



HAL
open science

La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale - Etude des prescriptions médicamenteuses dans un service d'hémodialyse

Muriel Henry

► **To cite this version:**

Muriel Henry. La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale - Etude des prescriptions médicamenteuses dans un service d'hémodialyse. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01739187

HAL Id: hal-01739187

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739187v1>

Submitted on 20 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-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>

Université Henri Poincaré. NANCY I

2010

Faculté de pharmacie

**LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE
RENALE CHRONIQUE TERMINALE**

**ETUDE DES PRESCRIPTIONS
MEDICAMENTEUSES DANS UN SERVICE
D'HEMODIALYSE**

Thèse présentée et soutenue publiquement

Le 26 mai 2010

pour obtenir

Le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Muriel HENRY**

Membres du jury :

Président :	Mr Stéphane GIBAUD
Membres :	Mr Boris SIMPLOT
Directeur de thèse :	Mme Nathalie THILLY
Codirecteur de thèse :	Mr Hacène SEKHRI

**« 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 ».**

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

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

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

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

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
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR.	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
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 - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT
 Francine KEDZIEREWICZ
 Alexandrine LAMBERT
 Faten MERHI-SOUSSI
 Christophe MERLIN
 Blandine MOREAU
 Maxime MOURER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Caroline PERRIN-SARRADO
 Virginie PICHON
 Anne SAPIN
 Marie-Paule SAUDER
 Nathalie THILLY
 Gabriel TROCKLE
 Marie-Noëlle VAULTIER
 Mohamed ZAIOU
 Colette ZINUTTI

Toxicologie, sécurité sanitaire
 Pharmacie galénique
 Informatique, Biostatistiques
 Hématologie biologique
 Microbiologie environnementale et moléculaire
 Pharmacognosie
 Pharmacochimie supramoléculaire
 Informatique
 Chimie organique
 Pharmacologie
 Biophysique
 Pharmacie galénique
 Mycologie, Botanique
 Santé publique
 Pharmacologie
 Biodiversité végétale et fongique
 Biochimie et Biologie moléculaire
 Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

REMERCIEMENTS – HOMMAGES

Au Président du jury :

Monsieur Stéphane GIBAUD

Maître de conférences en pharmacie clinique.

Praticien hospitalier, chef de service au centre hospitalier de Neufchâteau.

J'ai été touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider cette thèse.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites.

Au Directeur de thèse :

Madame Nathalie THILLY

Maître de conférences en santé publique.

Praticien hospitalier au Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques.

Centre d'Epidémiologie Clinique aux hôpitaux de Brabois à Nancy.

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger ce travail.

Vous avez été très disponible à mon égard.

Au Codirecteur de thèse :

Monsieur Hacène SEKHRI

Néphrologue au centre hospitalier d'Epinal.

Vous m'avez fait un grand honneur en m'inspirant le sujet de thèse.

Vous avez accepté de juger cette thèse malgré vos multiples occupations.

Soyez en remercié.

Au juge :

Monsieur Boris SIMPLOT

Praticien hospitalier au centre hospitalier de Vittel.

Vous avez été très disponible à mon égard.

Votre abord facile et sans protocole ne m'a pas laissé indifférente.

SOMMAIRE

Partie 1: L'insuffisance rénale chronique terminale	12
1. Physio-pathologie rénale	12
2. Définitions, incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale	14
2.1. Définitions	14
2.2. Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale	16
2.3. Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale	16
3. Types de néphropathies et facteurs de risque	18
4. Les traitements de suppléance rénale	21
4.1. La transplantation rénale	22
4.2. L'hémodialyse	25
4.2.1. Définition	25
4.2.2. Principe	25
4.3. La dialyse péritonéale	31
5. Contexte pathologique de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse	33
5.1. Les comorbidités de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse	33
5.1.1. L'hypertension artérielle	34
5.1.2. Le diabète	35
5.1.3. Les dyslipidémies	37
5.2. Les complications de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse	40
6. Traitement médicamenteux du patient insuffisant rénal chronique terminal traité par dialyse	47
6.1. Traitement des comorbidités	47
6.1.1. Traitement de l'hypertension artérielle	47
6.1.2. Traitement du diabète	51
6.1.3. Traitement des dyslipidémies	52
6.2. Traitement des complications	54
6.2.1. Correction de l'anémie ferriprive	54
6.2.2. Correction des complications des troubles du métabolisme phosphocalcique	57
6.2.3. Correction de l'acidose métabolique	60
6.2.4. Correction de l'hyperkaliémie	60
6.2.5. Correction de l'hyperuricémie	61
6.2.6. Correction de la dénutrition et recommandations nutritionnelles	61

7. Prise en charge médicamenteuse du patient en insuffisance rénale chronique terminale dialysé	64
7.1. Modifications pharmacocinétiques du médicament	64
7.1.1. <i>L'absorption</i>	65
7.1.2. <i>La distribution</i>	65
7.1.3. <i>Le métabolisme</i>	66
7.1.4. <i>L'élimination</i>	66
7.2. Les médicaments contre indiqués	67
7.2.1. <i>Les médicaments contre indiqués à cause d'une toxicité rénale</i>	67
7.2.2. <i>Les médicaments contre indiqués à cause de l'élimination sous forme active par voie rénale</i>	68
7.2.3. <i>Les médicaments contre indiqués par absence d'essai thérapeutique chez le patient dialysé</i>	70
7.3. Les adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal chronique terminal	72
7.4. Les médicaments utilisés de la même façon que chez le sujet sain	73
Partie 2: Etude de cas	74
1. Étude de cas	74
1.1. Introduction	74
1.2. Méthodologie	75
1.2.1. <i>Objectif de l'étude</i>	75
1.2.2. <i>Cadre d'étude</i>	75
1.2.3. <i>Type d'étude</i>	75
1.2.4. <i>Échantillonnage</i>	76
1.3. Résultats	78
1.4. Discussion	83
1.4.1. <i>Prescriptions non conformes chez l'hémodialysé</i>	85
1.4.2. <i>Les interactions médicamenteuses</i>	85
Conclusion	87

Introduction

En France, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est un problème majeur de santé publique.

Sa prévalence sur la France entière au 31/12/2008 est estimée à 1 060 par million d'habitants (1), touchant donc environ 68 000 personnes.

Le taux brut moyen d'incidence des patients recevant un traitement de suppléance rénale est d'environ 146 par million d'habitants (1), soit 8 033 nouveaux cas d'IRCT traités chaque année (1).

Le coût global du traitement de l'IRCT est estimé à 2% de la totalité des dépenses de santé; soit 2,1 milliards d'euros, au bénéfice d'environ 0,75‰ de la population française globale (2).

Le traitement de l'IRCT est la transplantation ou la dialyse rénale (hémodialyse et dialyse péritonéale), qui sont des prises en charges lourdes et contraignantes. Les patients en IRCT sont des patients à risque cardio-vasculaire élevé et les comorbidités sont fréquentes; une polymédication est donc souvent nécessaire.

Or, parmi les changements physiologiques qui altèrent la pharmacocinétique des médicaments, le plus important est la réduction de la filtration glomérulaire, cette dernière étant impliquée dans l'excrétion d'une grande quantité de médicaments et/ou de métabolites.

C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'analyse des prescriptions médicamenteuses chez des patients dialysés dans un service de néphrologie-dialyse.

La première partie du travail définira l'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance rénale chronique terminale; ses principales causes, son contexte pathologique ainsi que les traitements de suppléance de la fonction rénale et les traitements médicamenteux qui y sont associés. En deuxième partie nous analyserons la pratique de prescription des médicaments chez le patient en IRCT dans le service d'hémodialyse du Centre Hospitalier de Vittel. La question principale étant de savoir de quelle manière les médicaments sont utilisés sur une population de dialysés et de

faire l'étude des prescriptions médicamenteuses. Nous envisagerons le rôle du pharmacien dans la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique terminale.

Partie 1: L'insuffisance rénale chronique terminale

1. Physio-pathologie rénale

Les reins sont **indispensables à la vie**.

Ils ont trois fonctions principales (3).

- La première est l'**élimination des toxines**, notamment les toxines dérivées du catabolisme azoté (l'urée, la créatinine, l'acide urique), les toxines exogènes (les médicaments, les toxines), les protéines de petit poids moléculaire (la β 2 microglobuline) et les hormones polypeptidiques (insuline, glucagon).

- Le second rôle des reins est le **maintien de l'homéostasie**. Les reins permettent le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, de l'équilibre acide-base et l'élaboration de l'urine.

- Enfin, les reins ont également **une fonction endocrine** avec synthèse de rénine, d'érythropoïétine et de vitamine D active.

- Dans les reins se produit la transformation de la 1-25 dihydroxy-vitamine D3 en 1α -25 dihydroxy-vitamine D3 par la 1α hydroxylase. Cette 1α -25 dihydroxy-vitamine D3 est la forme active de la vitamine D. Elle permet l'absorption du calcium et intervient dans le métabolisme osseux.

- L'érythropoïétine (EPO) est une hormone glycopeptidique produite dans le rein qui stimule la formation des globules rouges dans la moelle osseuse.

- Enfin, la rénine qui est une enzyme, transforme l'angiotensinogène (issu du foie) en angiotensine I. Puis l'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur.

Lors de l'insuffisance rénale chronique (IRC), les néphrons indemnes vont s'adapter de manière à compenser la perte de filtration glomérulaire. Mais cette adaptation induit une modification des structures des néphrons restants, et devient un important facteur dans les mécanismes de la progression de l'IRC.

Pour expliquer cette adaptation, N Bricker (4) a proposé l'hypothèse du néphron intact : la diminution progressive du nombre de néphrons s'accompagne d'une augmentation compensatrice du travail par unité néphrotique restante. L'hyperfiltration des néphrons indemnes permet à la maladie de passer inaperçue jusqu'à la limite de 25% de néphrons fonctionnels. Cette capacité d'adaptation n'est cependant vraie que dans les situations stables, les facteurs de déséquilibre étant nombreux. Lors de variations brutales de l'apport en eau, sel, les patients IRC peuvent développer des anomalies hydroélectrolytiques graves. En raison de l'incapacité à concentrer les urines lorsque l'apport hydrique est restreint, le patient peut développer une déshydratation, une hypernatrémie et une aggravation de la fonction rénale. Inversement, si l'apport hydrique est excessif par rapport aux capacités rénales de dilution, une hyponatrémie peut survenir avec une intoxication par l'eau.

2. Définitions, incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale

2.1. Définitions

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est la **destruction irréversible du nombre des néphrons fonctionnels**. Au stade de l'IRC terminale les reins alors n'ont plus que 10% des néphrons fonctionnels (3). Il s'agit d'une maladie chronique évolutive, longtemps silencieuse, qui nécessite au stade terminal un traitement de suppléance par la dialyse ou la greffe rénale.

D'après l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), l'IRC est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) (6). Le DFG est une mesure ou une estimation de la fonction rénale. La mesure du DFG se fait par le recueil des urines sur 24 heures, cette mesure est souvent imprécise.

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min pendant plus de 3 mois (6).

Le DFG est facilement estimé par plusieurs formules, les plus couramment utilisées étant celles de COCKROFT et GAULT et du MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). L'utilisation de ces formules est recommandée par l'ANAES et par le National Kidney Foundation (NKF).

La formule la plus utilisée pour évaluer le DFG est celle de Cockcroft & Gault qui tient compte de l'âge et du poids et de la créatinine plasmatique. Cependant elle tend à sous-estimer fortement le DFG chez les malades de plus de 65 ans en accordant une trop grande importance à l'âge. Cela conduit à classer à tort des malades comme IRC. Inversement, la formule de Cockcroft & Gault surestime le DFG chez les patients obèses. Dans la formule du MDRD, le poids n'est pas pris en compte, la formule étant réalisée pour la surface corporelle moyenne de 1,73m² (4).

Formule de Cockcroft & Gault (6):

$$\text{DFG} = ((140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times K) / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/L}$$

K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Formule du MDRD:

$$\text{DFG (ml/min/1.73m}^2) = 186.3 \times (\text{Créatininémie en } \mu\text{mol/l} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{âge en années})^{-0.203} \times K$$

K = 1 pour les hommes, K = 0.742 pour les femmes et K = 1.212 pour les sujets de race noire.

L'IRC est classée en 4 stades de sévérité (6).

L'IRCT est définie par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73m², soit le quatrième et dernier stade de l'IRC. L'IRCT correspond à l'IRC avec un DFG < 15ml/min ou à une IRC sous suppléance rénale.

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale †	< 15

*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

†le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

Tableau I: Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique.

Extrait de: « ANAES, Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte », septembre 2002.

2.2. Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale

Le taux brut moyen d'incidence des patients recevant un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale chronique en 2008 est de 146 par million d'habitants (pmh) pour les 20 régions françaises concernées par le registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) (REIN) (1). Ainsi, en France, la population d'insuffisants rénaux chroniques au stade terminal **augmente d'environ 8 033 nouveaux cas par an** (1).

En 2008, 20 régions françaises sont couvertes par le registre REIN, et dans ces régions, 8 033 nouveaux patients ont débutés un premier traitement de suppléance par dialyse ou greffe préemptive. 255 patients ont bénéficié d'une greffe préemptive dans ces 20 régions donc il a été estimé à environ **300 le nombre de personnes ayant reçu une greffe préemptive en France en 2008** (1).

Le taux brut moyen de l'incidence de la greffe préemptive est de 5 pmh (1).

Le taux brut moyen de l'incidence de l'hémodialyse est de 124 pmh et de 17 pmh pour la dialyse péritonéale en 2008 en France (1) [annexe 1].

La Lorraine a un taux d'incidence de suppléance rénale significativement plus élevé par rapport à la moyenne française soit 171 cas pmh (1) [annexe 2].

2.3. Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale

En France, on estime entre **1,7 et 3 millions de personnes en IRC pré-terminale** (7).

D'après les données du registre REIN, qui couvre 20 régions françaises en 2008, soit 86% de la population du pays, l'IRCT touche **57 875** personnes au 31/12/2008 (1). Parmi les patients IRCT, 2/3 sont des hommes et l'âge médian des patients à l'initiation de la dialyse est de 70 ans (1) [annexe 3].

En 2008, en France, la prévalence brute de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe rénale dans les 20 régions est estimée à 1 057 pmh (1).

La prévalence globale est de 43 par million d'habitants (pmh) pour la dialyse péritonéale, 531 pmh pour l'hémodialyse et de 483 pmh pour la greffe rénale; soit environ 54,4% des personnes IRCT sont traités par dialyse et 45,6% par greffe rénale

(1) [Annexe 4].

En Lorraine en 2008, la prévalence de l'IRCT est de 1 075 cas pmh, soit 2 512 lorrains sont traités par dialyse ou greffe (1).

Au 31/12/2008, en France, **31 436 personnes sont traitées par dialyse et 26 439 personnes sont porteuses d'un greffon rénal fonctionnel** (1).

On note une augmentation d'environ 4% par an de la prévalence des cas dialysés entre 2004 et 2006 et une augmentation de 1% entre 2006 et 2007 (1). Parallèlement, le nombre de malades porteurs d'un greffon rénal fonctionnel augmente de 5 à 6% par an (1).

L'augmentation de la prévalence reflète l'augmentation de l'incidence et probablement une meilleure survie chez ces patients (1).

3. Types de néphropathies et facteurs de risque

Deux contextes sont possibles:

- Soit la néphropathie initiale est connue ce qui concerne environ 85% des cas d'IRC en France.

- Soit la néphropathie initiale est inconnue; environ 15 %. (1) [annexe 5].

En France, quand la néphropathie initiale est connue, les causes les plus fréquentes, à l'origine de l'insuffisance rénale chronique sont l'hypertension artérielle et le diabète (5). A cela s'ajoutent certaines maladies génétiques, des causes infectieuses et des intoxications quelquefois d'origine médicamenteuse, cette dernière étant plutôt génératrice d'insuffisance rénale aiguë.

Parmi l'ensemble des patients dialysés, **les néphropathies hypertensives ou vasculaires (26%) et celles liées au diabète (22,9%) représentent 48,9% des cas pour la France** (1) [annexe 5].

L'IRC peut ainsi être la conséquence de :

- **Néphropathie réno-vasculaire** : l'hypertension artérielle (HTA) est la première cause d'IRCT puisqu'elle est responsable de **24,0% des cas d'IRCT** [annexe 6]. La région la plus concernée en 2008 est la Corse, avec 48,9% de patients initiant un traitement de suppléance rénale dont l'IRCT est d'origine hypertensive (1). Le risque de développer une IRCT est multiplié par 30 environ lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mmHg versus 70 mmHg (3). Lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 200 mmHg par rapport à 120 mmHg le risque relatif est de 48 (3).

Le diagnostic étiologique de néphropathie réno-vasculaire repose:

- sur des arguments cliniques: une HTA sévère résistant à une bithérapie synergique, un souffle vasculaire, des facteurs de risque cardio-vasculaires (6).

- sur des arguments paracliniques: une microalbuminurie, des reins de taille asymétrique (6).

- **Néphropathie diabétique** : le diabète est la seconde cause d'IRCT puisqu'elle est responsable de **22,9% des cas d'IRCT** [annexe 5]. Il existe néanmoins de grandes disparités entre les régions. La néphropathie liée au diabète comme cause d'IRCT est particulièrement élevée à l'île de la Réunion et concerne 42,7% des patients en 2008 alors que le taux de néphropathie diabétique atteint 9,5% en Bretagne (1).

La néphropathie diabétique peut se repérer précocement, le signe d'appel étant la présence d'une microalbuminurie (8).

Le diagnostic étiologique repose sur la présence entre autre d'une protéinurie > 300 mg/24 heures, d'une microalbuminurie entre 30 et 300 mg/24 heures (6).

Sur le nombre de patients dialysés en France, soit environ 31000 en 2008 (1), **39% des patients sont diabétiques** à l'initiation de la dialyse, quelque soit la néphropathie initiale (1).

En Lorraine, en 2008, parmi les patients initiant un traitement par dialyse, le pourcentage de diabétiques s'élève à 40,8% (1).

Dans presque 90% des cas, il s'agit de diabétiques de type II (diabète de la maturité, souvent lié à l'excès de poids).

- **Néphropathies glomérulaires** : la glomérulonéphrite chronique primitive ou secondaire représente 11,6% des causes initiales d'IRCT [annexe 6]. Les plus souvent mises en cause sont la néphropathie à dépôts mésangieux d'IgA (maladie de Berger), et la hyalinose segmentaire et focale (1) [annexe 6].

Le diagnostic étiologique repose:

- sur des arguments cliniques: une HTA, des antécédents de protéinurie, d'hématurie, d'œdèmes liés à la rétention hydrosodée ainsi qu'une prise de poids (6).

- sur des arguments paracliniques: une protéinurie > 300 mg/24 heures, une protéinurie associée à une hématurie et/ou des cylindres hématiques, des reins symétriques aux contours réguliers, une atrophie harmonieuse à un stade évolué (6).

- **Néphropathies héréditaires** : la polykystose à elle seule est responsable de 6,2% des IRCT d'après les données 2008 (1) [annexe 6].

- **Les pyélonéphrites** représentent 4% des causes d'IRCT (1) [annexe 6].

- Les autres causes initiales représentent environ 16% des IRCT, . on peut y classer les néphropathies toxiques, les myélomes, les pertes de rein d'origine traumatique ou chirurgicale, les causes restantes étant des néphropathies d'origine non déterminée.

4. Les traitements de suppléance rénale

Quand l'insuffisance rénale chronique arrive au stade terminal, les reins n'assurent plus leurs fonctions, et il va donc être indispensable de suppléer les fonctions rénales défaillantes par un traitement de suppléance. Sinon, s'en suit la mort rénale qui conduit à la mort du patient.

Il existe deux grands traitements de suppléance rénale: la transplantation rénale et la dialyse c'est à dire l'épuration extra rénale (EER).

Les recommandations préconisent l'initiation d'un traitement de suppléance à partir d'une **Clairance à la créatinine de 15 ml/min**. Cette initiation d'un traitement de suppléance dépend tout de même de l'état clinique du patient et de l'urémie.

Si le patient en IRC est pris en charge précocement par un néphrologue dans les semaines à mois précédent le stade terminal, il aura une prise en charge psychologique ainsi qu'une préparation à la technique de dialyse. Le rôle des néphrologues, à ce niveau est d'expliquer les différents types de suppléance rénale afin que le patient choisisse celle qui lui convient le mieux.

En France, sur 68 000 patients en IRCT au 31 décembre 2008, 45,6% ont un greffon fonctionnel, 50,4% sont traités par hémodialyse et 4% pour la dialyse péritonéale.

Dans la cohorte des 34 198 malades ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2008, 83% étaient en vie à 1 an, et 50% à 5 ans (1). La probabilité de survie diminue avec l'âge mais reste au dessus de 50% à 2 ans chez les malades de plus de 75 ans à l'initiation du traitement de suppléance (1).

4.1. La transplantation rénale

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale au cours de laquelle on implante dans l'organisme, au niveau de la fosse iliaque, un rein sain provenant d'un donneur vivant ou décédé. Si l'intervention est réussie, elle permet au malade de reprendre une vie moins contraignante que s'il était en traitement par dialyse.

Dans le cas du donneur vivant: le rein provient d'une personne en bonne santé dont le groupe sanguin et le groupe tissulaire sont compatibles avec celui du receveur. Le donneur peut être un membre de la famille (donneur vivant apparenté) ou bien il peut s'agir d'une personne qui n'est pas génétiquement apparentée tel un conjoint (donneur vivant non apparenté), mais une dérogation est nécessaire.

Les donneurs peuvent mener une vie normale avec un rein unique.

Dans le cas du donneur décédé: un rein sain provenant d'une personne décédée subitement est transplanté dans l'organisme du receveur. Avant que ce rein soit greffé, une série d'analyses médicales est effectuée afin de déterminer s'il est compatible avec le receveur. Par ailleurs, la famille du donneur doit consentir au don d'organe.

Les organes greffés sont prélevés pour 95% sur des sujets décédés en état de mort encéphalique, en service de réanimation. Ces circonstances de décès sont très rares, elles représentent moins de 1% des morts survenant à l'hôpital (9). Depuis août 2005, en France, il est maintenant possible de prélever les reins de sujets décédés d'un arrêt cardiaque, à cause de la pénurie d'organes, ce sont des donneurs à cœur arrêté. Quelques centres ont la possibilité de prélever les reins d'un donneur à cœur arrêté selon un protocole bien précis (9).

Parmi les 26 439 patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel en France au 31/12/2008 (1), **2 937 greffes rénales ont été effectuées durant l'année 2008 en France**, dont **222 à partir d'un donneur vivant** (9). Le nombre de patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel augmente de 4% par an (1).

Au 31/12/2008, **6 595 malades étaient inscrits sur la liste d'attente à la greffe rénale** (1).

En 2008, **201 malades** inscrits sur la liste d'attente pour une greffe rénale **sont décédés sans avoir été greffés** (9).

L'âge médian au moment de la transplantation est de 54 ans, 60% sont des hommes et les glomérulonéphrites chroniques sont les néphropathies initiales les plus fréquentes (29%) (1).

D'après les données du registre REIN, parmi les 8 033 nouveaux cas par an de patients atteignant le stade terminal de l'insuffisance rénale, **3,2%** bénéficient d'une greffe préemptive rénale soit 255 personnes (1).

Parmi les 16 168 patients ayant débuté une dialyse entre 2002 et 2008, dans les 16 régions utilisant l'application DIADEM (DIALyse Données Epidémiologiques et Médicales), 430 étaient inscrits sur la liste nationale d'attente de greffe rénale au démarrage de la dialyse, soit 2,7% (1).

Pour l'ensemble de la cohorte des 16 168 nouveaux patients, la probabilité d'être inscrit était de 15,2% à 1 an, de 21,4% à 2 ans et de 24,8% à 3 ans (1).

La probabilité d'être inscrit est fortement liée à l'âge mais également au statut diabétique ou non.

Les patients de moins de 60 ans attendent environ 15,3 mois avant d'être inscrits sur la liste d'attente à la greffe rénale (1).

Les patients de moins de 40 ans attendent environ 8 mois avant leur inscription sur la liste d'attente à la greffe rénale ; ce délai est moins long en l'absence de diabète (1).

D'après le registre REIN, 14% des malades présents en dialyse au 31/12/2008 étaient inscrits sur la liste nationale d'attente pour une greffe rénale, 10% étaient en cours de bilan en vue d'une inscription.

Parmi l'ensemble des patients non-inscrits, quelque soit l'âge, 85% le sont pour des raisons médicales, 7% du fait d'un refus du patient et 8% pour une autre raison (1).

La transplantation rénale est **le traitement de choix** de l'IRCT en raison des bons résultats de survie à long terme, et de la qualité de vie qu'elle offre par rapport à la dialyse.

Le taux de survie à un an après une greffe rénale est de **92,8%** avec une durée médiane de survie du greffon de 13 ans (9). Cela signifie qu'au bout de 13 ans, la moitié des greffons rénaux sont toujours fonctionnels (9).

Cependant, environ **seulement 25 à 30% des patients en France (9) sont inscrits sur liste d'attente de greffe et donc potentiellement candidats à la transplantation (n'ont pas de contre indication absolue ou relative à cette procédure).**

En attendant de trouver un rein compatible, la seule solution pour continuer à vivre est la dialyse.

Les inconvénients de la greffe rénale sont, tout d'abord, l'obligation d'une opération sous anesthésie générale, puis la prise de médicaments immunosuppresseurs qui ont de nombreux effets secondaires, comme la prise de cortisone qui augmente l'appétit et provoque un gain de poids pouvant conduire à l'obésité. Les complications de la greffe rénale posent également problème ; le plus souvent cela concerne le rejet de la greffe qui laisse un goût amer d'une « opération pour rien ». La tentative d'une nouvelle greffe rénale peut être renouvelée avec succès.

Chaque année, on estime à 9 300 le nombre de patients qui instaure un traitement par dialyse en France (1). **La part de l'hémodialyse comme premier traitement de suppléance en France en 2008 est de 85,9% ; la part de la dialyse péritonéale est elle de 11,1%.** Les 3% restant concernent la transplantation préemptive (1) [annexe 2].

4.2. L'hémodialyse

4.2.1. Définition

L'hémodialyse est une méthode d'épuration extra corporelle du sang, proposée aux patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale. L'hémodialyse remplace la fonction de filtration de sang normalement assurée par les reins. On l'appelle périodique parce qu'elle n'est pas continue comme la fonction rénale naturelle, elle se fait le plus souvent à raison de 3 séances par semaine pendant une durée de 4 heures environ par séance. Il existe certains cas où la dialyse est quotidienne (3).

4.2.2. Principe

Le principe est le suivant : le sang du patient dialysé circule à l'intérieur d'une cartouche qui contient une membrane très fine: **la membrane dialysante**. A l'intérieur de ce dispositif circule à contre courant un liquide à base d'eau et de sels minéraux, c'est **le liquide de dialyse ou dialysat**. Le sang et le liquide de dialyse ne sont jamais en contact direct dans la cartouche: ils sont séparés par la membrane dialysante.

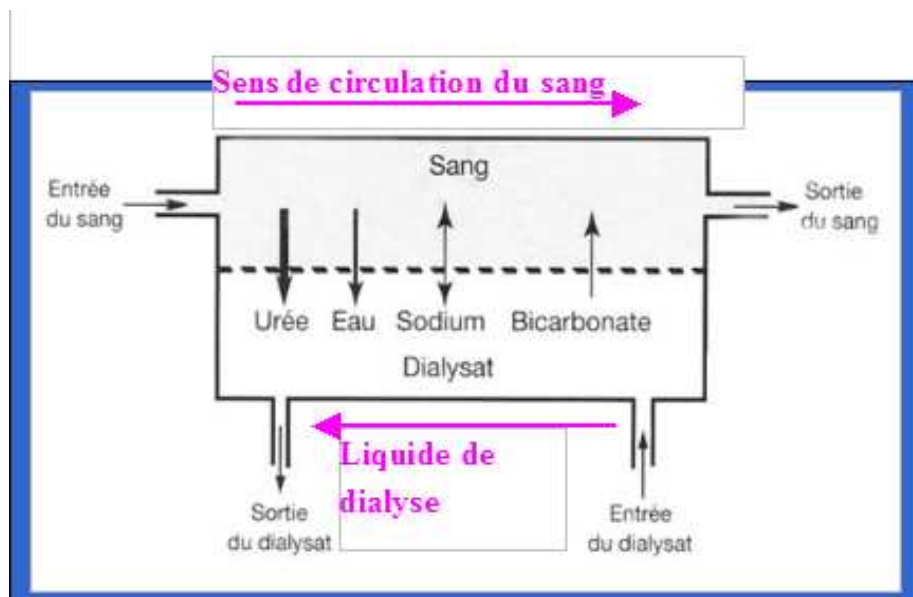


Schéma II : Principe de l'hémodialyse.

Extrait de « L'insuffisance rénale, par P.SIMON » (3).

L'hémodialyse repose sur un échange de différentes molécules entre le sang du malade et le dialysat de composition proche de celle du plasma normal, au travers d'une membrane semi perméable.

Une séance de dialyse nécessite:

- Un abord vasculaire: pour être efficace un débit sanguin minimum de 250 à 300 ml/min est nécessaire. De tels débits ne sont possibles que dans un système artériel ou dans les gros troncs veineux. Pour cela, la création d'un abord vasculaire permanent, aisément utilisable pour des ponctions répétées est imposée. Il s'agit de la Fistule Artério Veineuse (FAV). La fistule consiste à relier une artère à une veine de gros calibre. La fistule est créée chirurgicalement sous anesthésie locale, cette FAV se fait le plus souvent au niveau du bras car c'est un endroit qui présente un réseau vasculaire suffisamment développé.

En cas d'urgence ou d'indisponibilité temporaire de la FAV, on peut recourir au cathétérisme d'une veine centrale. Deux voies principales sont utilisées: la veine fémorale et, surtout, la veine jugulaire interne.

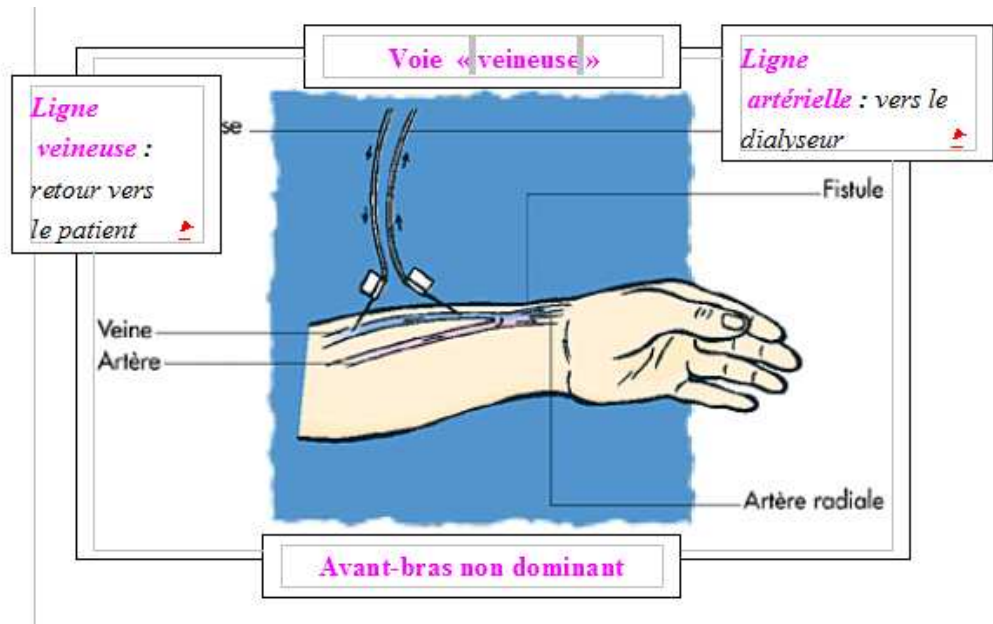


Schéma III : la fistule artério veineuse.

Extrait de « L'insuffisance rénale, par P.SIMON » (3).

- Un dialyseur: le dispositif médical permettant l'échange de molécules entre le sang du patient et le dialysat est un dialyseur ou « rein artificiel ».

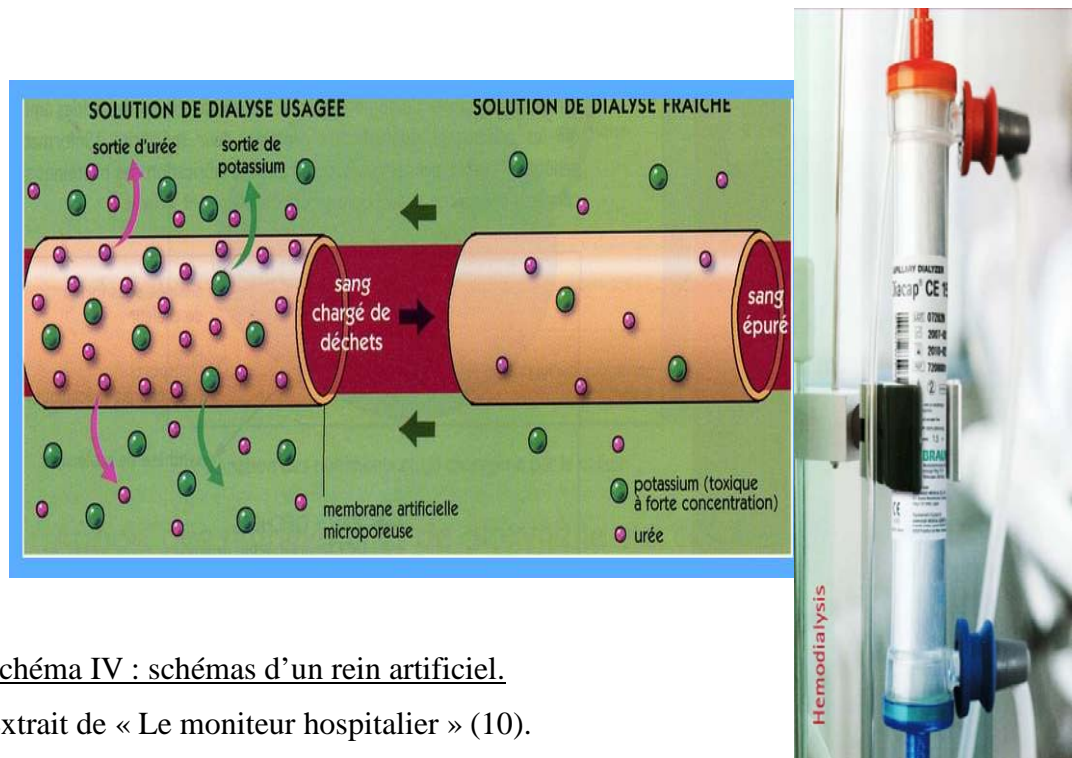


Schéma IV : schémas d'un rein artificiel.

Extrait de « Le moniteur hospitalier » (10).

- Le dialysat: est un liquide stérile et apyrogène de composition analogue à celle du plasma, mais dépourvu d'urée et de créatinine. Il est préparé en mélangeant un concentré électrolytique et de l'eau ultra pure.

Le dialysat, renouvelé en permanence pendant toute la durée de la dialyse, est jeté après un seul passage dans le dialyseur.

- Le circuit extracorporel de circulation: il transporte le sang du patient jusqu'au dialyseur. Après être épuré, le sang est restitué au malade par l'abord vasculaire.

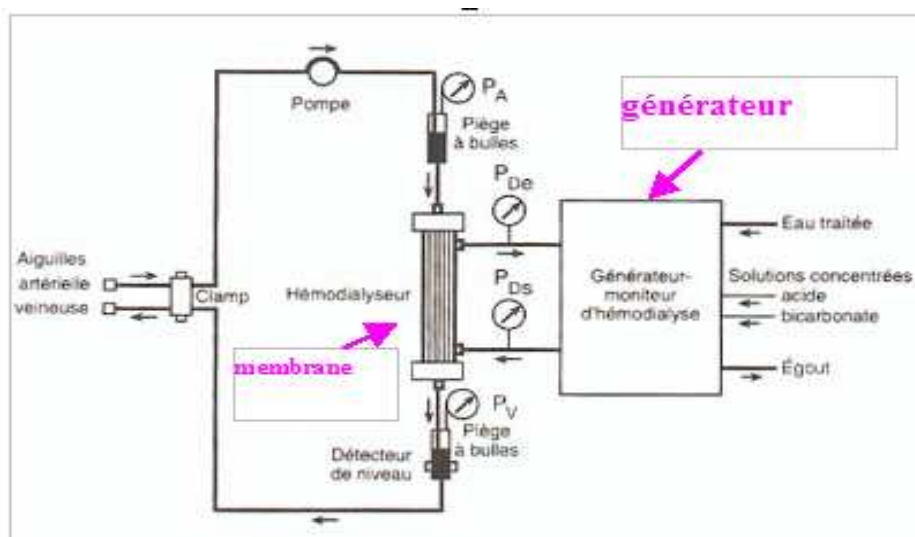


Schéma V : Le circuit extracorporel de circulation.

Extrait de « L'insuffisance rénale, par P.SIMON » (3).

- Le générateur de dialyse: il a plusieurs fonctions:

- Assurer la circulation du sang dans le circuit extra corporel.

- Préparer extemporanément le dialysat et paramétrer sa concentration, son osmolalité, son débit.

- Chauffer le liquide de dialyse à 38° pour éviter une hypothermie.

- Gérer l'ultrafiltration, c'est-à-dire à quel rythme retirer l'eau en excès.

- Détecter toute anomalie à l'aide d'alarmes visuelles et sonores.



Schéma VI : Le générateur de dialyse.

Extrait d'une photo personnelle prise au centre hospitalier de Vittel en 2008

- L'eau de dialyse: pour le dialysat, il est nécessaire d'utiliser une eau ultra pure. L'eau de ville est impropre à la préparation du dialysat en raison de sa teneur excessive et variable en composés minéraux et organiques, qui pourraient entraîner des conséquences délétères chez le patient.

L'eau de dialyse est un médicament, elle est inscrite à la pharmacopée européenne. Les objectifs du traitement de l'eau et la qualité requise sont présentées dans l' [annexe 7].

Les inconvénients de l'hémodialyse sont, tout d'abord, la contrainte de rester branché à une machine trois demi journées par semaine puis, son coût très élevé: plus de **81 500 euros/an/patient** (2). Les complications de l'hémodialyse posent également problème ; le plus souvent ce sont des thromboses de fistule, des anévrismes, des infections dues à la manipulation du sang (11).

En France, il n'existe pas de contre indication à la prise en charge en hémodialyse en dehors de cas très rares comme la démence ou un pronostic vital inférieur à six mois (11).

Actuellement, une personne sur deux qui commence l'hémodialyse est encore en vie 4 ans plus tard (1).

4.3. La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale en France est peu utilisée. La prévalence est de 40 pmh soit environ 4% des traitements de suppléance de l'IRCT (1). Le pourcentage de dialyse péritonéale est variable d'une région à une autre. Le taux brut de l'incidence est de 6 patients pmh dans la région Provence Alpes Côte d'Azur en 2008, alors qu'il est de 41 pmh en Alsace (1). Les principaux avantages de la dialyse péritonéale sont le moindre coût, car elle est pratiquée à domicile et est moins coûteuse que l'hémodialyse à domicile. De plus, les patients en dialyse péritonéale ont généralement une meilleure qualité de vie et sont moins souvent hospitalisés car ils sont en meilleur état général. Cependant elle s'adresse principalement à des sujets autonomes et jeunes ce qui est loin d'être le cas de la majorité des patients dialysés (11).

Cette technique repose sur l'utilisation du péritoine, membrane richement vascularisée et de grande surface, comme membrane permettant les échanges entre le sang du malade et le dialysat.

En pratique, un cathéter est introduit dans la cavité péritonéale pour fournir un accès permanent. Deux litres de dialysat stérile sont injectés dans la cavité péritonéale. Cette solution séjourne à l'intérieur de la cavité pendant 6 heures environ. Pendant ce temps se fait l'échange entre le sang du patient et le dialysat au travers du péritoine. L'eau en excès et les déchets toxiques sont éliminés dans le dialysat au moment du drainage.

Il existe deux types de dialyse péritonéale:

- La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) est une méthode manuelle, à régime continu, avec présence constante de dialysat (2L) dans la cavité péritonéale. La solution de dialyse, conditionnée en poches plastiques souples de contenance variable (0,5 à 3L), est changée 4 fois par jour. L'infusion du dialysat préalablement réchauffé à 37° se fait en 10 à 20 minutes, suivie d'une période de diffusion d'une durée de 4 à 6 heures le jour, et de 10 à 12h la nuit, puis d'une période de drainage de 20 à 30 minutes. La poche est munie d'un site d'injection permettant l'administration de médicaments (héparine, insuline, antibiotiques...). Le système double-poche déconnectable à usage unique est le plus utilisé chez les patients autonomes. En DPCA, les changements de poche sont réalisés de jour, permettant ainsi l'intervention d'une infirmière au domicile des patients non autonomes.

- La dialyse péritonéale automatique (DPA) fait appel à l'assistance d'un appareil appelé cycleur et permet une individualisation de la prescription afin d'obtenir une dialyse adaptée à chaque patient; s'il a des activités extérieures par exemple. Le patient en DPA se branche au cycleur une seule fois par jour, la nuit (de 20h à 8h) et le dialysat est de 15 à 25 litres. Elle nécessite un niveau suffisant de compréhension et ne s'applique habituellement pas aux sujets âgés et non autonomes (11) [Annexe 8].

Les techniques de dialyse dispensées à domicile sont moins coûteuses que les techniques dispensées à l'hôpital ou en centre.

Le coût moyen annuel par patient est de 49,7 K€ pour la DPA et 50 K€ pour la DPCA et 49,9 K€ pour l'hémodialyse à domicile par rapport à 81,5 K€ pour l'hémodialyse en centre, 62,3 K€ pour l'unité de dialyse médicalisée et 59,5 K€ pour l'autodialyse (2).

La médiane de survie des 6 937 patients, qui ont débuté la dialyse péritonéale entre le 1er janvier 2001 et le 1er janvier 2006, est de 39,4 mois (12).

La dialyse péritonéale s'effectuant au sein du péritoine, une mauvaise qualité de la cavité abdominale, notamment induite par des antécédents de chirurgie abdominale, contre indique le procédé (12). Par ailleurs, l'insertion du liquide dans la cavité abdominale augmentant de fait son volume, l'insuffisance respiratoire sévère contre indique mécaniquement le procédé par restriction du volume de la cage thoracique. La dénutrition est également une contre indication relative car le dialysat absorbe abondamment les protéines nécessaires à l'organisme.

Chez un petit nombre de patients, le péritoine peut cesser d'être efficace en tant que membrane de dialyse. Il peut y avoir plusieurs causes à cela, parmi lesquelles des infections répétées ou l'effet du glucose du liquide de dialyse. Dans ce cas, il peut être nécessaire de compléter la DP par l'hémodialyse, et ultérieurement de procéder à un transfert définitif en hémodialyse (13).

5. Contexte pathologique de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse

5.1. Les comorbidités de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse

L'IRC s'accompagne généralement d'autres affections qui peuvent être la cause ou non de la maladie.

Le nombre de patients IRCT est en constante augmentation (14). Quelque soit la méthode de suppléance, la principale cause de décès en IRCT est d'origine cardiovasculaire : cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque.

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) représentent la principale cause de décès chez les patients dialysés, en particulier dans la première année de traitement. En effet, un tiers des patients décédés ayant initié un traitement par dialyse entre 2002 et 2007 sont décédés d'une cause cardiovasculaire (1).

Les principaux facteurs de risque cardiovasculaires dits « classiques » sont l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'obésité (IMC > 30), l'absence d'activité physique, l'âge avancé et le sexe masculin (15). Cependant, plusieurs autres facteurs de risque dits émergents ont été identifiés au cours des dernières années et contribuent également à la prévalence accrue des MCV dans la population d'IRCT. Les facteurs les plus étudiés et les plus influents en terme de risque cardio-vasculaire sont l'inflammation et le stress oxydatif.

5.1.1. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est la première cause d'IRCT. Actuellement, l'ensemble des sociétés savantes (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) 2004, ANAES 2004) recommandent que la pression artérielle soit inférieure ou égale à **130 mmHg de systolique et 80 mmHg de diastolique chez les patients avec une IRC** (16). Or, l'hypertension artérielle (HTA) est présente chez environ 90% des patients ayant une insuffisance rénale chronique au stade terminal (15). Les 10% de patients restants, atteints de néphrite interstitielle chronique, sont normotendus jusqu'à un stade très avancé de la maladie du fait des lésions médullaires avec perte de sel.

L'HTA est à la fois un facteur de risque, une co-morbidité et une conséquence de l'IRC.

Un patient hypertendu a 10 fois plus de risque de développer une IRC qu'un sujet normotendu (15). La prévalence de l'HTA augmente avec la sévérité de l'IRC (17). Plusieurs mécanismes contribuent à l'élévation de la pression artérielle dans l'IRC: la rétention hydrosodée et l'activation du système rénine-angiotensine essentiellement. La rétention hydrosodée, notamment, contribue à l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, et l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle. L'activation du système rénine-angiotensine contribue à la vasoconstriction artériolaire, la sténose de l'artère rénale, à la diminution du coefficient de filtration glomérulaire, à l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium. Tous ces éléments concourent à l'augmentation du risque cardio-vasculaire (15).

En pratique médicale courante, les cibles tensionnelles des recommandations sont souvent non atteintes chez le patient en IRC (18). En plus du risque cardiovasculaire qu'elle entraîne, l'élévation de la pression artérielle favorise un déclin rapide de la fonction rénale.

Dans l'étude MRFIT, chaque diminution de la pression artérielle diastolique de 5mmHg est associée à une réduction de 25% du risque d'IRCT (15).

5.1.2. Le diabète

La néphropathie diabétique (ND) représente l'une des complications majeures à long terme du diabète. Environ 15 à 30% des sujets diabétiques développent une néphropathie diabétique après 10 à 15 ans de diabète (15).

Le diabète est actuellement la seconde cause d'IRCT dans les pays occidentaux. Selon les pays, 25 à 50% des patients arrivant au stade terminal de l'IRC sont diabétiques, sans pour autant que le diabète soit systématiquement la cause de la néphropathie.

En France, la néphropathie diabétique est responsable de 20 à 30% des mises en dialyse (15).

En raison de la proportion relativement importante de sujets diabétiques de type II dans la population des diabétiques (plus de 90% des diabétiques), ceux-ci représentent la très grande majorité des sujets diabétiques initiant un traitement par dialyse et ce, malgré une mortalité cardiovasculaire importante avant la suppléance rénale.

L'insuffisance rénale chronique terminale liée au diabète est aussi celle dont l'augmentation de l'incidence au cours du temps est la plus importante: 10 à 15% de cas supplémentaires chaque année, essentiellement par l'augmentation du nombre de diabétique de type II (1). Cette augmentation d'incidence de néphropathies diabétiques est attribuée à plusieurs facteurs dont notamment à des facteurs socio-nutritionnels (obésité, fast food), à l'allongement de la survie chez le patient diabétique, permettant à la néphropathie diabétique de s'installer. Enfin il est vraisemblable qu'à la fois, le diabète de type II et sa complication rénale soient actuellement plus souvent diagnostiqués que dans le passé (1).

Des facteurs génétiques jouent un rôle dans la survenue de l'évolution vers la néphropathie diabétique. Un diabétique ayant dans sa famille un diabétique atteint de néphropathie, a un risque très important de développer lui-même une complication rénale. Le risque de développer une complication rénale est plus élevé aux Antilles, à la Réunion, et à l'île Maurice, en Polynésie et Nouvelle Calédonie (19).

Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique (ND) sont reportés dans le tableau ci-dessous:

Stade de l'IRC	Durée du diabète	Expression rénale diabète type I	Expression rénale diabète type II
1	Diagnostic	- hypertrophie rénale - hyperfonction (hyperfiltration glomérulaire)	- hypertrophie inconstante - hyperfonction inconstante - HTA 40% - microalbuminurie (MA) 30%
2	2 à 5 ans	- silencieux	- silencieux - persistance HTA et MA
3	5 à 15 ans	<u>ND incipient</u> - microalbuminurie 20% - PA normale haute - augmentation progressive du débit d'albumine	<u>ND incipient</u> - HTA systolique très fréquente - décès (80% des MA+) -
4	10 à 20 ans	<u>ND avérée</u> - HTA 75% - syndrome néphrotique fréquent - perte filtration glomérulaire 1ml/min/mois	<u>ND avérée</u> - HTA quasi constante - syndrome néphrotique fréquent - filtration glomérulaire - 1ml/min/mois
5	20 ans et +	<u>IRCT</u> - mortalité intermédiaire - pronostic amélioré par transplantation rénale	<u>IRCT</u> - mortalité élevée - transplantation souvent impossible en raison des comorbidités

Tableau VII : Les stades évolutifs de la néphropathie diabétique et leur expression clinique.

Extrait de « Néphropathie diabétique: signes et diagnostic » (20).

5.1.3. Les dyslipidémies

Dans les facteurs de risque « traditionnels » des accidents cardio-vasculaires chez les patients en IRCT, les dyslipidémies jouent un rôle majeur (20).

30% des patients IRCT présentent une dyslipidémie (15). Les patients en IRCT doivent être considérés comme étant des patient à haut risque cardiovasculaire.

Il existe des normes de cholestérol et de triglycérides sanguins. Ces normes sont fonction du nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire du patient [Annexe 9], et le patient en IRCT doit être considéré dans la catégorie la plus à risque à savoir « malade coronaire patent ».

D'après les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (17), le cholestérol sanguin total (CT) doit être inférieur à 2g/L (6 mmol/L), le Low-density lipoprotein (LDL) cholestérol sanguin inférieur à 1 g/L (2,6 mmol/L), les triglycérides inférieurs à 1,50 g/L (1,7 mmol/L) et le High-density lipoprotein (HDL) cholestérol sanguin supérieur à 0,4 g/L (1 mmol/L) chez le patient en IRCT.

On retrouve les mêmes recommandations dans l'ATPIII :

Dyslipidemia	Level (mg/dL)
Total cholesterol	
Desirable	<200
Borderline high	200-239
High	≥240
Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol	
Optimal	<100
Near optimal	100-129
Borderline	130-159
High	160-189
Very high	≥190
Triglycerides	
Normal	<150
Borderline high	150-199
High	200-499
Very high	≥500
High-density lipoprotein (HDL) cholesterol	
Low	<40

To convert mg/dL to mmol/L, multiply triglycerides by 0.01129 and cholesterol by 0.02586.

Tableau VIII : Définition des dyslipidémies (21).

Extrait de Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) (21).

Dès le diagnostic d'une IRC chez un patient, une éventuelle dyslipidémie doit être recherchée (20). Une fois une dyslipidémie diagnostiquée, on commence par instaurer des mesures hygiéno-diététiques, puis des traitements médicamenteux (après échec des mesures hygiénodiététiques pendant 3 mois) avec une surveillance des taux sanguins des enzymes hépatiques tous les deux à trois mois au début puis finalement annuellement.

Les dyslipidémies sont fréquentes et l'hypertriglycéridémie apparaît à un stade précoce de l'IRC. Il s'agit le plus souvent d'une hyperlipidémie de stade IV avec une augmentation des LDL qui peut être associée à une diminution des HDL (22). L'hyperlipidémie constitue un facteur de risque majeur de l'athérosclérose et est souvent associée chez le patient en IRCT à de nombreux autres facteurs de risque

cardiovasculaire comme l'HTA et le diabète (22).

On observe un LDL cholestérol élevé chez 60 à 70% des patients IRCT quelque soit la technique de suppléance à la fonction rénale (22).

L'HTA et les dyslipidémies sont deux facteurs majeurs de survenue d'athéromes artériels chez les patients en IRCT (20).

L'athérome artériel se définit par l'infiltration lipidique sous-endothéliale des troncs artériels, avec calcifications secondaires. Plus de la moitié des décès d'origine cardiovasculaire sont la conséquence de lésions athéromateuses : infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, infarctus cérébral ou mésentérique, anévrisme aortique.

5.2. Les complications de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse

La destruction des néphrons dans le cadre de l'IRCT va perturber le fonctionnement d'un certain nombre d'organes [annexe 10].

Les conséquences de l'IRCT sont multiples, on y retrouve :

- **L'anémie ferriprive** est liée à la baisse de synthèse de l'érythropoïétine (EPO) par les reins. L'EPO naturelle est une hormone glycoprotéique synthétisée principalement par le rein (90% de la production) et faiblement par le foie. L'EPO synthétisée va être véhiculée par voie sanguine vers les cellules cibles de la lignée érythrocytaire et va agir au niveau de la moelle osseuse en stimulant les cellules jeunes CFU-E (colony forming unit-erythroid), permettant ainsi la différenciation, la maturation et la production d'érythrocytes.

Le rein étant la source principale de production d'EPO, une insuffisance rénale chronique entraîne un déficit en EPO, par conséquent en hémoglobine (Hb) et provoque une anémie ferriprive normochrome et normocytaire (15).

On définit l'anémie par **un taux d'hémoglobine (Hb) < 11 g/dL** ou **une hématocrite (Ht) < 33%** d'après les recommandations de la Haute Autorité en Santé (HAS) en 2004 (8).

Un bilan d'anémie doit consister en la mesure de l'Hb ou de l'Ht, du nombre d'érythrocytes, du nombre de réticulocytes, des paramètres en fer c'est-à-dire le taux de fer ionisé, la saturation de la transferrine ou la ferritinémie (23).

Les signes cliniques évocateurs d'une anémie sont l'asthénie inexplicée, l'essoufflement, la faible tolérance à l'effort, la pâleur du teint, la tachycardie, les maux de tête.

La baisse de 1g/dl d'hémoglobine va favoriser l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'insuffisance cardiaque et pour finir le décès, mais elle est également responsable d'une forte altération de la qualité de vie.

Par ailleurs, l'anémie de l'IRC est une anémie ferriprive qui se caractérise par une ferritinémie basse (< 100µg/L) (24).

- **L'ostéodystrophie rénale** est un hyperremodelage osseux, qui est la résultante d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hyperparathyroïdie secondaire retrouvées chez le patient IRCT.

En effet, le **défait de synthèse du calcitriol, la forme active de la vitamine D** est due à la réduction de l'activité de la 1α hydroxylase rénale, qui convertit la 1-25 dihydroxy-vitamine D3 en 1α -25 dihydroxy vitamine D3 ou calcitriol. Il en résulte une diminution de l'absorption intestinale du calcium et donc, **une hypocalcémie**.

Cette hypocalcémie entraîne une **hyperphosphorémie** par défaut d'élimination. L'hyperphosphorémie inhibe la synthèse du calcitriol et diminue la concentration plasmatique du calcium par chélation. On observe également une hyperphosphorémie car l'excrétion rénale est minimale ou nulle chez le patient en IRCT. L'hyperphosphorémie ne devient évident qu'à un stade avancé de l'IRC.

Chez les patients en IRCT, d'après les recommandations K/DOQI, **la phosphorémie doit être maintenu entre 3,5 et 5,5 mg/dL (1,13 et 1,78 mmol/L) et la calcémie entre 8,8 et 9,5 mg/dL (2,20 et 2,37 mmol/L) (25)**.

L'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie provoquent secondairement **une hyperparathyroïdie secondaire**. Le mécanisme de l'hyperparathyroïdie secondaire est multifactoriel.

L'hypocalcémie entraîne une augmentation de la parathormone (PTH) par un mécanisme de rétro-contrôle. En effet, sur la parathyroïde se trouvent des récepteurs à calcium et lors d'une baisse de concentration sanguine en calcium, la PTH est stimulée pour libérer le calcium de l'os. Le mécanisme s'auto entretient: l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie stimulent la sécrétion de parathormone.

Le calcium se fixant moins sur l'os, on observe une décalcification. La libération de calcium et de phosphore à partir de l'os ainsi que l'hyperparathyroïdie secondaire, provoquent un hyperremodelage osseux, c'est **l'ostéodystrophie rénale**. Cette ostéodystrophie rénale provoque l'ostéomalacie ou l'ostéite fibreuse.

Lorsque le produit phosphocalcique est élevé, apparaît des calcifications métastasiées. Ces calcifications métastasiées sont des dépôts de calcium et de phosphore qui vont se trouver dans les tissus mous, les tissus péri-articulaires, les

vaisseaux et la peau.

Le trop plein de phosphate libéré de l'os est responsable en partie de la **calcification accélérée du système cardio-vasculaire et des dépôts phosphocalciques extrasqueletiques** observés chez un patient dialysé car le phosphate précipite avec le calcium. On observe des calcifications vasculaires et articulaires (15).

L'atteinte vasculaire chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux a été décrite en 1974 comme une lésion de type athérosclérose accélérée (3).

Mesurée par scanner ultra rapide, la calcification vasculaire apparaît comme un phénomène commun et précoce chez les patients en IRC. Récemment, la présence de calcification vasculaire a été associée à une morbi-mortalité plus élevée chez les patients en IRCT (15). Par ailleurs, la calcification de la média augmente la rigidité artérielle et donc la vitesse de l'onde de pouls, ce qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire puissant et indépendant chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou hypertendus.

Les facteurs de risque associés au développement de calcifications vasculaires au cours de l'IRC sont multiples. En dehors des facteurs classiques comme l'âge, l'hypertension artérielle, et la durée de dialyse, **l'équilibre phosphocalcique** est au premier plan (15).

- **L'acidose métabolique** est définie par une augmentation de la concentration plasmatique des protons > 42 nmol/L ou un abaissement du pH sanguin $< 7,38$. L'acidose est dite métabolique si la concentration plasmatique de bicarbonates est inférieure à 22 mmol/L (26).

Avant le stade de l'insuffisance rénale terminale, l'acidose métabolique est modérée. Ceci est lié à un phénomène d'adaptation des néphrons sains hypertrophiés. La concentration de bicarbonates reste longtemps stable du fait du tamponnement des ions H^+ par le tissu osseux, qui fixe les ions H^+ sous forme de phosphates acides et libère du carbonate de calcium osseux. Ce mécanisme va favoriser l'ostéomalacie et concourt, avec l'hyperparathyroïdie secondaire, à la constitution de l'ostéodystrophie rénale (27).

Le rein n'excrète plus les protons (H^+) produits par l'organisme et provoque une

accumulation dans l'organisme lors de l'IRCT. Cette accumulation provoque **une acidose métabolique**. Les principales manifestations cliniques associées à l'acidose sont des signes respiratoires, cardio-vasculaires, neurologiques et métaboliques.

Signes respiratoires	Hyperventilation, épuisement musculaire et détresse respiratoire
Signes cardio-vasculaires	Bas débit cardiaque, rénal, hépatique ; arythmies ; insensibilité aux catécholamines
Signes neurologiques	Troubles de la conscience, coma
Signes métaboliques	Hyperkaliémie

Tableau IX : Principales manifestations cliniques associées à l'acidose métabolique.

Extrait de « Acidoses métaboliques par T. Hannedouche » (26).

Une nouvelle cause d'acidose métabolique est apparue récemment chez les patients souffrant d'IRCT. La baisse actuelle d'utilisation des chélateurs du phosphore à base de sels de calcium se traduit par un emploi plus important d'hydrochloride de Sevelamer (Renagel®). Ce chélateur du phosphate induit une acidose par l'augmentation de l'excrétion dans les selles d'anions normalement métabolisés en bicarbonates et réabsorbés depuis la lumière intestinale (27).

- Les troubles hydro-électrolytiques

- *la surcharge en eau et en ions sodium* dans l'organisme provoquent de nombreuses perturbations. Elles entraînent des **hypervolémies avec des oedèmes** pouvant se traduire par des oedèmes des membres inférieurs ou des oedèmes aigus du poumon (OAP). La surcharge hydrosodée entraîne également une **élévation de la pression artérielle** et une stimulation du système rénine angiotensine.

Ces troubles provoquent ainsi **une prise de poids** rapide d'un jour à l'autre.

- *l'hyperkaliémie*: le potassium provient uniquement de l'alimentation et son excrétion est uniquement rénale. L'hyperkaliémie se définit par une **kaliémie > 5,2 mmol/l** et peut entraîner une paralysie musculaire notamment du coeur, ce qui engendre un décès par arrêt cardiaque, une sensation de fourmillement des extrémités ou péri-buccale, une diminution de la force musculaire allant jusqu'à la paralysie.

L'hyperkaliémie va provoquer des troubles de l'ECG.

- **L'hyperuricémie** est due à un défaut d'élimination rénale de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique. L'acide urique dans l'organisme résulte, pour partie, de la dégradation des acides nucléiques alimentaires, mais aussi et surtout de la dégradation des acides nucléiques organiques. L'élimination de l'acide urique se fait essentiellement par voie rénale. Il en résulte donc un défaut d'élimination chez le patient IRCT. Les conséquences de l'hyperuricémie sont des risques de lithiase urinaire, responsables de colites néphrétiques; des risques de goutte, responsables de douleurs articulaires de type inflammatoire, touchant préférentiellement les gros orteils; ainsi que des risques de tophi, associés à la goutte, et qui sont des dépôts d'urate de sodium essentiellement au niveau du pavillon de l'oreille, des doigts, des pieds.

L'accumulation d'acide urique peut provoquer également des nausées ainsi que du prurit.

- **La dénutrition protéino-énergétique** est fréquente au cours de l'IRC et son impact sur le pronostic vital est important, surtout à un stade avancé de l'IRC. La surveillance régulière des ingesta et de l'état nutritionnel ainsi que le respect des apports recommandés en protéines doivent permettre de prévenir son installation. La survenue d'une dénutrition au cours de l'IRC avancée est un argument pour l'initiation de la dialyse. Chez le dialysé, la dénutrition justifie l'intensification du conseil diététique et la mise en route d'un support nutritionnel (28).

L'influence de la dénutrition sur le pronostic vital des patients est particulièrement

évidente chez le patient IRCT : la mortalité des patients hémodialysés proche de 10 à 15% en France, s'élève à **30% en cas de dénutrition** (29).

Les causes de la dénutrition sont multiples au cours de l'IRC (Tableau X).

Causes d'anorexie et de diminution des ingesta	Autres facteurs responsables de la dénutrition
<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisations répétées, polymédication - Co-morbidités - Anémie non contrôlée - Dépression - Statut socio-économique défavorisé - Restrictions alimentaires: boissons, phosphore, sodium, potassium - Dysgueusie - Dialyse inadéquate - Troubles digestifs, gastroparésie - Inflammation - Hyperleptinémie - Accumulation de toxines urémiques - Déséquilibre de l'amino-acidogramme plasmatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Acidose métabolique - Inflammation - Stress oxydatif - Déperdition per dialytique de nutriments (glucose, acides aminés, vitamines hydrosolubles) - Défaut d'action des facteurs de croissance et de l'insuline, hypogonadisme, hyperparathyroïdie - Défaut de synthèse de la forme active de vitamine D - Augmentation des concentrations plasmatiques de cortisol, glucagon, adrénaline, parathormone - Réduction de l'activité physique

Tableau X : Causes de la dénutrition au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Extrait de « Prévenir et traiter la dénutrition en pathologie rénale » (28).

Au cours de l'IRCT traitée par dialyse, la déplétion protéino-énergétique (DPE) est retrouvée chez 20 à 70% des patients. Elle détermine de manière indépendante le risque de décès et sa prise en charge est un élément clé du suivi des patients.

Il existe de multiples causes à cette dénutrition protéino-énergétique chez les patients en IRCT. Ces causes incluent l'anorexie liée à l'avancée du stade urémique, l'altération du goût, les maladies intercurrentes. Une autre raison de la malnutrition protéino-énergétique est la dialyse elle-même, qui peut capter par les filtres certains nutriments comme des acides aminés, des protéines, des peptides, du glucose, des

vitamines hydrosolubles, et d'autres composants, et peut promouvoir ainsi le catabolisme protéique. De même, l'IRCT va induire un état inflammatoire chronique, qui favorise l'hypercatabolisme et l'anorexie (29).

- **Les autres complications** peuvent être digestives à type d'anorexie, de gastrites, de colites, de nausées et vomissements. Des signes hémorragiques peuvent également apparaître suite à un défaut d'agrégation plaquettaire. Des troubles endocriniens sont aussi évoqués dans les complications de l'IRC comme la stérilité, la résistance à l'insuline, à l'hormone de croissance. Des troubles neurologiques comme la polynévrite et l'encéphalopathie peuvent également survenir. Des troubles hydroélectrolytiques favorisent les crampes survenant la nuit ou pendant les séances de dialyse. Les patients urémiques présentent également une faible réponse aux vaccinations et ont un risque accru d'infections, et de cancers (16).

6. Traitement médicamenteux du patient insuffisant rénal chronique terminal traité par dialyse

6.1. Traitement des comorbidités

Il existe des recommandations K/DOQI sur la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire comme l'hypertension, le diabète et les dyslipidémies chez le patient hémodialysé (30).

Les règles hygiéno-diététiques constituent la première étape de la prise en charge du risque cardio-vasculaire. Elles comportent une réduction des apports alimentaires sodés à 4 g/24h (quasiment aucun apport en sel) et des apports en acides gras saturés, une consommation suffisante de fruits et légumes et modérée d'alcool, un contrôle du poids et une activité physique régulière (30). En outre, les problèmes tels que le tabagisme, la dépression et l'angoisse sont autant d'éléments à traiter (30).

6.1.1. Traitement de l'hypertension artérielle

Les recommandations K/DOQI concernent la gestion de la pression artérielle chez les patients en IRCT car elle est un composant important dans la gestion des risques cardio-vasculaire.

Les objectifs de pression artérielle pré-dialytique et post-dialytique sont respectivement $< 140/90$ mmHg et $< 130/80$ mmHg (31).

La gestion de la pression artérielle chez le patient dialysé nécessite une attention particulière à cause de l'accumulation de liquide intravasculaire en excès entre deux séances de dialyse. Cet excès de liquide peut être géré par de l'éducation diététique (ex: limitation des apports quotidiens en sodium), une ultrafiltration accrue, des séances plus longues ou plus fréquentes de dialyse (31). On note d'ailleurs que lorsque les liquides excessifs sont supprimés avec une séance de dialyse lente (8 heures trois fois par semaine) et un poids-sec atteint, la pression artérielle se normalise chez plus de 90% des patients dialysés (31).

Selon les recommandations K/DOQI, le traitement médicamenteux antihypertenseur utilisé en première intention chez un patient dialysé doit contenir un ou des médicaments qui inhibent le système rénine-angiotensine, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Ces classes thérapeutiques doivent être privilégiées parce qu'ils provoquent une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, réduisent l'activité du système nerveux sympathique, peuvent améliorer la fonction endothéliale et réduire le stress oxydant (31). Néanmoins, selon le contexte pathologique et notamment les comorbidités associées, d'autres classes thérapeutiques peuvent être privilégiées telles que les bêta bloquants, les inhibiteurs calciques.

Le tableau suivant indique les classes thérapeutiques à utiliser préférentiellement en fonction des différentes situations cliniques que l'on peut rencontrer chez les patients en IRCT.

Table 12. Antihypertensive Drug Therapy in Dialysis: Guidelines for Selection

Clinical Situation	Preferred	Relatively or Absolutely Contraindicated
Angina pectoris	β-Blockers, CCBs	Direct vasodilators
Post-MI	Non-ISA β-blockers	Direct vasodilators
Hypertrophic cardiomyopathy with diastolic dysfunction	β-Blockers, diltiazem, verapamil	Direct vasodilators, α ₁ -blockers
Bradycardia, heart block, sick sinus syndrome		β-blockers, labetalol, verapamil, diltiazem
Heart failure (decreased LV ejection fraction)	ACE inhibitors, ARBs, β-blockers	CCBs
Peripheral vascular disease		β-blockers
Diabetes mellitus	ACE inhibitors, ARBs	
Asthma/COPD		β-blockers
Cyclosporine-induced hypertension	CCBs, labetalol	Nicadipine, ^a verapamil, ^a diltiazem ^a
Liver disease		Labetalol, methyldopa
Erythropoietin-induced hypertension	Calcium antagonists	ACE inhibitors ^b

a May increase serum levels of cyclosporine
b May increase erythropoietin requirement

CCBs: calcium channel blockers sont les inhibiteurs calciques.

ACE inhibitors: angiotensin converting enzyme inhibitors sont les IEC.

ARBs : angiotensin II receptor blockers. Soit ARAII

Non-ISA : Non intrinsic sympathomimetic activity. Soit bêta bloquant non cardiosélectif

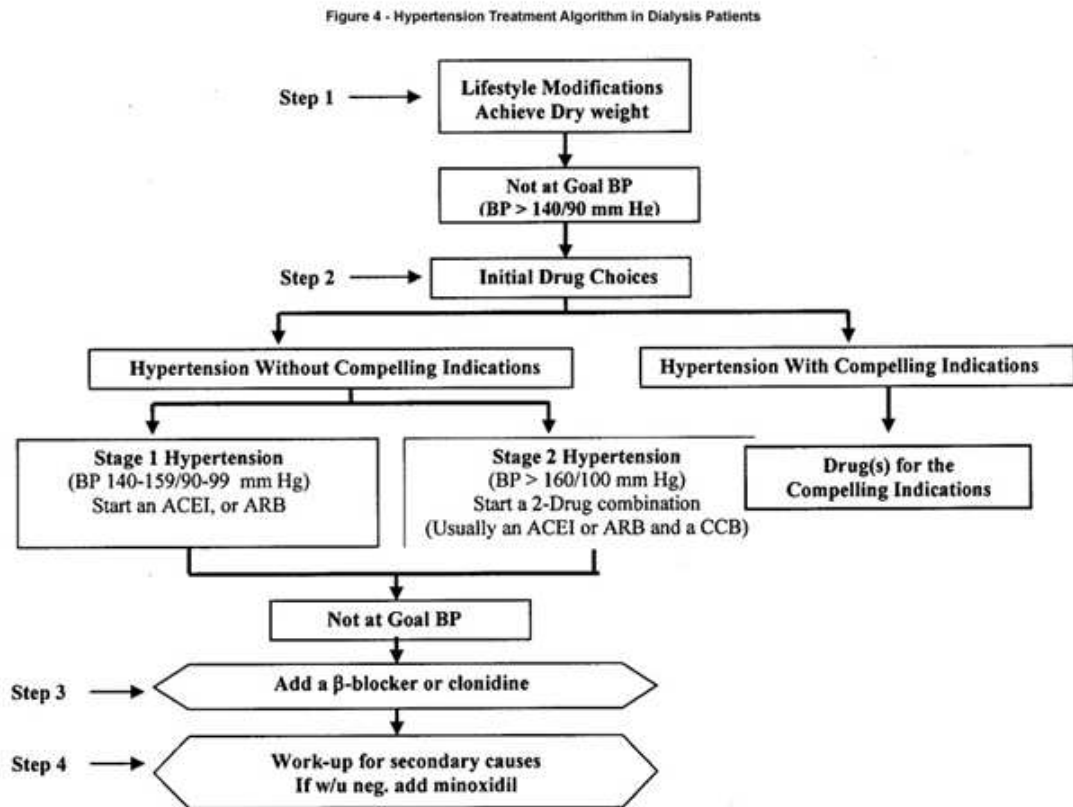
Tableau XI : Guide pour choisir l'antihypertenseur de choix en hémodialyse (31).

Extrait de NKF-K/DOQI CLinical Practice Guidelines for cardiovascular disease on hemodialysis patients (31).

Chez les patients ayant une cardiopathie ischémique, les bêta bloquants sont à privilégier. Les inhibiteurs calciques sont utilisés en deuxième intention après les bêta bloquants lors d'une cardiopathie ischémique (ex : angine de poitrine).

La prise des antihypertenseurs doit se faire préférentiellement le soir, parce que l'antihypertenseur peut réduire l'afflux nocturne de pression artérielle et minimise l'hypotension intradialytique, qui peut se produire lorsque ces médicaments sont pris le matin avant une séance de dialyse (31). En pratique, certains patients dialysés, ayant l'habitude de prendre leur comprimé le matin, ne prennent pas leur médicament les matins de dialyse.

La stratégie de prise en charge médicamenteuse de l'HTA chez le patient dialysé est présentée dans l'algorithmique ci-dessous



BP: blood Pressure. Soit: pression artérielle

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors. Soit IEC

ARB: angiotensin II receptor blockers. Soit ARAII

CCB: calcium channel blockers. Soit inhibiteurs calciques

Tableau XII : Algorithme de traitement de l'hypertension chez les patients dialysés (31).

Extrait de NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for cardiovascular disease on hemodialysis patients (31).

Pour résumer, la prise en charge de l'HTA chez le patient dialysé commence par une restriction hydrosodée, puis en cas de non atteinte des cibles tensionnelles, il faut initier un traitement médicamenteux.

Si la pression artérielle est $< 160/100$ mmHg, on utilise en première intention un IEC ou un ARAII en monothérapie.

Si la pression artérielle est $> 160/100$ mmHg, on associe un IEC ou un ARAII à un inhibiteur calcique.

Si les valeurs tensionnelles ne sont toujours pas en deçà de $130/80$ mmHg, on associe un bêta bloquant ou un inhibiteur calcique (31).

Si la pression artérielle n'est pas contrôlée avec la dialyse et trois antihypertenseurs de classes différentes, un bilan étiologique de l'HTA doit être réalisé (31). Si aucune cause évidente responsable de l'hypertension résistante n'est trouvée, le patient devrait passer en dialyse péritonéale continue ambulatoire (31).

Plusieurs facteurs peuvent provoquer la résistance de l'hypertension, y compris la non observance du patient à son traitement médicamenteux ou hygiéno-diététique, les interactions médicamenteuses, les mécanismes immunologiques non connus (31).

6.1.2. Traitement du diabète

Un contrôle trop strict de la glycémie peut poser des problèmes chez les patients dialysés. En effet, les recommandations de l' American Diabetes Association (ADA) précisent que le contrôle extrêmement strict de la glycémie peut augmenter la fréquence des événements d'hypoglycémie et peut également provoquer un gain de poids. L'hypoglycémie peut être aggravée par des nausées et l'incapacité à manger, ainsi que par la plus longue durée d'action de l'insuline (32) chez le patient en IRCT. Par conséquent, il faut veiller à empêcher les épisodes d'hypoglycémie chez les patients dialysés qui se plaignent souvent de nausées ou de gastralgies (30).

Les doses d'insuline peuvent changer significativement lors de l'initiation de la dialyse. En effet, la diminution du catabolisme de l'insuline associée à la perte de la fonction rénale peut induire la réduction de la dose d'insuline nécessaire (30).

Les antidiabétiques oraux ne devraient pas être utilisés du tout chez les patients dialysés (30). La metformine est contre indiquée chez le patient dialysé à cause d'un

risque d'acidose lactique. Les sulfamides hypoglycémiants (glimépiride, glipizide, glibenclamide) sont également contre indiqués chez le patient dialysé (30).

Les recommandations préconisent d'utiliser l'insuline (30).

6.1.3. Traitement des dyslipidémies

Dans les facteurs de risque traditionnels des accidents cardio-vasculaires chez les patients en IRCT, les dyslipidémies jouent un rôle majeur (33).

Les mesures du cholestérol total, de HDL cholestérol et de triglycérides (TG) sont facilement réalisables par simple prise de sang dans un laboratoire d'analyses médicales. Le LDL cholestérol dont la valeur est considérée pour les décisions de traitement d'après les recommandations, est généralement calculé à partir du cholestérol total, du HDL cholestérol et des TG à l'aide de la formule de Friedwald (20).

Les dyslipidémies chez les patients hémodialysés se caractérisent surtout par un LDL cholestérol élevé, un HDL cholestérol bas et des triglycérides élevés (20).

Parmi les patients hémodialysés, 61,1% nécessitent un traitement hypolipémiant (17). Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un traitement hypocholestérolémiant puisque 5,4% des patients dyslipidémiques ont une hypertriglycémie avec un cholestérol normal (20).

D'après les recommandations, le traitement de première intention est un traitement hygiéno-diététique pour abaisser le cholestérol et/ou les triglycérides. Les mesures hygiéno-diététiques incluent des modifications du régime alimentaire, une réduction du poids, une activité physique et l'abstinence d'alcool (20).

Pour les patients avec des TG à jeun > 200 mg/dL, les recommandations préconisent un apport en acides gras ne dépassant pas 15% des apports journaliers recommandés. Les TG à chaîne moyenne, contenues dans les huiles de poisson, doivent remplacer certains TG à longue chaîne (20). Si le régime diététique ne suffit pas à réduire suffisamment les TG, un traitement médicamenteux est associé aux mesures hygiéno-diététiques. Les fibrates étant contre indiqués chez les patients en IRCT, l'acide nicotinique reste le seul médicament abaissant la triglycémie de 20 à 50%.

Les statines ont un effet moindre dans l'abaissement des TG (20).

D'après les recommandations K/DOQI, un traitement médicamenteux doit être débuté pour réduire le LDL cholestérol après échec de la diététique au bout de 3 mois (20). Les statines constituent la classe thérapeutique de référence pour abaisser le LDL cholestérol. Atorvastatine et fluvastatine sont utilisées de préférence car elles ne sont pas éliminées par voie rénale. Les autres statines peuvent également être utilisées (lovastatine, pravastatine et simvastatine) avec une surveillance accrue en raison du risque de rhabdomyolyse (20).

Si le régime et l'utilisation des statines ne suffisent pas à faire baisser le LDL cholestérol, ou si l'hypercholestérolémie est associée à une hypertryglycémie, on ajoute la colestyramine (Questran[®]). La colestyramine, abaisse le LDL cholestérol de 15 à 30% (20).

Pour les patients ayant un taux de TG > 400 mg/dl, l'acide nicotinique peut être utilisé en seconde intention, en association à une statine (20).

6.2. Traitement des complications

6.2.1. Correction de l'anémie ferriprive

L'anémie est présente chez quasiment tous les patients en IRCT. Dès lors, un bilan étiologique doit être effectué chez tout patient en IRCT quand le taux d'Hb < 11 g/dL ou Ht < 33%.

Le bilan de l'anémie s'obtient d'une part, en mesurant l'Hb et/ou de l'Ht, le nombre de globules rouges, leur taille, le nombre de réticulocytes, le fer sérique, la saturation de la transferrine (TSAT) et/ou la ferritinémie (23).

Il faut également rechercher une étiologie extrarénale à l'anémie (saignement digestifs, gynécologiques, etc).

Ce bilan doit être effectué avant l'initiation d'un traitement médicamenteux de l'anémie (agent stimulant l'érythropoïèse et/ou fer) (23).

Le fer:

D'après les recommandations européennes (34), la décision de suppléer en fer se fait uniquement sur les valeurs de ferritinémie ou de TSAT.

On instaure un traitement par fer pour des valeurs de ferritinémie <100µg/L (ou une saturation de la transferrine < 20%) ou < 200µg/L chez les patients traités par ASE (agent stimulant l'érythropoïétine) (24).

La ferritinémie ou le taux de saturation de la transferrine reflète la quantité de fer immédiatement disponible pour la synthèse de l'hémoglobine. Un faible niveau indique le besoin de suppléer en fer pour obtenir une érythropoïèse satisfaisante (23).

Si aucune cause extrarénale n'est identifiée, l'anémie est très certainement la seule conséquence du défaut de synthèse d'érythropoïétine (EPO) par le rein (23).

D'après les recommandations K/DOQI, chez les patients hémodialysés, les pertes en fer (sang) sont importantes (dans le circuit extracorporel de circulation par exemple).

D'autre part, la supplémentation per os en fer n'est pas suffisante pour maintenir un taux satisfaisant de ferritinémie chez ces patients.

Du fer en intraveineuse (Venofer[®]) est utilisé régulièrement pour traiter la carence en fer fonctionnelle. Cette carence peut être due à une stimulation plus forte de l'érythropoïèse par les agents stimulants l'érythropoïétine (ASE).

Finalement, le traitement de l'anémie chez les patients en IRCT passe, généralement en premier lieu, par une supplémentation en fer. L'efficacité du traitement par le fer ne semble pas limitée aux patients ayant une véritable carence en fer (23). En effet, les objectifs du traitement martial sont d'éviter l'épuisement des réserves en fer, de prévenir un déficit d'érythropoïèse par manque de fer, et d'atteindre et maintenir des niveaux corrects d'hémoglobine de 11 à 12 g/dl en association avec une thérapie par ASE (23).

Suffisamment de fer doit être apporté aux patients hémodialysés afin d'atteindre des objectifs de ferritinémie $> 200 \mu\text{g/L}$ et de TSAT $> 20\%$ (23).

La voie préférentielle d'administration est la voie intraveineuse en perfusion de Venofer[®] chez les patients hémodialysés (23).

Dans les recommandations européennes, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) prévoit comme protocole d'administration du fer par voie intraveineuse 1 à 2 ampoules (100 à 200 mg) par semaine pendant 4 à 12 semaines en phase d'induction; puis 1 ampoule 1 à 2 fois par mois pour la phase d'entretien (35).

L'objectif est de fournir une dose de fer IV qui permettra au patient de maintenir la cible d'hémoglobine et de ferritinémie à un niveau stable.

Quand le patient a atteint les cibles, un bilan de fer doit être effectué tous les trois mois en mesurant la TSAT ou la ferritinémie (23).

Les agents stimulants l'érythropoïèse:

Dès lors que le taux d'hémoglobine est $< 11 \text{ g/dL}$ chez un patient en IRCT, les ASE sont indiqués. Pour les patients hémodialysés, l'administration de l'ASE se fait plus souvent par voie intraveineuse en injection directe dans le circuit de dialyse pour des raisons pratiques (23).

Lorsque l'on initie un traitement par ASE à un patient, le but est d'atteindre la cible d'hémoglobine (Hb entre 11 et 12 g/dL) dans un délai de 2 à 4 mois (correspondant à la durée de vie des globules rouges chez un patient en IRC). Il s'agit de la phase correctrice. Ensuite, le traitement d'entretien consiste à maintenir le taux d'Hb dans une fourchette de 10 à 12 g/dL (35).

La surveillance du traitement par ASE inclut la surveillance de l'Hb. Celle-ci doit être mesurée toutes les 1 à 2 semaines suivant l'initiation du traitement ou à la suite d'un changement de dose, jusqu'à ce qu'une valeur cible stable d'Hb soit atteinte. Une fois la valeur cible atteinte, l'Hb doit être contrôlée toutes les 2 à 4 semaines (23).

Si l'augmentation de l'hémoglobine après le début de la thérapie par ASE ou après une augmentation de la dose est inférieure à 0,5% par semaine, la dose d'ASE peut être augmentée de 50% d'après l'AMM (35).

Si l'augmentation de l'Hb après le début de la thérapie par ASE ou après une augmentation de la dose dépasse 2 g/dL par mois, il faut réduire la dose hebdomadaire d'ASE de 25% à 50% (35).

Les ASE disponibles sur le marché en France sont des époétines alpha (Eprex[®], Binocrit[®]), des époétines bêta (Neorecormon[®], Mircera[®]) et l'époétine delta (Dynepo[®]) administrés trois fois par semaine en phase de correction. La darbépoétine alpha (Aranesp[®]) s'administre à raison d'une seule injection hebdomadaire en phase de correction. La phase d'entretien se poursuit par une unique injection hebdomadaire ou une injection une fois toutes les deux semaines.

La posologie des époétines alpha, bêta et delta sont d'environ 50 Unités Internationales (UI)/Kg/semaine (35). La dose hebdomadaire totale recommandée est comprise entre 75 et 300 UI/Kg (35).

La posologie de la darbépoétine alpha est de 0,45 µg/Kg en une injection unique hebdomadaire (35).

6.2.2. Correction des complications des troubles du métabolisme phosphocalcique

Des mesures thérapeutiques appropriées permettent de prévenir l'apparition ou l'augmentation des lésions osseuses, à condition d'être appliquées précocement, dès une clairance de la créatinine de 60 ml/min, et d'être poursuivies par la suite.

Le traitement de l'hypocalcémie et de l'hyperphosphorémie repose sur l'administration d'une supplémentation calcique qui a pour effet d'augmenter la quantité de calcium absorbée par l'intestin et de diminuer l'absorption des ions phosphates dans la lumière intestinale en formant du phosphate de calcium non absorbable.

Le traitement vise deux cibles prioritaires: d'une part, le maintien de la calcémie à un niveau suffisamment élevé (**calcémie entre 8,4 et 9,5 mg/dL**) pour supprimer l'hyperproduction de parathormone, d'autre part, le contrôle de la **phosphorémie, qui doit être maintenue entre 3,5 mg/dL et 5,5 mg/dL**, de sorte que le produit phosphocalcique n'excède pas $55\text{mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,5\text{ mmol}^2/\text{l}^2$), et que le taux de PTH intacte soit maintenu inférieur à 300 pg/mL.

Chez les patients en IRCT, l'apport de calcium élément total (alimentaire et médicamenteux) ne doit pas dépasser 4 620 mg par jour (35).

Les patients en IRCT doivent recevoir un traitement correcteur si la calcémie est inférieure à 8,4 mg/dL et/ou la phosphorémie est supérieure à 5,5 mg/dL et/ou la PTH est supérieure à 300 pg/ml (25).

Pour traiter l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie il existe des chélateurs du phosphore calciques (le carbonate de calcium).

Les chélateurs du phosphore calciques incluent du carbonate de calcium (CaCO_3) (Eucalcic[®] et Calcidia[®]) qui apporte 0,4g de calcium élément pour 1 gramme de CaCO_3 , et on peut associer des dérivés de la vitamine D per os (25).

Les suppléments calciques doivent être pris au cours des repas apportant des protéines d'origine animale, principale source d'apport en phosphore.

Le but d'un traitement par les chélateurs du phosphore est de maintenir un taux de phosphore sanguin correct sans effets indésirables nutritionnels ou autres. Il est recommandé d'initier ce type de traitement dès que la phosphorémie est supérieure à 5,5 mg/dL, même si le patient suit correctement son régime pauvre en phosphore, et à plus forte raison si ce régime dégrade son état nutritionnel.

La supplémentation calcique par le carbonate de calcium permet d'augmenter le taux de calcium et de piéger le phosphore sous forme de phosphonate de calcium insoluble qui sera éliminé dans les selles. De plus, le carbonate de calcium apporte des ions bicarbonate, utiles dans le contrôle de l'acidose métabolique (25). Une partie du calcium ingéré reste libre et est alors absorbée, ce qui, lorsque les quantités délivrées sont modérées, contribue, avec l'enrichissement des bains de dialyse en calcium, à l'équilibre du bilan calcique. Cependant, des posologies excessives peuvent être source d'hypercalcémie, d'élévation du produit phosphocalcique et de calcifications extra squelettiques, même si l'on peut lutter dans une certaine mesure contre ce phénomène en adaptant la concentration calcique des bains de dialyse.

Pour traiter l'hyperphosphorémie isolée, il existe des chélateurs du phosphore non calciques.

Les chélateurs du phosphore non calciques, tels que le Sevelamer (Renagel[®]) et le Carbonate de lanthane (Fosrénol[®]), récemment commercialisés, permettent d'abaisser la phosphorémie sans apport calcique. Ils sont aussi efficaces que les chélateurs calciques sur l'hyperphosphorémie tout en causant moins d'hypercalcémie et de calcifications cardio-vasculaires que ceux-ci (36). Leur coût élevé et leur apport en charge acide, susceptible d'aggraver une acidose métabolique préexistante, constituent cependant des freins à leur large utilisation (36).

Pour les patients qui gardent une hyperphosphorémie (> 5,5 mg/dL) malgré l'utilisation d'un chélateur du phosphore calcique ou non calcique, l'association des deux classes thérapeutique est possible (36).

En comparaison, 1 gramme de carbonate de calcium chélate 43mg de phosphate et entraîne une réabsorption intestinale de 20 à 30% de calcium alors que 1 gramme de sévelamer chélate 156mg de phosphate sans réabsorption de calcium (36).

La prévention de l'hypersecretion de PTH repose, en première intention, sur la correction de l'hypocalcémie et de l'hyperphosphorémie. Les formes actives

(calcitriol ou alfacalcidol) de la vitamine D peuvent être prescrites également.

Ces différentes vitamines D réduisent la PTH sérique en augmentant la calcémie, en augmentant l'expression du récepteur du calcium à la surface des cellules parathyroïdiennes, et en limitant l'hyperplasie parathyroïdienne (37).

Le traitement par les formes actives de la vitamine D s'initie chez un patient IRCT hémodialysé lorsque le taux sérique de PTH > 300 pg/ml (33 pmol/l) pour réduire le taux sérique de PTH entre 150 et 300 pg/ml, d'après les recommandations de la NKF-K/DOQI (25). L'objectif de ce traitement est de maintenir le taux plasmatique de 25 OH vitamine D3 au dessus de 30ng/ml, des concentrations inférieures stimulant la sécrétion de PTH (37). Il existe deux dérivés actifs de la vitamine D en France: le calcitriol (Rocaltrol[®]) et l'alfacalcidol (Un alfa[®]) utilisées soit par voie orale (en capsule ou solution buvable), soit par voie injectable, pour l'alfacalcidol, à la fin des séances d'hémodialyse.

Les recommandations K/DOQI préconisent une administration intraveineuse intermittente des formes actives de vitamine D, qui est plus efficace, plutôt que l'administration quotidienne de ces molécules per os pour abaisser le taux sérique de PTH (25). L'avantage d'une administration IV intermittente est la possible injection directe dans le circuit de dialyse en fin de séance, ce qui permet d'être certain de la prise effective du traitement par le patient (25).

Pour réduire l'hyperparathyroïdie secondaire un autre traitement est l'utilisation d'un calcimimétique (cinacalcet, Mimpara[®]) dont l'indication est restreinte aux patients en IRCT (35). Cette molécule agit sur les récepteurs du calcium situés au niveau de la glande parathyroïdienne. Elle entraîne une diminution de la sécrétion de parathormone, sans augmenter la calcémie et la phosphorémie, et ainsi prévient l'ostéodystrophie rénale.

Les essais de phase III ont montré une atteinte de la cible de PTH < 300 pg/ml sous cinacalcet chez 56% des patients après 26 semaines de traitement (37).

6.2.3. Correction de l'acidose métabolique

Les recommandations pour le traitement correcteur de l'acidose métabolique reposent sur le traitement symptomatique par l'apport d'alcalins. On utilise le bicarbonate de sodium per os ou l'eau de Vichy (1 litre apporte 3 à 4 g de bicarbonates), sinon on effectue une hémodialyse au bicarbonate (38). En effet, lors de séance de dialyse, on utilise des cartouches de bicarbonate en poudre conformes à la monographie de la pharmacopée européenne. Le bicarbonate de sodium est mélangé au liquide de dialyse et doit corriger l'acidose du patient par l'apport d'ions bicarbonates. Le bicarbonate comme substance tampon est utilisé sous forme de poudre principalement contenant, selon les fabricants, 720 à 950g de bicarbonate. Pour une séance d'hémodialyse de 4 heures, une dose de 5 litres de concentré acide liquide et une cartouche de 720g de bicarbonate en poudre sont consommés (38). Actuellement, en France, environ 97% des séances d'hémodialyses sont effectuées avec un dialysat au bicarbonate, dont 82% ont lieu à l'aide de présentation de bicarbonate en poudre et le reste (soit 18%) ayant lieu à l'aide de présentations de bicarbonates en phase liquide (38).

6.2.4. Correction de l'hyperkaliémie

Le traitement de première intention est la réduction des apports alimentaires riches en potassium. Il s'agit notamment de limiter les légumes secs (lentilles, haricots en grains, pois chiches, etc.), les fruits secs (abricots, bananes, figes, raisins, dattes, etc.), les fruits oléagineux (amandes, noix de coco, cacahuète, olives, avocat, etc.), les fruits frais (bananes, fraises, fruits de la passion, kiwi, rhubarbe, etc.), le cacao, les chips, ainsi que les sorbets, glaces, confitures, les soupes et les potages.

Pour éliminer le potassium, il faut éplucher, émincer et laisser tremper les légumes et pommes de terre dans l'eau. Il faut effectuer plusieurs rinçages et faire cuire dans l'eau. On peut aussi éliminer la première eau de cuisson.

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, il faut réduire la posologie voire arrêter les médicaments hyperkaliémiantes comme les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion et les sartans, si le patient en a dans son traitement. Ensuite, en cas d'échec à ces mesures, le traitement médicamenteux est le polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate[®]), un chélateur du potassium utilisé chez les patients présentant une hyperkaliémie. Le Kayexalate[®] est administré dès lors que la kaliémie devient supérieure à 5,2 mmol/l.

6.2.5. Correction de l'hyperuricémie

Le régime constitue la première approche du traitement de l'hyperuricémie. La consommation d'abats doit être proscrite (ris de veau, foie, rognon, gibier faisandé etc.). Le régime alimentaire doit être réduit en protéines surtout s'il y a une surcharge pondérale. Un patient hémodialysé ne doit pas dépasser 1,2g de protéines/kg/jour ; un patient traité par dialyse péritonéale ne doit pas dépasser la dose quotidienne de 1,3 à 1,5g de protéines/kg.

Ne sont traitées, par médicaments, que les hyperuricémies symptomatiques car les traitements médicamenteux ne sont dénués d'effets indésirables. Les traitements médicamenteux agissent en réduisant la synthèse des acides nucléiques. L'allopurinol est le plus puissant de ces médicaments. Chez le patient dialysé, la prescription d'allopurinol est généralement inutile du fait de l'épuration d'acide urique par la dialyse. Dans des cas exceptionnels où ce traitement apparaît cependant nécessaire, l'allopurinol pourra être donné à la fin des séances de d'hémodialyse sans dépasser la dose de 200mg par séance (35).

6.2.6. Correction de la dénutrition et recommandations nutritionnelles

La malnutrition protéino-énergétique est très courante chez les patients IRCT dialysés. La prévalence de la malnutrition protéino-énergétique varie de 18 à 70% chez les patients dialysés, et est une cause importante de morbidité et de mortalité (39).

D'après les recommandations K/DOQI, les apports caloriques quotidiens nécessaires sont de 30 à 35 Kcal/kg/jour, les apports protidiques doivent être de 1,2g/kg/jour

pour les patients hémodialysés et de 1,3 à 1,5g/kg/jour chez les patients en dialyse péritonéale (39).

Une évaluation nutritionnelle doit faire partie du suivi régulier des patients dialysés étant donné la mortalité élevée chez les patients dénutris.

Les patients dialysés doivent suivre un régime adapté afin de contrôler au mieux leur maladie.

L'intervention nutritionnelle comprend principalement le conseil diététique pour lutter contre la dénutrition énergétique et protéique, la rétention hydrosodée, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie, avec la prescription éventuelle de compléments.

The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) ont proposé des stratégies nutritionnelles à appliquer chez les patients hémodialysés en fonction du degré de leur dénutrition (40) (Tableau XIII).

Degré de dénutrition	Support nutritionnel
Dénutrition débutante : alimentation insuffisante par rapport aux recommandations, sans retentissement sur les paramètres nutritionnels	- Conseil diététique tous les un à trois mois - CNO en cas d'échec du conseil diététique
Dénutrition sévère : présence de deux des 4 critères suivants - Albuminémie < 35 g.l ⁻¹ , d'une Transthyrétinémie < 300 mg.l ⁻¹ , - IMC < 20 - Amaigrissement > 10% du poids corporel en 6 mois	Ingesta > 20 kcal/kg/j : - Conseil diététique tous les un à trois mois - CNO - NPPD : patients non compliants aux CNO Ingesta < 20 kcal/kg/j : - Nutrition entérale - Nutrition parentérale si la NE est impossible ou insuffisante

CNO: compléments nutritionnels oraux

NPPD: nutrition parentérale per dialytique

Tableau XIII : Stratégie pour le support nutritionnel de l'hémodialysé.

Extrait de « ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition. Adult renal failure » (40).

Pour lutter contre la rétention hydrosodée, les recommandations de la Haute Autorité en Santé préconisent de limiter les apports hydriques (8). Pour le patient anurique, la quantité d'eau autorisée est de 500ml d'eau par jour, par contre, si le patient urine encore, il peut boire en plus l'équivalent en eau de ce qu'il urine.

Pour limiter les apports hydriques, il est conseillé de ne pas saler les aliments (ce qui favorise également l'action des antihypertenseurs). Il faut faire éviter le sel de régime, riche en potassium, ainsi qu'aux boissons salées (Vichy, Badois), éviter les conserves, les plats préparés qui apportent beaucoup de sel et de potassium. Il faut également éviter les aliments sucrés qui donnent soif.

Pour lutter contre l'hyperphosphorémie, il s'agit de limiter les aliments riches en phosphore. Ce sont les abats (foie, cervelle, rognons), la dinde, certains poissons (sardine, dorade, saumon, crevettes). Les fromages à pâte pressée (gruyère, comté, parmesan, cantal, les crèmes de gruyère) sont également à proscrire car riches en phosphore, tout comme le chocolat, les fruits oléagineux et les légumes secs.

Pour lutter contre l'hyperkaliémie, il s'agit notamment de limiter les aliments riches en potassium comme les légumes secs (lentilles, haricots en grain, pois), les fruits secs (abricots, bananes, figes, pruneaux, raisins, dattes), les fruits oléagineux (amandes, cacahuète, olives, avocat, pistache), les fruits frais (bananes, fraises, fruits de la passion, abricots, kiwis, rhubarbe), le cacao, les chips, les confitures, glaces, les soupes et les potages. Pour éliminer le potassium, il faut éplucher, émincer et laisser tremper les légumes et pommes de terre dans l'eau. La meilleure solution est de faire plusieurs rinçages et de cuire dans l'eau. On peut aussi éliminer la première eau de cuisson.

Pour lutter contre l'hypocalcémie, il faut avoir une alimentation riche en calcium pour compenser son absorption réduite dans le tube digestif. Chaque jour la quantité de calcium apportée doit être de 900 à 1200mg. La source principale de calcium est le lait, les produits laitiers, les fruits et les légumes.

7. Prise en charge médicamenteuse du patient en insuffisance rénale chronique terminale dialysé

Les médicaments sont éliminés de l'organisme le plus souvent par voie rénale. Les médicaments peuvent être éliminés sous forme inchangée, sous forme de métabolites actifs ou de métabolites inactifs. Seuls les médicaments éliminés sous forme active (forme inchangée ou métabolites actifs) par le rein vont poser des problèmes de prescription chez le patient en l'IRCT (41).

Le résultat de la diminution de la clairance à la créatinine est une prolongation de la demi-vie de beaucoup de médicaments et la possibilité de leur accumulation dans le sang jusqu'à des concentrations toxiques, si la posologie n'est pas adaptée (diminution des doses ou espacement des prises). Les problèmes de sécurité augmentent quand le malade en IRCT doit être traité par un médicament présentant une marge thérapeutique étroite et qui est en grande quantité éliminé par les reins. En cas d'IRCT, on effectue une adaptation posologique des médicaments éliminés par voie rénale pour éviter des surdosages.

Les médicaments à élimination hépatique ou biliaire prépondérante ne nécessitent pas, au cours de l'IRCT, une adaptation de posologies. Il ne s'agit pas d'une règle absolue car les métabolites de certains de ces médicaments sont hydrosolubles et donc éliminés par le rein. Dans ce cas, l'accumulation peut être dangereuse s'il s'agit de métabolites actifs (41).

De plus, la plupart des patients en IRCT présentent des co-morbidités et/ou des complications qui nécessitent une prise en charge polymédicamenteuse.

7.1. Modifications pharmacocinétiques du médicament

Le devenir du médicament dans l'organisme peut être profondément modifié par l'IRC à différentes étapes. Le risque principal est un défaut d'élimination rénale avec accumulation, qui peut conduire à un surdosage dont l'expression est variable en fonction de la thérapeutique. L'accumulation des médicaments et de leurs métabolites n'a pas toujours besoin d'être massive pour entraîner un effet toxique. C'est le cas des

médicaments à marge thérapeutique étroite. Cependant, cette accumulation survient souvent lorsque la fonction rénale est profondément altérée, c'est-à-dire lorsque la clairance à la créatinine devient inférieure à 30ml/min. Le risque d'accumulation augmente chez les malades au stade terminal de l'insuffisance rénale.

7.1.1. L'absorption

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

- Les oedèmes périphériques ralentissent l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire.
- Les manifestations digestives, ainsi que l'élévation du pH gastrique due à l'hypersécrétion d'urée dans la salive, peuvent modifier l'absorption des médicaments administrés par voie orale.
- Le ralentissement de l'élimination urinaire peut provoquer une diminution de la biodisponibilité du fait de l'accumulation du médicament dans le compartiment central.
- Une diminution du premier passage hépatique est souvent observée (41).

7.1.2. La distribution

La distribution d'un médicament dans l'organisme est estimée par son volume de distribution (Vd). Le Vd se définit comme un volume virtuel qui reflète la pénétration du produit dans les différents compartiments de l'organisme. Oedème et ascite peuvent provoquer une augmentation du Vd par diffusion du médicament, le rendant moins disponible aux sites d'action. À l'inverse, la déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre. Ainsi, le Vd de certains médicaments peut varier chez le patient en IRCT (41).

7.1.3. Le métabolisme

La biotransformation est un processus qui permet l'élimination des médicaments et autres xénobiotiques en rendant ceux-ci hydrophiles. En effet, les substances lipophiles traversent bien les membranes cellulaires mais sont éliminées très difficilement. La biotransformation s'effectue via un système enzymatique qui modifie la substance mère en métabolites non, peu ou plus actifs que celle-ci.

Chez les patients en IRCT, il apparaît des modifications majeures du métabolisme du fait du ralentissement des réactions enzymatiques hépatiques (réduction, l'acétylation, l'oxydation). Les médicaments métabolisés par les enzymes de biotransformation au niveau hépatique subissent une diminution de la clairance hépatique et vont ainsi avoir plus de difficulté pour être éliminés de l'organisme (41).

7.1.4. L'élimination

La demi-vie du médicament est augmentée avec le degré de l'insuffisance rénale, pour ce qui concerne les médicaments éliminés par voie rénale. Il se produit une accumulation soit du principe actif, soit des métabolites. Cela peut entraîner des risques de surdosage si l'élimination rénale concerne le principe actif et/ou de(s) métabolite(s) actif(s), et ce d'autant plus que le médicament présente une marge thérapeutique étroite. Cette situation impose une adaptation de la posologie médicamenteuse de l'IRCT, soit par une réduction des doses administrées, soit par un espacement de l'intervalle de temps entre deux administrations (41).

7.2. Les médicaments contre indiqués

Certains médicaments sont contre indiqués lors de l'IRCT. On peut distinguer 3 cas de figure. Certains médicaments vont être contre indiqués chez le patient IRCT à cause de la toxicité au niveau du rein. D'autres médicaments sont contre indiqués car sont éliminés sous forme active par voie rénale et provoquent une accumulation potentiellement dangereuse au niveau de l'organisme. D'autres médicaments sont contre indiqués à cause de l'inexistence d'essais thérapeutiques chez le patient dialysé.

7.2.1. Les médicaments contre indiqués à cause d'une toxicité rénale

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique. Chez le patient en IRCT, l'utilisation de certains médicaments est contre indiquée du fait de leur toxicité rénale. Cela concerne les classes thérapeutiques et/ou spécialités suivantes (35):

- Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Tous les produits de contraste iodés (ex: Iopamiron[®])
- Les diurétiques thiazidiques seuls (ex: Esidrex[®]) ou associés à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) par exemple Coaprovel[®], ou en association avec un bêta bloquant Bisoprolol[®], ou en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) Corenitec[®].
- Les médicaments ou spécialités à base de lithium (ex: Teralithe[®])
- Un antipaludéen contenant la pyréthamine et le sulfadoxine(ex: Fansidar[®])
- Un anticancéreux de la famille des antimétabolites à base de méthotrexate (ex: Novatrex[®])

7.2.2. Les médicaments contre indiqués à cause de l'élimination sous forme active par voie rénale

Chez le patient en IRCT, l'utilisation de certains médicaments, voire de toute une classe thérapeutique est contre indiquée car ces médicaments s'éliminent sous une forme active (soit sous forme inchangée ou en métabolites actifs) et peuvent provoquer des surdosages.

Cela concerne les classes thérapeutiques et/ou spécialités suivantes (35) :

1-Certaines classes d'anti-infectieux:

- Toutes les cyclines (ex: Tetralysal[®])
- Toutes les céphalosporines de troisième génération (ex: Taketiam[®])
- Les sulfamides (ex: Bactrim[®], Fanasil[®])
- Certains antibactériens urinaires contenant la fosfomycine-trométamol (ex: Monuril[®]), la nitrofurantoïne (ex: Furadantine[®]) ou le sulfaméthizol (ex: Rufol[®])
- Certains antituberculeux contenant la rifabutine (ex: Ansatipine[®]) ou le pyrazinamide (ex: Pirilène[®])
- Un antiparasitaire utilisé dans le traitement de la leishmaniose contenant l'antimoniote de méglumine (ex: Glucantime[®])
- Un antifongique contenant la terbinafine (ex: Lamisil[®])

2-Les anticoagulants:

- Tous les antivitaminiques K, c'est à dire la Warfarine (ex: Coumadine[®]), l'acénocoumarol (ex: Sintron[®]) et la fluindione (ex: Previscan[®]).
- Tous les anticoagulants appartenant à la famille des hirudines (ex: Angiox[®])
- Les inhibiteurs du facteurs Xa (ex: Arixtra[®])

3-Les antidiabétiques oraux:

- Tous les biguanides (ex: Glucophage[®]), ainsi que tous les médicaments contenant de la metformine (ex: Glucovance[®], Avandamet[®], Janumet[®])
- Tous les sulfamides hypoglycémiant (ex: Amarel[®], Diamicron[®])

4-Les antihypertenseurs:

- Tous les diurétiques hyperkaliémiant. Ainsi, on a comme molécules, la spironolactone (ex: Aldactone[®]), l'éplérénone (ex: Inspra[®]), l'amiloride (ex: Modamine[®]) ou le canrénoate de potassium (Soludactone[®]).
- Tous les antihypertenseurs centraux (ex: Hyperium[®], Physiotens[®])
- Un inhibiteur calcique contenant la lercanidipine (ex: Lercan[®])

5-Autres médicaments:

- Une statine, la rosuvastatine (ex: Crestor[®])
- Le potassium (ex: Diffu K[®])
- Le phosphore (ex: Phosphoneuros[®])
- Le magnésium (ex: Uvimag[®], Mag 2[®])
- Le piracetam (ex: Nootropyl[®])
- Certains antipsychotiques contenant le zuelipenthixol (ex: Clopixon[®]) et la carpipramine (ex: Prazinil[®])
- L'acamprosate (ex:Aotal[®]) utilisé pour la désintoxication alcoolique
- Les solutés de remplissage vasculaire (ex:Voluven[®])
- Un antifibrinolytique, l'acide tranexamique (ex: Exacyl[®])
- La midodrine (Gutron[®]) correcteur de l'hypotension
- Certains antihistaminiques H1 contenant la cétirizine (ex: Zyrtec[®]) ou la lévocétirizine (ex: Xyzall[®])

- Certains antigoutteux contenant la colchicine (ex:Colchimax[®]) et le probénécide (ex:Bénémid[®])
- Un biphosphonate utilisé dans la maladie de Paget, l'acide tiludronique (ex: Skelid[®])
- Tous les modificateurs du pH urinaire (ex: Alcaphor[®])
- Le médicament de la vessie instable contenant le trospium (ex:Ceris[®])
- Un antiglaucomateux contenant l'acétazolamide (ex: Diamox[®])
- Deux antimétabolites contenant le raltitrexed (ex: Tomudex[®]) et la capécitabine (ex: Xeloda[®])

7.2.3. Les médicaments contre indiqués par absence d'essai thérapeutique chez le patient dialysé

Pour de nombreux médicaments, aucun essai thérapeutique n'a été réalisé chez les patients dialysés, conduisant à une contre-indication par principe de précaution dans ce contexte pathologique.

Cela concerne les classes thérapeutiques et/ou spécialités suivantes (35) :

- Toutes les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) (ex: Lovenox[®], Fragmine[®])
- Un seul thrombolytique contenant le rétéplase (ex: Rapilysin[®])
- Certains antiviraux contenant soit le tenofovir seul (ex: Viread[®]) ou en association avec l'emtricitabine (ex: Truvada[®]), le cidofovir (ex: Vistide[®]) et la ribavirine (ex: Rebetol[®])
- Un antiarythmique contenant la méxilétiline (ex:Mexitil[®])
- L'association amlodipine et valsartan (Exforge[®]) utilisé pour traiter l'hypertension
- Un inhibiteur calcique contenant la manidipine (ex: Iperthen[®])
- Le psoralène utilisé dans la photochimiothérapie (ex: Méladinine[®])
- Tous les androgènes (ex: Panestone[®])

- Les modulateurs de l'activation des récepteurs oestrogéniques à base de raloxifène (ex: Evista[®], Optruma[®])
- Les biphosphonates contenant l'acide alendronique (ex:Fosamax[®]), l'acide risédronique (ex: Actonel[®]), l'acide étidronique (ex: Didronel[®])
- L'analogue de la PTH contenant le tériparatide (ex: Forstéo[®])
- Tous les médicaments des impuissances (ex: Yohimbine[®], Cialis[®])
- Certains immunosuppresseurs qui contiennent l'anakinra (ex: Kineret[®]) et le léflunomide (ex: Arava[®])
- L'interféron alfa 2 a (ex: Roferon-A[®]) et l'interféron alfa 2 b (ex: Introna[®])
- Tous les inhibiteurs des alfa glucosidases (ex: Glucor[®])
- Tous les fibrates, utilisés comme agents hypolipémifiants (ex: Lipanthyl[®], Befizal[®])
- Tous les antimigraineux de la famille des triptans (ex: Zomig[®]), ainsi que l'ergotamine, le méthylsergide et l'indoramine (ex: Vidora[®])
- Le ropinirole, un antiparkinsonien (ex: Requip[®])
- La galantamine, un anticholinestérasique utilisé dans la maladie d'Alzheimer (ex: Reminyl[®])
- Certains antiglaucomateux contenant la dorzolamide (ex: Trusopt[®]) ou la brinzolamide (ex: Azopt[®])
- Un antipaludéen contenant l'atovaquone et le proguanil (ex: Malarone[®])
- Certains anxiolytiques contenant la buspirone (ex: Buspar[®]) ou l'étifoxim (ex: Stresam[®])
- Le citalopram, un antidépresseur sérotoninergique (ex: Seropram[®])
- Tous les biphosphonates (ex: Fosamax[®] Bonviva[®])
- Tous les agents alkylants (ex: Hoxolan[®])
- Tous les anticancéreux de la famille des agents intercalants (ex: Ethyol[®])
- Une exception : les antiacides à base d'hydroxyde ou de phosphate d'aluminium ou de magnésium (ex: Gelox[®], Xolaam[®], Phosphalugel[®]) sont contre indiqués à cause d'un risque d'encéphalopathie par accumulation de l'aluminium.

La particularité concernant les médicaments contre indiqués par défaut d'essai thérapeutique chez le patient dialysé est que certains sont tout de même prescrits suite à la publication d'études ou de recommandations, et n'entraînant pas une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Les prescriptions ont alors pour base l'expérience personnelle des néphrologues ou se reposent sur le résultat d'études menées qui autorisent l'utilisation de ces médicaments pour cette population.

7.3. Les adaptations posologiques chez l'insuffisant rénal chronique terminal

Certains médicaments peuvent être utilisés chez le patient en IRCT sous réserve d'une adaptation posologique.

Chez le patient dialysé, l'adaptation posologique est nécessaire quand l'administration d'une dose normale de médicament génère des concentrations au delà de la normale. Trois méthodes peuvent être appliquées (41):

- diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration: méthode de la dose
- augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire: méthode de l'intervalle
- modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire: méthode mixte.

Quelques fois on effectue des suivis des concentrations sanguines afin de vérifier qu'on se situe dans l'intervalle thérapeutique (41).

Toute modification de posologie établie, doit être la conséquence d'un raisonnement basée sur les règles de la pharmacocinétique (42). Si chez un sujet donné, les dosages montrent des concentrations élevées, il faudra envisager une diminution de la posologie (43).

Quelques médicaments sont connus comme nécessitant l'adaptation posologique chez les patients souffrant d'IRCT. Par exemple certains antibiotiques nécessitent une posologie fortement diminuée comme la streptomycine, l'amphotéricine B. De même, la digitaline et les barbituriques nécessitent de fortes diminutions de posologies.

Un des éléments importants à prendre en compte chez le patient dialysé est le moment d'administration du médicament par rapport à la prochaine séance d'hémodialyse. Il existe ainsi des variations selon le jour de dialyse, selon le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la dialyse, selon la durée de la dialyse, et selon ses propriétés intrinsèques à la membrane de dialyse telles sa surface et sa porosité.

7.4. Les médicaments utilisés de la même façon que chez le sujet sain

Ces médicaments utilisés de la même façon que chez le sujet sain sont les médicaments qui n'ont aucune élimination sous forme active au niveau des reins et ces médicaments ont fait l'objet d'études chez le patient dialysé (41).

Partie 2:

Etude de cas

1. Étude de cas

1.1. Introduction

Dans les 22 régions françaises étudiées par le registre REIN, on dénombre 28 102 patients traités par hémodialyse au 31/12/2008, correspondant à près de 5 millions de séances dispensées par an (1). L'hémodialyse ne corrige que partiellement les conséquences de l'insuffisance rénale chronique, nécessitant des traitements médicamenteux supplémentaires auxquels s'ajoutent les médicaments des co-morbidités. De ce fait, les patients en dialyse sont souvent polymédiqués, ce qui augmente les risques de iatrogénie médicamenteuse. Ainsi, Manley et al. ont montré que les hémodialysés américains prenaient en moyenne 11 spécialités différentes et qu'au moins un traitement était inadapté chez 97,7% des patients (44).

Deux problèmes principaux se posent dans la prescription médicamenteuse du patient dialysé. D'une part, la nécessité de recourir à un grand nombre de médicaments différents du fait des co-morbidités et complications fréquentes; et d'autre part le peu de données issues d'essais cliniques dans cette population. Il existe quelques recommandations officielles nord américaines (K/DOQI) (30) (31) (33) (39) ou européennes (European Best Practice Guidelines) (34) concernant le traitement du patient dialysé. Le Vidal, lui, ne précise que rarement les modalités de prescription d'un médicament en cas de dialyse ou ne propose qu'une contre-indication de principe en l'absence d'études (45). Il s'avère donc difficile d'effectuer des prescriptions conformes aux recommandations légales.

Ces considérations nous ont amenées à analyser la conformité des traitements administrés à un échantillon de patients dialysés, en regard du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

1.2. Méthodologie

1.2.1. Objectif de l'étude

L'objectif est d'évaluer la proportion et la nature des prescriptions médicamenteuses non-conformes au RCP dans un échantillon de patients dialysés.

1.2.2. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du centre hospitalier de Vittel (Vosges, France).

L'unité d'hémodialyse contiguë au service de néphrologie est dotée de 12 générateurs d'hémodialyse et traite 74 malades chroniques par semaine à raison de 3 séances par semaine et par malade.

1.2.3. Type d'étude

Il s'agit d'une enquête transversale car on a analysé le traitement de chaque patient dialysé pendant la période d'inclusion. Le recueil des données s'est effectué auprès des patients éligibles (cf critères d'inclusion) et venant pour une séance de dialyse au Centre Hospitalier de Vittel entre le 2 janvier et le 1^{er} avril 2008.

Nous avons analysé chaque prescription en regard du RCP en ce qui concerne l'indication, les contre indications, les posologies et les interactions médicamenteuses.

Chaque patient éligible a été interrogé afin de vérifier l'exactitude de la prescription recueillie dans le dossier patient, ainsi que pour le questionner sur l'observance de son traitement et les effets indésirables ressentis pour certains médicaments.

1.2.4. Échantillonnage

L'échantillonnage a concerné tous les patients des deux sexes, de tous les âges, traités par hémodialyse pendant la période d'étude et répondant aux critères d'inclusion.

1.2.4.1. Critères d'inclusion

- Avoir bénéficié d'au moins une séance de dialyse dans le service d'hémodialyse de Vittel entre le 2 janvier et le 1^{er} avril 2008.
- Être sous traitement médicamenteux

1.2.4.2. Critères de non inclusion

- Patients ne parlant pas le français couramment
- Patients ne réagissant pas aux questions (déments, stressés..)

1.2.4.3. Taille de l'échantillon

L'étude a inclus 74 patients répondants aux critères d'inclusion.

1.2.4.4. Support des données

Les données proviennent de deux sources, le dossier patient et l'interrogatoire. Dans le dossier patient, les prescriptions médicamenteuses y sont reportées par les néphrologues.

Les données proviennent également de l'interrogatoire des patients sur les prescriptions faites par d'autres médecins (ville, cardiologue...), sur un traitement ponctuel.

L'ensemble des traitements que le patient prend en routine au moment de l'inclusion a été pris en compte.

Tous les médicaments ont été étudiés, quelle que soit la voie d'administration, à l'exception de l'anticoagulant nécessaire à l'hémodialyse.

1.2.4.5. Saisie et analyse des données

Les prescriptions ont été comparées au RCP en terme d'indication, de contre indications, de posologie et d'interactions médicamenteuses, à partir du CD-rom Vidal.

Les prescriptions considérées comme non-conformes sont les médicaments contre-indiqués chez l'hémodialysé, les posologies non concordantes avec les adaptations préconisées, ou l'utilisation dans une indication différente de celle préconisée.

Les interactions médicamenteuses ont également été recherchées à partir du CD-rom Vidal. Ces interactions médicamenteuses sont présentées dans le Vidal en quatre niveaux de gravité, classés par ordre décroissant : la contre-indication, qui défend l'association de deux médicaments de façon absolue ; l'association déconseillée est une contre-indication relative, qui doit de préférence être évitée, nécessitant une surveillance étroite; la précaution d'emploi qualifie une association possible à condition de respecter les recommandations décrites; enfin, l'association à prendre en compte attire l'attention du prescripteur sur le risque de l'interaction.

1.3. Résultats

L'étude a concerné 74 patients (43 hommes, 31 femmes), d'âge moyen 66 ± 10 ans, et traités par hémodialyse depuis $38 \text{ mois} \pm 47 \text{ mois}$ en moyenne.

Le nombre moyen de spécialités prescrites s'élève à $11,9 \pm 3,3$ par patient. La majorité est administrée par voie orale : on compte $15,5 \pm 5,6$ unités galéniques par jour en moyenne avec un maximum de 30 unités chez un patient. (Tableau XV).

Les classes thérapeutiques les plus représentées correspondent aux complications les plus fréquentes de l'insuffisance rénale chronique terminale: traitement de l'anémie par EPO ou Venofer[®] (95% des patients) et des troubles phosphocalciques (92%). Le traitement antihypertenseur concerne 85,1% des dialysés, avec en moyenne $2,1 \pm 1,0$ antihypertenseurs par personne. Des statines sont prescrites chez 45,1% des patients, de l'insuline chez 29,7%. Les médicaments du système nerveux central sont prescrits chez 42% des patients, essentiellement de type anxiolytiques ou hypnotiques (Tableau XIV).

Classes thérapeutiques	Médicament	Pourcentage de patients traités
Anti-anémiques	Eprex [®] , Aranesp [®] , Néorecormon [®]	90,5
	Venofer [®]	82,4
Régulateurs du métabolisme phosphocalcique	Fosrénol [®]	28,4
	Rénage1 [®]	48,6
	Calcidia [®] , Eucalcic [®]	45,9
	Un alfa [®]	24,3
	Mimpara [®]	13,5
	Dédrogyl [®]	21,6
Antihypertenseurs	Diurétiques (Lasilix [®])	56,9
	Inhibiteurs calciques (Amlor [®])	21,6
	Béta bloquant (Sectral [®])	31,4
	IEC (Renitec [®])	17,6
	Antihypertenseurs centraux (Hypérium [®])	11,8
	ARAI (Cozaar [®])	15,7
Statine	Tahor [®] , Elisor [®] , Vasten [®]	45,1
Salicylés	Aspégic [®] , Kardégic [®]	33,3
Hypokaliémians	Kayexalate [®]	51,4
Bicarbonate de sodium	Bicarbonate de sodium [®]	28,4
Antidiabétiques	Insuline	29,7
Médicaments du système nerveux central	Anxiolytiques (Bromazépam [®]), Hypnotiques (Stilnox [®])	41,9

Tableau XIV: Thérapeutiques les plus souvent prescrites chez les patients inclus.

Nombre moyen de spécialités par patient	11,9 ± 3,3
Nombre moyen de comprimés par patient et par jour	15,5 ± 5,5
Nombre d'ordonnances non conformes	62 sur 74
Pourcentage de patients ayant au moins un médicament contre indiqué dans l'IRCT	36,5%
Prescriptions hors AMM	2 sur 74
Posologies non-conformes :	23
Nombre d'interactions médicamenteuses par patient dont:	2,6± 2,7
Association contre indiquée	0%
Association déconseillée	16,4%
Précaution d'emploi	38,8%
À prendre en compte	44,8%

Tableau XV: Caractéristiques thérapeutiques des patients inclus.

En se reportant au Vidal, 84% des patients ont au moins une prescription non-conforme et en moyenne $2,6 \pm 2,7$ interactions par patient.

Dans les prescriptions non-conformes on a :

- Les contre indications dans l'IRCT qui concernent 27 patients (36,5%). Il s'agit d'une statine principalement, la rosuvastatine (Crestor®) retrouvée chez 7 patients. Les antihypertenseurs contre indiqués en IRCT sont présents chez 9 patients, dont la rilménidine (Hypérium®) retrouvée chez 4 patients, la lercanidipine (Lercan®) retrouvée également chez 4 patients et la manidipine (Ipersten®) retrouvée chez un patient. Viennent ensuite le Di-antalvic® qui est prescrits à 5 patients, le Phosphoneuros® est prescrit à 3 patients, le Gutron® à 3 patients, l'aspégic® à 2 patients, le Diffu K® et l'Uvimag® sont retrouvés chez un patient.

- Les prescriptions hors AMM sont présentes pour 2 patients. Il s'agit essentiellement des salicylés, utilisés en tant qu'antiagrégants plaquettaires alors que les spécialités prescrites et leur dosage correspondent à des analgésiques.

- Les posologies non-conformes au RCP concernent 62 patients. Une posologie non-conforme aux recommandations formulées pour le patient dialysé, est soit une posologie où il faut diminuer la dose unitaire, soit allonger l'intervalle entre deux prises (44). On retrouve les bêta bloquant comme le sotalol qui est excrété par le rein et la posologie maximale pour un patient dialysé doit être de 40mg par jour, or on retrouve le sotalol dosé à 80mg 2 fois par jour chez un patient. Des anxiolytiques (Derogat® , Xanax®), le buflomédil. Sur l'ensemble, on retrouve uniquement des spécialités en surdosage.

Parmi les interactions médicamenteuses (Tableau XVI), on note l'absence d'associations médicamenteuses contre indiquées; en revanche 16,4% des hémodialysés présentent au moins une association déconseillée.

Il s'agit de l'association du minisintrom® ou du préviscan® avec le kardégic® qui est une association déconseillée à cause du risque élevé d'hémorragies. Cette association concerne 3 patients. L'association de l'aprovel® et du diffu K® est également déconseillée à cause du risque létal par hyperkaliémie. Cette association concerne 1 patient.

Des précautions d'emploi sont retrouvées chez 38,8% des patients. L'association du levothyrox® et du calcidia® peut provoquer une diminution des hormones thyroïdiennes et est retrouvée chez 3 patients. L'association de lasilix® et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ex : coversyl®) ou un sartan (ex : tareg® ou aprovel®) sont d'après le RCP des précautions d'emplois car il existe un risque d'hypotension brutale ou d'insuffisance rénale aigüe. Ces associations sont retrouvées chez 19 patients.

Dans 44,8% des prescriptions médicamenteuses on retrouve des associations à prendre en compte. Quelques exemples relevés assez souvent sont l'association de plusieurs antihypertenseurs qui favorisent l'hypotension. L'association du xanax® et du rivotril® est notée comme à prendre en compte car il existe un risque de dépression centrale.

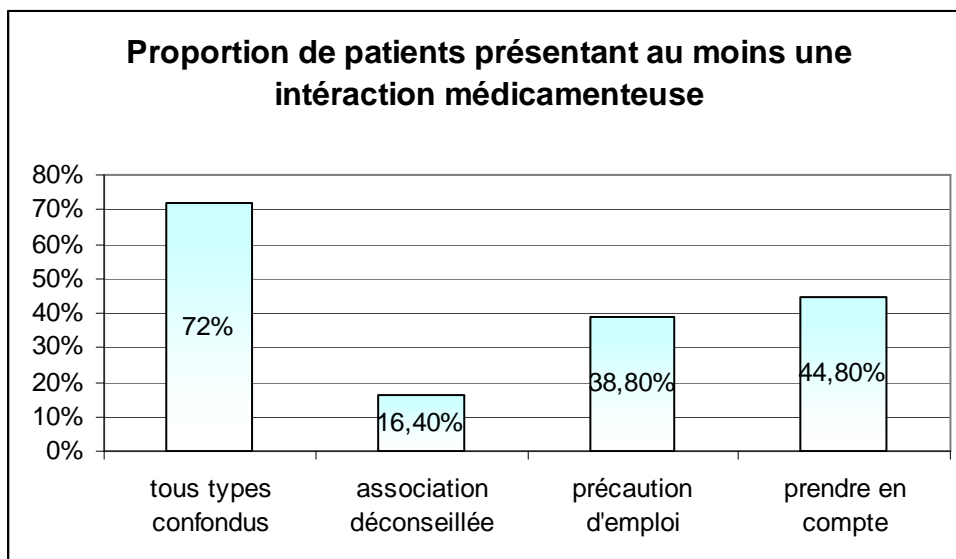


Tableau XVI: Proportion de patients présentant au moins une interaction médicamenteuse.

1.4. Discussion

Les patients en IRCT traités par dialyse consomment une grande quantité de médicaments (12 spécialités et 16 comprimés en moyenne) largement supérieure à la population générale de patients (46). Dans un rapport du CREDES (Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé) de 2001 (46), une ordonnance de médecin généraliste comportait en moyenne 3,05 médicaments. Dans la population d'âge comparable aux patientes en IRCT, la moyenne était de quatre médicaments par ordonnance. Dans une population de malades bénéficiant de l'exonération du ticket modérateur, donc souffrant d'une affection de longue durée comme nos patients, ce chiffre s'élève à 6,1 spécialités (47).

D'autres études chez le dialysé retrouvent un nombre de traitements comparable au nôtre. Aux Etats-Unis, le nombre moyen de médicaments par patient varie de 7,7 à 12 alors qu'au Japon il est de 7,2 (48). On peut noter l'absence de données en Europe et en particulier pour la France.

Parmi les spécialités, certaines sont utilisées pour traiter les complications et d'autres les co-morbidités de l'IRCT. Enfin, le nombre élevé de médicaments peut aussi s'expliquer par une médicalisation poussée de ces patients hémodialysés puisqu'ils bénéficient d'une consultation médicale trihebdomadaire.

Les spécialités les plus fréquemment prescrites sont destinées au traitement des complications de l'IRCT : troubles phosphocalciques chez 92% des patients, antianémiques pour 95%. S'y ajoute le traitement des pathologies associées comme l'hypertension artérielle (85,1%) ou le diabète (29,7%). Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature ; ainsi, Manley (49) dénombre 98% de patients en hémodialyse traités pour anémie, 93% pour troubles phosphocalciques, et 63% pour hypertension. Dans l'étude de Tozawa (48), 60% des dialysés sont traités par EPO, 88% par des médicaments des troubles phosphocalciques et 71% par des antihypertenseurs.

Dans notre étude, les statines sont utilisées chez une forte proportion (45,1%) de patients, essentiellement en prévention primaire ou secondaire dans une population à haut risque cardiovasculaire, et ce malgré l'absence d'études chez l'hémodialysé. On note aussi un grand nombre de patients (41,9%) traités par des médicaments du système nerveux central tels les hypnotiques ou anxiolytiques. Or, les benzodiazépines présentent une toxicité accrue chez l'IRCT (50).

Un des risques de la polymédication est la non observance. D'après la littérature, le nombre de prises médicamenteuses par voie orale est inversement corrélé à l'observance (48). Or, dans notre échantillon, les patients ingèrent chaque jour en moyenne 16 unités galéniques. La modification fréquente du traitement selon les besoins peut aussi induire une baisse de l'observance. A titre d'exemple, dans notre échantillon, près de 80% des patients ont eu un changement de posologie ou de thérapeutique pendant les trois mois de l'étude. De plus, l'observance est généralement moins bonne dans les maladies chroniques que les maladies aiguës, comme l'insuffisance rénale chronique, du fait de la durée d'évolution.

Enfin, notre échantillon est constitué de patients âgés (67 ans de moyenne). Dans la littérature, l'observance est généralement estimée à 50% dans cette classe d'âge (51).

L'observance pourrait être améliorée par l'utilisation de spécialités injectables administrées au moment de la dialyse, mais les principes actifs nécessaires ne sont pas toujours disponibles sous forme parentérale ou n'ont pas des caractéristiques pharmacocinétiques compatibles avec une administration trihebdomadaire (52).

La polymédication expose aussi aux effets indésirables dont le risque s'accroît à chaque prescription supplémentaire.

1.4.1. Prescriptions non conformes chez l'hémodialysé

Les non-conformités (médicament contre-indiqué, prescription hors indication de l'AMM, posologie non conforme au RCP) sont fréquentes, puisque seuls 16% des patients étudiés ont un traitement concordant avec les monographies du dictionnaire Vidal. En ce qui concerne les médicaments contre-indiqués dans l'IRCT, dans un tiers des cas il s'agit des antihypertenseurs, en raison de la prescription de la rilménidine (Hypérium®), la lercanidipine (Lercan®) et la manidipine (Ipersten®), trois antihypertenseurs contre-indiqués chez l'IRCT.

On retrouve également beaucoup de non conformités d'ordre posologique puisque cela concerne 87% des patients, uniquement dans le sens d'un surdosage. Or, les adaptations posologiques sont indispensables chez le patient en IRCT dont les paramètres pharmacocinétiques sont profondément perturbés, et variables selon les jours de dialyse (53). Les études pharmacocinétiques des médicaments chez l'hémodialysé restent rares car complexes. Il existe également des variations selon le jour de dialyse, comme dit précédemment (53).

Cependant, l'hémodialyse a l'avantage d'offrir un suivi régulier puisque les patients sont présents à l'hôpital trois fois par semaine, ce qui permet l'adaptation du traitement selon son efficacité et sa tolérance.

1.4.2. Les interactions médicamenteuses

Le nombre d'interactions est connu pour être corrélé au nombre de spécialités prescrites, donnée confirmée dans notre échantillon étudié. Les associations contre-indiquées, donc les plus dangereuses, sont absentes. On retrouve par ordre décroissant de fréquence les interactions à prendre en compte, les précautions d'emploi et les associations déconseillées (tableau XV). Leur distribution est donc inverse à leur gravité.

Néanmoins, on ne tient pas compte des interactions « de groupe », qui peuvent découler de l'association d'une spécialité à deux autres, qui ne sont pas documentées. Il faut ainsi considérer que certaines associations, présentant un risque mineur, sont rendues nécessaires dans cette population où l'objectif thérapeutique est souvent difficile à atteindre.

Enfin, il faut rester vigilant face au risque d'apparition d'interactions liées à l'automédication ou à l'utilisation de médicaments prescrits par d'autres médecins, consultés en dehors de la structure de dialyse (54). Il est de ce fait primordial d'instaurer une communication entre le patient et l'équipe soignante, afin de déceler de graves erreurs de médication.

Un aspect peu étudié et difficile à contrôler est l'interaction des médicaments avec la membrane de dialyse, qui peut être à l'origine d'effets indésirables parfois graves. Ainsi, des chocs anaphylactiques secondaires à l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de membranes polyacrylonitriles (55), ont été décrits au début des années 1990.

Conclusion

Compte tenu de l'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'IRCT traitée par dialyse et transplantation rénale dans notre pays, l'IRC est devenue un problème de santé publique.

L'étude des prescriptions médicamenteuses de patients dialysés confirme que les patients en IRCT traités par hémodialyse sont des patients polymédiqués, d'où un risque de baisse de l'observance et un risque accru d'interactions médicamenteuses. De plus, les prescriptions non conformes aux recommandations du RCP y sont fréquentes puisque 84% des patients sont concernés dans notre échantillon.

Étant donné le nombre d'unités galéniques avalées par les patients chaque jour, en moyenne 16 unités, le pharmacien a un rôle majeur dans la délivrance des prescriptions des patients dialysés.

Le rôle du pharmacien est double: il a une relation spécifique avec le médecin et une relation privilégiée avec le patient car l'officine est le seul lieu en France où le citoyen peut trouver librement et gratuitement des conseils objectifs et scientifiques sur la santé.

Tout à la fois premier référent de santé consulté et confident neutre et bienveillant, le pharmacien représente proximité, présence, permanence et disponibilité (56).

-Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge thérapeutique du patient en IRCT concerne tout d'abord la dispensation.

Lors de la dispensation d'une ordonnance, l'analyse de celle-ci, qui comprend par exemple la recherche des interactions éventuelles, la vérification des posologies, est indispensable.

Le pharmacien doit être en dialogue avec le néphrologue prescripteur ou avec le médecin de ville du patient pour écarter le moindre doute sur une prescription. Le néphrologue, à la vue des résultats des analyses biologiques de ses patients dialysés, peut ajouter ou supprimer un médicament et ne pas penser aux interactions médicamenteuses possibles. Le pharmacien, étant le spécialiste des médicaments, est un interlocuteur privilégié avec le médecin et doit absolument l'appeler au moindre doute sur une interaction médicamenteuse ou une non-conformité afin que la

prescription soit la plus adaptée.

-Le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient IRCT concerne également les conseils thérapeutiques apportés au patient.

Ainsi, le patient est acteur de sa santé, et son observance au traitement est plus importante s'il connaît le but thérapeutique de ces 16 unités galéniques prises quotidiennement. Effectivement, la prise des médicaments pour les patients en IRCT est une contrainte par habitude ou obligation.

Le rôle du pharmacien est d'informer le patient, sur chaque médicament, de promouvoir le bon usage du médicament pour favoriser l'observance et prévenir le risque iatrogène médicamenteux.

Par ailleurs, le pharmacien est le plus apte à expliquer le traitement du patient et peut apporter un éclairage différent et particulièrement dynamisant.

Les besoins exprimés par les patients sont nombreux. A ce niveau, le pharmacien d'officine peut apporter de nombreux conseils. La plupart des patients citent les noms d'un grand nombre de leurs médicaments mais un patient sur deux ne sait pas à quel moment prendre ses médicaments. En réalité, les patients ont peu de perception de l'efficacité de leurs médicaments.

-Le rôle du pharmacien d'officine face à un patient IRCT concerne aussi les mesures hygiéno-diététiques. Le pharmacien doit être capable d'informer le patient sur son alimentation particulière.

Le pharmacien tient une place importante dans la délivrance des conseils et des mesures hygiéno-diététiques. Cet aspect est à développer en officine en créant par exemple des supports sous forme de fiches pour se recentrer sur le patient et son traitement. Des fiches conseils sur les aliments et les boissons interdites peuvent être créées par exemple; afin de répondre mieux aux attentes de nos patients dialysés.

Au terme de cette étude nous retenons qu'un grand risque réside dans la mauvaise manipulation des médicaments et formulons les recommandations suivantes:

- Aux autorités compétentes:

De mener des campagnes d'information, d'éducation et de formation sur le danger de l'automédication qui favorise les erreurs médicamenteuses.

- Au personnel soignant:

De respecter les intervalles des doses médicamenteuses.

De privilégier l'administration parentérale car ce sont les infirmières qui administrent les doses et ceci facilite l'observance.

- Aux médecins traitants:

De communiquer entre eux grâce au dossier patient afin de limiter les prescriptions non-conformes aux RCP ainsi que les interactions médicamenteuses.

- Aux pharmaciens:

De faire leur métier en analysant soigneusement les ordonnances et ainsi réduire le nombre d'événements iatrogènes chez les patients.

D'être en contact avec les médecins afin de coordonner au mieux les soins.

D'être disponible pour les patients IRCT, de savoir les écouter et de savoir apporter les bons conseils en se formant le plus possible.

Finalement, l'intervention d'un pharmacien dans une unité d'hémodialyse est à proposer. Il peut émettre des avis sur les posologies, l'ajout ou la suppression d'un médicament, le remplacement d'un médicament par un autre, ou la modification de la forme pharmaceutique. La participation du pharmacien permet d'apporter une meilleure compréhension du traitement par les patients, améliorant de ce fait l'observance. Le pharmacien peut suivre les effets thérapeutiques et indésirables, mais aussi conseiller et informer le patient.

Grâce à ce travail de prendre chaque patient en particulier et de parler de son traitement quotidien, on peut se rendre compte et évaluer l'observance de ces patients. Le projet de créer un atelier d'éducation thérapeutique de groupe sur le thème des médicaments est à optimiser à l'hôpital.

Dans cet atelier d'éducation thérapeutique on pourrait y analyser les besoins des patients vis à vis de leurs médicaments. Le pharmacien peut apprécier le niveau de connaissance et de compréhension des patients vis à vis de leur traitement et évaluer leur gestion quotidienne des médicaments.

Puis, il faut croiser les besoins des patients à ceux perçus par les professionnels de santé.

Bibliographie

- (1): Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). Rapport annuel 2008.
- (2): Benain JP, Faller B, Briat C, Jacquelinet C, Brami M, Aoustin M et al. Coût de la prise en charge de la dialyse en France. *Néphrologie et Thérapeutique* juin 2007; 3 (suppl 3): 96-106.
- (3): Simon P. L'insuffisance rénale: Prévention et traitements. Elsevier Masson S.A.S; 2007.
- (4): Maschio G, Oldrizzi L. Progression of renal disease *kidney int* 2000; Issue 75: S1-S76.
- (5): Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Disease (AJKD)* 2005; 72:1723-1734.
- (6): Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Paris: ANAES, 2002.
- (8): Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations pour la pratique clinique. « Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte ». Paris: ANAES, 2004.
- (9): Agence de la biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Paris: Agence de la biomédecine, 2007.
- (10): *Le moniteur hospitalier*, n°136, mai 2001.
- (11): Grenèche S, D'Andon A, Jacquelinet C, Faller B, Fouque D, Laville M. Le choix entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse: une revue critique de la littérature. *Néphrologie & Thérapeutique* 2005; 1 (suppl 4): 213-220.
- (12): Registre de Dialyse Péritonéale en Langue Française. Survie (France Métropolitaine) – Année 2008. Statistiques RDPLF, 2009.
- (13): www.renalinfo.com. Les modalités de traitement. Dernière mise à jour en 2008.
- (14): Hi-Bahl L, Hunjoo H, Sung Il K, Fuad N Z. Diabetic kidney Disease Research: where do we stand at the turn of the century?. *Official journal of the International Society of Nephrology (ISN)* 2000;58:S1-S2.

- (15): Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M. Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *Annales de cardiologies et d'Angéiologie* 2009; 58 (suppl 1):40-52.
- (16): Hannedouche T, Krummel T, Parvez-Braun L. Comment ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale chronique? *Néphrologie & Thérapeutique* 2005, 1 (suppl 2): 135-144.
- (17): Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Paris : AFSSAPS, 2005.
- (18): Thilly N, Boini S, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Management and control of hypertension and proteinuria in patients with advanced chronic kidney disease under nephrologist care or not : data from the AVENIR study (AvantagE de la Néphroprotection dans l'Insuffisance Rénale). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24 (suppl 3): 934-939.
- (19): www.nephrohus.org. Hannedouche T. Néphropathie diabétique: signes et diagnostic. Dernière mise à jour le 17 octobre 2007.
- (20): National Kidney Foundation (NKF). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J K Dis* 2003; 41 (Suppl 3): S1-S91.
- (21): Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 ; 285 : 2486-2497.
- (22): Pépion C, Jacob L, Samana C-M. Insuffisance rénale chronique et thrombose. Sang thrombose vaisseaux. *John Libbey Eurotext* 2003 ; 15 (Suppl 4) : 193-201.
- (23): National Kidney Foundation (NKF). Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines and clinical practice recommandations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Suppl 3): S1-S132.
- (24): Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. for European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice

guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure.

Nephrology Dialysis Transplantation 2004; 19 (Suppl 2): S1-S47.

(25): National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 (Suppl. 3) : S1-201.

(26): www.nephrohus.org. Hannedouche T. Acidoses métaboliques. Dernière mise à jour le 23 septembre 2007.

(27): DuBose Jr T, Briggs J. Simplified pathophysiologic approach to renal tubular acidosis: Hypertension, Dialysis and Clinical Nephrology (HDCN), 1998.

(28): Cano M, Noël J. Prévenir et traiter la dénutrition en pathologie rénale. 49^{ème} Journée annuelle de nutrition et de diététique (JAND). Paris, 2009.

(29): Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D; Azar R, Cano N, et al. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: S81-88.

(30): National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Guideline 11: diabete. Am J Kidney Dis 2005; 45 (Suppl 3): 16-153.

(31): National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Guideline 12: Blood Pressure. Am J Kidney Dis 2005; 45 (Suppl 3): 16-153.

(32): Nouvelles recommandations de l'American Diabetes Association. SANOFI-AVENTIS 2008.

(33): National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI Clinical Practice Guideline for cardiovascular disease in dialysis patients. Guideline 13: dyslipidemia. Am J Kidney Dis 2005; 45 (Suppl 3): 16-153.

(34): Canaud B, Fouque D. Recommandations européennes de bonnes pratiques (EBPG) en hémodialyse. Deuxième vague. Néphrologie & Thérapeutique 2008 ; 4 (Suppl 2) : 115-124.

(35): Le dictionnaire Vidal 2009.

(36): Urena P. Désordres du métabolisme minéral et osseux (DMO) au cours de la

maladie rénale chronique. Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire. Actualités néphrologiques 2008.

(37): Joly D, Guery B, Servais A, Touam M, Urena P. Traitement pharmacologique de l'hyperparathyroïdisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique: une vue critique. Actualités néphrologiques 2008.

(38): Stucker F, Saudan P, Feraille E, Martin P-Y. L'acidose métabolique rénale: physiopathologie, diagnostic et traitement. Revue médicale suisse 2007, numéro 101.

(39): National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2001; 37: S66-S70.

(40): Cano N, Aparicio M, Brunori G, Carrero J-J, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Guidelines on parenteral nutrition: Adult renal failure. Clinical Nutrition 2009; 28 (Suppl 4): 401-414.

(41): Ankourao Kalla Zaratou. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez les insuffisants rénaux dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G. Thèse en pharmacie. Bamako 2005.

(42): Loichot C, Grima M. Médicaments et pathologies. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique. Strasbourg : 2004.

(43): <http://134.157.193.4/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>. Lechat P. Prescriptions dans les populations particulières. Dernière mise à jour le 18 octobre 2006.

(44): Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. Am J Kidney Disease 2003;41:386-93.

(45): Riemer E, Werling E, Kribs M, Hamman de Compte A, Dimitrov Y. Medical prescriptions in haemodialysis patients: critical analysis. Néphrologie & Thérapeutique 2005;1:234-240.

(46): Le Fur P, Le Pape A, Sermet C. La prescription pharmaceutique des médecins libéraux. Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES) 1998. Rapport 1212.

- (47): Auvray L; Dumesnil S, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2000. Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES) 2001.
- (48): Tozawa M, Iseki K, Oshiro S, Iseki C, Yamazato M, Tomiyama M, et al. analysis of drug prescription in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1819-1824.
- (49): Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:386-93.
- (50): Taclob L, Needle M. Drug-induced encephalopathy in patients on maintenance haemodialysis. *Pub Med* 1976;2:704-705.
- (51): Loghman-Adham M. Medication non-compliance in patients with chronic disease: issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Manag Care* 2003;9:155-171.
- (52): Curtin RB, Svarstad BL, Keller TH. Hemodialysis patients'noncompliance with oral medications. *ANNA J* 1999;26:307-316.
- (53): Gibson TP. Problems in designing hemodialysis drug studies. *Pharmacotherapy* 1985;5:23-9.
- (54): Anderson RJ. Prescribing medication in dialysis centers. *Am J Kidney Dis* 1983;3:104-5.
- (55): Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan AP, Arbeit L. Bradykinin generation by dialysis membranes: possible rôle in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1563-9.
- (56): Stéphane Jacquemet, Dr Agnès Certain. Education thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. *Bulletin de l'ordre* 367. juillet 2000 ;

Annexes

[Annexe 1]: Incidence brute par modalité de traitement et par région de résidence (par million d'habitants).

[Annexe 2]: Incidence 2008 des insuffisances rénales chroniques terminales par région (par million d'habitants).

[Annexe 3]: âge des cas à l'initiation du traitement, selon le sexe et la maladie rénale initiale.

[Annexe 4]: Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par maladie rénale initiale.

[Annexe 5]: Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par maladie rénale initiale.

[Annexe 6]: Liste détaillée des néphropathies initiales.

[Annexe 7]: L'eau de dialyse inscrite à la Pharmacopée européenne.

[Annexe 8]: La Dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et la Dialyse péritonéale automatisée (DPA).

[Annexe 9]: Les facteurs de risque pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire global.

[Annexe 10]: Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique terminale sur l'organisme.

[Annexe 1]: Incidence brute par modalité de traitement et par région de résidence (par million d'habitants).

Crude incidence rates of ESRD, by treatment modality and region (per million population)

	Hémodialyse			Dialyse péritonéale			Transplantation		
	n	%	Taux brut	n	%	Taux brut	n	%	Taux brut
Alsace	203	72,2	110	75	26,7	41	3	1,1	2
Auvergne	163	85,3	122	25	13,1	19	3	1,6	2
Basse Normandie	107	61,8	73	49	28,3	34	17	9,8	12
Bourgogne	161	73,9	99	51	23,4	31	6	2,8	4
Bretagne	290	80,8	93	52	14,5	17	17	4,7	5
Centre	348	89,9	138	20	5,2	8	19	4,9	8
Champagne-Ardenne	141	86,0	106	22	13,4	17	1	0,6	1
Corse	38	80,9	135	7	14,9	25	2	4,3	7
Haute Normandie	216	78,0	119	53	19,1	29	8	2,9	4
Ile de France	1 335	88,8	116	105	7,0	9	64	4,3	6
La Réunion	181	85,0	222	29	13,6	35	3	1,4	4
Languedoc Roussillon	385	87,3	148	45	10,2	17	11	2,5	4
Limousin	86	80,4	118	18	16,8	25	3	2,8	4
Lorraine	334	83,7	143	57	14,3	24	8	2,0	3
Midi-Pyrénées	348	89,0	124	36	9,2	13	7	1,8	2
Nord-Pas de Calais	624	87,3	154	80	11,2	20	11	1,5	3
Picardie	276	93,6	146	15	5,1	8	4	1,4	2
Poitou-Charentes	173	82,4	100	24	11,4	14	13	6,2	8
Provence-Alpes-Côte d Azur	734	92,7	151	31	3,9	6	27	3,4	6
Rhône-Alpes	636	81,1	104	120	15,3	20	28	3,6	5
Total 20 régions	6 779	85,3	124	914	11,5	17	255	3,2	5
Aquitaine	231	90,2	73	9	3,5	3	16	6,3	5
Pays de Loire	218	79,9	63	18	6,6	5	37	13,6	11

Extrait de « REIN, rapport annuel 2008 ».

[Annexe 2]: Incidence 2008 des insuffisances rénales chroniques terminales par région (par million d'habitants).

	n	Taux brut	Taux standardisé	IC 95%	Indice comparatif d'incidence	IC 95%
Alsace	281	152	161	[142- 180]	1,10	[0,97- 1,23]
Auvergne	191	143	121	[104- 138]	0,82	[0,71- 0,95]
Basse Normandie	173	119	111	[94- 128]	0,76	[0,65- 0,88]
Bourgogne	218	133	117	[101- 132]	0,79	[0,70- 0,91]
Bretagne	359	115	108	[97- 119]	0,73	[0,66- 0,81]
Centre	387	153	140	[126- 154]	0,95	[0,86- 1,05]
Champagne-Ardenne	164	123	122	[103- 140]	0,83	[0,71- 0,96]
Corse	47	167	144	[103- 185]	0,98	[0,73- 1,30]
Haute Normandie	277	152	159	[140- 177]	1,08	[0,96- 1,21]
Ile de France	1 587	137	159	[151- 167]	1,08	[1,03- 1,14]
La Réunion	213	261	422	[362- 482]	2,87	[2,49- 3,31]
Languedoc Roussillon	441	169	151	[137- 165]	1,03	[0,94- 1,13]
Limousin	107	147	119	[96- 142]	0,81	[0,67- 0,98]
Lorraine	400	171	171	[155- 188]	1,17	[1,06- 1,29]
Midi-Pyrénées	391	139	122	[110- 135]	0,83	[0,75- 0,92]
Nord-Pas de Calais	715	176	200	[185- 215]	1,36	[1,26- 1,46]
Picardie	298	156	166	[147- 184]	1,13	[1,00- 1,26]
Poitou-Charentes	210	121	106	[91- 120]	0,72	[0,63- 0,82]
Provence-Alpes-Côte d Azur	792	163	147	[136- 157]	1,00	[0,93- 1,07]
Rhône-Alpes	784	128	132	[123- 142]	0,90	[0,84- 0,97]
Total 20 régions	8 033	146	147	[144- 150]		
Aquitaine	256	81	73	[64- 82]	0,49	[0,98- 1,02]
Pays de Loire	273	78	77	[68- 86]	0,52	[0,44- 0,56]

Extrait de « REIN, rapport annuel 2008 ».

[Annexe 3]: âge des cas à l'initiation du traitement, selon le sexe et la maladie rénale initiale.

Age	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max
selon le sexe						
Hommes	4 953	66,2	16,0	69,7	0,0	97,3
Femmes	3 080	66,4	16,8	70,6	0,0	98,7
selon la maladie initiale						
Glomérulonéphrite	932	58,3	18,0	59,8	2,2	93,9
Pyélonéphrite	321	60,3	20,3	64,1	0,2	92,1
Polykystose	497	58,5	12,8	57,4	19,3	94,7
Diabète	1 808	67,9	12,3	69,9	21,3	95,2
Hypertension	1 927	73,3	12,6	76,3	0,0	97,3
Vasculaire	125	73,5	10,6	75,3	15,2	91,2
Autre	1 255	61,7	19,1	65,7	0,0	93,7
Inconnu	1 038	67,4	17,2	71,5	10,8	98,7
Données manquantes	128	68,6	14,4	72,2	21,2	88,4
Total 20 régions	8 033	66,3	16,3	70,0	0,0	98,7

Extrait de « REIN, rapport annuel 2008 ».

[Annexe 4]: Prévalence globale de l'insuffisance rénale chronique terminale au 31/12/2008 par modalité de traitement selon la région (par million d'habitants).

	Hémodialyse			Dialyse péritonéale			Transplantation		
	n	%	Taux brut	n	%	Taux brut	n	%	Taux brut
Alsace	868	46,3%	471	167	8,9%	91	838	44,7%	455
Auvergne	617	51,6%	462	60	5,0%	45	518	43,3%	388
Basse Normandie	524	41,0%	360	117	9,2%	80	636	49,8%	437
Bourgogne	729	48,7%	447	115	7,7%	70	652	43,6%	399
Bretagne	1 207	44,8%	388	96	3,6%	31	1 391	51,6%	448
Centre	1 402	53,7%	556	55	2,1%	22	1 155	44,2%	458
Champagne-Ardenne	627	51,8%	471	68	5,6%	51	515	42,6%	387
Corse	168	56,8%	598	23	7,8%	82	105	35,5%	374
Haute Normandie	866	51,5%	476	113	6,7%	62	704	41,8%	387
Ile de France	6 106	44,9%	530	335	2,5%	29	7 153	52,6%	621
La Réunion	1 026	70,6%	1 265	80	5,5%	99	347	23,9%	428
Languedoc Roussillon	1 720	57,3%	665	152	5,1%	59	1 132	37,7%	438
Limousin	343	47,0%	471	39	5,3%	54	348	47,7%	478
Lorraine	1 170	46,6%	500	122	4,9%	52	1 220	48,6%	522
Midi-Pyrénées	1 490	52,9%	531	73	2,6%	26	1 255	44,5%	448
Nord-Pas de Calais	2 594	61,3%	640	209	4,9%	52	1 427	33,7%	352
Picardie	970	55,5%	513	49	2,8%	26	728	41,7%	385
Poitou-Charentes	680	44,9%	393	69	4,6%	40	764	50,5%	442
Provence-Alpes-Côte d'Azur	3 226	57,1%	665	118	2,1%	24	2 301	40,8%	474
Rhône-Alpes	2 754	43,8%	453	289	4,6%	47	3 250	51,6%	534
Total 20 régions	29 087	50,3%	531	2 349	4,1%	43	26 439	45,7%	483
Aquitaine	1 464	49,4%	466	35	1,2%	11	1 467	49,5%	467
Pays de la Loire	1 203	38,4%	347	61	1,9%	18	1 870	59,7%	539

Extrait de « REIN, rapport annuel 2008 ».

[Annexe 5]: Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par maladie rénale initiale.

*Tableau 3-8. Distribution des cas incidents selon la maladie rénale initiale et le sexe
Incident counts and percentages, by primary diagnosis and gender*

Maladie rénale initiale	Total		Hommes		Femmes	
	n	%	n	%	n	%
Glomérulonéphrite	928	11,7	626	12,9	302	9,9
Pyélonéphrite	321	4,1	183	3,8	138	4,5
Polykystose	497	6,3	272	5,6	225	7,4
Diabète	1 810	22,9	1 049	21,6	761	25,0
Hypertension	1 927	24,4	1 290	26,5	637	21,0
Vasculaire	125	1,6	83	1,7	42	1,4
Autre	1 259	15,9	739	15,2	520	17,1
Inconnu	1 038	13,1	625	12,8	413	13,6
Total	7 905	100	4 867	100	3 038	100

Extrait de « REIN, rapport annuel 2008 ».

[Annexe 6]: Liste détaillée des néphropathies initiales.

Tableau 3-9. Liste détaillée des néphropathies initiales

Maladie rénale initiale	n	%	Taux brut (pmh)
<u>Glomérulonéphrite</u>	932	11,6	17,0
Néphropathie à dépôts d'IgA	285	3,5	5,2
GN avec HSF	161	2,0	2,9
GN extra-membraneuse	80	1,0	1,5
GN extracapillaire ou endo/extracapillaire	66	0,8	1,2
GN membrano-proliférative type 1	38	0,5	0,7
GN membrano-proliférative type 2, dépôts denses	5	0,1	0,1
GN primitive avec autre diagnostic histologique	45	0,6	0,8
GN primitive sans examen histologique	232	2,9	4,2
GN primitive non précisée	20	0,2	0,4
<u>Pyélonéphrite</u>	321	4,0	5,9
Pyélonéphrite, NIC due à une uropathie obstructive acquise	114	1,4	2,1
Néphropathie du reflux	70	0,9	1,3
Pyélonéphrite, NIC due à une lithiase urinaire	64	0,8	1,2
Infections du rein et des voies excrétrices	47	0,6	0,9
Pyélonéphrite, NIC due à une uropathie obstructive congénitale	19	0,2	0,3
Pyélonéphrite autre	5	0,1	0,1
Pyélonéphrite, NIC associée à une vessie neurologique	2	0,0	0,0
<u>Polykystose rénale dominante</u>	497	6,2	9,1
<u>Diabète</u>	1 810	22,5	33,0
<u>Hypertension</u>	1 927	24,0	35,1
Néphropathie vasculaire due à une hypertension	1863	23,2	34,0
Néphropathie vasculaire due à une hypertension maligne	64	0,8	1,2
<u>Vasculaire</u>	125	1,6	2,3
Néphropathie vasculaire due à d'autres causes	104	1,3	1,9
Néphropathie vasculaire, cause non précisée	21	0,3	0,4
<u>Autre</u>	1 255	15,6	22,9
néphropathie tubulo-interstitielle autre	213	2,7	3,9
néphropathies toxiques	148	1,8	2,7
Myélome/Maladie des chaînes légères	103	1,3	1,9
Amylose rénale	77	1,0	1,4
agénésie / hypoplasie/dysplasie rénale	61	0,8	1,1
néphropathies glomérulaires secondaires	59	0,7	1,1
Perte de rein d'origine traumatique ou chirurgicale	57	0,7	1,0
Maladies systémiques autres	54	0,7	1,0
Insuffisance rénale aiguë	52	0,6	0,9
anomalies morphologiques	46	0,6	0,8
tumeur rénale/urinaire	41	0,5	0,7
Néphropathie lupique	37	0,5	0,7
affections hématologiques	35	0,4	0,6
maladies rénales héréditaires	34	0,4	0,6
Syndrome hémolytique et urémique, microangiopathie thrombotique	32	0,4	0,6
Néphropathie ischémique/Embolie de cholestérol	30	0,4	0,5
pathologies kystiques	23	0,3	0,4
affections cardiovasculaires	19	0,2	0,3
Néphropathie héréditaire avec surdité (syndrome d'Alport)	15	0,2	0,3
Granulomatose de Wegener	14	0,2	0,3
affections infectieuses et parasitaires	14	0,2	0,3
Polykystose rénale de l'enfant	12	0,1	0,2
néphronophthie et syndromes apparentés	12	0,1	0,2
Purpura rhumatoïde	9	0,1	0,2

Extrait de « REIN, rapport annuel 2008 ».

[Annexe 7] : L'eau de dialyse inscrite à la Pharmacopée européenne.

LE TRAITEMENT DE L'EAU EN DIALYSE :

Les niveaux de qualité exigés pour les eaux de préparation des solutions pour hémodialyse ont connu une évolution permanente vers la sévérité en raison des progrès de la biotechnologie utilisant cette eau :

- Evolution des formules des dialysats (généralisation des bains au bicarbonate).
- Evolution des membranes des reins artificiels .(dialyseurs à seuil de coupure moléculaire plus élevé et plus perméable aux grandes molécules dont les éventuelles endotoxines)
- Evolution des techniques (dialyseurs à usage unique , injection parentérale de fractions de bains comme dans l'hémodiafiltration , etc).

Avant 1980 , l'histoire de l'hémodialyse est caractérisée par les efforts de purification voués aux contaminants particuliers et minéraux .

Les objectifs initiaux sont la prévention des dépôts de calcium ou de l'encrassement des machines autant que la précision et la stabilité maximales de la formation chimique du dialysat en constituants salins (électrolytes) et en premier lieu , la maîtrise du calcium . Une grande attention est apportée à l'élimination de certains minéraux , métaux lourds (notamment l'aluminium), nitrates , fluor , dérivés chlorés parcequ'ils peuvent provoquer des troubles plus ou moins graves du patient .

Les recommandations des différentes pharmacopées reflètent ces exigences de caractère chimique .

Les facteurs de la biocontamination de l'eau sont pris en considération à partir des années 1970-1980.

Les années 1980 à 1986 voient se diffuser à la fois la connaissance des contaminants (endotoxines) et la connaissance des processus de l'écologie bactérienne dans les chaînes de traitements de l'eau et les circuits de distribution de cette eau .

OBJECTIFS du traitement de l'eau :

L'eau en hémodialyse est un médicament qui doit répondre à plusieurs impératifs :

- *Maintien de la constance physico-chimique de la solution diluée .
- *Absence de toxicité pour le patient .
- *Bonnes qualités bactériologiques et pyrogéniques.

Les principaux objectifs de la bactériologie d'une installation de traitement de l'eau sont :

- *Eliminer les bactéries présentes dans l'eau brute .
- *Eviter la recontamination bactérienne du système .
- *Inhiber la croissance bactérienne .
- *Produire une eau de qualité bactériologique compatible avec l'application finale .

QUALITE de l'eau pour hémodialyse :

Au cours des années, les risques liés notamment à l'aluminium , aux chloramines ou à certaines bactéries , ont été mis en évidence .

De nos jours , on porte une grande attention à des effets à moyen terme ou à long terme à la présence de diverses molécules.

L'exigence de qualité de l'eau pour hémodialyse peut se définir selon deux grandes lignes directrices :

*Le maintien des paramètres physico-chimiques de la solution diluée .

*Ne doit pas être toxique pour le patient tout au long de sa préparation .

Pour atteindre cet objectif , l'eau pour dialyse doit être traitée , ce qui permettra d'assurer la continuité d'une production d'eau de qualité durant une séance de dialyse . Cette eau doit répondre aux exigences physico-chimiques, bactériologiques et endotoxiques de la Pharmacopée Française .

Cf - "Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse" . 1993 - X ème édition - Monographie.

Afin d'assurer une sécurité sanitaire , le Conseil des Communautés Européennes a adopté le 16 juin 1986 , la résolution 86/c 184/04 relative à la protection des patients en dialyse par une réduction MAXIMALE de l'aluminium.

Cf - Circulaire DGS/38/DH/4D de 1986 relative au traitement de l'eau.

L'eau de ville ne présente pas les qualités pour une dialyse et peut intoxiquer le patient. Pour éviter ce risque, des normes ont été définies par la Pharmacopée Française à partir de 1977.

Comparaisons des concentrations d'éléments.

Eléments	Eau dialyse(mg/l)	Eau potable(mg/l)
éléments chlorés	0.1	-
chlorures	50	250
fluorures	0.2	1.5
nitrate	2	50
nitrite	0.005	0.1
phosphates	5	5
sulfates	50	250
aluminium total	0.01	0.2
ammonium	0.2	0.5
calcium	2	-
étain	0.1	-
magnésium	2	50
mercure	0.001	0.001
sodium	50	150
potassium	2	12

zinc	0.1	5
métaux lourds	<0.1	0.05
cadmium	<0.1	0.005
plomb	<0.1	0.05
cuivre	<0.1	1

Bactéries revivifiables 24 heures à 30° ----- < 100 m-o /ml - (micro-organismes / ml)

Bactéries revivifiables 48 heures à 20° ----- < 100 m-o/ml.

Endotoxines ----- < 0,25 ui/ ml .

Le traitement de l'eau permet de limiter voire de supprimer des éléments qui peuvent entraîner de graves désordres du métabolisme.(normes de qualité de la pharmacopée).

Eléments	Seuil de toxicité	Symptômes
chlore	0,25	anémie hémolytique aïgue
chlorures	50	modification du bain de dialyse et donc du liquide extracellulaire.
fluorures	1	ostéomalacie, ostéoporose.
nitrate	-	hypotension , nausées.
nitrite	10	méthémoglobinémie avec cyanose.
sulfates	-	nausées, vomissements
aluminium	200	encéphalopathie (démence de dialyse)
calcium	0,06	syndrome de l'eau dure ,céphalées , nausées , vomissements.
magnésium	88	blocage de la transmission neuromusculaire par augmentation du taux de mg plasmatique
sodium	0.25	hypertension.
potassium	300	troubles neuromusculaires et cardiaques par hyperkaliémie .
étain		encéphalopathie.
zinc	0,2	anémie hémolytique, nausées, vomissements, suspicion d'encéphalopathie.
cuivre	0,49	lésion hépatique
bactéries, pyrogènes	<100 germes / l	réaction pyrogénique, fièvre.

La circulaire du 7 juin 2000 fixe le nombre de germes totaux à :

* 100 UFC/L pour l'hémodialyse.

* 0,05 UL/ML pour l'ultrafiltration.

Eau pour hémodialyse :

Appellation codifiée par la Pharmacopée Européenne dont l'intitulé exact est :

" eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse ".

La Pharmacopée Européenne précise que " cette monographie est donnée à titre d'information et de conseil ; elle ne constitue pas une norme opposable ".

" les méthodes analytiques et les limites proposées sont destinées à valider le procédé d'obtention d'eau ".

Cette eau est produite à partir d'eau potable, le plus souvent par des centrales comportant plusieurs étapes :

*filtration.

*filtration sur charbon actif.

*adoucissement.

*osmose inverse et / ou échange d'ions.

*microfiltration et / ou ultrafiltration.

[annexe 8] : La Dialyse péritonéale continue ambulatoire.

La cavité péritonéale

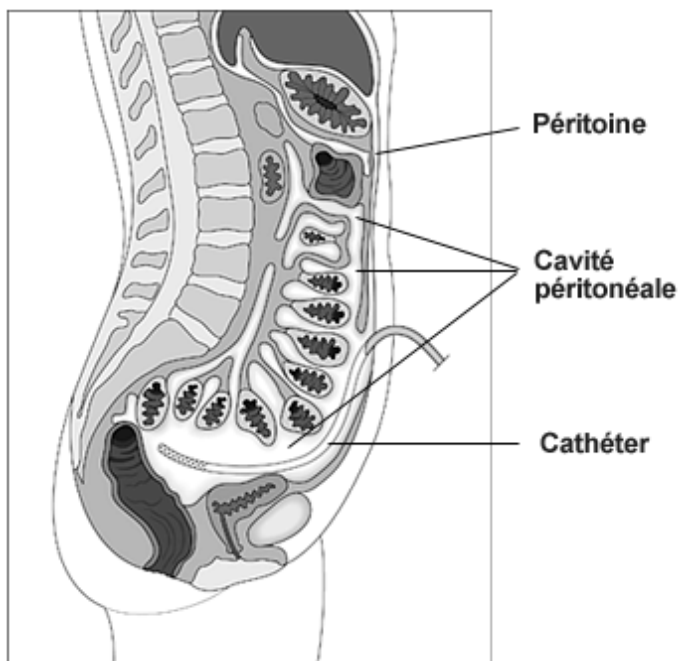


Illustration montrant la cavité péritonéale.

Extrait de « L'insuffisance rénale, par P.SIMON » (3).

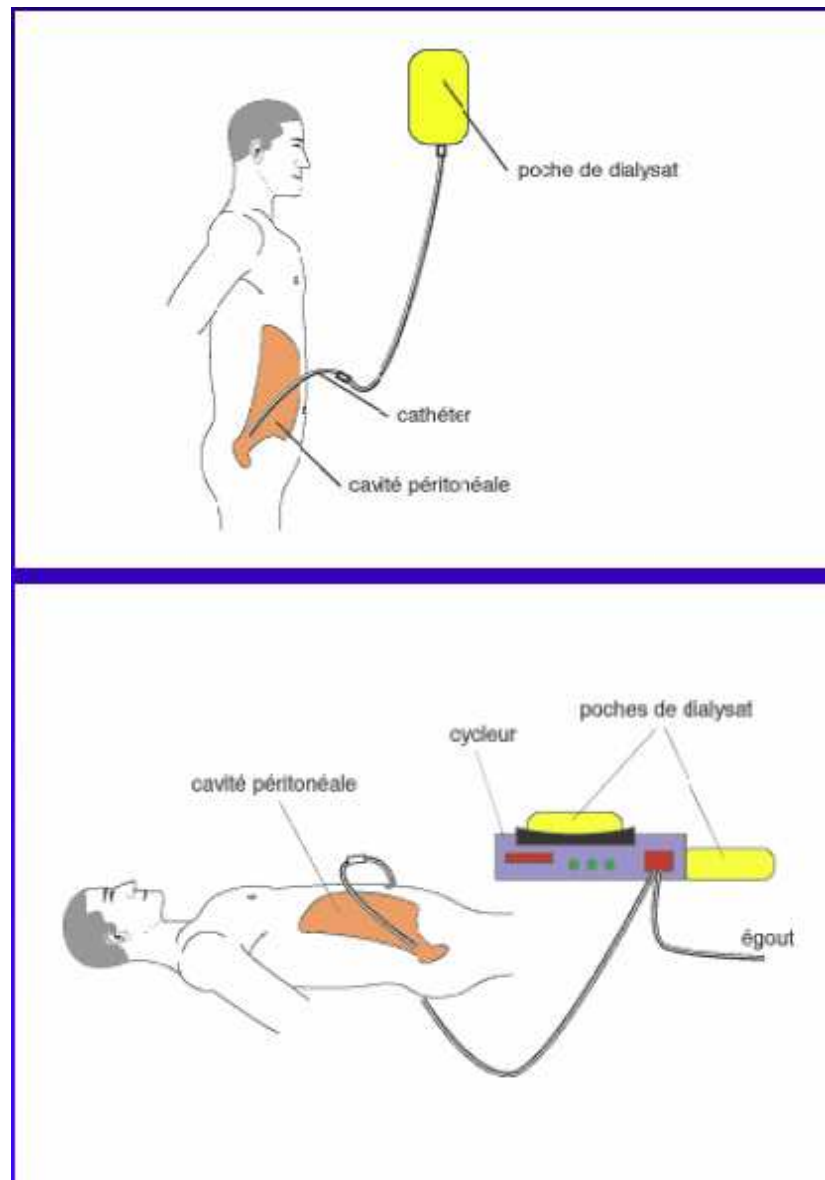


Illustration de « La dialyse péritonéale continue ambulatoire (schéma du haut) et la dialyse péritonéale automatique ».

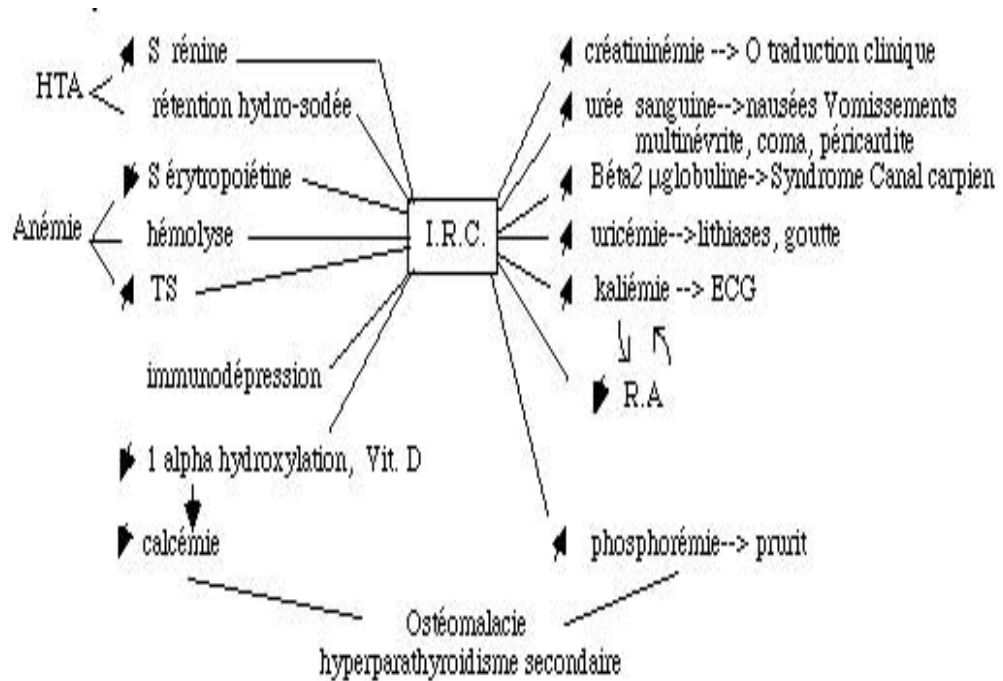
Extrait de « intérêt de la dialyse péritonéale dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive chez le sujet âgé. Dr A.KHELIFA »

[Annexe 9]: Les facteurs de risque pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire global.

Facteur de risque	Recommandations		
	Dyslipidémie	Diabète	Hypertension
AGE : Homme de 50 ans ou plus Femme de 60 ans ou plus	+ 1	+ 1	+ 1
TABAGISME (actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)	+ 1	+ 1	+ 1
ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ACCIDENT CARDIOVASCULAIRE PRECOCE IDM ou mort subite < 55 ans chez le père ou chez un parent de 1 ^{er} degré de sexe masculin IDM ou mort subite < 65 ans chez la mère ou chez un parent de 1 ^{er} degré de sexe féminin	+ 1	+ 1	+ 1
AVC constitué avant 45 ans	non précisé	+ 1	
HYPERTENSION ARTERIELLE PERMANENTE (traitée ou non)	+ 1	+ 1	* semi-quantitatif
DIABETE DE TYPE 2 (traité ou non)	+ 1	*	+ 1
MICROALBUMINURIE (>30mg/24h)	non précisé	+ 1	non précisé
DYSLIPIDEMIE : LDL-cholestérol ≥ 1,60 g/l (4,1 mmol/l)	*	non précisé	+ 1
HDL-cholestérol ≤ 0,40 g/l (1 mmol/l)	+ 1	+ 1	
HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l)	- 1	- 1	non précisé
* facteur de risque en relation avec la recommandation			
+ 1 compte pour 1 facteur de risque dans l'estimation du RCVG			
- 1 compte pour 1 facteur protecteur dans l'estimation du RCVG (soustraire « 1 risque » au score)			
non précisé facteur de risque non précisé dans les recommandations			

Extrait de la Haute Autorité en Santé 2004.

[Annexe 10]: Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique terminale sur l'organisme.



Extrait de « L'insuffisance rénale par P. MASSON » (3).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Mercredi 26 mai 2010 à 17h00

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Muriel HENRY

Sujet : La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale.
Etude des prescriptions médicamenteuses dans un service d'hémodialyse.

Jury :

Président : Mr Stéphane GIBAUD, Maître de conférences
Directeur : Mme Nathalie THILLY, Maître de conférences

Juges : Mr Hacène SEKHRI, Néphrologue
Mr Boris SIMPLOT, Praticien hospitalier

Vu,

Nancy, le 26 avril 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M. GIBAUD



M. THILLY

Vu et approuvé,

Nancy, le 27 AVR. 2010

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



Francine PAULUS

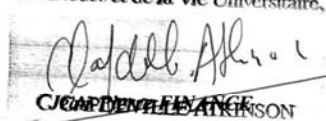


Vu,

Nancy, le 30-04-2010

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

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,



CATHERINE FANCHON

N° d'enregistrement : 3278.

N° d'identification :

TITRE

LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE
ETUDE DES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DANS UN SERVICE
D'HEMODIALYSE

Thèse soutenue le 26 MAI 2010

Par Muriel HENRY

RESUME :

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France sont en augmentation. Lors de cette maladie, la fonction rénale diminue et les reins ne peuvent plus assurer leurs fonctions.

Le recours à une technique de suppléance est obligatoire pour vivre. Ces techniques sont la dialyse péritonéale, l'hémodialyse et la greffe rénale.

Les patients en insuffisance rénale chronique terminale sont des patients polymédiqués. Il existe de nombreuses comorbidités associées à l'IRCT telles l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies.

L'IRCT provoque également de nombreuses complications au niveau de l'organisme telles l'anémie, l'ostéodystrophie rénale, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique. Tous ces troubles vont être à corriger à l'aide de nombreux médicaments qui, associés, peuvent entraîner des interactions médicamenteuses.

Une étude menée sur une population de patients hémodialysés montre que beaucoup de prescriptions médicamenteuses sont non-conformes.

MOTS CLES :

Dialyse – incidence et prévalence – suppléance rénale – patient polymédiqué – interactions médicamenteuses – prescriptions non-conformes –

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Nathalie THILLY, Maître de conférences		Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3.

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle