramètres à considérer.
Ces modifications métaboliques ne sont pas sans conséquences cliniques pour la fonction myocardique. Des myocardiopathies hypertrophiques et /ou dilatées ainsi que des troubles du rythme ont été rapportées lors de déficits primaires ou secondaires en carnitine.

Chez ces patients, l'instauration d'un traitement classique conduit le plus souvent à une insuffisance cardiaque congestive, alors qu'une supplémentation en carnitine permet une amélioration nette de ces paramètres. [74]

6.2.3. Carnitine et pathologie cardiaque

Différentes données suggèrent une réduction du taux myocardique en carnitine au cours de l'insuffisance cardiaque. Masamura et al. [75] rapportent une baisse de carnitine libre et une hausse des acylcarnitines à chaîne longue, la carnitine totale étant proche des valeurs normales.

L'oxydation des acides gras est pleinement dépendante de l'oxygène moléculaire. Dans l'ischémie, la baisse du flux sanguin des artères coronaires diminue l'apport d'oxygène au cœur. L'oxydation des acides gras est alors inhibée avec pour conséquences une moindre production d'ATP et l'accumulation d'acyl-CoA délétères pour le myocarde. En effet, ces métabolites toxiques pour le sarcolemme peuvent entraîner des lésions cellulaires irréversibles. Ils réduisent le taux de CoA libre intramitochondrial nécessaire à la conversion de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA. En augmentant le rapport acétyl-CoA / CoA, ils diminuent l'activité de la pyruvate désoxygénase entraînant la conversion de pyruvate en lactate. Enfin, ils altèrent l'activité de l'adénine nucléotide translocase responsable de l'échange ADP/ATP à travers la membrane mitochondriale. Le peu d'ATP produit se retrouve donc séquestré dans la mitocondrie, le taux cytosolique chute, le métabolisme est ralenti.

De plus, l'accumulation des chaînes d'acylcarnitine réduit la vitesse de conduction celulaire. Au cours de l'ischémie, les anomalies de propagation de l'influx peuvent conduire à des arythmies mortelles [63].

L'ensemble de ces constatations laisse supposer et espérer une amélioration de la production énergétique et donc de la fonction contractile par une supplémentation en carnitine. La carnitine exogène viendrait restraurer le stock de carnitine libre intramyocardique et agirait comme modulateur du métabolisme et « piégeur » des métabolites délétères qui s'accumulent au cours de l'ischémie. Ainsi, la supplémentation thérapeutique par la L-carnitine pourrait

inhiber les conséquences enzymatiques néfastes induites : la carnitine libre stimule la β-oxydation , réduit le taux intramitochondrial d'acyl-CoA et augmente celui de l'ATPdont le transfert est facilité. Le piégeage des esters stimule l'adénine nucléotide translocase.

6.3. Le foie

6.3.1. Rôle de la carnitine dans le métabolisme hépatique

Au niveau du foie, les acides gras sont soit estérifiés pour reformer des triglycérides, soit oxydés pour la formation de corps cétoniques. En effet, dans la mitochondrie, hépatique, la β-oxydation opère indépendamment du cycle de Krebs et les acétyl-CoA sont convertis en corps cétoniques. Le rôle de la carnitine dans le foie est classique. Le « système carnitine » assure le transfert dans la mitochondrie des acides gras activés par l'acyl-CoA synthétase ; des petites différences sont cependant à noter :

- Les acides gras en C_{10} ou C_{12} peuvent être oxydés sans l'aide de la carnitine.
- Les acides gras à chaîne très longue empruntant l'oxydation peroxysomale sont plus nombreux. La carnitine assure le transport vers la mitochondrie des métabolites peroxysomaux.
- Les enzymes mitochondriales comme la CPT I sont sensibles au malonyl-CoA.
- Le taux d'oxydation des acides gras est principalement déterminé par le taux d'acylcarnitine dans le tissu, c'est-à-dire par le ratio acyl-CoA/CoA extramitochondrial et l'activité de la CPT I et non par l'état redox (NADH/NAD) [76].

6.3.2. Conséquences hépatiques d'un déficit en carnitine

L'absence de carnitine empêche la β-oxydation mitochondriale des acides gras et de ce fait la production d'acétyl-CoA. La cétogénèse est alors impossible et l'épreuve de jeûne fait apparaître une hypoglycémie avec hypocétose [77].
En effet, de nombreux patients, surtout des nourrissons et enfants de moins de 4 ans, ayant développé un ou plusieurs accès d'encéphalopathie hépatique, avec hypoglycémie sans cétose

à l'occasion d'un jeûne malencontreux et /ou d'une infection bénigne intercurrente, sont trouvés déficients en carnitine dans le sérum, le muscle et le foie avec une surcharge lipidique dans ces tissus [78]. Plus précisément, la forme systémique de déficit en carnitine, présentant des taux de carnitine très abaissés dans le plasma, le muscle et le foie, est responsable d'une faiblesse musculaire permanente, évolutive, que compliquent des pousées dont la symptomatologie rappelle celle du syndrome de Reye. Elles sont faites de nausées, vomissements, troubles de la conscience, coma. L'examen montre une hépatomégalie de degré variable. Sur le plan biologique, on note une hypoglycémie sans cétose, une hyperammoniémie, une élévation des transaminases sériques et une hyperlactacidémie modérée. Ces poussées peuvent être régressives mais dans un certain nombre d'observations, elles sont responsables d'une évolution mortelle [79,80], si un traitement n'est pas mis en place.

6.3.3. Carnitine et pathologies hépatiques

Les taux plasmatiques et tissulaires de carnitine ont largement été étudiés chez les insuffisants hépatiques. Selon l'étiologie des cirrhoses et les patients étudiés [81], les résultats rapportés sont différents et parfois contradictoires.

Quoiqu'il en soit, des modifications dans le métabolisme de la carnitine chez ces sujets sont à considérer. L'apport alimentaire réduit en carnitine, notamment chez l'alcoolique qui consomme une quantité considérable de calories sous forme d'alcool, et la localisation hépatique de la dernière étape de la biosynthèse sont en faveur de la baise des taux en carnitine. A l'inverse, l'élévation de la protéolyse augmente la quantité de lysine disponible et accélère la biosynthèse. Ce dernier paramètre permettrait d'expliquer l'élévation de la carnitine totale et estérifiée observée lors de cirrhoses alcooliques [82]. De plus, l'observation de stéatose chez des patients présentant des taux normaux de carnitine suggère un déficit fonctionnel de la carnitine et/ou une augmentation de l'apport d'acides gras par la consommation d'alcool. L'absorption d'éthanol diminue, en effet, significativement l'activité de la CPT et augmente la sensibilité de l'enzyme à l'inhibition par le malonyl-CoA exogène.

6.4. Le cerveau

6.4.1. Rôle de la carnitine dans le métabolisme cérébral

La glycolyse constitue la première source énergétique du cerveau. Elle conduit à l'accumulation d'acétyl-CoA dans la mitochondrie qui, lorsqu'ils n'entrent pas dans le cycle de Krebs, rejoignent le cytoplasme sous forme d'acétylcarnitines. Ces acétyl-CoA cytoplasmiques sont ensuite dirigés vers la synthèse d'acides gras, de cholestérol et d'acétylcholine [83].

L'acétylcholine est le neurotransmetteur des synapses cholinergiques. Sa synthèse prend place dans le cytoplasme et se fait selon la réaction suivante catalysée par l'acétylcholine transférase :

Acétyl-CoA + choline ⇔ acétylcholine + CoASH

Dolezal et Tuceks (dv) répertorient les précurseurs possibles d'acétyl-CoA. Ils remarquent que la synthèse d'acétylcholine lors d'apport de citrate et d'acétate est faible alors qu'elle est favorisée par l'apport de pyruvate, de glucose et d'acétylcarnitine. De plus, la carnitine, en assurant le transport des groupes « acétyl » de la mitochondrie vers le cytoplasme, stimule la synthèse d'acétylcholine dans une action synergique avec la choline, un apport de carnitine seule étant accompagné d'une diminution de synthèse.

6.4.2. Conséquences cérébrales d'un déficit en carnitine

Peu de données sont disponibles. Cependant, des déficits primaires en carnitine basés sur un défaut de transport de la molécule peuvent être corrélés avec des encéphalopathies aigües.

7. Déficit en carnitine chez l'hémodialysé

7.1. Etude des taux de carnitine chez l'hémodialysé

7.1.1. Taux sériques

Le tableau suivant nous montre les taux sériques de la carnitine libre (CL) et totale (CT) chez les sujets sains et chez les hémodialysés :

	CL (µM)	CT (µM)	Références
Sujet sain	42,1±4,3	50,9±4,4	Normes du laboratoire de Neurobiologie Expérimentale et Clinique de l'Hôpital de la Salpétrière
Hémodialysés	26,8±9,8	39,2±17,0	Duranay, 2006
	22,0±7,2	41,5±9,3	Fouque, 2006
	21,8±7,8	39,9±13,4	M. Matsamura, 1996
	22,8±7,3	40,3±11,8	Steiber, 2003
	21,5±7,0	42,6±12,6	Van Es, 1992

Tableau 2 : Concentrations plasmatiques de carnitine chez l'hémodialysé

On remarque que les taux plasmatiques de carnitine totale et libre sont en général abaissés par rapport aux taux normaux.

Cette différence est plus marquée entre les sujets sains et hémodialysés lorsqu'on regarde les taux de carnitine estérifiés. Alors que la carnitine estérifiée représente 25% de la carnitine totale chez l'individu normal, les valeurs rapportées chez l'hémodialysé sont supérieures, et font augmenter le ratio CE/CT, normalement <0,4.

Ces taux sont bien plus élevés chez l'insuffisant rénale non dialysé, car la carnitine ne subit plus l'influence de la réabsorption tubulaire, et n'est pas évacuée par l'urine. On retrouve des taux de 84 à 117µmol/L.

7.1.2. Taux musculaires

Les taux musculaires de carnitine ne sont pas fréquemment recherchés, du fait du caractère invasif du prélèvement.

Les taux chez les sujets sains et chez les hémodialysés sont respectivement de 19,3-27,7µmol/g et 9,8-12,9µmol/g selon Savica[85].
On remarque que la carnitine totale baisse avec l'augmentation de la durée de dialyse

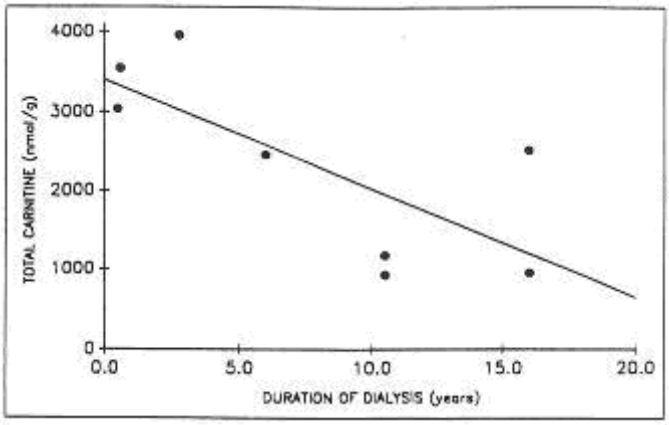


Figure 9 : taux musculaires de carnitine totale en fonction de la durée de dialyse (Hiatt et al, 1992)

7.2. Cause du déficit

7.2.1. La dialyse

La carnitine a un poids moléculaire de 161,2 Da, ce qui fait qu'elle peut traverser les membranes utilisées en dialyse, perméables aux molécules inférieures à 300 Da. De plus, les précurseurs et les cofacteurs de sa synthèse sont aussi dialysable (Lysine 146 Da, Méthionine 149 Da, ascorbate 176 Da, pyridoxine 205 Da), ce qui accentue le déficit en carnitine par baisse de synthèse.

7.2.2. Le patient

L'état nutritionnel du patient a un impact sur les taux de carnitine plasmatique. En effet, le patient hémodialysé doit avoir un apport protidique plus important que le sujet sain, du fat de la perte en acides aminés et peptides pendant la dialyse, ainsi que la fonte protéique musculaire induite par l'acidose et l'hémodialyse.
Cependant, les restrictions alimentaires, notamment en sel, ainsi que les nausées induites par les séances de dialyse, rendent l'apport alimentaire très difficile. La carnitine et ses précurseurs, dont la source est principalement exogène, seront donc limités chez l'hémodialysé.

La synthèse endogène devrait permettre de combler ce déficit en carnitine exogène. Cependant, Rodriguez-Segade et al. [86] ont montré que la carnitine sérique décline exponentiellement après 25 semaines de dialyse, donc que la synthèse endogène n'est pas suffisante pour pallier les pertes de carnitine pendant la dialyse.
En fait, la γ-butyrobétaïne, précurseur endogène de la carnitine, est principalement synthétisée par le rein, puis transporté vers le foie pour y être hydroxylé en carnitine.
Ce déficit en γ-butyrobétaïne est évalué par l'élévation de la TML qui est son précurseur, avec un taux plus élevé chez l'hémodialysé que chez le sujet sain.

7.3. Manifestations cliniques du déficit en carnitine

Pluseurs symptômes de l'hémodialysé ont été corrélés avec une altération de l'homéostasie de la carnitine et apparaissent, de ce fait, dépendre de la perte des fonctions de la carnitine. Ainsi, chez le dialysé, les manifestations cliniques pouvant être liées à un déficit en carnitine sont :

- Symptômes neuromusculaires
    - Asthénie post-dialytique
    - Fatigabilité musculaire
    - Crampes musculaires
    - Réduction de la capacité d'exercice

- Symptômes cardio-vasculaires
    - Dysfonction cardiaque (anomalie de l'ECG)
    - Myocardiopathie
    - Arythmie
    - Hypotension perdialytique
    - Angor

8. Traitement des hémodialysés par la carnitine

Pour corriger le déficit en carnitine observé chez l'hémodialysé et ses conséquences cliniques, les cliniciens disposent aujourd'hui d'une thérapeutique adaptée.

8.1. Modalités de traitement

Jusqu'en 1989, la carnitine était disponible uniquement sous la forme DL (dextrogyre+lévogyre) dont le nom commercial était BICARNESINE®. Depuis, l'avancée des connaissances scientifiques sur la molécule et l'observation de symptômes myasthéniques chez des patients recevant de fortes doses de DL carnitine ont conduit les laboratoires SIGMA-TAU à la commercialisation du seul isomère actif : la L-carnitine. La dénomination commune internationale devient alors **lévocarnitine** et son nom commercial sur le marché français, **LEVOCARNIL®.**

8.1.1. Formes médicamenteuses

LEVOCARNIL® existe sous deux formes :

- La forme buvable, conditionnée en flacon de 10ml, contenant 1g de levocarnitine.
- La forme injectable, conditionnée en ampoules de 5ml, contenant 1g de lévocarnitine.

L'injection se fait par voie intraveineuse lente ou intramusculaire.

On a donc deux formes galéniques, pour trois voies d'administration envisageables chez l'hémodialysé : la voie orale, les voies IVL et IM, et le bain de dialyse.

Etant donné les contraintes de l'hémodialyse et la faible compliance de ces patients à tout nouveau traitement, ainsi qu'aux données pharmacocinétiques et métaboliques citées précédemment, la forme injectable apparaît la plus appropriée.

8.1.2. Posologies

Les posologies les plus communément utilisées sont :

- Pour la voie per-os : une prise de 2 à 6g/j
- Pour la voie IV : une injection après chaque dialyse, soit 3 fois par semaine, de 20mg/kg, soit 1 à 2g par séance.
- Pour le bain de dialyse : une incorporation à celui-ci de 2 à 4g de façon à obtenir un bain avec une concentration de 100 à 150 µmol/L limitant la fuite perdialytique.

Remarque : si l'administration de 2 à 4g dans le bain de dialyse maintient les concentrations plasmatiques en carnitine dans les limites physiologiques, ce n'est pas le cas des apports oraux ou intraveineux mentionnés précédemment. Toutes les études rapportant l'utilisation de la L-carnitine à la posologie de 20mg/kg pour la forme IV mettent en évidence une augmentation importante des concentrations sériques. Des taux de 30 µmol/L avant traitement s'élèvent à 250 µmol/L après traitement. Cette augmentation importante des taux n'entraîne cependant aucun problème de surdosage.

8.1.3. Durées

Gilgore et Hipp [87], étudiant 23 patients traités par 1g de lévocarnitine en fin de dialyse pour différents symptômes pouvant être liés à un déficit en carnitine, rapportent une durée moyenne de traitement de 23 semaines. Les premiers bénéfices sont notés 3 à 4 semaines après l'initiation du traitement.

De Felice et al. [88] précisent ces données en se référant cette fois à un échantillon de 171 hémodialysés. La durée moyenne de traitement est alors 52,5 semaines avec des bénéfices notés généralement après 8 semaines de traitement. Le temps de réponse le plus long est 35 semaines et le plus court est d'1 semaine.

La durée de traitement est à adapter au degré du déficit en carnitine et à son évolution. Cependant, un arrêt peut s'envisager si aucune amélioration n'est observée après 8 à 12 semaines de traitement.

8.2. Pharmacocinétique

8.2.1. Sujet sain

- Forme orale

Les carnitinémies libres et totales atteignent des valeurs maximales 4 heures environ après ingestion.
Le retour aux valeurs initiales normales s'effectue lentement puisque, 24 heures après l'ingestion, ces valeurs sont significativement supérieures à celles déterminées à T_0.
La demi-vie moyenne apparente de distribution est d'environ 3 heures et la demi-vie moyenne apparente d'élimination d'environ 17 heures.
Lors de la mise en route d'un traitement chronique à l'aide de deux prises par jour, un taux sérique stable est acquis dès le 3^e jour.

- Forme injectable

Après une administration intraveineuse lente unique (5minutes) de 30mg/kg de L-carnitine, les concentrations en carnitine libre et totale atteignent leurs valeurs maximales dès le premier prélèvement. (Figures 9 et 10).
Le retour aux valeurs initiales normales s'effectue lentement puisque, 24 heures après l'injection, la concentration plasmatique est plus élevée qu'avant l'administration du produit.
La demi-vie moyenne apparente de distribution est d'environ 0,8 heures et la demi-vie moyenne apparente d'élimination d'environ 24 heures.

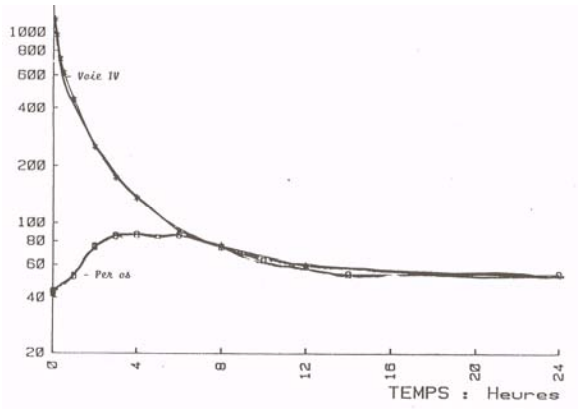


Figure 10 : cinétique plasmatique de la carnitine libre après administration IV lente

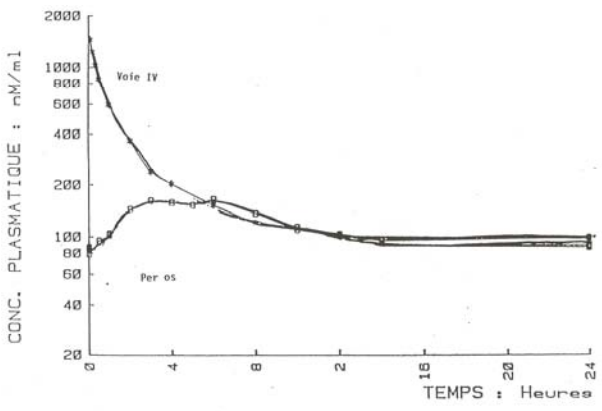


Figure 11 : cinétique plasmatique de la carnitine totale après administration IV lente

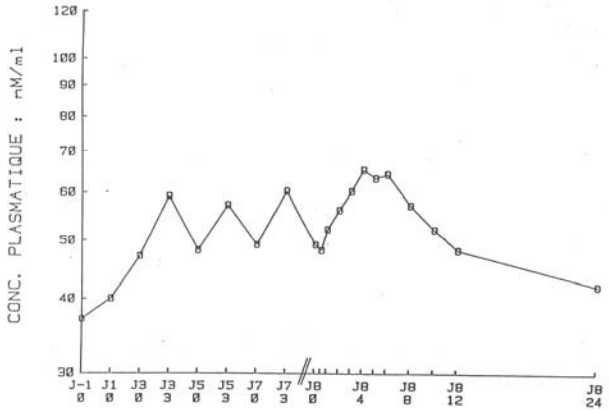


Figure 12 : cinétique plasmatique de la carnitine libre après administration à dose répétée

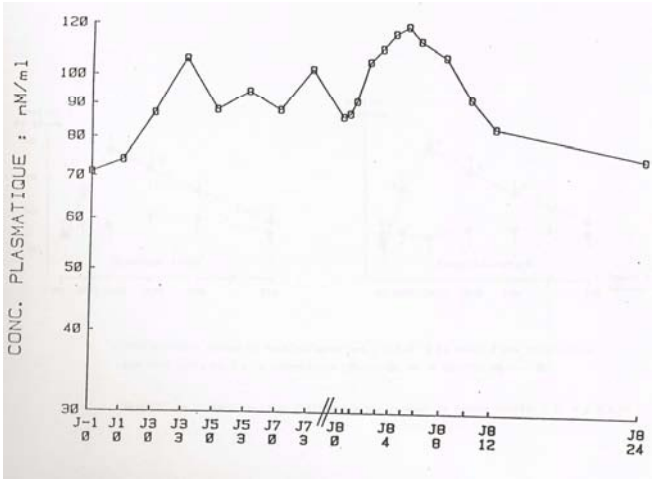


Figure 13 : cinétique plasmatique de la carnitine totale après administration à dose répétée

Figures 10 à 13 : Lévocarnil®, Dossier réservé aux pharmaciens hospitaliers, Laboratoire Sigma-Tau, 1998

8.2.2. Hémodialysé

Chez l'hémodialysé, la présence d'un œdème de la barrière intestinale et/ou d'une altération de la motilité digestive modifiant les taux d'absorption peuvent être envisagées.

Pour évaluer la diminution d'absorption intestinale, Leschke et al. [89] administrent par voie orale 18,5 mmoles (3g) de L-carnitine à 4 patients régulièrement hémodialysés et à 4 individus sains. Les concentrations plasmatiques sont suivies sur une période de 24h.
On observe seulement un retard dans l'absorption, la quantité absorbée et les taux plasmatiques étant comparables.

La biodisponibilité systémique du sujet sain étant de 5 à 16%, l'apport oral de 1g de lévocarnitine deux fois par jour délivre 2,1 g/semaine. En comparaison, la prise de 20mg IV après chaque dialyse (soit 3 fois par semaine) apporte 4,2g par semaine chez un patient de 70kg, soit deux fois plus que la forme per os.

Pour obtenir un apport similaire, la posologie orale peut être augmentée sans risque de toxicité. Cependant, une intolérance gastro-intestinale limite parfois la dose acceptable. De plus, il peut exister une saturation de l'absorption intestinale, la biodisponibilité de la carnitine ayant été rapportée diminuée avec l'augmentation de la dose.

La carnitine, ayant rejoint le milieu sérique, que ce soit immédiatement après un apport par voie IV ou après absorption intestinale pour la forme per os, doit pénétrer dans les tissus. L'administration de carnitine chez l'hémodialysé est suivie d'une augmentation des concentrations musculaires.

8.3. Evolution des taux

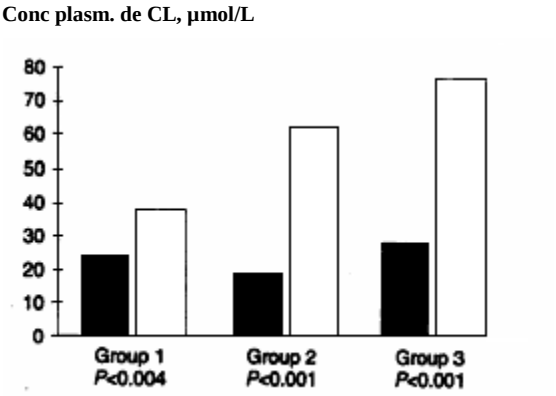
Après un apport thérapeutique de L-carnitine, on observe une augmentation significative des concentrations plasmatiques et musculaires de carnitine libre et estérifiée. Dans un premier temps, malgré les apports de carnitine, le ratio Carnitine libre/carnitine totale reste bas. Les signes de normalisation apparaissent seulement après plusieurs mois de traitement.
La forme, la posologie et la durée de l'apport influent sur l'importance de la variation des taux.

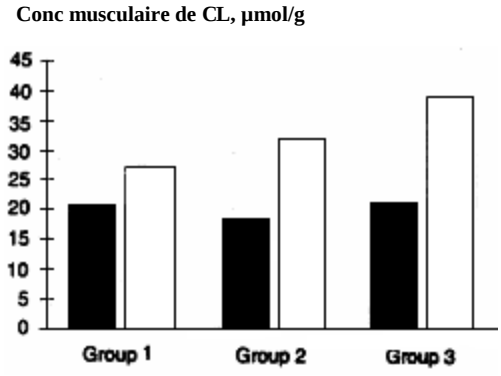
8.3.1. Influence de la forme

Giovenali et al. [90] étudient l'influence de la forme de la supplémentation en carnitine des patients selon trois protocoles :

- Groupe 1 : apport de 0,0725 mmol/L au liquide de dialyse
- Groupe 2 : apport de 2g per os/jour
- Groupe 3 : apport de 2g IV en fin de dialyse

Les concentrations de carnitine libre plasmatique et musculaire, avant et après 24 semaines de traitement, sont représentées dans les figures suivantes :





Carnitine libre plasmatique avant (■) et après (☐) traitement	Carnitine libre musculaire avant (■) et après (☐) traitement

Figure 14 : concentrations de cartitine libre dans le sang et dans le muscle, avant et après traitement par L-carnitine (Giovenali P. et al, 1994)

Le groupe recevant la carnitine par voie intraveineuse présente une augmentation plus importante des taux plasmatiques et musculaires de carnitine libre. L'augmentation la moins importante est observée dans le groupe 1 et correspond à l'ajout de la molécule dans le bain de dialyse. Sur 24 semaines, la différence entre ces 3 voies d'administration n'est cependant pas significative.

Des données similaires ont conduit certains auteurs à recommander l'utilisation de la carnitine dans le bain de dialyse après un court traitement par forme IV, ceci permettant de

recharger les stocks musculaires tout en conservant les concentrations plasmatiques dans les limites normales.

8.3.2. Influence de la posologie

Wanner et al, [91] mesurent différentes fractions de la carnitine plasmatique après l'administration successive de 1,5 et 15mg/kg pendant 3 mois.

Posologie de L-carnitine	Carnitine totale	Carnitine libre	Acylcarnitine à chaîne courte	Acylcarnitine à chaîne longue	Carnitine estérifiée/ carnitine libre
1mg/kg :					
Avant dialyse	72,4 ± 5,7	34,2 ± 3,0	34,6 ± 2,9	3,6 ± 0,5	1,2 ± 0,1
Après dialyse	19,8 ± 4,8	5,0 ± 0,9	13,0 ± 1,0	1,8 ± 0,2	2,9 ± 0,7
5mg/kg :					
Avant dialyse	151,7 ± 8,1	84,5 ± 7,3	60,9 ± 5,1	6,3 ± 0,7	1,9 ± 0,1
Après dialyse	48,7 ± 7,2	22,6 ± 6,1	23,0 ± 3,6	3,1 ± 0,5	1,5 ± 0,2
15mg/kg :					
Avant dialyse	352 ,8 ± 36,3	201,3 ± 14,3	140,6 ± 13,2	10,9 ± 1,1	0,8 ± 0,1
Après dialyse	104,5 ± 5,3	61,3 ± 2,9	39,2 ± 3,0	4,0 ± 0,3	0,7 ± 0,1

Tableau 3 : Variation des concentrations plasmatiques de carnitine (µmol/L) selon l'apport thérapeutique (Wanner et al, 1990)

Ces résultats montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques de carnitine libre, totale et acylée avec la posologie.

8.3.3. Influence de la durée

Casciani et al. [92] dosent dans le sang la carnitine libre après 2, 30 et 60 jours de traitement (990mg/j per os) :

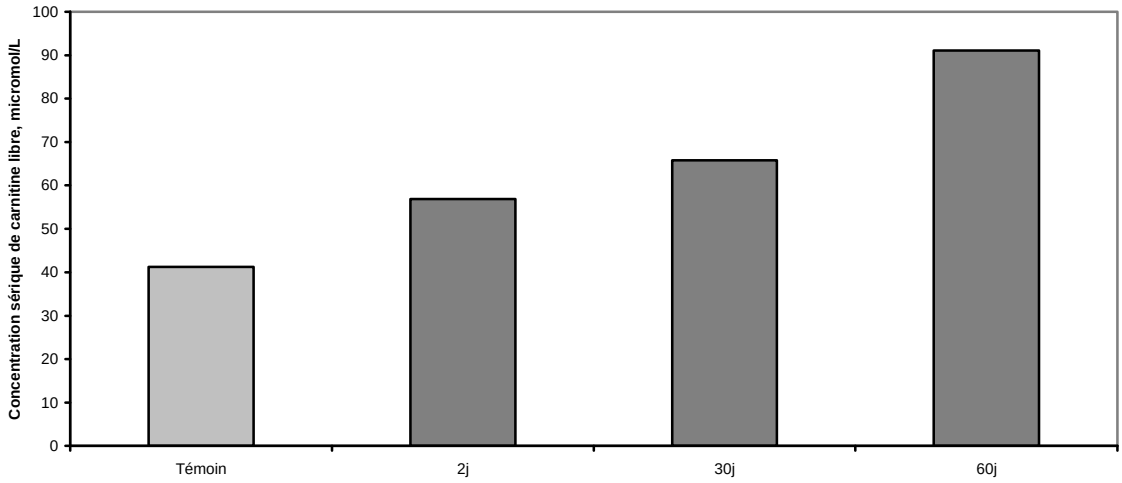


Figure 15 : taux de carnitine sérique après 2, 30 et 60 jours de supplémentation en L-carnitine (Casciani et al, 1982)

L'augmentation des concentrations est corrélée à la durée du traitement.
De même, Golper et al. [93] rapportent une carnitine totale plasmatique multipliée par 5 après 1 mois de carnitine, à raison de 2mg/kg IV en fin de dialyse, et par 8 après 6mois. Après 18 mois de traitement avec 2g IV, les taux pourront atteindre 10 à 25 fois les valeurs normales.

Lorsqu'on arrête le traitement, on observe une chute, plus ou moins rapide, des concentrations. Ainsi, 10 à 15jours d'arrêt suffisent, après 2 mois de traitement (2g/j per os), pour constater un retour des concentrations aux taux initiaux.
Alors que des valeurs normales sur le plan sérique comme musculaires sont observées après 4 mois d'arrêt chez des patients ayant reçu 2g IV en fin de dialyse pendant 12 mois.
Une relation significative lie la durée du bénéfice à celle du traitement.

9. Effets bénéfiques d'une supplémentation en carnitine sur l'anémie chez l'hémodialysé

Plusieurs facteurs jouent sur l'anémie de l'insuffisant rénal, tels que la déficience en production d'érythropoïétine, et la réduction de la durée de vie des érythrocytes.
Cette baisse de la durée de vie des érythrocytes est due à plusieurs facteurs, comme l'augmentation de la fragilité membranaire aux chocs osmotiques, et sa moindre déformabilité.

La L-carnitine semble stabiliser la membrane érythrocytaire en modifiant le métabolisme des acides gras dans la membrane. Plusieurs études cliniques ont examiné les effets possibles de la L-carnitine sur la fonction érythrocytaire chez l'hémodialysé.

D'autres auteurs ont étudié les effets possibles de la carnitine sur d'autres paramètres érythrocytaires. Matsumara et al. ont examiné la relation entre la carnitine sérique et la fragilité érythrocytaire chez 26 patients hémodialysés, et ont identifié une corrélation inverse significative entre ces deux paramètres. Donatelli et al. et Labonia et al. ont étudié l'effet de la L-carnitine sur l'activité de la pompe Na,K-ATPase. Ces deux études ont concluent que la thérapie par L-carnitine augmente cette activité, ce qui stabilise la membrane cellulaire. Le mécanisme suggéré était que l'augmentation de la β-oxydation des acides gras pourrait faire baisser le taux d'esters d'acides gras à longue chaîne qui inhibent cette enzyme membranaire.

Agroyannis et al. ont étudié les taux de calcium dans le globule rouge et ont déterminé que les patients hémodialysés avaient un taux calcique intracellulaire trois fois supérieur à celui des sujets sains. Le traitement par L-carnitine réduit ce taux de calcium intracellulaire, ce qui potentiellement peut protéger la cellule de l'accumulation des toxiques et de la lyse cellulaire.

Une étude de Golper et al. suggère que la capacité de la L-carnitine à réduire la peroxydation des lipides peut être une explication partielle à son effet positif sur l'anémie résistante à la rHu-EPO chez l'hémodialysé.

9.1. Augmentation de l'hématocrite

Les études pionnières sur l'effet de la L-carnitine sur l'anémie de l'insuffisant rénal chroniques ont été réalisées chez des patients encore non-traités par érythropoïétine.

Trovato et al. ont conduit une étude clinique randomisée versus placebo chez 26 patients hémodialysés. 13 patients ont reçus une dose quotidienne orale de 1,6g pendant un an. Une augmentation significative de l'hématocrite dans le groupe traité s'est produite au 9^{e} mois ($p<0,001$) et a continué jusqu'au 12^{e} mois ($p<0,0001$) comparé au groupe placebo.

Donatelli et al. et Bellinghieri et al. ont montré une amélioration significative de l'hématocrite de leurs patients (respectivement $p<0,01$ et $p<0,05$) après deux mois de traitement par carnitine.

Cette amélioration significative de l'hématocrite lors d'administration de carnitine est confirmée par d'autres auteurs. Ainsi, Albertazzi et al. [94] notent une évolution de l'hématocrite de 23,03 ± 5,23 à 26,52 ± 4,36% lors d'un apport de 1g par jour de carnitine per os pendant 6 mois, Vacha et al. (1983) une évolution de 24,2 ± 0,8 à 26,6 ± 0,8% après 20mg/kg IV en fin de dialyse pendant 4 mois. Enfin, Bellinghieri et al [95], après un traitement de seulement 2 mois avec 2g/j per os, remarquent une augmentation de 25 ± 2 à 31 ± 2%.

L'apport de carnitine améliorant l'hématocrite de patients dialysés, Kooistra et al [96] étudient l'influence du statut de la carnitine sur l'anémie. Pour cela, ils mesurent les taux de carnitine totale et carnitine libre de patients hémodialysés. Séparant les patients avec une hématocrite supérieure à 0,3 non traités par EPO de ceux avec un hématocrite inférieure à 0,3 ou traités par EPO, ils remarquent que les taux de CT et CL des patients anémiés sont significativement plus bas que ceux des non anémiés (43,3 ± 8,2 µmol/L versus 52,3 ± 14,0µmol/L).

9.2. Amélioration de la fragilité érythrocytaire

La diminution de la durée de vie érythrocytaire est liée à plusieurs facteurs entraînant des anomalies biophysiques et biochimiques du globule rouge tel que l'altération des composants lipidiques et phospholipidiques de la membrane et la diminution de l'activité de l'ATPase Na^{+} K^{+}.

Le renouvellement des acides gras des phospholipides membranaires par désacylation et réacylation représente un processus essentiel pour préserver la structure et les fonctions physiologiques de la membrane des globules rouges. A l'inverse, la présence d'acides gras polyinsaturés dans les phospholipides en font une cible privilégiée d'oxydation et de

formation de radicaux libres responsables d'altérations structurales des constituants lipidiques et protéiques de la membrane.
Après avoir marqué des acylcarnitines, Farrell et al. [97] constatent que la radioactivité s'accumule dans les phospholipides et triglycérides membranaires. Plus tard, Arduini et al.[98,99] suggère que la carnitine liée à des acides gras à chaîne longue peut servir d'intermédiaire dans le mécanisme d'incorporation des acides gras dans les phospholipides membranaires et, à ce titre, représenter un système capable de réparer les conséquences d'une éventuelle oxydation. La carnitine aurait donc un rôle stabilisateur et réparateur de membrane.

Le deuxième facteur d'altération est la diminution de l'activité de l'ATPase Na^+ K^+. Ce défaut serait lié à la circulation d'inhibiteurs qui pourraient être des acides gras libres. L'activité de l'ATPase Na^+ K^+ augmente lors de traitement par carnitine [100]. Il a été suggéré que cet effet était dû à une amélioration du métabolisme lipidique dans la membrane érythrocytaire qui pourrait conduire à une augmentation du nombre d'unité de pompes d'ATPase Na^+ K^+ par érythrocytes.

Une étude de Bérard et al. [101], utilisant l'"Acidified Glycerol Lysis test" comme marqueur de la fragilité érythrocytaire, ces derniers observent une réponse positive chez 72% des patients dialysés. Après un traitement par lévocarnitine, ils notent une négativation du test chez 12 patients sur 18.

En 1996, Matsumura et al. Mettent en évidence une corrélation entre les taux de carnitine sérique et la fragilité osmotique.

En 2000, Nikolaos et al. Ont étudié la déformabilité érythrocytaire chez 15 patients hémodialysés avant et après 3 mois de traitement par la L-carnitine (30mg/kg en IV) administrée en fin de dialyse.
Au bout de 3 mois de traitement, la déformabilité érythrocytaire était significativement augmentée par rapport aux valeurs avant le traitement, tout en restant plus basse que les valeurs normales.

En 2002, Agroyannis et al. Ont étudié le taux de calcium intraérythrocytaire et ont déterminé que les patients hémodialysés ont un taux calcique intraérythrocytaire trois fois plus élevé que la normale.

Le traitement par la L-carnitine a réduit ce taux , ce qui a potentiellement protégé la cellule de l'effet toxique du calcium intracellulaire, et donc de l'hémolyse.

9.3. Amélioration de l'efficacité de l'érythropoïétine

Kooistra et al. [96] mesurent les taux de CT et CL d'hémodialysés dont l'hématocrite est stabilisé entre 0,30 et 0,35 par apport d'EPO.

Ils remarquent que les besoins d'EPO des hémodialysés sont inversement corrélés aux taux de carnitine totale. A l'inverse, aucune corrélation n'est vue avec la carnitine libre.

Des résultats similaires sont rapportés par Matsumura et al. [102]. Dans ce travail, ils notent une corrélation avec les taux de carnitine totale mais également avec ceux de carnitine libre. L'hématocrite des patients était maintenu à plus de 24% avec des dosses d'EPO allant de 1600 à 6000 U/semaine.

De ces données, il s'en suit l'hypothèse que la correction du déficit en carnitine peut limiter les besoins en EPO nécessaires au maintien de l'hématocrite. Aussi, devant le coût de l'érythropoïétine et la résistance de certains patients, des auteurs ont envisagé d'améliorer l'efficacité de l'EPO en y associant de la carnitine.

Labonia et al. (1995) traitent des hémodialysés, avec un hématocrite stabilisé entre 28 et 33% sous EPO, par de la carnitine (1g IV en fin de dialyse) pendant 6 mois.

- Si l'hématocrite s'élève à une valeur supérieure à 28%, les doses d'EPO sont diminuées de 30%.
- Si l'hématocrite reste à 28%, elles sont inchangées.
- Enfin, si l'hématocrite est inférieur à 28%, elles sont augmentées de 30%.

Dans le groupe traité par la carnitine, la dose hebdomadaire moyenne d'EPO était de 5614,4 ± 2631,2 U/sem. à T_0. A la fin de l'étude, soit 6 mois plus tard, elle n'est plus que de 3538,5 ± 1898 U/sem. En revanche, aucune variation significative n'est notée dans le groupe placebo. La carnitine étant le seul paramètre modifié entre T_0 et T_6, l'administration de carnitine a

permis une réduction de 37% des besoins en EPO (ou de 38,1% si les posologies sont rapportées au poids).
L'économie d'EPO n'est cependant pas identique chez tous les patients. On remarque l'existence de « répondeurs » et de « non-répondeurs ». Les patients qui répondent le mieux à l'apport de carnitine sont ceux ayant les plus forts besoins en EPO à T_0 (posologie de l'ordre de 120,3 ± 51,3 U/kg/sem). Un déficit en carnitine peut ainsi rendre compte des besoins élevés d'EPO de certains patients dialysés.

Megri et al. [103] confirment ces résultats en rapportant une épargne de 28,46% (24,7 ± 12,0 à 17,9 ± 13,0 U/kg/séance) de la dose d'EPO après deux mois et demi de traitement par la carnitine (20mg/kg/séance en IV). L'étude est prolongée jusqu'à 4 mois sans bénéfice supplémentaire. Comme précédemment, il note la présence « de répondeurs » et de « non-répondeurs ». Six mois après l'arrêt de la carnitine, les patients répondeurs semblent conserver un hématocrite stable avec les mêmes doses d'EPO.

Kavadias et al. [104] suspendent l'apport en EPO de patients ayant un hématocrite stabilisé à 34,86 ± 1,09% avec 150-180 U/kg/sem d'EPO. Après 5 mois, l'hématocrite est à 22,67 ± 0,57%. Un apport de 60-75 U/kg/sem, soit 50% de la dose initiale, associée à 6g IV/sem de carnitine, permet une restauration de l'hématocrite en 5 mois de traitement.

Boran et al. [105] administrent de la lévocarnitine (40 à 60 mg/kg/sem) à des hémodialysés dont l'hématocrite est de 31,1 ± 2,2% et dont la consommation d'EPO est de 151,06 ± 30,58 U/kg/sem. Après trois mois, l'hématocrite passe à 37,75 ± 1,99% conduisant à diminuer de moitié les apports d'EPO. Après 9 mois, l'hématocrite est de 33,9 ± 1,71%.

On remarque dans ces deux précédentes études une économie de 50% des besoins en EPO lors d'apport de carnitine sans notion de patients « répondeurs » et « non-répondeurs ». Ce bénéfice peut être attribué à la forte posologie de carnitine administrée et aux forts besoins initiaux d'EPO. Ces besoins sont de l'ordre de ceux vus chez les « répondeurs » décrits par Labonia et al.

En 2004, Kletzmayr et al. [106] ont conduit une étude sur 40 patients séparés en deux groupes : un groupe placebo et un groupe traité par L-carnitine (15 patients ont reçu une dose de 5mg/kg et 5 une dose de 25mg/kg).

Après 4 mois de traitement, on a montré une diminution de la dose d’EPO (de 172,0 ± 118,0 à 152,3 ± 118,8 U/kg/sem), mais sans signification statistique.
Dans ce groupe, 8 patients ont mieux répondu au traitement, avec une baisse de 36,9% de la dose d’EPO.

Partie 4 :

Analyse de données réalisée au CH de Vittel

1. Objectifs

La résistance aux ASE entraîne une augmentation de la posologie d'EPO, ce qui entraîne de ce fait une augmentation du coût du traitement.
L'objectif de cette étude est d'apprécier l'efficacité d'un traitement par la L-carnitine sur la baisse de posologie d'EPO chez des patients insuffisants rénaux dialysés de façon chronique. Cette baisse de posologie aurait donc un impact non négligeable sur le coût du traitement, mais aussi physiologiquement sur les symptômes cardiovasculaires et neurologiques précédemment cités.

2. Protocole d'étude

Cette étude, Réalisée entre août 2003 et Février 2005, concerne l'évolution toutes les 4 semaines des posologies d'EPO de 12 semaines avant, puis pendant 19 périodes des 4 semaines après l'administration IV d'une dose de 1g de Lévocarnil ® en fin de dialyse chez 23 patients dont les symptômes évoquent une probable déficience en carnitine :

- 6 patients atteints de douleurs musculaires,
- 5 patients ayants une chute de tension en dessous de 100mm de Hg pour la systolique avant la fin de la séance de dialyse,
- 3 anciens dialysés, donc une perte progressive probable de la carnitine endogène,
- 3 patients atteints d'asthénie chronique,
- 3 patients souffrant d'anémie,
- 3 patients souffrant de problèmes cardiaques.

Sur les 23 patients suivis, 7 sont décédés pendant l'étude, et 5 ont arrêté le traitement. Le groupe analysé est donc de 11 patients.
Un groupe témoins a été constitué parallèlement sur les critères suivants :

- Sexe
- Age
- Profil dialytique comparable (temps de dialyse, durée des séances)

10 patients ayant un profil équivalent aux patients du groupe Carnitine ont été inclus dans ce groupe témoin.

3. Matériels et méthodes

3.1. Modalités de traitement

Les modalités de dialyse des 21 patients sont identiques.
Durant les séances de dialyses, les patients sont traités par de l'EPO :

- dans le groupe Carnitine, tous les patients recevaient du NéoRecormon® au début de l'étude, trois ont changés pour de l'Eprex®, et un pour de l'Aranesp®.
- Dans le groupe Témoin, 9 patients recevaient du NéoRecormon® et un patient recevait de l'Aranesp®. Sur les neuf patients recevant du Néorecormon®, 1 patient est passé sous Eprex®.
-

Les valeurs de l'hémoglobine et d'hématocrite ont été maintenue par adaptation posologique des doses en EPO et en Venofer® pendant toute la durée de l'étude.

3.2. Recueil des données

Les critères retenus pour évaluer l'efficacité du traitement de l'anémie sur la période d'étude sont les suivants :

- L'hémoglobine et l'hématocrite, relevés toutes les 4 semaines,
- Le pourcentage de réticulocytes,
- La dose d'EPO hebdomadaire.
- Le fer sérique.

Nous avons ensuite calculé pour chaque groupe et pour chaque recueil des données (T-3 à T19) :

- La moyenne des doses d'EPO et les Intervalles de confiance de 95%
- La moyenne de l'hémoglobinémie (et les IC95).

Ces données ont été recueillies directement dans les dossiers patients. Les données manquantes n'ont pas été remplacées.

3.3. Analyse statistique

Les données catégorielles ont été décrites à l'inclusion et à chaque temps de mesure en termes de fréquence et comparées sur le critère groupe par un test exact de Fischer
Les données continues ont été décrites en termes de moyenne associée à l'intervalle de confiance à 95% et comparées à l'inclusion et à chaque temps de mesure par un test T et le test non paramétrique de KRUSKAL-WALLIS
Une analyse de variance à un facteur (le groupe de traitement) pour mesure répétée (chaque mois) a été effectuée sur les critères suivants :

- Posologie d'érythropoïétine
- Hémoglobinémie

4. Résultats

A l'inclusion, les groupes sont comparables sur tous les critères mesurés (Fer sérique, posologie d'EPO, hémoglobinémie, hématocrite, taux sanguin de réticulocytes) après vérification par un test de Fischer.

4.1. Sur les moyennes d'EPO

L'évolution des posologies moyennes d'EPO est représentée sur le tableau et sur le graphique suivant :

Temps	groupe carnitine		groupe témoin	
	Moyenne	IC 95	Moyenne	IC 95
T-3	9 909	4 265	7 000	2 127
T-4	9 818	4 177	7 000	2 127
T-1	9 727	3 343	7 000	2 127
T0	9 909	3 326	7 400	2 190
T1	9 727	3 128	7 400	2 190
T2	9 727	3 128	7 200	2 201
T3	9 454	2 994	7 100	2 195
T4	9 272	3 094	7 000	2 225
T5	9 363	2 993	7 000	2 225
T6	9 454	2 947	7 000	2 225
T7	9 363	3 016	7 000	2 225
T8	9 409	3 488	6 800	2 143
T9	9 409	3 488	6 700	2 245
T10	9 863	3 647	7 000	2 444
T11	9 863	3 647	7 000	2 444
T12	9 318	3 839	7 000	2 444
T13	9 500	3 832	7 100	2 504
T14	9 500	3 832	6 900	2 054
T15	9 500	3 832	6 900	2 054
T16	10 045	3 916	7 100	1 969
T17	10 045	3 916	7 200	1 911
T18	9 136	4 701	7 200	1 911
T19	8 954	4 702	7 600	1 875

Groupe carnitine : moyenne globale : 9577 UI/semaine

IC 95 global : 3620 UI/semaine

Groupe témoin : moyenne globale : 7070 UI/semaine

IC 95 global : 2177 UI/semaine

Tableau 4 : moyenne des posologies d'érythropoïétine (en unité par semaine) et Intervalle de Confiance à 95% pour chaque groupe à chaque temps

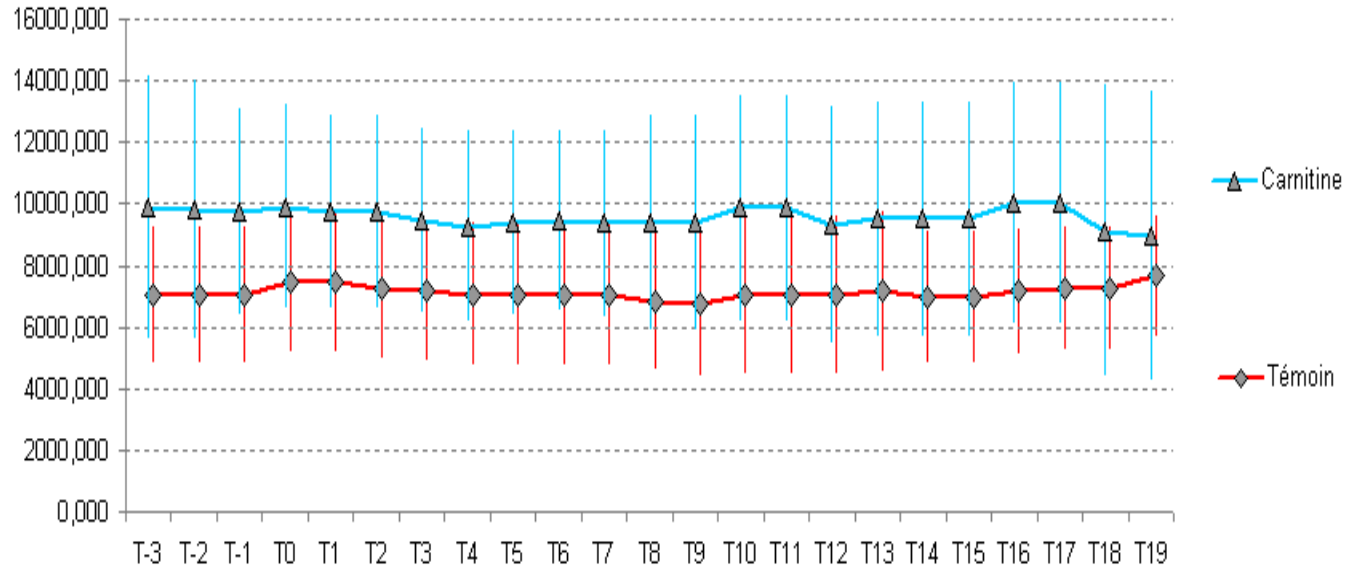


Figure 16 : moyenne et IC95 des posologies d'érythropoïétine administrées (en unité par semaine)

L'analyse à un facteur pour mesure répétée nous donne :

- De T-3 à T0 : p=0,231 pour l'effet du temps (NS)
  p=0,934 pour l'effet de groupe (NS)
  p=0,979 pour les effets temps et groupe simultanés (NS).
- De T0 à T19 : p=0,245 pour l'effet du temps (NS)
  p=1,000 pour l'effet de groupe (NS)
  p=1,000 pour les effets temps et groupe simultanés (NS).

Il n'apparaît pas de différence significative pour toute la période d'étude, avant et après administration de la carnitine, que ce soit au cours du temps ou entre les deux groupes.

4.2. Sur le taux d'hémoglobine sérique

Temps	groupe carnitine		groupe témoin	
	Moyenne	IC 95	Moyenne	IC 95
T-3	10,4	0,9	10,7	0,6
T-4	10,9	0,8	11,3	0,8
T-1	10,5	0,6	10,7	1,0
T0	10,7	0,7	11,2	0,9
T1	10,9	0,6	11,5	0,8
T2	11,0	0,7	11,9	0,8
T3	10,9	0,8	11,8	0,7
T4	11,2	1,1	11,9	0,6
T5	11,0	1,0	12,5	0,4
T6	11,9	1,1	12,3	0,4
T7	11,9	1,1	12,1	0,8
T8	11,5	1,3	12,0	0,9
T9	11,4	1,0	11,8	0,9
T10	11,5	0,8	11,7	0,6
T11	11,6	1,0	11,5	0,6
T12	11,4	1,0	11,5	1,0
T13	11,5	0,5	11,3	0,9
T14	11,1	0,7	11,2	0,9
T15	10,9	1,1	11,0	0,9
T16	11,5	0,7	10,6	0,8
T17	11,6	0,7	11,1	0,7
T18	11,7	0,9	10,7	0,6
T19	11,5	0,8	10,6	1,1

Groupe carnitine : moyenne globale : 11.2 g/dL
IC 95 global : 0.9 g/dL

Groupe témoin : moyenne globale : 11.4 g/dL
IC 95 global : 0.8 g/dL

Tableau 5 : moyenne des taux d'hémoglobine sérique (en g/dl) et Intervalle de Confiance à 95% pour chaque groupe à chaque temps

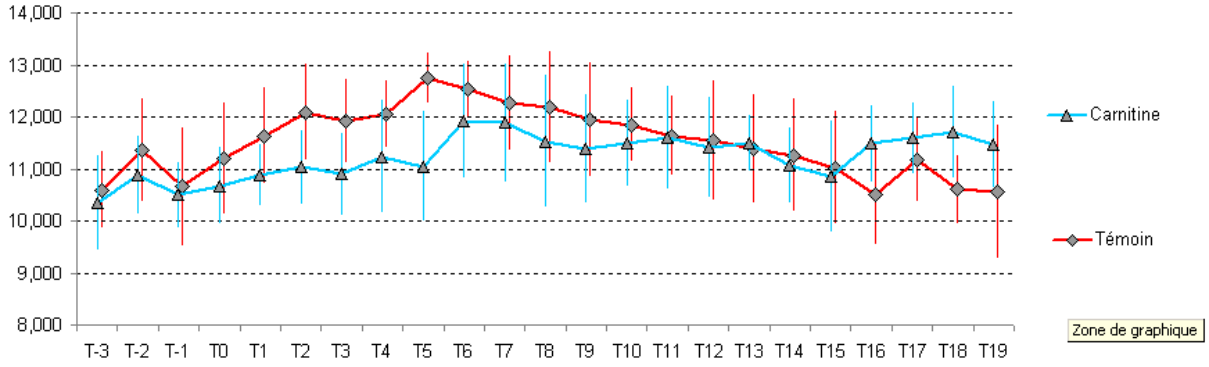


Figure 17 : moyenne et IC95 des taux sérique d'hémoglobine (en g/dl)

Les résultats de l'analyse de variance sont les suivants :

Pour l'analyse des deux groupes simultanément :

- De T-3 à T0 : p=0,016 pour l'effet du temps (Significatif)
  p=0,443 pour l'effet de groupe (Non Significatif)
  p=0,900 pour l'interaction temps-groupe (Non Significatif)
  soit une variation parallèle (augmentation) au cours du temps dans les deux groupes sans apport de carnitine
- De T0 à T19 : p=0,024 pour l'effet du temps (Significatif)
  p=0,203 pour l'effet de groupe (Non Significatif)
  p=0,050 pour l'interaction temps-groupe (Significatif)

L'interaction indique une variation significative différente au cours du temps pour chaque groupe considéré. Un test T réalisé à chaque temps ne montre une différence statistiquement significative qu'à T5 et T9 *(*à T5, 11.0+/-1.0 pour le groupe carnitine, et 12.5+/-0.4 pour le groupe témoin, à T9 11.4+/-1.0 pour le groupe carnitine, 11.8+/-0.9 pour le groupe témoin.) mais non significative sur le plan de la clinique.

Quand on compare les groupes séparément, on obtient les résultats suivants :

- Pour le groupe carnitine : de T-3 à T0 : p=0,213 (Non Significatif)
  de T0 à T19 : p=0,533 (Non Significatif)
- pour le groupe témoin : de T-3 à T0 : p=0,113 (Non Significatif)
  de T0 à T19 : p=0,001 (Significatif)

On a donc une variation statistiquement significative au cours du temps du taux d'hémoglobine sérique dans le groupe témoin.

Considérant la petite taille de l'échantillon, cette analyse a été complétée par un test T (paramétrique) et un test de Kruskal-Wallis (non paramétrique) afin de comparer les deux groupes à chaque temps.

Les résultats sont les suivants :

- Pour le test T : seules les comparaisons des valeurs d'hématocrites et d'hémoglobinémies à T5 ont un $p<0,05$.
- Pour le test de Kruskal-Wallis : mêmes résultats que pour le test T

5. Discussion

Ces résultats ne montrent pas une probante efficacité de l'ajout de carnitine en fin de séance de dialyse sur la baisse de consommation en EPO et sur les paramètres de l'hémogramme, comparée à un groupe témoin.
Il convient de tenir compte des critères d'inclusion des patients. En effet, le déficit en carnitine chez les patients est défini par des symptômes cliniques (anémie, ancien dialysé, baisse de tension intradialytique et douleurs musculaires). Jamais il n'y a eu de dosage des taux plasmatiques ou tissulaires avant ni pendant l'étude, qui aurait confirmé le fait que ces symptômes sont bien dus à la déficience en carnitine. En effet, cette étude initiée par les praticiens reprenant les données dans le dossier patient était le reflet des seules pratiques courantes, ce qui sous-entendait l'absence de bilans supplémentaires ni de dosage plasmatiques de carnitine, non-indiqué pour ces patients et onéreux.

De plus, l'étude ne porte que sur un échantillon de 21 patients, ce qui est sans doute insuffisant pour obtenir la puissance requise permettant de mettre en évidence une différence significative si elle existe réellement.

Le déficit en carnitine chez les insuffisants rénaux chroniques est un déficit secondaire, dû à un défaut de production par le rein et à une perte pendant la dialyse. Ces deux facteurs étant variable d'un individu à un autre, il est prévisible que le traitement soit

d’une efficacité variable sur un échantillon donné, ce qui explique la présence de patients répondeurs et non-répondeurs au traitement.

6. Conclusion

Cette étude ne permet pas de montrer une probante action de L-carnitine sur les posologies d’EPO chez l’hémodialysé chronique en pratique courante dans l’établissement. Les critères d’inclusion ne permettent pas d’être certain d’un réel déficit et les résultats attendus sont de toute façon variables d’un individu à un autre.
Sans dosage initial de la carnitinémie, et surtout pendant la période de l'étude, nous ne pouvons pas non plus conclure à un réel effet bénéfique du traitement, car les modifications de l'hémoglobinémie sont dues à la fois au traitement par érythropoïétine, par la supplémentation en fer, mais aussi aux variations physiologiques.

Conclusions

L’utilisation de L-carnitine pour corriger l’anémie est une thérapeutique qui, en théorie, parait intéressante.

En effet, plutôt que de stimuler l’érythropoïèse, qui entraîne une augmentation quasi inéluctable des posologies d’érythropoïétine, il est bon aussi de s’attarder sur le problème de l’hémolyse, qui est une cause non négligeable de la baisse de l’hématocrite.

Cependant, le traitement par la L-carnitine, protecteur de la membrane érythrocytaire, semble ne pas fonctionner chez tous les patients, qui peuvent être répondeurs ou non au traitement.

Dans notre analyse de données, les résultats ne sont pas concluants quant à l'efficacité du traitement, cependant la carence en carnitine n'a pas été prouvée par un dosage, seulement suggérée par des symptômes évocateurs de cette carence.

Par contre, plusieurs études, qui associent à la fois la carence en carnitine sérique, et qui éliminent toutes autres formes d'élément favorisant l'anémie (inflammation, intoxication à l'aluminium, élévation de la PTH), prouve une relative efficacité du traitement.

Cependant, les seuls traitements vraiment efficaces pour corriger l'anémie restent la supplémentation en fer, et surtout l'ajout d'érythropoïétine de façon chronique, avec comme conséquence une résistance décrite au traitement.

Pour freiner cette résistance, la tendance au niveau de la recherche est d'éviter les fluctuations des valeurs d'hémoglobine sur plusieurs mois, ce qui est possible en baissant la fréquence d’administration d’érythropoïétine.

Après la sortie de la darbepoetin, en une injection par semaine, une nouvelle érythropoïétine glyquée est sortie récemment sur le marché : la methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Cette spécialité est une érythropoïétine recombinante glycosylée, qui augmente sa pharmacocinétique (demi vie terminale d’élimination de 142h). Cela permet une administration mensuelle, et une stabilisation des taux d’hématocrite et des posologies d’érythropoïétine.

Annexes

Annexe 1 : recueil des données biologiques des patients du groupe traité par L-carnitine……p.116

Annexe 2 : recueil des données biologiques des patients du groupe témoin..…….…...….p.125

Annexe 3 : liste des figures……...……p134

Annexe 4 : liste des tableaux……...…….p.137

Annexe 1 : recueil des données biologiques des patients du groupe traité par L-carnitine

Amad	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	10,1	9,5	9,8	10	9,5	9,6	9,3	10,5
Ht (%)	29,8	27,4	28,7	29,6	27,9	28,2	27,5	30,2
Réticulocytes (%)	0,83	1,4	1,94	3,85	4,01	2,47	2,01	2,35
Ferritine			234			171		
Sat sidérophiline (%)			34			30		
Fer sérique			76			72		
PCR		21			17			55
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	7000	7000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Anto	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	12,6	13,2	13,2	13,8	14	12,9	11,5	11,8
Ht (%)	38,2	40,1	39,3	41,4	41,8	38,5	34	35,2
Réticulocytes (%)	2,26	2	3,06	2,89	1,61	1,37	2,14	1,41
Ferritine	317							
Sat sidérophiline (%)	22							22
Fer sérique	44							45
PCR	13							
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	8000	8000	8000	8000	8000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Bout	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	10,5	9,4	9,2	9,4	11,1	11,1	11,7	12,5
Ht (%)	31,1	27,3	27,5	27,6	33,3	33,7	34,6	36,9
Réticulocytes (%)	0,67	0,88	1	2,33	3,22	2,12	2,06	1,6
Ferritine			606			125		
Sat sidérophiline (%)			29			18		
Fer sérique			59			37		
PCR						11		
Poso Fer / 7j	25	25	75	75	75	75	100	100
Poso EPO / 7j	40	40	40	50	50	50	50	50
Type d'EPO	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp

Corn	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	11,1	12,1	10	10	10,5	10,9	11	11,1
Ht (%)	33,2	35,8	29,3	29,8	31,8	32,1	32,1	32
Réticulocytes (%)		1,61	2,5	2,92	1,43	2,36	1,43	1,97
Ferritine	301			312			182	
Sat sidérophiline (%)	20			21			2	
Fer sérique	48			48			4	
PCR	9			27			6	
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Gehi	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	10,8	12,8	13,2	12,9	12,6	12,8	12,3	13,2
Ht (%)	33,1	39,1	40,3	39,5	38,9	38,6	36,8	40,6
Réticulocytes (%)	1,97	2	1,19	1,74	2,5	1,83	1,25	0,5
Ferritine		511			241			244
Sat sidérophiline (%)		17			31			16
Fer sérique		39			62			34
PCR		5			6			4
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Hura	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	11,5	11,6	10,3	11,6	12,4	13,8	12,8	12,8
Ht (%)	35,2	34,5	31,5	35,5	36,6	41,4	39,5	38,3
Réticulocytes (%)	1,24	1,92	1,46	2,68	1,48	1,58	0,78	0,84
Ferritine			204			75		
Sat sidérophiline (%)			40			20		
Fer sérique			94			58		
PCR			7					
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	8000	8000	8000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Kryl	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	10,5	11,6	11,8	12,4	11,7	12,3	12,8	11,6
Ht (%)	31,6	33,6	35,4	36,6	35,2	36,3	38,3	33,5
Réticulocytes (%)	2,8	2,05	2,42	3,31	1,45	2,13	2,15	2,8
Ferritine						73		
Sat sidérophiline (%)						16		
Fer sérique						42		
PCR								
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	75	75
Poso EPO / 7j	16000	16000	16000	16000	16000	16000	16000	16000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Pier	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	8,9	9,9	8,8	10,1	10,7	11,1	12	11,6
Ht (%)	27	29,9	26,6	30,4	32	34,5	35,8	34,7
Réticulocytes (%)	1,55	1,85	2,48	1,57	2,21	2,46	1,29	0,65
Ferritine		354						380
Sat sidérophiline (%)		18						27
Fer sérique		38						47
PCR								
Poso Fer / 7j	50	50	100	100	100	100	100	100
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Rall	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	10,7	10,8	10,3	10,7	11,5	12,9	13	12,7
Ht (%)	32,8	33,2	30,6	31,8	34,4	38,9	37,3	37,5
Réticulocytes (%)	1,47	1,02	0,95	2,69		1,31	1,36	1,02
Ferritine							236	
Sat sidérophiline (%)							20	
Fer sérique							53	
PCR	7			123	5			8
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	5000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Roug	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb (g/dL)	9,8	12,1	10,4	10,6	11,3	11,7	11,3	11
Ht (%)	29,3	35,2	30,7	32	33,8	35,1	34	33,4
Réticulocytes (%)	2,92	1,17	2,75	1,39		0,95	0,88	1,66
Ferritine				73			101	
Sat sidérophiline (%)				14			15	
Fer sérique				43			45	
PCR	8			9			16	
Poso Fer / 7j	0	25	25	25	25	25	25	50
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Amad	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	11,4	11,5	10,8	10,6	10,7	10,8	11,5	10,3
Ht (%)	32,7	32,9	31,2	31,8	31,4	31,1	34	30,1
Réticulocytes (%)	1,26	1,15	2,43	0,66	4,23	2,56	1,26	2,31
Ferritine	133			163			140	
Sat sidérophiline (%)	41			26			23	
Fer sérique	100			67			62	
PCR			17			11		
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	75	75	75	75
Poso EPO / 7j	7000	7000	7000	7000	7000	7000	7000	7000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Anto	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	12,1	12,2	11,6	12,3	9,9	11,4	10,8	10,3
Ht (%)	35,9	36,1	34,4	37,4	29,9	34,2	32,9	31
Réticulocytes (%)	1,81	2,41	2,23	1,06	1,46	1,68	1,43	1,4
Ferritine					295			
Sat sidérophiline (%)				30	17			
Fer sérique				61	36			
PCR					36			
Poso Fer / 7j	50	50	50	0	0	100	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Bout	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	12,8	13,4	13,9	13,9	12,9	11,2	10,5	10,1
Ht (%)	38,5	40,8	41,8	42,4	38,5	32,2	31,4	30,2
Réticulocytes (%)	1,7	1,03	2,86	2,27	1,02	1,32	1,85	1,81
Ferritine				957			263	
Sat sidérophiline (%)				36			35	
Fer sérique				82			91	
PCR				12			13	
Poso Fer / 7j	100	100	100	100	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	50	50	50	40	20	20	20	20
Type d'EPO	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp

Corn	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	11,4	12,6	11,7	11,8	12	12,2	11,7	12
Ht (%)	33,3	38	34,1	34,4	36	36,2	34,2	35,1
Réticulocytes (%)		0,72	3,01	1,29	2,18	3,42	1,35	2,54
Ferritine		282			324			216
Sat sidérophiline (%)		18			22			24
Fer sérique		48			59			67
PCR		13			31			7
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Gehi	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	13,3	11,2	9,7	8,7	9	10	9,9	8,5
Ht (%)	41,2	33,5	29,8	26,8	27,5	30,6	31,1	25,9
Réticulocytes (%)	0,57	0,7	1,92	0,74	1,28	1,36	1,11	1,37
Ferritine			297			241		
Sat sidérophiline (%)			23			22		
Fer sérique			49			45		
PCR			11			11		
Poso Fer / 7j	25	25	25	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	9000	12000	12000	12000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Hura	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	12,7	12,6	13,4	12,7	13	12,7	12,9	12,9
Ht (%)	37,7	37,2	40,6	38,3	39,7	37,9	39,1	38,8
Réticulocytes (%)	0,75	1,1	1,19	1,24	2,24	0,68	1,66	0,67
Ferritine	59			68				33
Sat sidérophiline (%)	24			22				13
Fer sérique	63			55				37
PCR					12			
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Kryl	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	13,2	12,7	12,4	12,8	12	12	11,1	13,1
Ht (%)	39,3	38,3	36,9	38,2	35,1	35,7	32,7	39,8
Réticulocytes (%)	1,44	2,05	2,2	3,53	3,51	2,97	4,2	1,74
Ferritine	87	140			193			
Sat sidérophiline (%)	29	30			42			
Fer sérique	85	82			115			
PCR								
Poso Fer / 7j	75	75	75	75	75	75	50	50
Poso EPO / 7j	16000	16000	16000	16000	16000	16000	16000	16000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Pier	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	12,8	11,6	12,5	11,7	11,7	11,3	12,1	11,9
Ht (%)	38,5	34,1	36,4	34,2	34,3	33,7	35,4	35,4
Réticulocytes (%)	1,1	2,27	1,14	1,07	1,46	0,91	1,07	4,21
Ferritine			1216			312		
Sat sidérophiline (%)			29			28		
Fer sérique			55			60		
PCR				12			11	
Poso Fer / 7j	100	100	100	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Rall	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	12,7	13,1	12,7	13,2	13,6	13,3	13,3	12,7
Ht (%)	38,2	39,3	36,9	39,2	40,1	39,5	40	37,5
Réticulocytes (%)	1,54	0,6	1,88	1,89	0,92	1,79	1,57	1,39
Ferritine		262			163			111
Sat sidérophiline (%)		33			32			26
Fer sérique		96			94			73
PCR					12			17
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Roug	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb (g/dL)	12,3	12	11,9	12,2	13,1	12,2	11,5	12,7
Ht (%)	36,7	36,1	35,3	36,9	39,2	35,6	34,1	38
Réticulocytes (%)	1,27	1,05	0,89	2,09	1,58	1,16	1,61	2,63
Ferritine					94			86
Sat sidérophiline (%)					21			17
Fer sérique					67			55
PCR								5
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Amad	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	10,6	8,8	9,4	10,3	11,5	11,1	10,3
Ht (%)	31,7	27	26,6	29,7	34	32,1	30,1
Réticulocytes (%)	2,01	3,37	2,11	2,22	2,02	3,45	1,87
Ferritine		180			846		
Sat sidérophiline (%)		28			17		
Fer sérique		60			33		
PCR	18		34	7			104
Poso Fer / 7j	75	75	75	75	75	75	75
Poso EPO / 7j	7000	7000	7000	7000	7000	7000	7000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Anto	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	10,9	12	12,8	13	13,1	12	11,5
Ht (%)	34,3	35,3	38,4	38,6	39,1	35,6	34,2
Réticulocytes (%)	1,79	1,68	1,71	2,18	1,85	2,23	2,06
Ferritine				254			
Sat sidérophiline (%)				26			
Fer sérique				57			
PCR				6			
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	5000	5000	5000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Bout	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	9,4	9,9	10,3	10,2	9,5	9,8	10,1
Ht (%)	28,1	30,8	30,4	31,2	28,6	29,4	30,8
Réticulocytes (%)	1,44	1,56	1,35	2,22	0,88	2,66	1,46
Ferritine		170			144		
Sat sidérophiline (%)		26			20		
Fer sérique		63			47		
PCR		3			6		
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	0	100	100
Poso EPO / 7j	20	30	30	30	30	30	30
Type d'EPO	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp	Aranesp

Corn	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	11,1	12,4	12,1	11,1	11,5	11,9	11,9
Ht (%)	32,9	36,1	35,5	32,5	35	34,8	35
Réticulocytes (%)	4,23	1,19	1,16	2,3	1,84	1,46	1,55
Ferritine			209			213	
Sat sidérophiline (%)			24			23	
Fer sérique			58			59	
PCR			12			13	
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Gehi	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	8,8	9,3	8,3	7,8	12,2	10	6
Ht (%)	26,9	29,5	26	24,2	37,4	31,3	17,7
Réticulocytes (%)	1,99	1,86	1,05	0,77	0,69	2,28	2,21
Ferritine	250			168			1072
Sat sidérophiline (%)	20			10			
Fer sérique	39			22			
PCR	17			23			95
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	100	100	100
Poso EPO / 7j	14000	15000	15000	15000	15000	15000	15000
Type d'EPO	Eprex	Eprex	Eprex	Eprex	Eprex	Eprex	Eprex

Hura	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	12,1	12,5	11,8	11,4	11	10,5	10,8
Ht (%)	36,7	38,2	35,7	33,9	33,3	31,8	32,9
Réticulocytes (%)	1,82	1,06	2,27	1,2	2,89	2,32	1
Ferritine				91			69
Sat sidérophiline (%)				3			22
Fer sérique				6			56
PCR							3
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Kryl	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	12,7	12,2	11,6	10,4	9,8	10,4	11,4
Ht (%)	37,6	36,8	34,1	30,7	29,5	31,9	32,8
Réticulocytes (%)	3,83	1,3	1,07	2,35	2,73	1,73	2,11
Ferritine	195			360			139
Sat sidérophiline (%)	32			50			33
Fer sérique	94			137			92
PCR	9			30			6
Poso Fer / 7j	50	50	50	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	15000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Pier	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	12	10,2	9,7	10,2	10,1	9,3	11,4
Ht (%)	35,4	30	28,5	30,5	29,7	28,7	34
Réticulocytes (%)	1,58	2,75		0,97	1,22	2,2	1,74
Ferritine	359			218			271
Sat sidérophiline (%)	29			20			17
Fer sérique	70			41			41
PCR		12					
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	100
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	6000	6000	6000	9000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Rall	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	13,1	12,5	12,4	11,2	11,7	10,3	11,9
Ht (%)	38,7	37	36,2	32,4	34,3	30,1	34,2
Réticulocytes (%)	1,62	1,45	0,9	1,37	2,18	1,24	2,29
Ferritine			69			110	
Sat sidérophiline (%)			26			31	
Fer sérique			65			100	
PCR			15			14	
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	5000	5000	5000	5000	5000	5000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Roug	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb (g/dL)	12,4	12,3	11,7	10,1	11	11,3	10,9
Ht (%)	36,9	36,5	34,5	31,2	33	35	34,1
Réticulocytes (%)	2,19	1,83	1,63	2,02		1,7	1,32
Ferritine			150			174	
Sat sidérophiline (%)			23			28	
Fer sérique			60			74	
PCR			5				
Poso Fer / 7j	100	100	100	100	100	100	100
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon	Recormon

Annexe 2 : recueil des données biologiques des patients du groupe témoin

Berl	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	8	8,9	9,5	9,5	10,1	11,1	10,3	10,1
Ht	27	26,3	27,2	29,1	30,1	32,5	30,3	30,9
Réticulocytes	4,11% 96996	2,64% 70752	3,24% 91044	3,97% 121085	1,29% 41022	3,46% 117640	2,81% 87953	
Ferritine	183			134				126
Sat sidérophiline	28%			28%				30%
Fer sérique	67			57				57
PCR	18						7	18
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	0	0
Poso EPO / 7j	15000	15000	17000	17000	17000	17000	17000	17000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Bert	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	11,2	12,5	11,7	12,1	11	9,6	9,9	11,6
Ht	32,8	38	34,4	34,6	32,7	28,2	30,1	33,9
Réticulocytes	1,6% 56480	NC	1,7% 62050	3,59% 133907	1,77% 61065	1,86% 59916	2,90% 93090	1,08% 38880
Ferritine			403			804		
Sat sidérophiline			43%			26%		
Fer sérique			88			53		
PCR		12	12			28	6	
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Coll	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	12	12,4	12,1	12,2	11	12	11,2	11
Ht	34,9	36	35,4	35,2	33,2	35,3	32,2	33,5
Réticulocytes	1,40% 46340	2,26% 78422	3,08% 107800	4,19% 145812	3,28% 105944	2,72% 94112	1,68% 55440	2,23% 76043
Ferritine		51			37			50
Sat sidérophiline		53%			57%			30%
Fer sérique		141			166			69
PCR								
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	8000	8000	8000	8000	8000	8000	8000	8000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Geor	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	11	10,5	11,3	11,3	10,8	11,2	10	9,5
Ht	32,2	30,9	32,4	33,8	32	32,4	30,2	28,3
Réticulocytes	1,37% 43840	2,09% 63745	3,80% 123500	2,84% 95708	3,53% 113313	2,79% 90954	2,02% 61004	2,17% 62062
Ferritine	262			126			117	
Sat sidérophiline	43%			49%			37%	
Fer sérique	100			107			90	
PCR	3			5			10	
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Keyt	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	8,6	9,2	9	8,4	9,4	10	9,8	10,6
Ht	25,6	27,3	27	25,9	27,7	29,1	28,9	31,1
Réticulocytes	4,98% 129480	NC	2,71% 76693	5,71% 150744	5,46% 150150	2,31% 66990	3,49% 100861	2,28% 71136
Ferritine		344			205			394
Sat sidérophiline		31%			38%			31%
Fer sérique		88			109			
PCR		20			12			9
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	21000	20000	20000	20000	18000	18000	18000	18000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Pier	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	11	10,5	10,7	11,2	11,7	11,7	12,1	12,2
Ht	32,7	31,5	31,4	33,2	34,6	35,5	35,4	35,6
Réticulocytes	0,71% 24065	NC	2,84% 91448	1,33% 45087	1,23% 43542	1,85% 68450	0,76% 27664	1,90% 69540
Ferritine			293			141		
Sat sidérophiline			32%			23%		
Fer sérique			76			58		
PCR								
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	0	0	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Reme	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	12	12,3	11,6	12	12,8	11,6	12,4	13,7
Ht	35,8	36,7	34,9	36,4	39	35,7	36,8	40,7
Réticulocytes	1,63% 74059	1,95% 77025	1,54% 57904	3,10% 119660	1,82% 76804	3,44% 130376	1,82% 71162	0,78% 33852
Ferritine			370			200	184	
Sat sidérophiline			25%			31%	31%	
Fer sérique			40			65	72	
PCR	3			6			9	
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	8000	8000	8000	8000	8000	8000	8000	8000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Rous	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	7,8	11,2	9,3	9,4	10	9,7	9	8,3
Ht	23,4	33,2	27,2	28,1	30,5	29,2	28,1	25,6
Réticulocytes	2,19% 79935	1,09% 36842	2,64% 72072	5,39% 145530	1% 28900	4,26% 119280	2,24% 60256	3,91% 98532
Ferritine			999			839		
Sat sidérophiline			24%			20%		
Fer sérique			68			67		
PCR								
Poso Fer / 7j	25	25	25	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	12 000	12 000	15 000	15 000	15 000	15 000	12 000	12 000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Vale	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	10,7	9,8	10,5	10,5	10,3	9,7	10,1	9,9
Ht	32,2	29,2	30,5	31,1	30,5	28,7	30,1	30,7
Réticulocytes	3% 101400	3,04% 95456	2,54% 83312	1,19% 39865	1,66% 55776	1,67% 53941	2,48% 83824	260% 88400
Ferritine			286	122		48	108	
Sat sidérophiline			24%	21%		10%	18%	
Fer sérique			61	58			55	
PCR				29			33	
Poso Fer / 7j	150	150	0	0	0	0	100	100
Poso EPO / 7j	23000	23000	13000	13000	13000	13000	13000	13000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Walt	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	10,1	10,6	9,8	9,9	10,5	11,3	11,8	12,2
Ht	30,3	32,2	29,4	29,6	32,5	33,3	34,9	35,5
Réticulocytes	1,20% 37680	1,13% 37516	1,84% 56304	2,86% 87230	0,44% 14432	1,01% 34744	0,84% 30156	0,79% 29388
Ferritine	463			224			175	
Sat sidérophiline	28%			27%			46%	
Fer sérique	76			73			113	
PCR	13			7			13	
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	8000	8000	8000	10000	10000	10000	10000	10000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Weis	T-3	T-2	T-1	T0	T1	T2	T3	T4
Hb	11,5	11,8	10	10,9	12,1	13,4	13,3	14,5
Ht	35,2	36,4	31	35,1	37,2	41,8	42,1	44,8
Réticulocytes	1,06% 42294	1,34% 57218	2,55% 95625	2,21% 94146	1,32% 59928	1,84% 90160	2,22% 107004	1,12% 56336
Ferritine	19			38			29	
Sat sidérophiline				12%			14%	
Fer sérique				32			36	
PCR	2			3			6	
Poso Fer / 7j	0	50	75	75	75	75	75	75
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	4000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Berl	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	10,6	11	9,9	10,3	11,4	11,3	10,1	11,2
Ht	31,5	33,8	30,3	31,7	33,9	32,8	29,5	32,5
Réticulocytes	1,75% 56875	2,06% 71894	2,16% 67176	1,09% 34771	2,62% 90390	2,72% 91664	3,38% 101738	1,89% 63126
Ferritine		251			274			335
Sat sidérophiline		26%			14%			23%
Fer sérique		54			25			46
PCR		11			9			21
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	75	75	75	75
Poso EPO / 7j	17000	17000	17000	17000	17000	17000	17000	17000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Bert	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	11,4	13,2	12,6	12,9	13,1	13	13,3	12,7
Ht	33	39	38,2	38,3	39	38,4	39,2	37,3
Réticulocytes	0,83% 29548	0,76% 31540	2,50% 100500	1,30% 52780	2,39% 97034	1,90% 76570	1,29% 53277	1,08% 42876
Ferritine		277			314			259
Sat sidérophiline		38%			38%			40%
Fer sérique		76			82			74
PCR	7	9			16			11
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	25	25	25
Poso EPO / 7j	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Coll	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	10,8	10,6	10,8	10,4	9,2	9,7	10,6	7,9
Ht	33	32,6	32,7	31,9	27,6	29,6	32,6	24,1
Réticulocytes	2,02% 67266	0,9% 29520	2,81% 93011	0,78% 25116	3,07% 87495	2,74% 85488	2,89% 97682	2,63% 66276
Ferritine			22			39		
Sat sidérophiline			31%			16%		
Fer sérique			87			47		
PCR					8			9
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	50	50	50
Poso EPO / 7j	8000	8000	8000	8000	8000	9000	9000	8000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Geor	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	9,6	11,2	12,1	12,7	11,8	10,7	11,3	10,7
Ht	28,1	32,8	35,8	38,5	35,1	31,9	34,3	32,4
Réticulocytes	1,61% 45563	0,80% 26240	1,10% 39710	2,56% 99584	0,83% 30295	1,13% 38707	0,97% 35890	1,20% 40920
Ferritine	80			30			34	
Sat sidérophiline	24%			22%			13%	
Fer sérique	58			60			37	
PCR	7			11			17	
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	0	0	0	50
Poso EPO / 7j	5000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Keyt	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	9,7	9,7	9,5	8,9	9,5	9,1	9,2	10,2
Ht	29,3	29,2	28,7	26,3	28,3	27,3	27,9	30,4
Réticulocytes	2,99% 87308	3,53% 104841	4,68% 138060	4,97% 136178	2,79% 82026	3,41% 95139	5,27% 149141	3,84% 116352
Ferritine				357			356	
Sat sidérophiline				22%			37%	
Fer sérique				66			82	
PCR			37			13		
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	18000	18000	18000	21000	21000	21000	21000	24000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Pier	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	12,6	13,2	12,4	11,9	12	12,8	11,8	11,6
Ht	36,9	39,6	36,8	34,8	35,3	38,3	35	34,3
Réticulocytes	0,59% 22420	0,60% 24060	0,66% 25476	1,07% 38520	1,45% 52925	0,95% 37715	0,76% 27208	1,35% 47790
Ferritine	164			204	190			152
Sat sidérophiline	31%			22%	35%			33%
Fer sérique	70			56	87			73
PCR	4					8		
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Reme	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	12,7	14,7	14,7	13,4	13,1	13,2	12,7	12,6
Ht	37,6	43,6	44,7	39,5	39,6	40,2	37,9	37,9
Réticulocytes	2,95% 119180	1,28% 60160	1,76% 84480	1,44% 61344	1,77% 75579	3,14% 133764	2,50% 99000	1,12% 48037
Ferritine			212			348		
Sat sidérophiline			34%			39%		
Fer sérique			78			91		
PCR			4			10		
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	7000	7000	7000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Rous	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	7,8	9,7	10	8	7,9	12,1	14,9	13,3
Ht	24,9	29,5	31	24,9	23,9	36	45,5	40,6
Réticulocytes	3,19% 80069	0,91% 28483	3,16% 104912	1,83% 49227	1,56% 39624	3,45% 132825	1,75% 81200	1,69% 70473
Ferritine	284			327			225	
Sat sidérophiline	18%			5%			23%	
Fer sérique	52			16			58	
PCR			90	41		12		
Poso Fer / 7j	0	0	0	0	100	100	100	100
Poso EPO / 7j	12 000	60 µg	60 µg	60 µg	60 µg	80 µg	80 µg	40 µg
Type d'EPO	Recormon®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®

Vale	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	10,3	10,7	11,3	10,7	12,3	10,5	10,5	10,4
Ht	31,3	32,4	32,5	32,5	37,4	32	31,4	30,1
Réticulocytes	3,37% 116265	1,14% 40470	1,40% 50120	2,06% 73748	2,26% 91756	1,87% 63954	1,30% 42510	
Ferritine		133			173			200
Sat sidérophiline		13%			21%			17%
Fer sérique		43			64			53
PCR		23			26			
Poso Fer / 7j	100	100	100	100	100	100	100	100
Poso EPO / 7j	13000	13000	13000	13000	13000	13000	13000	13000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Walt	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	11,7	12,1	11,8	12,1	11,6	11,3	10,6	11,5
Ht	34,7	34,8	34	35,2	34	33,4	32,3	33,9
Réticulocytes		0,83% 29797	2,48% 86800	1,19% 43435	1,45% 50025	1,65% 56595	0,86% 28208	1,06% 36464
Ferritine		285			234			178
Sat sidérophiline		48%			48%			35%
Fer sérique		121			104			87
PCR		5			14			5
Poso Fer / 7j	50	50	0	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Eprex®

Weis	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Hb	14,3	14,9	15,6	15,5	13,3	12,7	12,6	13,4
Ht	43,9	47	47,6	46,9	40,6	38	37,6	41,4
Réticulocytes	0,57% 27759	0,97% 50247	1,03% 54178	0,73% 37303	1,05% 46200	1,08% 44280	0,77% 30954	0,79% 33970
Ferritine		219			157			110
Sat sidérophiline		17%			30%			24%
Fer sérique		42			86			65
PCR		6			4			1
Poso Fer / 7j	75	75	75	0	0	0	0	0
Poso EPO / 7j	4000	4000	3000	1500	1500	1500	1500	1500
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Berl	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	11,8	12	11,7	12,5	12,6	12,6	13,1
Ht	34,8	35,6	34,6	36,4	37,6	36,1	38,6
Réticulocytes	3,48% 123858	2,51% 90360	1,70% 59160	1,53% 55998	2,98% 112048	1,47% 52920	3,38% 129113
Ferritine			331			1347	
Sat sidérophiline			34%			38%	
Fer sérique			72			62	
PCR			5			19	
Poso Fer / 7j	75	75	75	75	75	75	0
Poso EPO / 7j	17000	17000	17000	17000	17000	17000	17000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Bert	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	12,8	13,1	12,4	11,7	10,1	10,1	10,7
Ht	37,4	38,7	36,6	34,5	30,2	31,2	32,7
Réticulocytes	2,41% 95195	1,25% 50750	1,99% 77411		1,79% 57817	1,32% 43692	2,13% 72420
Ferritine			184			150	
Sat sidérophiline			44%			21%	
Fer sérique			74			39	
PCR			8			16	
Poso Fer / 7j	25	0	0	0	0	0	25
Poso EPO / 7j	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Coll	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	12,3	11,7	12,3	13	13,5	14,4	12,8
Ht	35,6	35,5	36,5	38,3	40,5	43,6	38,1
Réticulocytes	2,16% 83376	2,53% 93610	2,83% 105842	0,88% 34320	1,29% 51858	0,91% 39130	2,62% 98512
Ferritine	68			52	29	73	
Sat sidérophiline	29%			54%	52%	62%	
Fer sérique	69			148	145	154	
PCR				6			5
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	100	100	100
Poso EPO / 7j	10000	10000	10000	10000	10000	10000	8000
Type d'EPO	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®

Geor	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	11,6	11,9	11,8	13,4	12,5	12,4	13,2
Ht	35,2	35,3	35	39,5	36,4	36,7	38,9
Réticulocytes	2,04% 74256	0,65% 23790	1,26% 45612	1,04% 41912	3,32% 121512	2,01% 71958	2,95% 114165
Ferritine		33			84		42
Sat sidérophiline		18%			26%		27%
Fer sérique		43			67		70
PCR		12			1		2
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Keyt	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	10,2	9,2	11,4	10,9	10,2	9	9,1
Ht	29,9	27,5	32,7	32	31,2	26,9	27,6
Réticulocytes	2,19% 65043	3,10% 86490	1,91% 67614	2,44% 86620	2,93% 101671	2,94% 87024	2,36% 72452
Ferritine		292			396		
Sat sidérophiline		30%			29%		
Fer sérique		77			68		
PCR	21			17			
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	25	25
Poso EPO / 7j	24000	24000	24000	24000	24000	27000	27000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Pier	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	11,6	11,3	11,2	11,8	12,5	11,9	11,5
Ht	34,4	33,4	33,3	34,9	36,1	35,4	35,8
Réticulocytes	1,50% 52950	1,20% 41160	1,53% 53091	0,87% 31755	1,85% 68820	1,66% 60922	0,72% 26640
Ferritine			162			151	
Sat sidérophiline			32%			25%	
Fer sérique			73			61	
PCR	4			3			2
Poso Fer / 7j	25	25	25	25	25	25	25
Poso EPO / 7j	4000	4000	4000	4000	4000	3000	3000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®

Reme	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	11,4	11,8	12	10,8	11,4	12,2	11,7
Ht	35,3	35,5	35,8	32,2	34	35,1	35,1
Réticulocytes	1,72% 62952	2,36% 87320	2,38% 88774	1,26% 41958	2,74% 98092	2,94% 109074	3,19% 115159
Ferritine	262			294			276
Sat sidérophiline	29%			28%			63%
Fer sérique	56			54			30
PCR	1		69	1			1
Poso Fer / 7j	50	50	50	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Rous	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	12,7	9,9	8,8	9,3	11,1	12,8	11,2
Ht	39,7	31,3	27,8	28,9	34	38,5	33,4
Réticulocytes	1,43% 58058	1,98% 64746	1,15% 33120	1,27% 39243	1,03% 37183	1,06% 43672	0,51% 18411
Ferritine				1274			1053
Sat sidérophiline				40%			26%
Fer sérique				86			46
PCR	368		38		26		
Poso Fer / 7j	100	100	100	100	0	0	0
Poso EPO / 7j	40 µg	40 µg	40 µg	60 µg	60 µg	0	0
Type d'EPO	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®	Aranesp®		

Vale	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	10,4	10	6,4	10,3	10,4	10,9	9,7
Ht	30,8	30,4	19	31,3	30,3	32,5	30,2
Réticulocytes	1,12% 35728	1,03% 33166	9,72% 195372	2,57% 87894	2,42% 81796	2,20% 79640	1,99% 65670
Ferritine						99	
Sat sidérophiline						12%	
Fer sérique						40	
PCR							
Poso Fer / 7j	50	0	50	100	100	100	100
Poso EPO / 7j	13000	13000	13000	15000	15000	15000	15000
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Walt	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	10,4	9,6	10,7	10,6	10,9	10,4	10,5
Ht	30,8	29,5	30,9	31,8	31,8	31,2	31,7
Réticulocytes	1,41% 43992	1,45% 43500	0,74% 23236	1,26% 40572	1,75% 57575	1,36% 43520	0,57% 18639
Ferritine			92		115		125
Sat sidérophiline			34%		27%		23%
Fer sérique			86		70		60
PCR							
Poso Fer / 7j	0	0	0	50	50	50	50
Poso EPO / 7j	10000	10000	10000	10000	10000	10000	10000
Type d'EPO	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®	Eprex®

Weis	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19
Hb	11,1	11,2	10,7	12	12,3	12,1	12,7
Ht	34,1	34,1	32,8	35,6	36,9	36,8	38,6
Réticulocytes	0,66% 24024	1,66% 60922	2,53% 89815	1,80% 70740	1,17% 47502	1,19% 47838	0,83% 34860
Ferritine	99			48			137
Sat sidérophiline	27%			16%			24%
Fer sérique	59			44			51
PCR							
Poso Fer / 7j	0	0	0	100	100	100	100
Poso EPO / 7j	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
Type d'EPO	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®	Recormon®

Hb : hémoglobinémie en g/dL
Ht : hématocrite en %
Réticulocytes : pourcentages de réticulocytes par rapport aux hématies
Nombre de réticulocytes par mm^3 de sang
Ferritine : ferritinémie (mg/L)
Fer sérique : µg/dL
PCR : Protéine C Réactive (mg/L)
Poso Fer : en mg
Poso d'EPO : en UI

Annexe 3 : liste des figures

Figure 1 : Schéma de principe de la dialyse péritonéale

(http://www.soc-nephrologie.org/pages/fourchette/14.html).....p.20

Figure 2 : hématopoïèse (A. B. Mehta, A. V. Hoffbrand, Hématologie, coll sciences médicales, série Claude Bernard, Ed De Boeck, 2000, p.9)……..p.30

Figure 3 : lignée érythrocytaire (A. B. Mehta, A. V. Hoffbrand, Hématologie, coll sciences médicales, série Claude Bernard, Ed De Boeck, 2000, p.17)……p.32

Figure 4 : structure de l'érythropoïétine humaine, (Mc donald et al, 1986)……p.36

Figure 5 : synthèse de la carnitine, (Frederic M. VAZ and Ronald J. A. WANDERS, Carnitine biosynthesis in mammals, Biochem. J. (2002) 361, 417-429)…….p.64

Figure 6 : transport des acides gras (Lévorcarnil®, laboratoire Sigma-tau, 2005, 7)…….p.74

Figure 7 : détoxification de métabolites potentiellement toxiques (Lévocarnil®, laboratoire Sigma-tau, 2005, 9)

……..…….p.76

Figure 8 : Modulation et régulation des rapports intracellulaires des groupes acyles et acétyles (Lévocarnil®, Laboratoire Sigma-tau, 2005, 11)……p.78

Figure 9 : taux musculaires de carnitine totale en fonction de la durée de dialyse (Hiatt et al, 1992)

…….p.88

Figure 10 : cinétique plasmatique de la carnitine libre après administration IV lente (Lévocarnil®, Dossier réservé aux pharmaciens hospitaliers, Laboratoire Sigma-Tau, 1998)……..p.93

Figure 11 : cinétique plasmatique de la carnitine totale après administration IV lente (Lévocarnil®, Dossier réservé aux pharmaciens hospitaliers, Laboratoire Sigma-Tau, 1998)…….….p.93
Figure 12 : cinétique plasmatique de la carnitine libre après administration à dose répétée (Lévocarnil®, Dossier réservé aux pharmaciens hospitaliers, Laboratoire Sigma-Tau, 1998)……..p.93
Figure 13 : cinétique plasmatique de la carnitine totale après administration à dose répétée (Lévocarnil®, Dossier réservé aux pharmaciens hospitaliers, Laboratoire Sigma-Tau, 1998)……..p.93
Figure 14 : concentrations de cartitine libre dans le sang et dans le muscle, avant et après traitement par L-carnitine (Giovenali P. et al, 1994)……p.95
Figure 15 : taux de carnitine sérique après 2, 30 et 60 jours de supplémentation en L-carnitine (Casciani et al, 1982)…….p.97
Figure 16 : moyenne et IC95 des posologies d'érythropoïétine administrées (en unité par semaine)…….p.109
Figure 17 : moyenne et IC95 des taux sérique d'hémoglobine (en g/dl)……...p.111

Annexe 3 : liste des tableaux

Tableau 1 : stades d'insuffisance rénale (National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. New York : NKF ; 2002)……...……p.10

Tableau 2 : Concentrations plasmatiques de carnitine chez l'hémodialysé ……p.87

Tableau 3 : Variation des concentrations plasmatiques de carnitine (µmol/L) selon l'apport thérapeutique (Wanner et al, 1990)……..p.96

Tableau 4 : moyenne des posologies d'érythropoïétine (en unité par semaine) et Intervalle de Confiance à 95% pour chaque groupe à chaque temps…….……p.108

Tableau 5 : moyenne des taux d'hémoglobine sérique (en g/dl) et Intervalle de Confiance à 95% pour chaque groupe à chaque temps…….…….p.110

Bibliographie

1 - P. Jungers, N.K. Man, C. Legendre
L'insuffisance rénale chronique : prévention et traitement,
2e ed., Ed Flammarion, coll Médecine-sciences 2001, p1, 38, 49, 50, 140

2 - Le Meur Y., Leroux-Robert C.
Le malade insuffisant rénal chronique.
Impact médecin, 1999, 458 : 3-22

3 - B. D. Rose, H.G. Rennke.
Physiologie des affections rénales et des désordres hydroélectrolytiques,
l'essentiel. 1995, 331-333

4 - N.K.Mann, M. Touam, P.Jungers.
L'hémodialyse de suppléance
2003, 1-5;131-138

5 - NK Man, P. Jungers, Principes physico-chimiques de la dialyse, juillet 2007
http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article333

6 - www.renaloo.com/dp.htm

7 - B. Longpré,
Les anémies.
Paris : Masson, 1994

8 - Recommandations Européennes de meilleure pratique pour la prise en charge de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, Ed Janssen-Cilag, 2000 European Renal Association – European dialysis Transplantation Association.

9 - Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique, Club de réflexion en Hématologie, coordination : Hervé Dombrat, Ed John Libbey Eurotext, 1996

10 - Hématologie, Michel Leporrier, Ed Doin, Coll Inter Med, 1999

11 - Hématologie clinique et biologique, G. Sébahoum, 2e Ed, Arnette, 2005

12 - Valderrabano F,et al.
PRE-dialysis survey on anaemia management.
Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 89-100.

13 - Xue JL et al
Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients.
Am J Kidney Dis 2002; 40: 1153-61.

14 - Lev in A. et al.
Prev alent left v entricular hy pertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention.
Am J Kidney Dis 1996; 27: 347-54.

15 - Wizemann V et al.
Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy.
Nephron 1993; 64: 202-6.

16 - McMahon Lpet al.
Effects of haemoglobin normalization on quality of lif e and cardiov ascular parameters in end-stage renal failure.
Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1425-30.

17 - Foley RN et al.
Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy.
Kidney Int 2000; 58: 1325-35.

18 - Ma JZ et al.
Hematocrit lev el and associated mortality in hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1999; 10: 610-9.

19 - Cly ne N, Jogestrand T.
Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal f unction in predialy tic uremic patients.
Nephron 1992; 60: 390-6.

20 - Moreno F. et al
Quality of lif e in dialysis patients. A spanish multicentre study. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Lif e Study Group.
Nephrol Dial Transplant 1996; 11 Suppl 2: 125-9.

21 - Xia H et al.
Hematocrit lev els and hospitalization risks in hemodialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1309-16.

22 - Valderrabano F.
Quality of life benefits of early anaemia treatment.
Nephrol Dial Transplant 2000; 15 Suppl 3: 23-8.

23 - Moore R.
Towards long-term graft surv ival in renal transplantation: the role of erythropoietin.
Nephrol Dial Transplant 1995; 10 Suppl 1: 20-2.

24 - Schmidt R. et al.
Inf luence of the pretransplant hematocrit lev el on early graft function in primary cadav eric renal transplantation.
Transplantation 1993; 55: 1034-40.

25 - Linde T. et al.
Outcome of renal transplantation in patients treated with erythropoietin.
Clin Nephrol 1992; 37: 260-3.

26 -Vasquez EM, Pollak R.
Effect of pretransplant erythropoietin therapy on renal allograft outcome.
Transplantation 1996; 62: 1026-8.

27 - Huch R, Huch A.
Maternal and fetal erythropoietin: physiological aspects and clinical significance.
Ann Med 1993; 25: 289-93.

28 - Resch BE et al.
Vasoactive effects of erythropoietin on human placental blood vessels in vitro.
Am J Obstet Gy necol 2003; 188: 993-6.

29 - Bagon JA et al.
Pregnancy and dialysis.
Am J Kidney Dis 1998; 31: 756-65.

30 - Maty us J et al.
Usefulness and risk of erythropoietin therapy in pregnancies of patients with chronic renal insufficiency.
Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1670-1.

31 - Kashiwagi M et al.
Hy pertension in a pregnancy with renal anemia after recombinant human erythropoietin (rhEPO) therapy.
Arch Gy necol Obstet 2002; 267: 54-6.

32 - Kuriyama S et al.
Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients.
Nephron 1997; 77: 176-85.

33 - Abraham PA. Et al.
Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients.
Am J Nephrol 1990; 10: 128-36.

34 - Onoyama K. Et al.
Effects of human recombinant erythropoietin on anaemia, systemic haemody namics and renal function in predialysis renal failure patients.
Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 966-70.

35 - Mitwalli A. et al.
Effectiv eness of low-dose erythropoietin in predialysis chronic renal failure patients.
Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1085-8.

36 - Silverberg DS. Et al.
The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with sev ere resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intrav enous iron.

Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 141-6.

37 - Becker BN. Et al.
Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction.
Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 1667-73.

38 - Roth D. Et al.
Effects of recombinant human erythropoietin on renal f unction in chronic renal f ailure predialysis patients.
Am J Kidney Dis 1994; 24: 777-84.

39 - Rossert J. Et al.
Epoetin treatment: what are the arguments to expect a beneficial effect on renal disease progression?
Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 359-62.

40 - Besarab A, Besarab FM, Miller D.
Eff ects of dialy sis f actors and route of administration on response of hemodialysis patients to recombinant human erythropoietin.
ASAIO Trans 1991; 37: M181-2.

41 - Besarab A. et al.
Clinical pharmacology and economics of recombinant human ery thropoietin in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration.
J Am Soc Nephrol 1992; 2: 1405-16

42 - Macdougall IC. Et al.
Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients.
J Am Soc Nephrol 1999; 10: 2392-5

43 - Besarab A, Reyes CM, Hornberger J.
Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients.
Am J Kidney Dis 2002; 40: 439-46.

44 - Reddingius RE, Schroder CH, Monnens LA.
Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis.
Eur J Pediatr 1992; 151: 540-2.

45 - Bargman JM, Jones JE, Petro JM.
The pharmacokinetics of intraperitoneal erythropoietin administered undiluted or diluted in dialysate.
Perit Dial Int 1992; 12: 369-72.

46 - Eschbach JW. Et al.
Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin.
Results of a combined phase I and II clinical trial.

N Engl J Med 1987; 316: 73-8.

47 - Eschbach JW. Et al.
Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial.
Ann Intern Med 1989; 111: 992-1000.

48 - Eidemak I. Et al.
Intravenous versus subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in patients on haemodialysis and CAPD.
Nephrol Dial Transplant 1992; 7: 526-9.

49 - Graf H. Et al.
Novel erythropoiesisstimulating protein (NESP) effectively maintains hemoglobin when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin in dialysis patients.
J Am Soc Nephrol 2000; 11: A1317.

50 - Abraham PA. Et al.
Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin.
Am J Kidney Dis 1990; 16: 438-46

51 - Delanty N. Et al.
Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy.
Neurology 1997; 49: 686-9.

52 - Novak BL. Et al.
Erythropoietin-induced hypertensive urgency in a patient with chronic renal insufficiency: case report and review of the literature.
Pharmacotherapy 2003; 23: 265-9.

53 - Peces R. et al.
Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia.
N Engl J Med 1996; 335: 523-4.

54 - Bergrem H. Et al.
A case of anti-erythropoietin antibodies following recombinant human erythropietin treatment. In: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, eds. Erythropoietin: Molecular Physiology and clinical Application.
New York: Marcel Dekker; 1993: 266-75.

55 - http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/eprex.htm

56 - Canadian Erythropoietin Study Group.
Association between recombinant human erythropoietin and quality of lif e and exercise capacity of patients receiv ing haemodialysis.
Bmj 1990; 300: 573-8.

57- Besarab A. et al.
The effects of normal as compared with low hematocrit v alues in patients with cardiac disease who are receiv ing hemodialysis and epoetin.
N Engl J Med 1998; 339: 584-90.

58 - Pronai W. Et al.
Folic acid supplementation improves erythropoietin response.
Nephron 1995; 71: 395-400.

59 - Woods JD. Et al.
Clinical and biochemical correlates of starting "daily " hemodialysis.
Kidney Int 1999; 55: 2467-76.

60 - Katzarski KS. Et al.
Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis.
Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 369-75.

61 - Hirakata H. Et al.
Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients.
Am J Nephrol 1984; 4: 355-60.

62 - Anaemia due to ACE inhibitors and losartan in patients with renal failure.
Prescrire Int 1999; 8: 179-80.

63 - D'estanques J.
La carnitine, une molécule d'avenir dans l'insuffisance cardiaque
Synth. Med. Cardiologie, 1991, 68, 19-20

64 - Laboratoire Sigma-tau France
Lévocarnil, document destiné aux pharmaciens hospitaliers
1998, 9-11

65 - Evans A.M. et Fornasini G
Pharmacokinetics of L-Carnitine
2003, 941-967

66 - F M. VAZ and R J. A. WANDERS
Carnitine biosynthesis in mammals
Biochem. J. (2002) 361, 417±429

67 - CHARLES J. REBOUCHE
Kinetics, Pharmacokinetics, and Regulation of L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Metabolism
Ann. N.Y. Acad. Sci. , 2004, 1033: 30–41

68 - Hoppel C.
The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism
Am J Kidney Dis 4 1 (Suppl 4) : S4-12

69 - Louboutin J.P. et al,
Propriétés stucturales et fonctionnelles du muscle strié squelettique
Méd. Sport, 1996, 70 (5), 189-195

70 - Harichaux P. et al
Activité physique et carnitine : le mythe et la réalité
Méd Sport, 1994, 68 (4), 197-207

71 - Saggerson E. D., Carpenter C.A.
Carnitine palmitoyltransferase and carnitine octanoyltransferase in liver, kidney cortex, adipocute, lactating mammary gland, skeletal muscle and heart. Relative activities, latency and effect of malonyl-CoA
FEBS Lett., 1981, 129, 229-232

72 - Mills S. E. et al
Interaction of malonyl-CoA and related compound with mitochondria from different rat tissues. Relationship between ligand binding and inhibition of carnitine palmitoyl transferase I
Biochem. J., 1983, 214, 83-91

73 - Schönekess B. O., Loparschuk G. D.
The effects of carnitine on myocardial carbonhydrate metabolism
Kluwer Academic Publishers, 1995, 4, 39-52

74 - Tein I, Di Mauro S
Primary systemic carnitine deficiencey manifested by carnitine-responsive cardiomyopathy
Academic Press, 1992, 9, 155-184

75 - Masamura M. et al
Myocardial free carnitine and fatty acylcarnitine levels in patients with chronic heart dailure
Jpn Circ. J., 1990, 54, 1471-1476

76 - Bremer J.
Carnitine-dependant pathways in heart muscle
Kluwer Academic Publishers, 1995, 2, 7-20

77 - Di Donato S.et al
Ketogenic response to fasting in human carnitine deficiencies
Clin. Chim. Acta., 1980, 100, 209-214

78 - Harpey J. P.
Le système carnitine
Cah. Nutr. Diet, 1993, 28, 274-285

79 - Odievre M.
La carnitine chez le sujet normal et en pathologie
Arch. Fr Pediatr., 1984, 41, 721-726

80 - Odievre M., Labrune P.
Influence des déficits en carnotine sur la cétogénèse
Presse Med., 1989, 18, 614-616

81 - Krähenbühl S, Reichen J.
Carnitine metabolism in chronic liver disease
Life Sci., 1996, 59, 1579-1599

82 - Krähenbühl S, Reichen J.
Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease
Hepathology, 1997, 25, 148-153

83 - Nalecz K.A., Nalecz M.J.
Carnitine – a know compound, a novel function in neural cells
Acta. Neurobiol. Exp, 1996, 56, 597-609

84 - Dolezal V, Tuceks S
Utilization of citrate, acetylcarnitine, acetate, pyruvate end glcose for the synthesis of acetylcholine in rat brain slices
J Neurochem., 1981, 36, 1323-1330

85 - Savica V. Et al
New aspect of carnitine metabolism in uremia
Semin. Nephrol., 26, 52-55

86 - Rodriguez – Segade S. Et al
Carnitine concentration in dialysed and undialysed patients with chronic renal insufficiency
Ann. Clin. Biochem., 1986, 25, 671-675

87 - Gilgore GS, Hipp K.
Physician's L-carnitine hemodialysis utilisation survey
Dialisys Transplant., 1995, 24, 513-516

88 - De Felice SL et al
US-Italy- L-carnitine hemodialisys utilization survey
Dialisys Transplant., 1996, 25, 368-373

89 - Leschke M., et al
Quantitative assessment of carnitine loss dureing hemodialysis and hemofiltration
Kidney Int, 1983, 24, 146-146

90 - Giovenali P. et al
Selective trophic effect of L-carnitine in type I and II a skeletal muscle fibers
Kidney Int., 1994, 46, 1616-1619

91 - Wanner C. et al
Plasma and red blood cell carnitine and carnitine esters during L-carnitine therapy in hemodialysis patients
Am. J. Clin. Nutr., 1990, 51, 407-410

92 - Casciani C.U. et al
Beneficial effects of L-carnitine in post-dialysis syndrome
Curr. Ther. Res., 1982, 32, 116-127

93 - Golper T. et al
Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. L Carnitine concentrations and lipids effects
Kidney Int., 1990, 38, 904-911

94 - Albertazzi A. et al
Endocrine metabolic effects of L-carnitine in patients on regular dialysis treatment
Proc. EDTA, 1982, 19, 302-307

95 - Bellinghieri G, et al
Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved ùuscle symptoms in hemodialysed patients
Am. J. Diet. Assoc., 1983, 86, 644-647

96 - Kooistra M.P. et al
The response to recombinant human erythropoietin in patients with anemia of end stage renal disease is correlated with serum carnitine levels
Nephron, 1991, 57, 127-128

97 - Farrell S. et al
Entry of acetyl L-carnitine into biosynthetics patways
Biochim. Biophys. Acta, 1986, 876, 175-177

98 - Arduini A. et al
Effect of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the human erythrocyte membrane stability and deformability
Life Sci., 1990, 47; 2395-2400

99 - Arduini A. et al
Role of carnitine and carnitine palmitoyltransferase as integral component of the pathwau for membrane phospholipid fatty acid turnover in intact human erythrocytes
J. Biol. Chem., 1992, 267, 12673-12681

100 - Labonia W.D.
L-carnitine effects on anemia in hemodialysed patients treated with erythropoietin
Am. J. Kidney Dis., 1995, 26, 757-764

101 - Berard E. et al
Low dose of L-carnitine impairs membrane fragility of erythrocytes in hemodialysis patients
Nephron, 1994, 68, 145

102 - Matsumura M. et al
Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients
Nephron, 1996, 72, 574-578

103 - Megri K. et al
Effet de la L-carnitine chez les patients en hémodialyse chronique traités par érythropoïétine recombinante
Néphrologie, 1998, 19, 171

104 - Kavadias D. et al
L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients
Am. Kidney Dis., 1996, 28, 156-158

105 - Boran M. et al
Response to recombinant Human Erythropoietin and L-carnitine combination in patients with anemia of end stage disease
Nephron, 1996, 72, 314-315

106 - Kletzmayr J. et al
Anemia and carnitine supplementation in hemodialysed patients
Kidney Int., 2004, 55, 93-106

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Vendredi 27 Février 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Martens Frédéric

Sujet : Appréciation de l'effet de la L-carnitine sur les posologies d'érythropoïétine chez l'hémodialysé chronique

Jury :

Président : Gibaud Stéphane, Maître de conférences

Juges : Dr Sekhri Hacène, Néphrologue
Simplot Boris, pharmacien hospitalier

Vu,

Nancy, le 30 janvier 2009

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

M. S. GIBAUD M. Sekhri

Vu et approuvé,

Nancy, le 05 FEV. 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 9.02.2009

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par délégation
le Vice-Président du
Conseil des Etudes
la Vie Universitaire

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3216

N° d'identification :

TITRE

APPRECIATION DE L'EFFET DE LA L-CARNITINE SUR LES POSOLOGIES D'ERYTHROPOÏETINE CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE

Thèse soutenue le 27 Février 2009

Par Frédéric MARTENS

RESUME :

L'objectif de ce travail, à la fois bibliographique et analytique, est de faire le point sur l'efficacité de la L-carnitine, traitement adjuvant à l'érythropoïétine dans la correction de l'anémie chez l'hémodialysé.
Après des rappels sur l'insuffisance rénale, l'anémie, et une partie consacrée à la L-carnitine, l'auteur s'est donc intéressé aux améliorations constatées sur l'hématocrite, la fragilité érythrocytaire, et l'efficacité du traitement par érythropoïétine.
Il apparaît que si l'amélioration de l'hématocrite et de la fragilité érythrocytaire est constatée dans la plupart des travaux, en revanche il existe une notion de patients répondeurs ou non au traitement par L-carnitine, au regard des besoins en EPO.
Dans l'analyse de données effectuée par l'auteur, il n'y a eu aucun bénéfice constaté sur l'anémie, ni sur les posologies d'érythropoïétine administrées aux 11 patients, comparés à un groupe témoin de 10 patients ayant le même profil dialytique.

MOTS CLES : Carnitine, insuffisance rénale chronique, hémodialyse, anémie, érythropoïétine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr H. Sekhri, Néphrologue	**Centre hospitalier de Vittel**	**Expérimentale** □ **Bibliographique** □ **Thème** □

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