



HAL
open science

De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé

Florian Combaz

► **To cite this version:**

Florian Combaz. De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00641205

HAL Id: dumas-00641205

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00641205>

Submitted on 15 Nov 2011

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

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N

**DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE À LA
DIALYSE**

**RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS
L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT DIALYSÉ**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Florian COMBAZ

Né le 3 Janvier 1987

À Aix-les-Bains (73)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 2 Novembre 2011

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Madame **Diane Godin-Ribuot**, Professeur à l'UFR de Pharmacie de Grenoble

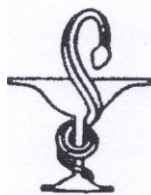
Membres :

Monsieur **Patrice Faure**, Chef de département de Biologie Intégrée au CHU de Grenoble

Madame **Régine Le Roy**, Docteur en Pharmacie

Madame **Mahdjouba Nemmar**, Médecin néphrologue

La Faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2010-2011

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

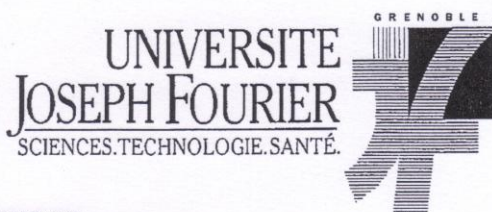
ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 08/09/2009

1



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Doyen / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC-IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 27/09/2009



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoit	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 4.5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 27/09/2009

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu les membres de mon jury.

Mme Godin-Ribuot pour avoir accepté de présider mon jury.

Pour ses cours toujours très intéressants dont j'ai pu profiter pendant mon cursus universitaire et sa bonne humeur.

M. Faure, qui aura été d'une aide précieuse durant la rédaction de ma thèse grâce à son expérience en tant que Chef du Département de Biologie Intégrée du CHU de Grenoble. Je le remercie vivement pour m'avoir orienté dans mes recherches.

Mme Le Roy, pour sa gentillesse, sa disponibilité, son amour du métier. Les quatre années passées dans son officine m'auront été très bénéfiques et je lui en serais toujours reconnaissant. Je n'oublie pas son équipe avec laquelle j'ai beaucoup appris.

Mme Nemmar, pour avoir accepté d'analyser ce travail.

Je remercie **mes parents**, pour leur soutien, leur aide dans la conception de cette thèse et sans qui le métier de pharmacien ne me serait probablement jamais venu à l'esprit !

Je remercie **Florie**, pour son amour, sa patience et son soutien.

J'ai aussi une pensée pour **tous mes amis** et toutes les personnes que j'ai pu rencontrer pendant ces six années d'études qui resteront inoubliables.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
ABRÉVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
1 LA PHYSIOLOGIE RÉNALE.....	17
1.1 Anatomie macroscopique	17
1.2 La circulation rénale	18
1.3 Le néphron	20
1.3.1 Le corpuscule rénal	21
1.3.2 Les tubules rénaux	28
1.4 Les fonctions endocrines et métaboliques du rein	40
1.4.1 L'érythropoïétine	40
1.4.2 La vitamine D	41
2 L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE.....	43
2.1 Définition.....	43
2.2 Diagnostic.....	43
2.2.1 La créatinine	44
2.2.2 La clairance à la créatinine	44
2.2.3 Classification des insuffisances rénales.....	46
2.3 Étiologies de l'insuffisance rénale chronique.....	48
2.3.1 Les glomérulonéphrites chroniques	48
2.3.2 Les néphropathies tubulo-interstitielles	50
2.3.3 Les néphropathies vasculaires.....	52
2.3.4 La néphropathie diabétique	53
2.3.5 Les néphropathies héréditaires	54
2.4 Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique	54
2.4.1 Les conséquences métaboliques	55
2.4.2 Les conséquences hématologiques	60
2.4.3 Les conséquences cardiovasculaires.....	60
3 LA DIALYSE	63
3.1 Les principes de la dialyse	64
3.1.1 La diffusion	64
3.1.2 L'ultrafiltration.....	65
3.1.3 L'adsorption.....	65

3.2	L'hémodialyse.....	67
3.2.1	L'abord vasculaire	68
3.2.2	Le circuit sanguin extracorporel	70
3.2.3	Le dialysat.....	71
3.2.4	Le dialyseur.....	73
3.2.5	Le générateur de dialyse	75
3.2.6	Efficacité et complications de l'hémodialyse	77
3.3	La dialyse péritonéale	78
3.3.1	La membrane péritonéale.....	78
3.3.2	Cathéters pour la dialyse péritonéale	79
3.3.3	Les techniques de dialyse péritonéale	80
3.3.4	Les dialysats.....	84
3.3.5	Critères de choix de la méthode de dialyse	85
4	PRISE EN CHARGE DU DIALYSÉ À L'OFFICINE	87
4.1	Sondage d'opinions	87
4.1.1	Échantillon de patients interrogés.....	87
4.1.2	Résultats des entretiens et analyses.....	89
4.2	Modifications de la pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal terminal.....	92
4.2.1	L'absorption.....	92
4.2.2	La distribution.....	93
4.2.3	Le métabolisme	94
4.2.4	L'élimination	95
4.2.5	Conséquences des modifications de la pharmacocinétique	95
4.2.6	La dialysance.....	97
4.3	La nutrition	98
4.3.1	Les apports protéiques, lipidiques et glucidiques.....	98
4.3.2	Les apports en eau et en électrolytes	100
4.3.3	Les apports de calcium et de phosphore	100
4.3.4	Les suppléments vitaminiques	101
4.4	La thérapie médicamenteuse chez le dialysé	101
4.4.1	L'hypertension artérielle.....	102
4.4.2	L'athérosclérose.....	115
4.4.3	Le diabète	117
4.4.4	L'ostéodystrophie rénale.....	118
4.4.5	L'anémie.....	122
4.4.6	L'hyperkaliémie.....	127
4.4.7	L'hyperuricémie	128
4.5	L'optimisation thérapeutique	129
	CONCLUSION	131
	BIBLIOGRAPHIE	133
	ANNEXES	137

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie macroscopique	17
Figure 2 : Le rein, anatomie macroscopique.....	18
Figure 3 : Circulation rénale.....	19
Figure 4 : Schéma d'un néphron	20
Figure 5 : Le corpuscule rénal	21
Figure 6 : Les forces en jeu dans la filtration glomérulaire	24
Figure 7 : L'appareil juxta-glomérulaire	25
Figure 8 : Les principaux rôles du néphron	29
Figure 9 : Les tubules rénaux.....	30
Figure 10 : Réabsorption par les cellules du tubule contourné proximal.....	32
Figure 11 : Mécanisme de réabsorption du bicarbonate	34
Figure 12 : Multiplication à contre-courant.....	35
Figure 13 : Échange à contre-courant au niveau des vasa recta	37
Figure 14 : Mécanisme de sécrétion des protons.....	39
Figure 15 : Régulation de la synthèse d'érythropoïétine.....	41
Figure 16 : Voie d'activation de la vitamine D	42
Figure 17 : Transfert de solutés par diffusion	64
Figure 18 : Transfert d'eau et de solutés par convection.....	65
Figure 19 : Les principes de bases de la dialyse	66
Figure 20 : Fistule de brescia et cimino.....	69
Figure 21 : Le circuit sanguin extracorporel	70
Figure 22 : Dialyseur à fibres creuses	74
Figure 23 : Générateur de dialyse couplé à la circulation sanguine et la circulation du dialysat.....	76
Figure 24 : Trajet du cathéter à travers la paroi abdominale.....	79
Figure 25 : Position du cathéter dans la cavité abdominale.....	80
Figure 26 : DPCA avec système non déconnectable	82

Figure 27 : DPCA avec système déconnectable	83
Figure 28 : Tranches d'âge des patients du panel interrogé	88
Figure 29 : Tranches d'âge des patients dialysés en France en 2008.....	88
Figure 30 : Opinion des patients sur la qualité de la dispensation pharmaceutique	90
Figure 31 : Modification de l'absorption chez l'IRT	93
Figure 32 : Modification de la métabolisation chez le dialysé.....	94
Figure 33 : Modification de l'élimination chez l'IR.....	95
Figure 34 : Altération de la pharmacocinétique chez l'IR.....	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Quantités de solutés et d'eau à différents niveaux du néphron.....	29
Tableau II : Classification internationale de la maladie rénale chronique et recommandations de prise en charge.....	47
Tableau III : Proportion des étiologies de l'insuffisance rénale terminale selon le sexe.....	48
Tableau IV : Composition classique du dialysat.....	72
Tableau V : Évaluation des connaissances de la pathologie et du traitement.....	89
Tableau VI : Équivalence d'apport protéique pour 5 grammes de protéines.....	99
Tableau VII : Supplémentation vitaminique recommandée chez le dialysé.....	101
Tableau VIII : Adaptation posologique des IEC.....	104
Tableau IX : Adaptation posologique des ARAII.....	106
Tableau X : Adaptation posologique des β -bloquants	109
Tableau XI : Objectifs thérapeutiques recommandés pour le maintien de l'homéostasie phosphocalcique	118
Tableau XII : EPO commercialisées	125

ABRÉVIATIONS

AC	Anhydrase Carbonique
ADH	Hormone Anti-Diurétique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA	Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine
ASE	Agent Stimulant l'Erythropoïèse
ATP	Adénosine TriPhosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-Vitamine K
BAV	Bloc Auriculo-Ventriculaire
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CPK	Créatine PhosphoKinase
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DP	Dialyse Péritonéale
DPA	Dialyse Péritonéale Automatisée
DPCA	Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire
EER	Epuration Extra-Rénale
EPO	Erythropoïétine
GEM	Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse
HDL	High Density Lipoprotein
HMG	Hydroxy-Méthyl-Glutaryl
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	HyperTension Artérielle
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRT	Insuffisance Rénale Terminale
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IgA	Immunoglobuline A
INR	International Normalized Ratio

IRC	Insuffisance Rénale Chronique
LDL	Low Density Lipoprotein
NAS	Néphroangiosclérose
NFS	Numération de la Formule Sanguine
NI	Néphropathie Interstitielle
PNF	Pression Nette de Filtration
NV	Néphropathie Vasculaire
TCD	Tubule Contourné Distal
TCP	Tubule Contourné Proximal
TNF	Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

Jouant le rôle d'une véritable station d'épuration de nos organismes, les reins sont absolument essentiels pour maintenir l'homéostasie de notre corps.

En effet, ils assurent de nombreuses fonctions :

- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, donc du volume, de la tonicité et de la composition électrolytique des liquides de l'organisme
- Elimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique...) et des substances chimiques exogènes (toxiques, médicaments...)
- Production de rénine, d'érythropoïétine, de 1-25 dihydroxycholéciferol et de prostaglandines
- Participation à la néoglucogénèse à partir d'acides aminés et d'acide lactique

Or, pour de multiples raisons, ces fonctions sont susceptibles de se détériorer et de provoquer une insuffisance rénale.

Pire, dans certains cas, l'évolution de la maladie est telle que les reins ne sont plus capables d'exercer leurs fonctions, on parle alors d'insuffisance rénale terminale. A ce stade, des traitements de suppléances sont indispensables pour survivre : ce sont la transplantation ou la dialyse (rénale ou péritonéale).

C'est une pathologie qui a beaucoup de conséquences néfastes pour l'organisme ; de ce fait elle nécessite un suivi médical important.

Dans un premier temps, nous ferons un point de physiologie rénale afin de bien comprendre le fonctionnement de cet organe, puis nous aborderons les bases de l'insuffisance rénale chronique. Ensuite, nous expliquerons les différents types de dialyse.

Et pour finir, nous essayerons de montrer qu'une amélioration du suivi des patients dialysés à l'officine est nécessaire, car elle contribue à une meilleure gestion de leur pathologie.

1 LA PHYSIOLOGIE RÉNALE

1.1 ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Les reins de l'homme, situés de part et d'autre de la colonne vertébrale, sous les dernières côtes, en position rétropéritonéale, sont deux organes en forme de haricot. Ils mesurent environ 12 centimètres de longueur, 6 centimètres de largeur, 3 centimètres d'épaisseur et pèsent environ 150 grammes chacun. La présence du foie fait que le rein droit est légèrement plus bas que le gauche. [13]

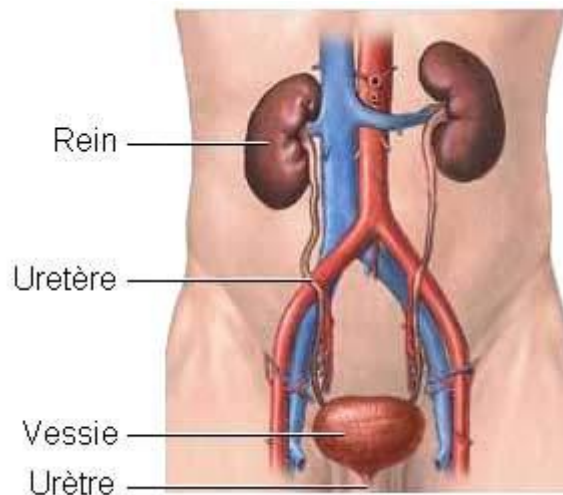


FIGURE 1 : ANATOMIE MACROSCOPIQUE [41]

Ils sont enveloppés d'une capsule fibreuse très résistante. A l'intérieur de cette capsule, on trouve le parenchyme rénal avec une partie périphérique, le cortex, une partie médiane, la médulla, et une partie centrale, le bassin.

Comme on peut le voir sur la Figure 2, dans la médulla, on retrouve un ensemble de structures pyramidales appelées pyramides de Malpighi et séparées entre elles par du tissu cortical (colonnes de Bertin). Les bases de ces pyramides sont recouvertes par le cortex alors que les sommets, appelés papilles rénales, se projettent vers le centre du rein

dans une sorte d'entonnoir, le calice mineur. L'urine produite dans les pyramides se déverse à travers les pores des papilles dans les calices mineurs, elle est ensuite collectée dans le calice majeur puis dans le bassin (ou pelvis) et enfin dans l'uretère.

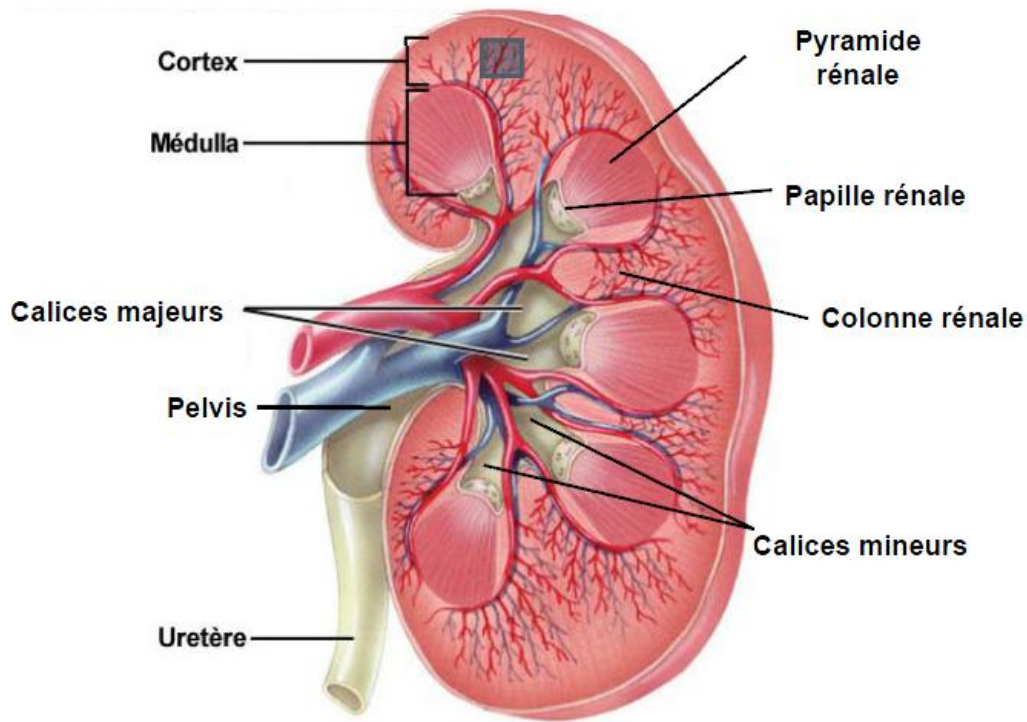


FIGURE 2 : LE REIN, ANATOMIE MACROSCOPIQUE [11]

1.2 LA CIRCULATION RÉNALE

Chaque rein est vascularisé par une artère rénale provenant de l'aorte dans laquelle le sang, chargé de déchets, va être épuré avant de ressortir par la veine rénale qui se projette ensuite dans la veine cave inférieure.

On appelle « hile » la partie concave du rein par laquelle entre l'artère rénale ainsi que les vaisseaux lymphatiques et par laquelle sort la veine rénale et l'uretère qui transporte l'urine jusqu'à la vessie.

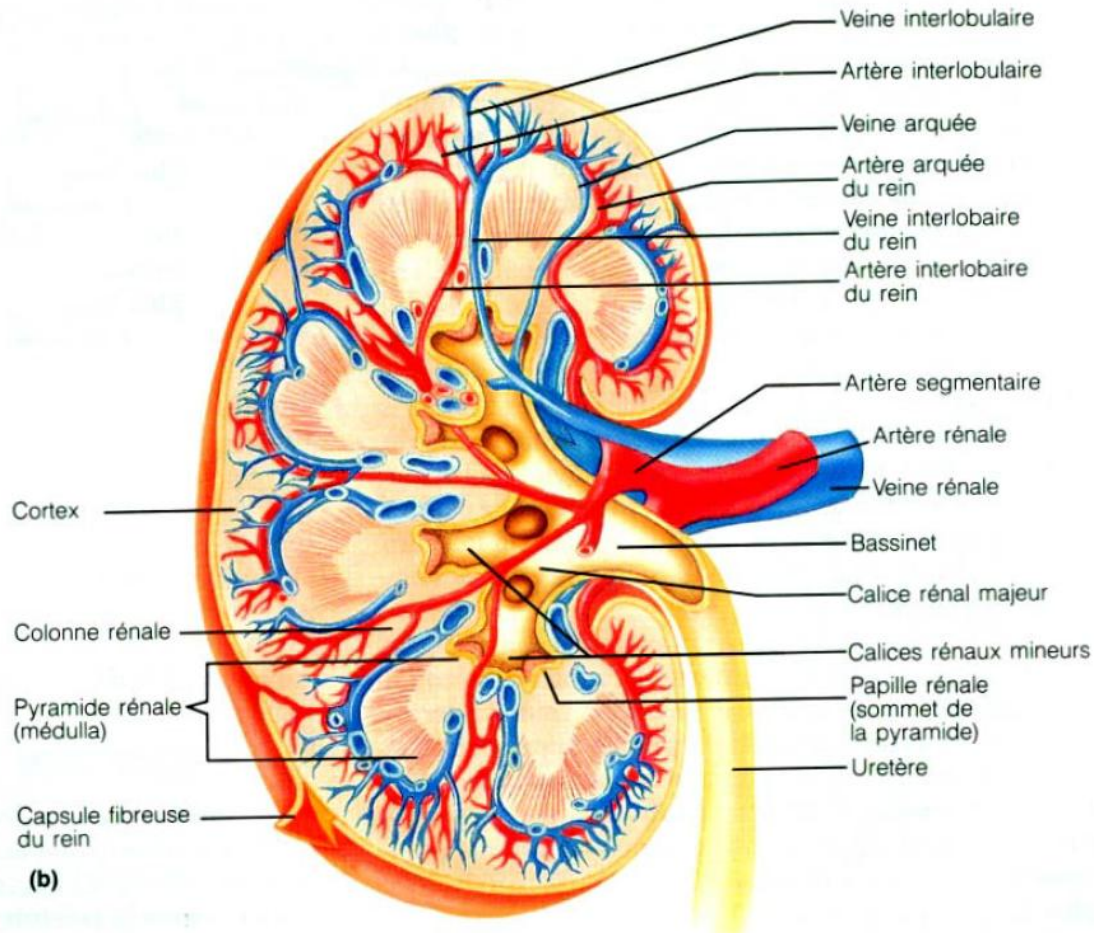


FIGURE 3 : CIRCULATION RÉNALE [35]

Le sang arrive donc dans le rein au niveau du hile par l'artère rénale qui se divise d'abord en 5 **artères segmentaires**. Puis ces dernières se divisent encore en **artères interlobaires** qui remontent le long des pyramides de Malpighi par les colonnes de Bertin jusqu'à la jonction entre la médulla et le cortex. Elles bifurquent ensuite à angle droit et se divisent en **artères arquées** qui longent la médulla au niveau du cortex. Et enfin naissent de nombreuses **artères interlobulaires** qui vont irriguer la partie corticale et ainsi former les **artérioles afférentes**, les **artérioles efférentes** puis les **capillaires péri-tubulaires** des néphrons (voir Figure 3).

Ensuite les capillaires péri-tubulaires retournent dans les **veines interlobulaires**.

On retrouve la même nomenclature pour le circuit veineux à une exception près : il n'y a pas de veines segmentaires. [13]

1.3 LE NÉPHRON

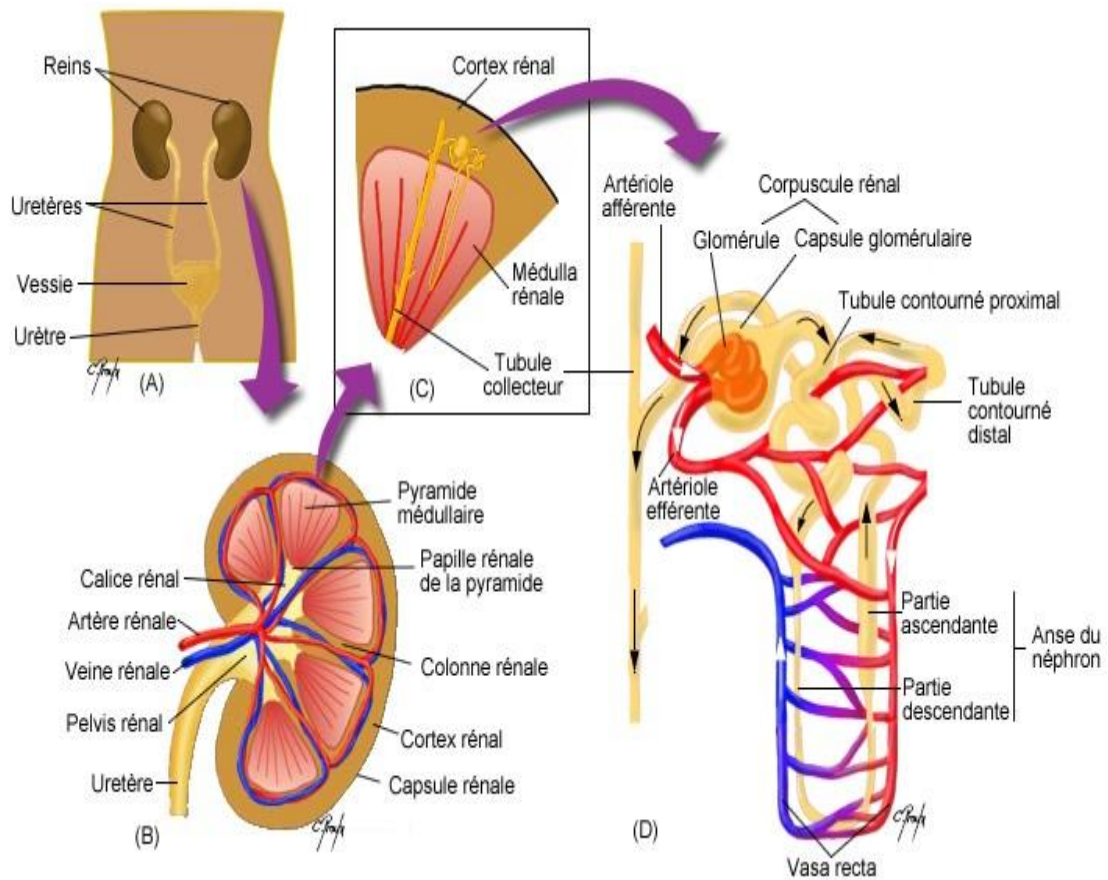


FIGURE 4 : SCHÉMA D'UN NÉPHRON [39]

Il représente l'unité structurale et fonctionnelle du rein. On en dénombre environ un million par rein.

Ce sont ces unités qui permettent aux reins d'exercer leurs fonctions (élimination des déchets, synthèse de substances, maintien de l'équilibre électrolytique et du volume sanguin...).

On note deux types de néphrons :

- les néphrons corticaux (85 %) qui sont situés dans le cortex superficiel et moyen, et qui ont des tubules qui ne pénètrent que très peu dans la médulla

- les néphrons juxtamédullaires (15 %) situés dans le cortex profond et dont les tubules pénètrent profondément dans la médulla. [34]

Chaque néphron est composé de deux parties :

- **Le corpuscule rénal** qui permet la filtration du sang
- **Les tubules rénaux** qui permettent d'une part de transporter l'urine du glomérule vers le tube collecteur et d'autre part la réabsorption et la sécrétion de certaines molécules.

1.3.1 Le corpuscule rénal

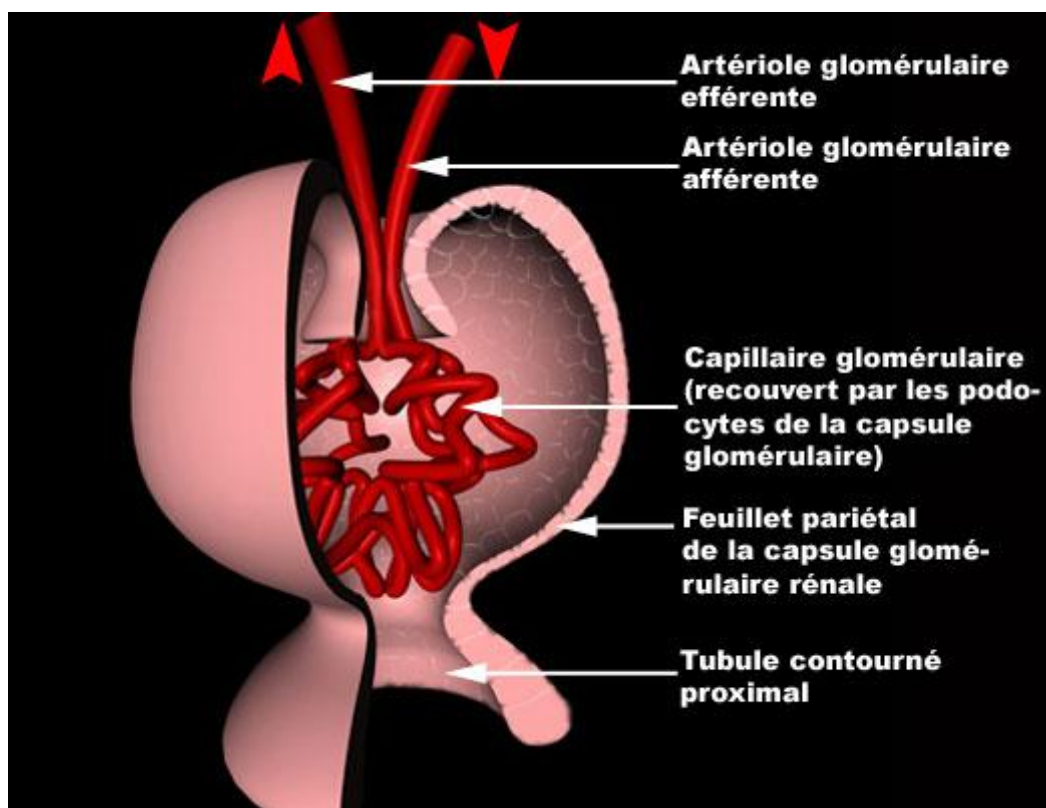


FIGURE 5 : LE CORPUSCULE RÉNAL [36]

Le corpuscule rénal, ou corpuscule de Malpighi, est responsable de la filtration du sang et de la formation de l'urine primitive. Il est formé du **glomérule** et de la **capsule de Bowman**.

Le glomérule est une petite vésicule sphérique mesurant deux à trois cent micromètres de diamètre. On en compte un par néphron et ils sont tous situés dans la partie corticale du rein, 85 % dans le cortex superficiel ou moyen (néphrons corticaux) et 15 % dans le cortex adjacent à la médulla (néphrons juxtamédullaires). [13]

L'artériole afférente pénètre dans le glomérule par son pôle vasculaire puis se divise ensuite en cinq ou six branches puis en une vingtaine d'anses capillaires appelées floculus. Celles-ci forment ensuite l'artériole efférente qui ressort par le pôle vasculaire. Ce réseau de capillaire est enchâssé dans une capsule à double feuillets (pariétal et viscéral) appelée « capsule de Bowman ». Ces feuillets délimitent la chambre de filtration dans laquelle s'écoule l'urine primitive par le pôle urinaire vers le tube contourné proximal.

1.3.1.a La filtration glomérulaire

C'est la première étape de la formation de l'urine. Elle consiste en une ultrafiltration du plasma et aboutit à la production de l'urine primitive (ultrafiltrat).

Cette filtration se produit au niveau des capillaires; elle est passive et se fait selon un gradient de pression, la pression dans les capillaires étant supérieure à la pression de la chambre de filtration.

Le sang est donc filtré à travers une membrane de filtration constituée de 3 couches : l'endothélium vasculaire, la membrane basale et l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman (constitué de podocytes). Cette membrane est semi-perméable, elle permet le passage de l'eau et des petites molécules mais empêche celui des molécules de poids moléculaire supérieur à 70 kDa comme la plupart des protéines plasmatiques.

L'endothélium vasculaire, de part la taille importante de ses pores cytoplasmiques, ne retient que les éléments figurés du sang et ne constitue pas un filtre efficace. On attribue

par conséquent la semi-perméabilité de la membrane de filtration à la membrane basale. Cette dernière est constituée de glycoprotéines anioniques (chargées négativement) formant de petites fentes. [34]

La perméabilité dépend donc de la taille et de la charge des molécules : les molécules de faible poids moléculaire (inférieur à 70 kDa) traversent la membrane de filtration et les molécules chargées positivement la traversent plus facilement que celles chargées négativement.

On obtient alors une urine primitive sans éléments figurés, et sans les plus grosses molécules du plasma telles que la plupart des protéines. Celles qui traversent sont réabsorbées par endocytose au niveau de la paroi du tubule proximal. Les substances liées aux protéines plasmatiques ne peuvent donc pas traverser la membrane de filtration. C'est le cas des acides gras, des hormones stéroïdiennes, de 40 % du calcium...

Ainsi l'ultrafiltrat a quasiment le même pH, la même pression osmotique, la même concentration en sels et en éléments organiques que le plasma déprotéiné.

1.3.1.b Le débit de filtration glomérulaire (DFG)

La fraction de filtration, c'est-à-dire la quantité de plasma qui est filtrée à chaque passage correspond à 20 % du plasma total. Avec un débit plasmatique rénal de 625 mL/minute, on obtient un débit de filtration glomérulaire de 125 mL/min. Cela représente la quantité de plasma filtrée chaque minute.

Tous les jours, 180 litres de filtrat traversent la barrière glomérulaire, soit 180 litres d'eau. Le plasma, d'un volume d'environ 3 litres, est donc filtré plus de 50 fois par jour. [13]

Voici les forces qui entrent en jeu dans la filtration glomérulaire :

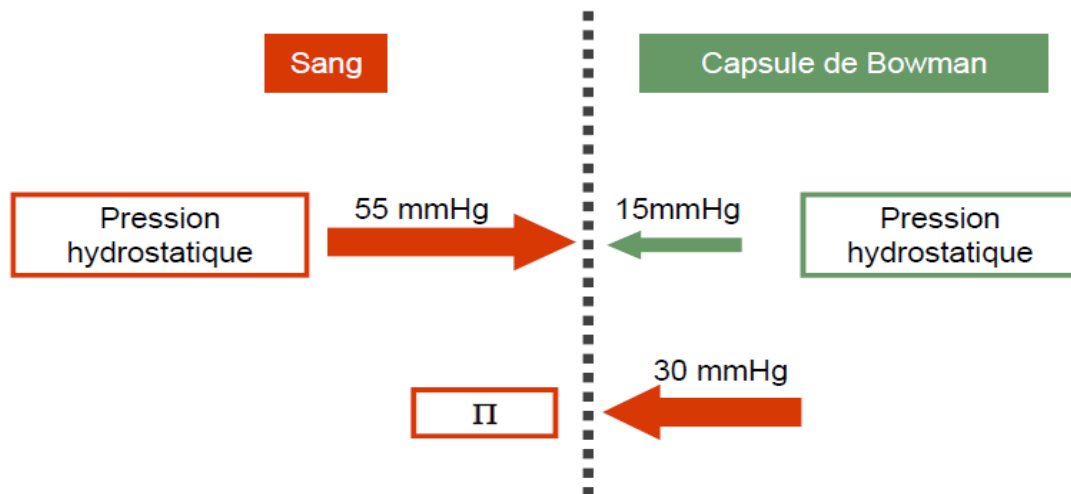


FIGURE 6 : LES FORCES EN JEU DANS LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE [10]

Avec « Π » la pression oncotique, causée par la différence de concentration protéique entre le milieu capsulaire et les capillaires. Elle s'oppose, avec la pression hydrostatique capsulaire, à la pression dans les capillaires.

On obtient alors une pression nette de filtration : $PNF = 55 - (30+10)$ soit 10 mmHg.

Cette dernière est capitale pour maintenir un débit de filtration glomérulaire correct. En effet le DFG se calcule comme suit :

$$DFG = PNF \times K_f$$

« K_f » étant le coefficient d'ultrafiltration qui prend en compte la perméabilité membranaire et la surface totale des capillaires. [34]

On comprend alors que lors d'une obstruction des voies urinaires par exemple, la pression hydrostatique capsulaire augmente, ce qui engendre une diminution de la PNF et donc du DFG.

Il en est de même lorsqu'il se produit des variations de la pression oncotique : lorsque la quantité de protéines plasmatiques varie, cela modifie le DFG.

1.3.1.c L'appareil juxta-glomérulaire

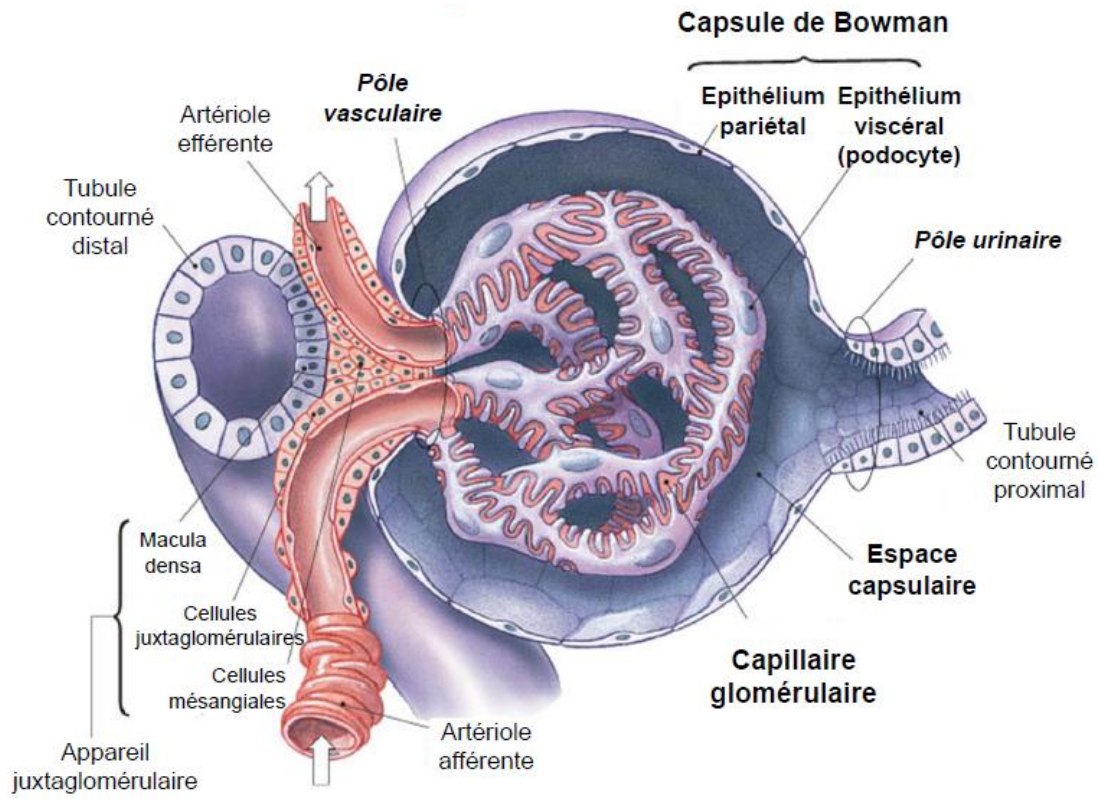


FIGURE 7 : L'APPAREIL JUXTA-GLOMÉRULAIRE [10]

C'est une petite structure endocrine qui a son rôle dans la régulation du DFG. Il est situé au niveau du pôle vasculaire du corpsculaire rénal et en contact avec le tubule distal qui passe entre les artérioles afférente et efférente. Il est composé de trois types de cellules (Figure 7) :

- Les cellules juxta-glomérulaires : elles sont situées dans la paroi de l'artériole afférente et sont capables de sécréter la **rénine**, que l'on abordera plus tard.

- Les cellules de la macula densa qui font parties du tubule distal. Elles sont sensibles à la concentration en NaCl du filtrat à ce niveau : ce sont des chimiorécepteurs.

- Les cellules mésangiales qui forment la partie structurale de l'appareil juxta-glomérulaire. Elles sont capables de transmettre des signaux entre la macula densa et les cellules juxta-glomérulaires. [34]

1.3.1.d Régulation de la filtration glomérulaire

Cette régulation se fait essentiellement en modifiant la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires. Elle permet de maintenir un débit sanguin rénal stable lorsque la pression artérielle varie en jouant sur la résistance artériolaire.

En effet, une vasoconstriction de l'artériole afférente ou une vasodilatation de l'artériole efférente va conduire à une diminution de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires et donc à une diminution du DFG. A l'inverse, ce dernier augmente lors d'une vasodilatation de l'artériole afférente ou d'une vasoconstriction de l'artériole efférente. [13]

Il existe deux niveaux de régulation du débit sanguin rénal et du DFG :

- **Intrinsèque** : c'est l'autorégulation rénale
- **Extrinsèque** : régulation nerveuse et hormonale

L'autorégulation rénale

C'est un moyen de régulation efficace pour des pressions artérielles moyennes variant de 80 à 180 mmHg.

Elle comprend, d'une part, la régulation vasculaire au niveau des artérioles afférentes. En effet, une augmentation de la pression artérielle va provoquer un étirement de la paroi des vaisseaux. En réponse, une contraction du muscle lisse vasculaire va permettre de réduire le DFG. A l'inverse, une diminution de la pression artérielle va induire une vasodilatation de l'artériole afférente et donc une augmentation du DFG.

D'autre part, il existe un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire qui permet de modifier le calibre de l'artériole afférente en fonction de la composition du filtrat dans le tubule distal. Cette régulation est possible grâce aux cellules de la macula densa de l'appareil juxta-glomérulaire. Ces cellules ont des osmorécepteurs sensibles à l'osmolarité en NaCl du filtrat dans le tubule distal. Si la concentration en NaCl est trop élevée à ce niveau, elles peuvent alors sécréter une substance paracrine vasoconstrictrice (probablement de l'ATP) vers les cellules musculaires de l'artériole afférente ce qui entraînera une diminution de la filtration glomérulaire. [13] [34]

La régulation nerveuse et hormonale

En cas d'hypotension extrême, le système nerveux sympathique est activé. On a alors libération de noradrénaline et d'adrénaline, ce qui provoque une vasoconstriction des artérioles afférentes et donc une diminution du DFG. Cela permet d'arrêter la filtration et de maintenir le volume sanguin de la circulation systémique.

De plus, le contrôle du DFG se fait via le système **rénine-angiotensine**.

La **rénine** est une enzyme sécrétée par les cellules juxta-glomérulaires (cf Figure 7). Sa libération peut être engendrée par trois mécanismes :

- stimulation des récepteurs bêta 1-adrénergiques des cellules juxta-glomérulaires par le système nerveux sympathique.
- via les barorécepteurs des artérioles afférentes : une diminution de pression active la sécrétion de rénine et inversement.
- via les osmorécepteurs de la macula densa : une augmentation de la concentration de NaCl dans le tubule distal entraîne une réduction de la libération de rénine.

Ainsi sécrétée dans la circulation, la rénine a un rôle majeur. Il consiste à transformer par clivage une protéine inactive synthétisée au niveau hépatique, l'**angiotensinogène**, en **angiotensine I**. Cette dernière est un décapeptide toujours inactif qui sera clivé par une carboxypeptidase sécrétée au niveau pulmonaire : l'**enzyme de conversion**.

On obtient alors l'**angiotensine II**, un peptide actif qui joue plusieurs rôles importants dans le maintien de la pression artérielle.

En effet, l'angiotensine II est un vasoconstricteur très puissant de toutes les artérioles de l'organisme. Elle agit directement au niveau tubulaire en augmentant la réabsorption de sodium et indirectement en stimulant la sécrétion d'**aldostérone** par les glandes surrénales, hormone responsable de la réabsorption de NaCl et de la sécrétion de potassium. L'angiotensine II active aussi la sécrétion de l'**hormone antidiurétique** par l'hypothalamus et stimule le centre de la soif. Tout ceci dans le but d'augmenter la volémie. [34]

Toutefois, il est important de préciser que de nombreuses autres substances vasoactives telles que les prostaglandines, les endothélines ou le monoxyde d'azote ont un effet sur la filtration glomérulaire.

1.3.2 Les tubules rénaux

L'urine primitive, obtenue après filtration du sang par le corpuscule rénal, va subir plusieurs modifications de sa composition en passant dans les tubules rénaux (Figure 8). En effet, ces derniers sont le siège de la réabsorption et de la sécrétion de nombreuses substances.

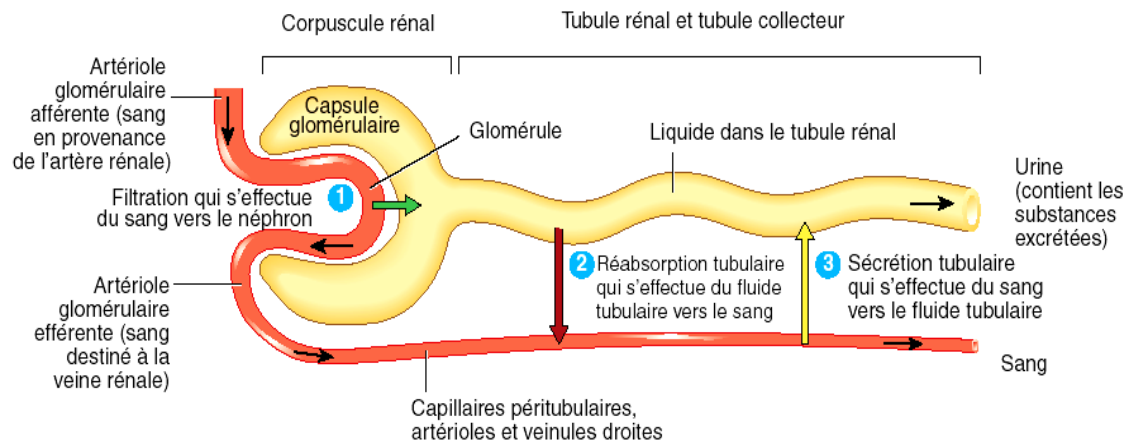


FIGURE 8 : LES PRINCIPAUX RÔLES DU NÉPHRON [35]

Environ 180 litres de plasma sont filtrés chaque jour pour un volume urinaire final journalier d'un litre et demi, ce qui signifie que 99 % du filtrat est réabsorbé dans les tubules.

Voici un tableau représentant pour chaque substance la quantité présente au niveau du plasma, la quantité réabsorbée au niveau tubulaire et la quantité présente dans l'urine finale :

SUBSTANCES CHIMIQUES	PLASMA	FILTRAT (juste après la capsule de bowman)	SUBSTANCES RÉABSORBÉES DU FILTRAT	URINE
Eau	900 litres	180 litres	~ 178,5 litres	~ 1,5 litre
Protéines	7000 à 9000	10 à 20	10 à 20	0
Glucose	180	180	180	0
Chlore (Cl ⁻)	630	630	625	5
Sodium (Na ⁺)	540	540	537	3
Bicarbonates	300	300	299,7	0,3
Potassium (K ⁺)	28	28	24	4
Urée	53	53	28	25
Créatinine	1,5	1,5	0	1,5

quantité de solutés en g/L

TABLEAU I : QUANTITÉS DE SOLUTÉS ET D'EAU A DIFFÉRENTS NIVEAUX DU NÉPHRON [12]

On peut observer dans le Tableau I que, chez un individu sain, la totalité du glucose est réabsorbée. A l'inverse, la créatinine n'est pas du tout réabsorbée et, comme nous le verrons plus tard, cette propriété est très utile pour mesurer la fonction rénale.

La sécrétion tubulaire permet quant à elle d'éliminer les substances toxiques ou en surplus dans le sang (médicaments, métabolites...) et de contribuer à la régulation acido-basique de l'organisme.

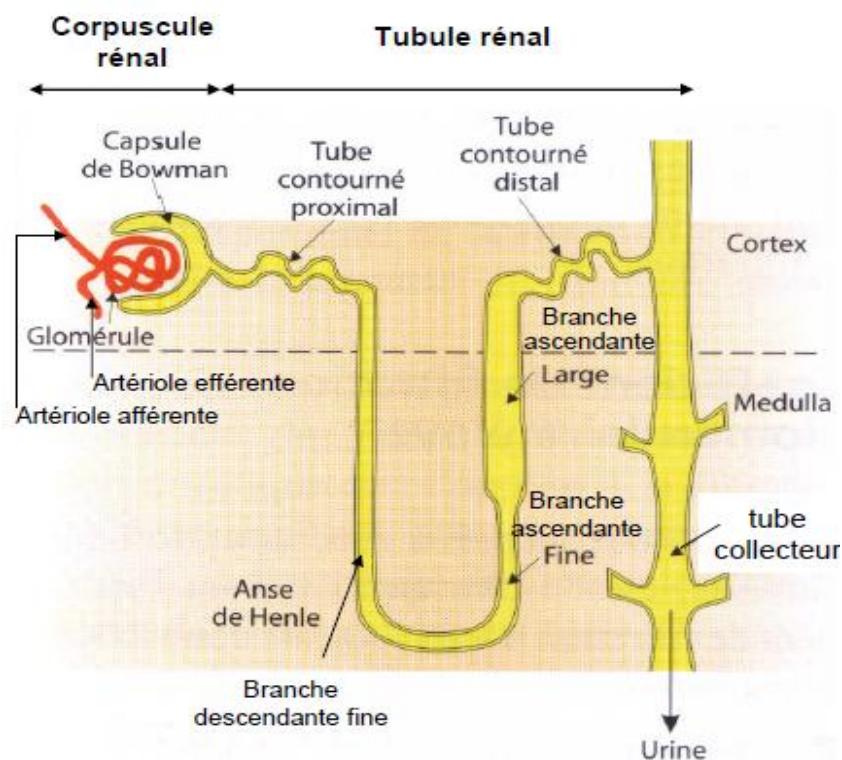


FIGURE 9: LES TUBULES RÉNAUX

Les tubules rénaux sont en fait trois segments bien distincts. On y trouve le **tubule contourné proximal** (TCP), l'**anse de Henlé** qui plonge dans la médulla et le **tubule contourné distal** (TCD). Ce dernier aboutit dans le **tubule collecteur** qui ne fait anatomiquement pas parti du néphron. Chacun de ces segments a des capacités de sécrétion et de réabsorption spécifique.

1.3.2.a Les mécanismes de transport

La réabsorption et la sécrétion tubulaire nécessitent plusieurs mécanismes de transport des molécules entre la lumière du tubule et les capillaires péri-tubulaires. [34]

- **Le transport actif** (cas du sodium et du glucose notamment)

C'est un transport qui nécessite de l'énergie (sous forme d'ATP) car il agit contre le gradient de concentration, c'est-à-dire que la substance va d'un milieu moins concentré vers un milieu plus concentré.

De plus, comme il y a un nombre limité de transporteurs, c'est un mécanisme qui est saturable. On peut donc calculer pour chaque substance le taux maximal de réabsorption (T_m).

On distingue le transport actif primaire (pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase) du transport actif secondaire (glucose) qui s'apparente aussi à certains types de diffusion facilitée.

- **Le transport passif**

Il diffère principalement du transport actif par le fait qu'il ne nécessite pas d'énergie.

Il y a trois types de transport passif :

- la diffusion simple correspond au mouvement d'une molécule d'un milieu fortement concentré vers un milieu faiblement concentré au travers d'une membrane perméable jusqu'à l'équilibre.
- la diffusion facilitée qui diffère de la précédente par le fait que le transport nécessite soit des canaux ioniques, soit des transporteurs (symports, antiports). C'est donc un mécanisme saturable et qui peut se faire contre le gradient de concentration (transport actif secondaire).
- l'osmose qui, grâce notamment aux aquaporines, correspond au mouvement de l'eau du milieu le moins concentré vers le milieu le plus concentré.

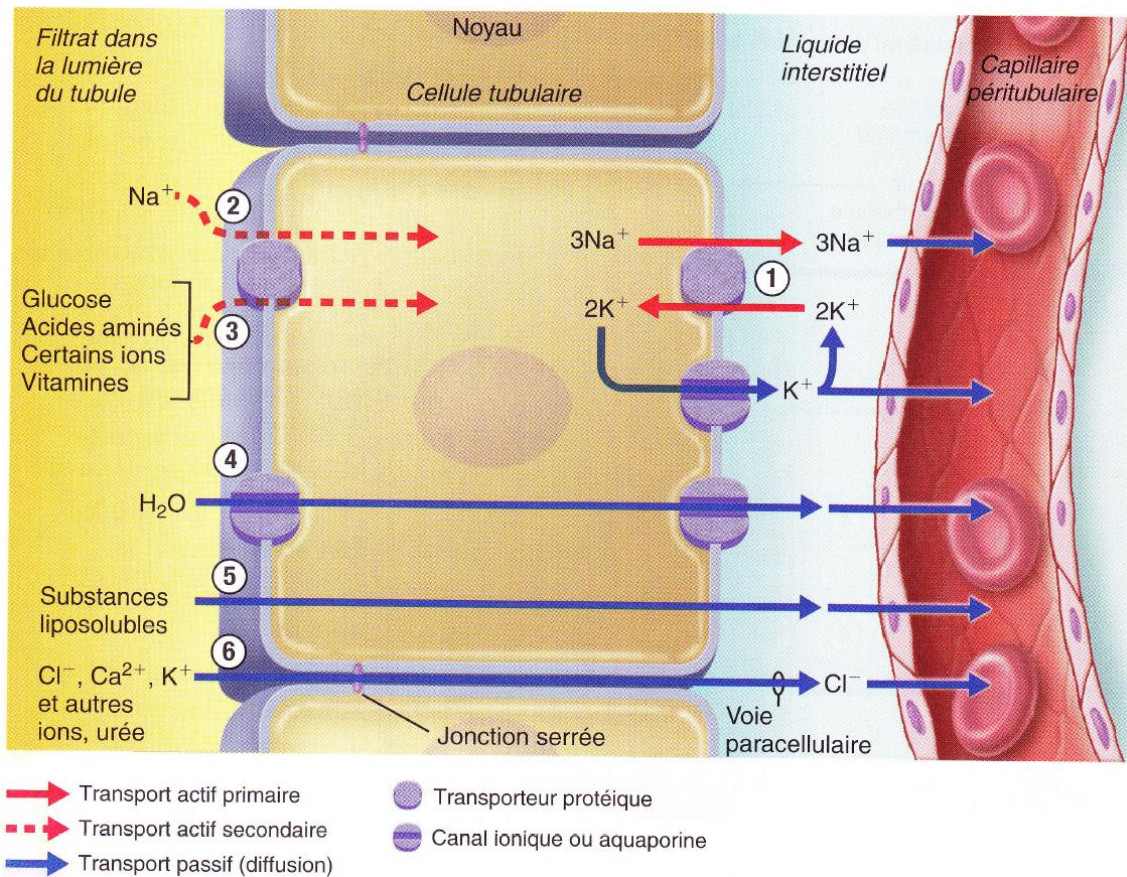


FIGURE 10 : RÉABSORPTION PAR LES CELLULES DU TUBULE CONTOURNÉ PROXIMAL [34]

Voici comme exemple une illustration des mécanismes de réabsorption qui se produisent au niveau du tubule contourné proximal avec, de gauche à droite, la lumière tubulaire, la membrane apicale, la cellule tubulaire, la membrane baso-latérale, le liquide interstitiel et enfin le capillaire péri-tubulaire.

- 1- Au niveau de la membrane baso-latérale, la pompe $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase utilise de l'ATP pour transporter les ions Na^+ de la cellule tubulaire vers le liquide interstitiel et les ions K^+ du liquide interstitiel vers la cellule tubulaire. Cela crée un gradient de concentration au niveau de la membrane apicale qui engendre :
- 2- la réabsorption par un co-transporteur (symport ou antiport) et par des canaux sodiques d'ions Na^+ de la lumière vers la cellule tubulaire (diffusion facilitée),

- 3- la réabsorption par ce même co-transporteur de divers nutriments tels que le glucose, les acides aminés, les vitamines, certains ions contre leur gradient de concentration (transport actif secondaire),
- 4- la réabsorption de l'eau par osmose à travers des canaux appelés aquaporines. Cela augmente la concentration des solutés restant dans le tubule ce qui facilite leur réabsorption par simple diffusion.
- 5- C'est le cas des substances liposolubles.
- 6- De plus, le transport actif primaire du sodium crée un gradient électrique qui favorise la réabsorption de l'urée et de certains ions comme les chlorures, le potassium ou le calcium par voie paracellulaire.

Une fois réabsorbées dans l'espace interstitiel, les substances diffusent passivement vers les capillaires péri-tubulaires.

1.3.2.b Le tubule contourné proximal

Situé à la sortie de la capsule de Bowman, c'est le plus long et le plus large segment du néphron. Localisé uniquement dans le cortex, il est responsable de la réabsorption de la majeure partie de l'ultrafiltrat glomérulaire puisque 70 % du filtrat est réabsorbé à ce niveau.

En effet, environ 80 à 90 % du bicarbonate, 65 % de l'eau et du sodium, 60 % du chlore et du calcium, et 55 % du potassium y sont réabsorbés ainsi que la totalité du glucose, des acides aminés et des protéines. L'acide urique et la moitié de l'urée sont réabsorbés mais ils seront sécrétés ultérieurement dans le filtrat. [13]

Les mécanismes de réabsorption sont expliqués sur la Figure 10.

Il reste à définir comment la réabsorption du bicarbonate à ce niveau contribue en partie à l'équilibre acido-basique :

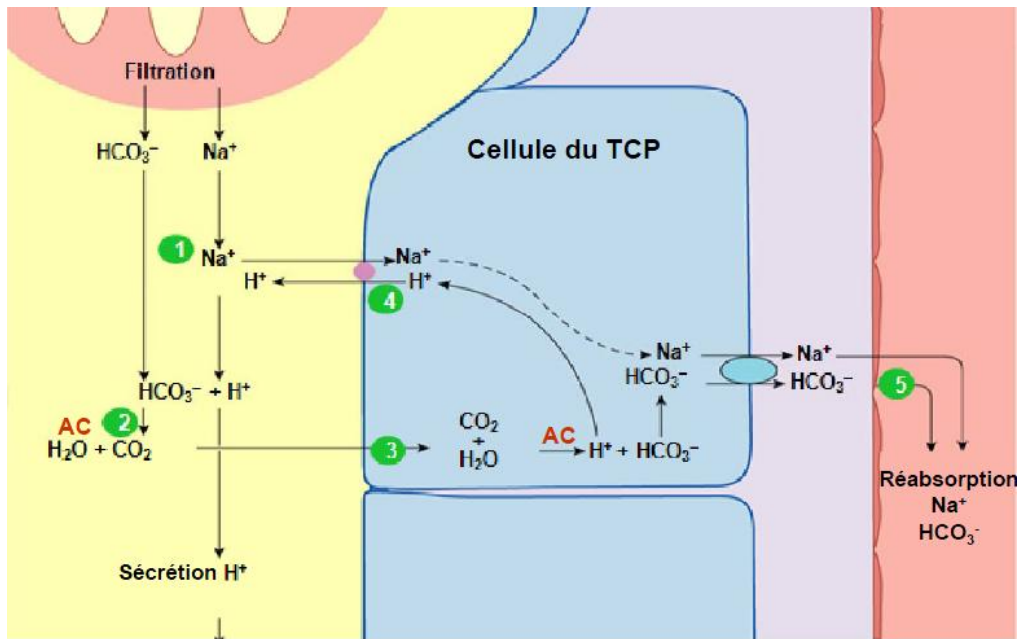


FIGURE 11: MÉCANISME DE RÉABSORPTION DU BICARBONATE [12]

Tout d'abord, le bicarbonate de sodium arrive dans le TCP sous la forme: $\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$.
 Le sodium est réabsorbé par un transporteur en échange d'un proton, on obtient donc $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Ensuite, l'anhydrase carbonique (AC) va former à partir de ces deux ions une molécule d'eau et une molécule de dioxyde de carbone qui vont traverser passivement la membrane apicale. Finalement, l'AC reforme dans la cellule tubulaire $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ et le bicarbonate diffuse dans le sang alors que le proton retourne dans la lumière via le transporteur (cf Figure 11).

Ce mécanisme est régulé notamment par la pression artérielle en CO_2 (PaCO_2) : une augmentation de la PaCO_2 provoque une acidose et donc une augmentation du bicarbonate réabsorbé ainsi que des protons sécrétés.

1.3.2.c L'anse de Henlé

Ce segment en forme de U plonge dans la médulla avant de remonter vers le cortex. Il est constitué d'une branche descendante fine et d'une branche ascendante en majeure partie large. Chacune d'elles ayant des propriétés différentes.

En effet, la branche descendante est perméable à l'eau (osmose) mais complètement imperméable aux solutés alors que la branche ascendante est imperméable à l'eau mais perméable aux ions Na^+ , Cl^- et K^+ (pompes Na^+-K^+ ATPase, symports, diffusion simple, et antiports Na^+/H^+).

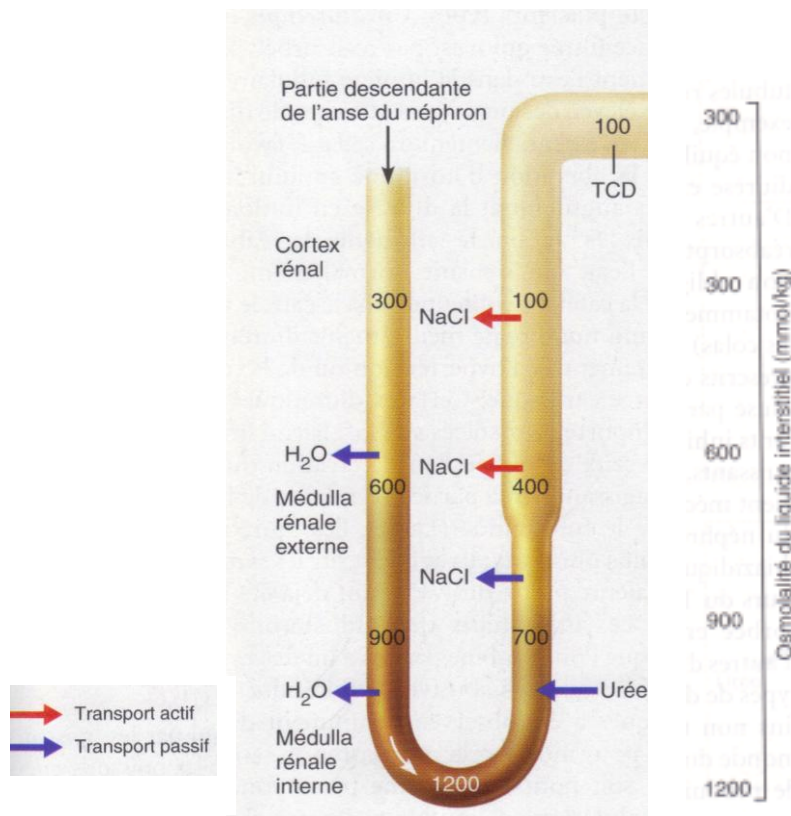


FIGURE 12 : MULTIPLICATION A CONTRE-COURANT [34]

Comme on peut le voir ci-dessus, le filtrat devient de plus en plus concentré dans la branche descendante. Sa concentration passe de 300 mosm/L à 1200 mosm/L au niveau du coude de l'anse. Puis à l'inverse, il devient de plus en plus dilué dans la branche ascendante jusqu'à atteindre 100 mosm/L . On obtient donc un filtrat moins

concentré à la sortie qu'à l'entrée de l'anse de Henlé puisque 25 % des solutés sont réabsorbés contre 15% d'eau.

Cette asymétrie de réabsorption crée un gradient osmotique au niveau du liquide interstitiel avec une augmentation de l'osmolarité quand on plonge dans la médulla. Ceci grâce à un système de multiplication à contre-courant du gradient osmotique et d'échangeur à contre-courant. [34]

En fait, dans la branche ascendante, la perméabilité au NaCl engendre une fuite de ce dernier vers le liquide interstitiel moins concentré, ce qui contribue à la hausse de son osmolarité. Ensuite, puisque la concentration du liquide interstitiel augmente le long de la branche descendante, l'eau est réabsorbée par osmose. Ceci provoque une hyperosmolarité du filtrat au niveau du coude de l'anse qui induit à nouveau une fuite des ions dans la partie ascendante. On obtient ainsi un système cyclique que l'on appelle multiplication à contre-courant.

La Figure 12 montre aussi qu'il y a constamment une différence de concentration d'environ 200 mosm/L entre la branche descendante et la branche ascendante. Ceci est dû aux pompes à sodium qui forcent la réabsorption et créent cette différence.

En parallèle, pour maintenir le gradient osmotique du liquide interstitiel, il y a les capillaires qui longent l'anse de Henlé et que l'on appelle vasa recta. Le sang qui coule dans ces vaisseaux s'écoule très lentement, il a donc la même osmolarité que le liquide interstitiel. Les vasa recta sont perméables à l'eau et au NaCl. Ainsi en plongeant dans la médulla profonde, l'eau a tendance à sortir des capillaires contrairement au NaCl, qui a tendance à rentrer puisque l'osmolarité du liquide interstitiel augmente. A l'inverse en remontant vers le cortex, l'eau rentre et le NaCl en sort. Par ce mécanisme, la concentration en solutés du sang qui arrive dans la médulla est pratiquement égale à celle du sang qui revient vers le cortex. Ces vasa recta jouent donc le rôle d'échangeurs à contre-courant en empêchant l'élimination rapide des ions de l'espace interstitiel (Figure 13).

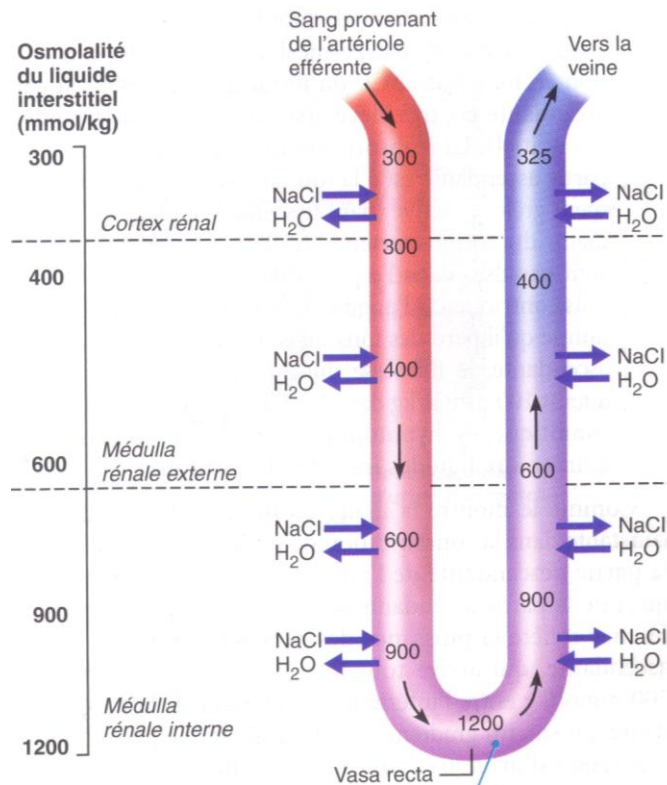


FIGURE 13 : ÉCHANGE À CONTRE-COURANT AU NIVEAU DES VASA RECTA [34]

Le gradient osmotique ainsi créé permet, avec l'aide de l'hormone antidiurétique, de faire varier la concentration de l'urine en fonction des besoins de l'organisme dans le tubule contourné distal et le tubule collecteur.

1.3.2.d Le tubule contourné distal et le tubule collecteur

Le tubule contourné distal (TCD) reçoit environ 10 % du NaCl filtré et 25 % de l'eau. A ce stade, la réabsorption se fait essentiellement en fonction des besoins et sous l'influence d'hormones telles que l'aldostérone ou l'hormone antidiurétique (ADH). [34]

La première partie du TCD, comme la branche ascendante de l'anse de Henlé, est imperméable à l'eau et perméable au NaCl. L'osmolarité du filtrat continue donc de diminuer.

Dans le reste du tubule distal et dans le tubule collecteur, on retrouve deux types de cellules :

- les cellules principales qui ont comme rôle, la réabsorption du sodium et la sécrétion du potassium grâce notamment aux pompes $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase d'une part, et la réabsorption de l'eau grâce aux aquaporines d'autre part. Ces cellules sont sensibles aux stimuli de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'angiotensine II stimule la synthèse d'aldostérone par les glandes surrénales. Cette stimulation fait suite à une baisse de la volémie, de la pression artérielle, de la natrémie ou à une augmentation de la kaliémie. L'aldostérone ainsi libérée provoque une multiplication des pompes Na^+ / K^+ ATPase des cellules principales. Il s'en suit une augmentation de la réabsorption du sodium et de la sécrétion du potassium.

De plus, il y a l'ADH, qui est produite par l'hypothalamus et dont la sécrétion est régulée majoritairement par l'osmolarité plasmatique, mais aussi par la volémie, la pression artérielle, l'angiotensine II...

Elle augmente la perméabilité à l'eau dans la partie finale du tubule distal et du tubule collecteur en insérant des aquaporines dans la paroi tubulaire. Donc lorsque l'osmolarité plasmatique augmente, l'ADH est sécrétée ce qui provoque une sortie d'eau du tubule par osmose puisque l'osmolarité du liquide interstitiel est bien supérieure à celle du filtrat quand on plonge dans la médulla. On aura alors une urine concentrée et de faible volume. Cette sécrétion est soumise à une rétroaction négative lorsque l'osmolarité plasmatique devient trop basse.

L'Annexe 1 illustre les phénomènes se produisant en présence d'ADH et en absence d'ADH.

On parle de réabsorption facultative de l'eau dans le segment distal car elle est soumise à un contrôle hormonal et de réabsorption obligatoire de l'eau dans le TCP et l'anse de Henlé puisqu'elle suit le sodium. [34]

L'ADH stimule aussi la réabsorption d'urée par diffusion facilitée dans la fin du tubule collecteur. A ce niveau, une bonne partie de l'eau a déjà été réabsorbée, donc l'urée diffuse suivant son gradient de concentration vers le liquide

interstitiel. Ce pool contribue aussi à la forte osmolarité de la médulla. Il est ensuite sécrété dans la branche ascendante (Annexe 1).

L'urée provient du catabolisme protéique ; elle est totalement filtrée par le glomérule et réabsorbée à hauteur de 40 % dans le TCP et le tubule collecteur.

- les cellules intercalaires qui régulent l'équilibre acido-basique en jouant sur la réabsorption de bicarbonates et la sécrétion de protons ainsi que sur la sécrétion de potassium (Figure 14).

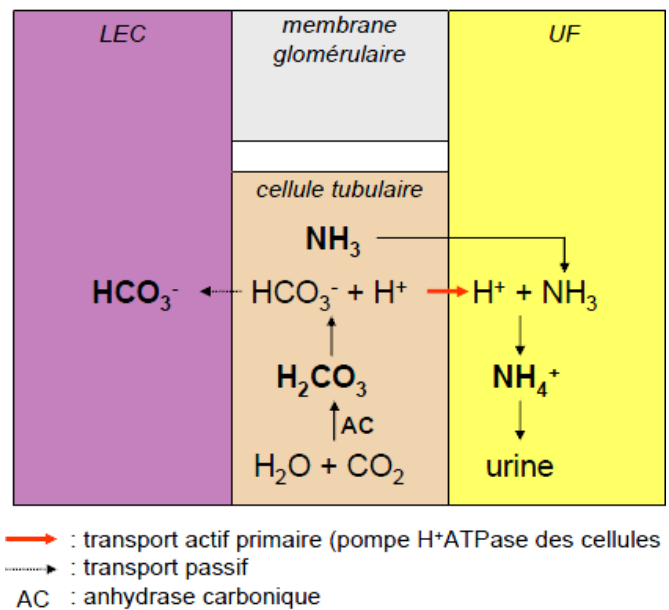


FIGURE 14 : MÉCANISME DE SÉCRÉTION DES PROTONS

Les protons sécrétés sont majoritairement couplés à des tampons tels que l'ammonium (NH₃) provenant du métabolisme de la glutamine au niveau rénal. Ils seront ensuite éliminés sous forme de sels d'ammoniaque (NH₄Cl). Chaque proton sécrété régénère au niveau de la cellule tubulaire un bicarbonate qui sera réabsorbé. En conséquence, lors d'une acidose, cette sécrétion est augmentée tout comme la concentration plasmatique en bicarbonates.

Ces deux variétés cellulaires présentes dans le tubule distal et collecteur permettent donc d'ajuster la composition de l'urine finale en fonction des besoins de l'organisme.

1.4 LES FONCTIONS ENDOCRINES ET MÉTABOLIQUES DU REIN

En plus de leur rôle de « station d'épuration » de l'organisme, les reins ont une fonction endocrine et métabolique, principalement représentée par le système rénine-angiotensine, que nous avons déjà abordé, mais pas seulement. En effet, ils participent aussi à la synthèse de certaines prostaglandines et ils sont les seuls organes avec le foie et l'intestin capables de néoglucogénèse. D'autre part, ils synthétisent l'érythropoïétine (EPO) et la vitamine D active.

1.4.1 L'érythropoïétine

Cette hormone, qui stimule la maturation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse, est synthétisée en grande partie par les reins (20 % par le foie) au niveau du cortex rénal. La synthèse de base est faible, mais largement augmentée en cas d'hypoxie. Il s'en suit un cycle d'autorégulation comme nous le montre la Figure 15.

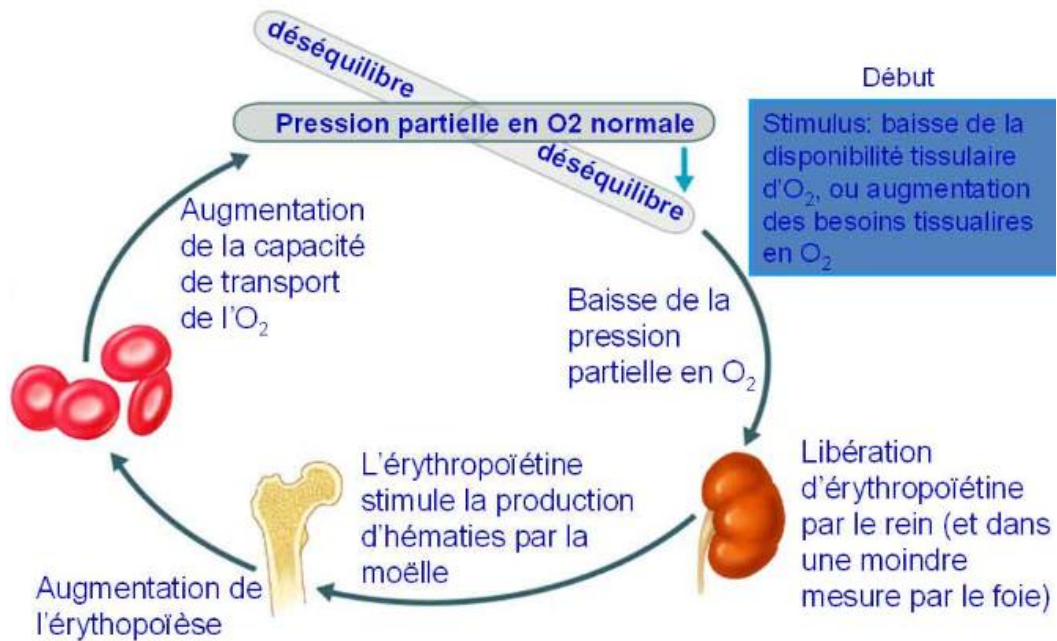


FIGURE 15 : RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE D'ÉRYTHROPOÏÉTINE [34]

1.4.2 La vitamine D

Synthétisés par la peau, sous l'influence des rayons ultra-violets, ou apportés par l'alimentation, le cholécalciférol (ou vitamine D3) et le calciférol (ou vitamine D2) sont deux formes inactives de la vitamine D.

Le foie effectue une première métabolisation du cholécalciférol qui est transformé en 25-hydroxy-cholécalciférol, toujours inactif.

Ce dernier est ensuite métabolisé au niveau des cellules tubulaires rénales en 1-25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol, métabolite actif de la vitamine D qui permet notamment l'absorption osseuse et intestinale du calcium (Figure 16). [34]

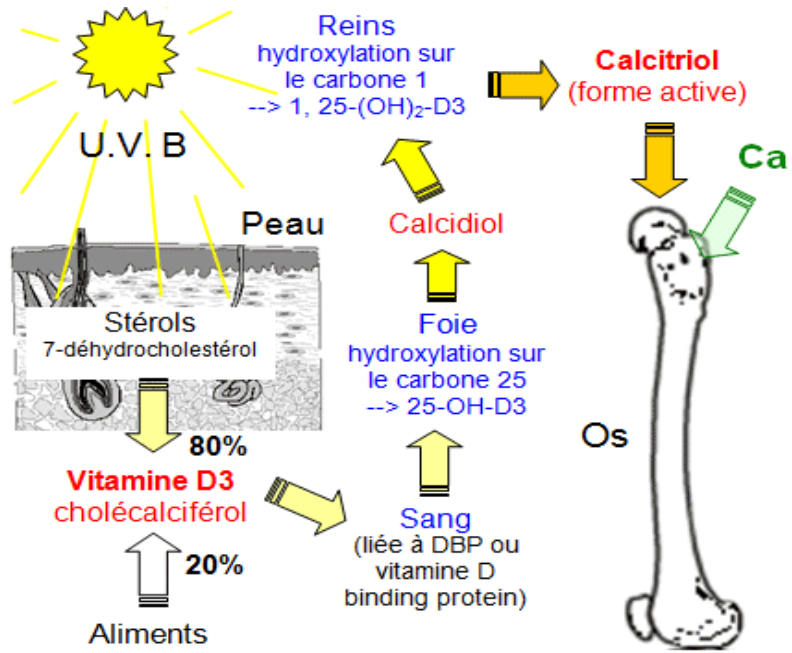


FIGURE 16: VOIE D'ACTIVATION DE LA VITAMINE D

2 L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

2.1 DÉFINITION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution progressive (sur plusieurs années) et irréversible du débit de filtration glomérulaire. Ces notions différencient l'IRC de l'insuffisance rénale aiguë dont l'apparition est brutale et réversible pour la plupart des cas. Cette baisse du DFG est consécutive à la réduction du nombre de néphrons fonctionnels [27]. Cela dit, la capacité de compensation des reins est impressionnante puisqu'il faut que 50 % des néphrons soient détruits avant que n'apparaisse une insuffisance rénale. Dès lors, les fonctions excrétrices et endocrines des reins sont touchées.

Le caractère insidieux de l'IRC en fait une maladie redoutable. En effet, elle est asymptomatique aux stades précoces de la maladie, son diagnostic ne peut être alors que biologique. A un stade avancé, les anomalies hydro-électriques et hormonales sont à l'origine des manifestations cliniques et biologiques ; mais à ce niveau, les lésions rénales sont déjà très évoluées. Enfin, au stade terminal, les reins ne sont plus fonctionnels et les seuls traitements possibles sont la transplantation ou la dialyse.

Il est donc très difficile de connaître la prévalence de l'insuffisance rénale chronique puisqu'elle n'est que rarement décelée aux stades précoces. Il y en aurait cependant plus de deux millions en France. [42]

2.2 DIAGNOSTIC

La mesure du débit de filtration glomérulaire est le seul moyen permettant de diagnostiquer une insuffisance rénale avec certitude. Pour ce faire, il faut choisir une substance éliminée exclusivement par voie rénale, qui ne soit ni réabsorbée, ni sécrétée par les tubules rénaux et dont la concentration sanguine ne varie pas ou peu d'un jour sur l'autre. [27]

2.2.1 La créatinine

La **créatinine** répond à ces critères, bien qu'elle soit sécrétée par les tubules rénaux et cela d'autant plus lors d'une insuffisance rénale. Cependant, comme nous le verrons plus loin, elle permet tout de même d'avoir une bonne approche du DFG.

C'est une substance endogène provenant du catabolisme musculaire. Etant donné que la masse musculaire d'un individu est relativement constante, la production et l'élimination de la créatinine le sont aussi. De plus, son élimination étant intégralement rénale, seule une modification du DFG influera sur sa concentration sanguine. [28]

Les valeurs normales de créatininémie sont personne dépendantes. En effet, une personne âgée peu musclée aura une créatininémie basse par rapport à une personne sportive de 30 ans très musclée. Néanmoins, des fourchettes de valeurs ont été déterminées pour un individu de corpulence moyenne :

- 70 à 115 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme
- 60 à 95 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme [27]

Lors d'une insuffisance rénale, l'élimination de créatinine diminue et par conséquent, la créatininémie augmente et peut atteindre des valeurs supérieures à 1000 $\mu\text{mol/L}$ selon l'évolution. Mais ces valeurs étant insuffisantes à elles seules pour connaître le DFG, on mesure la clairance à la créatinine.

2.2.2 La clairance à la créatinine

La clairance rénale d'une substance exprime le volume de plasma que le rein épure totalement de la substance en question par unité de temps.

La créatinine étant éliminée uniquement par voie rénale, sa clairance représente le débit de filtration glomérulaire. [27]

La méthode de mesure de la clairance la plus fiable consiste à recueillir les urines sur 24 heures et de faire dans le même temps un dosage sanguin de créatinine. En effet :

$$\text{Clairance}_{\text{créatinine}} \text{ (en mL/min)} = \frac{U \times V}{P} \quad [28]$$

avec U la créatininurie, P créatininémie et V le débit urinaire en mL/min

Mais le recueil intégral des urines est contraignant surtout chez les personnes âgées.

Aussi, des formules ont été établies pour calculer la clairance de la créatinine en fonction de la créatininémie, de l'âge, du sexe, de la race et du poids. Ces formules permettent d'avoir une approche du DFG assez précise et plus fiable que la créatininémie seule.

- **Formule de Cockroft et Gault**

$$\text{Clairance}_{\text{créatinine}} \text{ (en mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie}} \times K \quad [2]$$

Avec créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ et $K=1,04$ chez la femme et $K=1,23$ chez l'homme

Cette formule est la plus utilisée aujourd'hui car elle reste simple, cependant elle ne doit pas être prise pour la formule idéale.

Exemple d'un homme de 25 ans qui pèse 130 kg avec une créatininémie de 150

$\mu\text{mol/L}$: selon Cockroft, sa clairance rénale à la créatinine est de 122 mL/min. S'il s'agit d'un haltérophile avec une masse musculaire importante, sa fonction rénale sera en effet normale, mais s'il s'agit d'un homme souffrant d'obésité morbide, sa masse musculaire sera surestimée puisqu'on tient compte du poids de la personne, on aura donc une surestimation de la fonction rénale.

On retrouve le même problème avec des âges ou des taux de créatininémie extrêmes.

Cette formule doit donc être utilisée pour des individus étant dans des fourchettes d'âge et de poids standard.

- **Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)**

$$\text{Clairance}_{\text{créatinine}} \text{ (en mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{créatinine} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times K \quad [2]$$

Avec créatininémie en $\mu\text{mol/L}$ et $K=0,742$ chez la femme, $K=1$ chez l'homme et $K=1,21$ chez les sujets d'origine africaine

Cette formule, plus compliquée, à l'avantage d'être plus adaptée et précise que celle de Cockcroft et Gault pour des valeurs de créatininémie, d'âge et de poids extrêmes.

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, la créatinine est sécrétée au niveau des tubules rénaux d'autant plus que l'insuffisance rénale est importante, donc lors d'une insuffisance rénale terminale, ces formules sont moins précises.

On peut alors utiliser une substance exogène telle que l'inuline (ou un produit radiomarqué) qui sera totalement filtrée par le rein et qui ne sera pas du tout réabsorbée. Il suffit de quantifier la dose injectée et de calculer ensuite la clairance à l'inuline. [27]

2.2.3 Classification des insuffisances rénales

Il est ainsi possible de classer les insuffisances rénales selon le niveau du débit de filtration glomérulaire.

Stade	Valeur de DFG ¹	Interprétation	Action*
	> 90 sans marqueur ² d'atteinte rénale	Pas d'atteinte rénale	> Dépistage > Prévention du risque de MRC ³
1	> 90 avec marqueur d'atteinte rénale	Maladie rénale sans insuffisance rénale	> Rechercher un diagnostic étiologique > Traiter les comorbidités > Evaluer la progression de la MRC > Réduire le risque cardiovasculaire ⁴
2	60 à 90 avec marqueur ⁵ d'atteinte rénale	Maladie rénale chronique	+ ralentir la progression de la MRC : néphroprotection
3	60 à 30	Insuffisance rénale modérée	+ évaluer et traiter les complications ⁶
4	30 à 15	Insuffisance rénale sévère	+ préparer le patient aux traitements de suppléance
5	< 15	Insuffisance rénale terminale	+ démarrer le traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) <u>si nécessaire</u>

*La prise en charge inclut pour chaque stade les recommandations des stades précédents.

1 DFG : débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73 m².

2 protéinurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques.

3 MRC : maladie rénale chronique, elle débute avec au moins un des marqueurs de l'atteinte rénale présent alors que le DFG estimé est > 90 mL/min.

4 avec le contrôle de la pression artérielle, des dyslipidémies et du tabagisme.

5 un 60 < DFG < 90 ne signe pas à lui seul une maladie rénale, en particulier chez la personne âgée chez laquelle il faut impérativement rechercher et trouver un des autres marqueurs de la MRC pour faire le diagnostic.

6 anémie, anomalie du métabolisme phosphocalcique et acidose (à partir du stade 4).

TABLEAU II : CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE [21]

Nous nous intéresserons par la suite à l'insuffisance rénale terminale qui, comme nous pouvons le voir, est caractérisée par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 15 mL/min. A ce stade, les reins ne sont plus fonctionnels, la survie nécessite donc un traitement de suppléance : la dialyse ou la transplantation.

Les différents marqueurs d'atteinte rénale abordés dans le Tableau II, sont définis dans l'Annexe 2. On retrouve la protéinurie, l'albuminurie, la microalbuminurie, l'hématurie, la leucocyturie et les atteintes morphologiques du rein. La présence d'un de ces marqueurs pendant plus de trois mois témoigne d'une maladie rénale et nécessite une surveillance accrue ainsi qu'une recherche étiologique. [2]

2.3 ÉTIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Connaître la cause d'une insuffisance rénale est primordiale car, en la traitant, il est possible de ralentir voire de stopper l'évolution de la maladie. Les étiologies peuvent être nombreuses et sont parfois inconnues [22]. Voici un tableau représentant la proportion des différentes étiologies qui amènent à l'insuffisance rénale terminale (IRT) en France :

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

TABLEAU III : PROPORTION DES ÉTIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE SELON LE SEXE [8]

On note ici que les hommes sont environ une fois et demie plus touchés par l'insuffisance rénale terminale que les femmes. Le tableau de l'Annexe 3 détaille les étiologies présentes dans le tableau III.

2.3.1 Les glomérulonéphrites chroniques

Elles représentaient 25 à 30 % des causes d'IRT en France dans les années quatre-vingt-dix, elles n'en représentent plus que 12 % aujourd'hui. [8]

On regroupe sous ce terme toutes les affections touchant les glomérules (glomérulopathies) et s'accompagnant d'un syndrome inflammatoire. L'apparition peut être secondaire à une pathologie ou bien sans origine connue (primitive ou idiopathique).

Elles atteignent dans tous les cas les deux reins et sont associées à une insuffisance rénale lentement progressive. [14] [22]

Parmi celles-ci, on retrouve :

- **La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)**

C'est la plus fréquente des glomérulopathies. D'un point de vue physiopathologique, elle résulte du dépôt d'immunoglobulines A (IgA) au niveau des cellules mésangiales du glomérule. Il s'agit donc d'une pathologie auto-immune, provoquant la destruction progressive de la fonction glomérulaire. L'origine est souvent méconnue bien que la présence d'agents infectieux pourrait être à l'origine de la production d'IgA anormaux.

Cette maladie ne guérit pas mais dans la majorité des cas, l'évolution reste bénigne. En outre, dans 20 à 30 % des cas, on observe une évolution lente vers l'insuffisance rénale chronique terminale. [15]

- **La glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale (HSF)**

Il s'agit d'une entité hétérogène définie par des lésions dites à caractère segmentaire (qui n'affecte qu'une partie du glomérule) et focale (qui n'affecte pas tous les glomérules). Sans rentrer dans les détails, il faut savoir que les maladies glomérulaires incluant des lésions de HSF sont extrêmement nombreuses (idiopathiques ou secondaires). Les causes restent aussi assez mal connues, on observe une évolution vers l'IRT dans près de 50 % des cas. [17]

- **La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)**

Egalement d'origine auto-immune, la GEM est notamment caractérisée par la présence de dépôts immuns au niveau de la membrane basale glomérulaire. Dix à quinze pour cent des patients parviennent au stade d'IRT après dix à quinze ans d'évolution. [16]

Ces trois exemples sont sur le podium des glomérulonéphrites amenant à l'insuffisance rénale terminale ; mais il en existe bien d'autres (glomérulonéphrite membrano-proliférative, glomérulonéphrite rapidement progressive...).

2.3.2 Les néphropathies tubulo-interstitielles

Les néphropathies interstitielles (NI) représentent entre 20 et 25 % des étiologies d'insuffisance rénales terminales en France [8]. Elles sont définies par une atteinte du tissu interstitiel du rein provoquant une fibrose qui s'étend souvent au niveau des tubules adjacents. Les causes sont nombreuses et peuvent être classées comme suit :

- **Obstruction des voies urinaires** : pyélonéphrite chronique, reflux vésico-urétéral, néphropathie par obstacle...
- **Toxiques** : médicaments, métaux lourds, radiations...
- **Métaboliques** : hypercalcémie, hyperuricémie, hypokaliémie...
- **Immunologiques** : lupus, rejet de greffe...
- **Hématologiques** : drépanocytose, myélome...
- **Héréditaires** : maladie de Wilson...

Parmi ces dernières, on distingue principalement deux types d'atteinte du tissu interstitiel : par voie urinaire ou par voie sanguine. [42]

Voie urinaire

On retrouve ici essentiellement les pyélonéphrites chroniques qui représentent l'une des causes les plus importantes de NI évoluant vers l'IRT. Elles sont la conséquence d'infections urinaires, généralement provoquées par des anomalies congénitales ou acquises des voies excrétrices qui gênent l'écoulement des urines. Dans

plus de la moitié des cas, elles sont dues à l'évolution défavorable d'un reflux vésico-urétéral, anomalie congénitale provoquant l'incompétence de la valve urétéro-vésicale.

Toute obstruction des voies urinaires telle que : lithiase, sténose urétérale, adénome prostatique, vessie neurologique, entre autres, sont autant de causes non négligeables de NI chronique.

Voie sanguine

Les néphropathies interstitielles médicamenteuses et toxiques représentent les causes les plus fréquentes de NI évoluant vers l'IRT. En effet, un médicament peut aggraver le rein de différentes manières :

- **par diminution de la perfusion rénale** (ischémie) : c'est le cas par exemple des AINS en inhibant la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, de la Ciclosporine ou des produits de contraste iodés...
- **par toxicité sur les cellules tubulaires** : aminosides, analgésiques, Cisplatine...
- **par un mécanisme immuno-allergique** : pénicillines, AINS...
- **en provoquant un désordre hydro-électrique** : Furosémide (en cas de déshydratation)...

En général, si la prise du médicament est récente, la toxicité rénale est réversible à l'arrêt du traitement. Mais lors d'expositions prolongées, cela peut évoluer vers l'IRT (10 % des patients transplantés cardiaque développent une insuffisance rénale chronique à cause de la Ciclosporine).

L'exposition prolongée aux métaux lourds (plomb, cadmium, lithium...) favorise aussi l'évolution vers l'IRT.

Par voie sanguine, on retrouve aussi les causes métaboliques, immunologiques et hématologiques mais elles représentent une plus faible fréquence de survenue d'insuffisance rénale chronique.

Enfin, il faut savoir que 3 à 9 % des NI sont d'origine indéterminée. Dans le Tableau III, ces dernières rentrent dans la catégorie des maladies rénales initiales « inconnues ».

2.3.3 Les néphropathies vasculaires

Ce sont des pathologies touchant l'arbre vasculaire rénal et dont le principal symptôme est souvent l'hypertension artérielle. On estime aujourd'hui à 24 % la proportion des néphropathies vasculaires (NV) comme cause d'apparition de l'IRT alors qu'elle n'était que de 5 % en 1980. [42]

Parmi celles-ci, on en retrouve principalement trois qui évoluent sur un mode chronique [19] ; on peut les différencier selon la localisation et le calibre de l'artère touchée :

- **La sténose de l'artère rénale**

Cette sténose, athéromateuse dans la plupart des cas, provoque une diminution de la perfusion rénale. Il s'en suit une activation du système rénine-angiotensine qui provoque une hypertension artérielle et une hypokaliémie.

- **Les embolies de cristaux de cholestérol**

Elles correspondent à la rupture de plaques athéromateuses, notamment au niveau aortique, avec migration de cristaux de cholestérol dans tous les organes, notamment les reins et les membres inférieurs. Ces embolies ont lieu dans les artérioles rénales de petit calibre, surtout chez des personnes coronariennes et lors de manœuvres endo-vasculaires telles que coronarographies, artériographies, de chirurgies vasculaires ou chez les personnes sous anticoagulants oraux.

- **La néphroangiosclérose (NAS) commune**

La NAS est caractérisée par des lésions histologiques vasculaires (épaississement de l'intima) et un rétrécissement de la lumière des artères de petit calibre et des artérioles

préglomérulaires. Ces lésions sont souvent la conséquence d'une hypertension artérielle ancienne et généralement sévère.

2.3.4 La néphropathie diabétique

C'est l'une des complications les plus fréquentes du diabète sucré et la plus grave. On considère qu'elle touche, en France, environ 23 % des diabétiques après 10 à 15 ans d'évolution de la maladie. [8]

D'un point de vue physiopathologique, la glycolysation (ou glycation) de nombreuses substances due à l'hyperglycémie est en grande partie à l'origine de cette atteinte rénale. En effet, les produits de glycation induisent, entre autres, une accélération de l'athérosclérose, une hyper-agrégation plaquettaire, un métabolisme anormal des lipoprotéines, une sécrétion par les macrophages de cytokines favorisant la fibrose et le remodelage du parenchyme rénal...

On note, aux premiers stades de la maladie, une augmentation du débit de filtration glomérulaire appelée hyperfiltration. Ceci pourrait être due aux produits de glycolysation mais pas seulement. L'hyperglycémie stimule la réabsorption de sodium au niveau du tubule proximal ce qui entraîne une diminution de sodium dans le tubule distal. Les cellules de la macula densa, sensibles à la concentration tubulaire en NaCl, sécrètent alors moins de substance vasoconstrictrice d'où la vasodilatation de l'artériole afférente et l'augmentation du DFG. Cela dit, ces mécanismes d'hyperfiltration sont encore mal connus.

A la longue, l'augmentation de la pression dans les capillaires glomérulaires et les produits de glycolysation entraînent une altération glomérulaire qui conduit à une diminution progressive du DFG et à l'insuffisance rénale terminale. [18]

Il faut cependant savoir que le diabète n'est pas toujours une cause d'IRT en soit mais qu'il peut contribuer à l'évolution rapide d'une néphropathie vasculaire vers l'IRT.

2.3.5 Les néphropathies héréditaires

Elles représentent 7 % des causes d'IRT en France. Ce sont des pathologies qui peuvent affecter toutes les parties du rein, soit par une atteinte rénale primitive, soit par une atteinte métabolique.

On peut les classer comme de la façon suivante :

- **Les malformations rénales**
- **Les maladies kystiques rénales** parmi lesquelles la polykystose autosomique dominante qui représente 80 % des néphropathies héréditaires.
- **Les affections glomérulaires** : syndrome d'Alport...
- **Les affections interstitielles**
- **Les affections tubulaires**
- **Les affections métaboliques** : drépanocytose...
- **Les tumeurs rénales héréditaires** [22]

2.4 LES CONSÉQUENCES DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Lorsque la clairance à la créatinine est supérieure à 30 mL/min, les patients sont souvent cliniquement asymptomatiques et les désordres métaboliques restent facilement contrôlables. [27]

Ceci est possible notamment grâce à l'impressionnante capacité d'adaptation néphronique : au fur et à mesure que le nombre de néphrons diminue, ceux qui restent intacts s'hypertrophient et deviennent hyperfonctionnels. Leur pouvoir de filtration individuel augmente ce qui leur permet de compenser les néphrons détruits. C'est ce que l'on appelle « la théorie des néphrons restants ». Cependant, lorsque la réduction

néphronique est devenue trop importante, ils sont soumis à une charge de travail intense qui raccourcit leur existence.

Donc, même avec une excellente prise en charge des causes et des facteurs d'aggravation de l'insuffisance rénale chronique, elle évolue inéluctablement vers l'insuffisance rénale terminale par un phénomène de vieillissement rénal et par ce phénomène d'adaptation néphronique qui, en quelque sorte, auto-aggrave la maladie. [24]

Après une diminution assez lente de la fonction rénale, la décompensation vers l'IRT est alors souvent très rapide.

Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique sur l'homéostasie sont nombreuses, notamment en phase de décompensation lorsque les reins ne peuvent plus s'adapter aux désordres engendrés. Ils perdent alors leur capacité de filtration ce qui a pour conséquence majeure l'accumulation de nombreuses substances dans l'organisme.

2.4.1 Les conséquences métaboliques

2.4.1.a Les déchets azotés

- **L'urée**, produit à partir du métabolisme des protides, est un marqueur sanguin important de l'insuffisance rénale chronique. En effet, sa concentration sanguine, qui dépend à la fois de l'apport protidique alimentaire et du catabolisme protéique endogène, est augmentée. Son accumulation est à l'origine de nombreux signes cliniques : anorexie, mauvaise haleine, perte d'appétit, nausées, vomissements, somnolence, atteinte neurologique, cardiovasculaire, prurit, coma urémique... [27]

L'urémie normale est comprise entre 2,5 et 7,5 mmol/L. Ces signes commencent à apparaître à partir de 40 à 50 mmol/L. Ils sont importants car ils participent pour une grande part à la décision de commencer un traitement de suppléance.

Il faut savoir que de nombreuses autres toxines provenant de la dégradation des

protéines, et considérées comme des "toxines urémiques", sont aussi responsables de ces mêmes signes cliniques.

Pour palier à l'augmentation de l'urémie, les patients insuffisants rénaux sont souvent soumis à un régime hypoprotéique car c'est le seul moyen de faire diminuer le taux sanguin d'urée.

- **La créatinine**, dont la concentration sanguine nous permet de mesurer le débit de filtration glomérulaire, n'a pas de toxicité connue en excès.
- **L'acide urique**, qui provient de la dégradation des purines d'origine alimentaire ou organique, s'accumule aussi et provoque une hyperuricémie qui peut être parfois responsable de lithiase rénale ou de crise de goutte. Lorsqu'elle reste asymptomatique, l'hyperuricémie ne nécessite pas de traitement. Sinon, un régime hypoprotéique sera de mise avec un traitement de crise (Colchicine) et un traitement de fond (Allopurinol ou Fébuxostat) dont les doses seront à adapter en fonction du degré d'insuffisance rénale. [27]

2.4.1.b L'équilibre hydro-électrique

L'eau

Voyons dans un premier temps le problème du maintien de l'homéostasie hydrique.

On peut distinguer deux périodes dans l'évolution de l'insuffisance rénale :

- Un **stade précoce** lorsque la filtration glomérulaire reste supérieure à 15 mL/min.

Dans ce cas, l'augmentation de l'urémie et la charge osmotique urinaire importante qui s'en suit, conduit à une perte urinaire d'eau. De plus, une baisse du pouvoir de concentration des urines est observée, cela signifie que les reins deviennent incapables de réabsorber l'eau dans le tubule distal et le tubule

collecteur pour concentrer les urines. Il y a alors une élévation de la diurèse ce qui provoque une polyurie. Cette dernière doit être compensée par un apport hydrique important et d'autant plus lors de pertes extrarénales (diarrhées, vomissements, sueurs...) car la déshydratation constitue un facteur d'aggravation de l'IRC.

- Un **stade évolué** lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 15 mL/min.

Ici, les mécanismes de dilution sont à leur tour touchés, les reins ne sont plus capables ni de concentrer, ni de diluer les urines. Le risque majeur est alors l'hyperhydratation et l'hyponatrémie de dilution. Les patients doivent donc limiter les apports hydriques à leur soif, sauf dans le cas d'une hyponatrémie où une restriction plus stricte sera mise en place.

Précisons que l'hyponatrémie de dilution n'est en aucun cas due à un manque de sodium. Il ne faut dans ce cas surtout pas supplémenter en sodium car cela aboutit à une surcharge hydrosodée fortement délétère pour l'organisme (HTA, insuffisance cardiaque, oedèmes...). [27]

Le sodium

En temps normal, le sodium ingéré est absorbé par voie digestive puis éliminé par voie rénale. Le maintien du capital sodé et de la volémie est régulé par la réabsorption tubulaire du sodium.

Chez l'insuffisant rénal, la diminution du DFG entraîne une hausse de la natrémie qui est compensée par une baisse de la réabsorption tubulaire. Mais lorsque l'évolution de la maladie est telle que les reins ne sont quasiment plus capables d'excréter le sodium absorbé, la natrémie augmente inexorablement et on se retrouve avec une rétention hydrosodée.

Un contrôle régulier du poids doit être fait et un régime pauvre en sel s'impose lorsque des complications de la rétention hydrosodée abordées ci-avant apparaissent. Les diurétiques de l'anse (Furosémide ou Bumétanide) sont utilisables pour diminuer la rétention hydrosodée et éventuellement modérer le régime sans sel. Les dosages utilisés

sont assez élevés (jusqu'à un gramme de Furosémide), mais il faut faire attention à ne pas induire d'hypovolémie.

L'équilibre acido-basique

Les reins ont un rôle dans la régulation de l'équilibre acido-basique notamment en jouant sur la sécrétion des protons et la réabsorption des bicarbonates, principaux tampons de l'organisme. Lorsque la réduction néphronique est trop importante, on observe une rétention d'ions H^+ et cela provoque une baisse du taux sanguin de bicarbonates.

Cette acidose métabolique est néfaste car l'excès de protons est tamponné par des tampons calciques osseux, et ceci est à l'origine d'une déminéralisation osseuse. [24]

En prévention, il est nécessaire de doser régulièrement la bicarbonatémie. Lorsqu'elle passe en dessous de 20 mmol/L, on instaure un régime hypoprotéique, car les protéines représentent la principale source alimentaire de protons, et on apporte entre 2 et 6 grammes par jour de bicarbonate de sodium. Pour se faire, on peut utiliser de l'eau riche en bicarbonates telle que la Badoit.

Le potassium

Tant que le débit de filtration glomérulaire n'est pas en dessous de 15 mL/min, la kaliémie reste normale à cause de l'hyperactivité des pompes Na^+-K^+ ATPase dans les tubules distaux des néphrons intacts. En dessous de ce seuil, une hyperkaliémie tend à apparaître puisque les néphrons restants ne sont plus assez nombreux et que les récepteurs tubulaires peuvent devenir résistants à l'aldostérone. [27]

Or, l'hyperkaliémie provoque des troubles du rythme cardiaque potentiellement mortels. Il convient donc de réagir rapidement en instaurant tout d'abord un régime pauvre en potassium. Puis, s'il n'y a pas d'amélioration, on peut utiliser des résines échangeuses d'ions comme le Kayexalate® qui échange au niveau digestif un ion potassium contre un ion sodium ou le Calcium Sorbistérit® qui échange un ion potassium contre un ion calcium.

Le métabolisme phosphocalcique

Commençons par rappeler que le calcium sanguin existe sous deux formes : lié aux protéines (40 %) telles que l'albumine ou les globulines, et le calcium libre ou ionisé (60 %) qui représente la forme active du calcium. La somme de ces deux formes représente le calcium total.

Afin d'interpréter correctement le dosage sanguin de calcium, il est donc important de le confronter à l'albuminémie. En effet, une diminution de l'albuminémie peut entraîner une baisse du calcium lié à l'albumine bien que le calcium libre reste normal.

La calcitriol, métabolite actif de la vitamine D synthétisé par les reins, a un rôle majeur dans le métabolisme calcique (Figure 16). Il stimule l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium ; de plus, il améliore la fixation calcique au niveau osseux.

D'une part, l'insuffisance rénale chronique entraîne une déficience de l'enzyme synthétisant le calcitriol. D'autre part, elle est à l'origine de la rétention du phosphore par diminution de la filtration glomérulaire. Il en résulte une diminution de la sécrétion de calcitriol et une baisse de la calcémie.

La concordance de l'hypocalcémie, de l'hypocalcitriolémie et de l'hyperphosphorémie provoque, par la suite, une hyperparathyroïdie secondaire. Un simple dosage de la parathormone permet de la diagnostiquer. [23]

Ces désordres phosphocalciques couplés à l'acidose métabolique ont comme conséquence majeure une **ostéodystrophie rénale** caractérisée par des lésions d'ostéite fibreuse et une ostéomalacie. [27]

Pour prévenir cette pathologie osseuse, il faut corriger précocement l'hyperphosphorémie, l'hypocalcémie, la carence en vitamine D active et l'acidose métabolique.

Un régime hypoprotéique permet d'abaisser les apports en phosphore ; il faut éviter les aliments riches en calcium car ils contiennent souvent beaucoup de phosphore. Des apports de calcium per os permettent de corriger l'hypocalcémie, et ce d'autant plus lorsque l'on associe de la vitamine D, notamment sous sa forme active, car elle augmente

son absorption. Il faut toutefois faire attention de ne pas basculer en hypercalcémie, mais si le traitement est bien adapté, on permet alors de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire.

2.4.2 Les conséquences hématologiques

Une anémie normo ou hypochrome, normocytaire, arégénérative apparaît dans la quasi-totalité des insuffisances rénales chroniques. Elle est causée principalement par une insuffisance en érythropoïétine.

Le traitement est constitué d'un apport en fer afin d'éviter toute aggravation par carence martiale. Lorsque l'état clinique est trop affecté par la baisse de l'hémoglobine, les médecins prescrivent de l'EPO en injection afin de maintenir une hémoglobinémie proche de 12 g/dL. Et dans les cas graves, si l'anémie est susceptible de provoquer une décompensation cardio-respiratoire, on peut avoir recours à la transfusion sanguine. [27]

On retrouve aussi au niveau hématologique **une immunodépression** causée par des anomalies complexes de l'immunité, ainsi que **des troubles de l'hémostase** caractérisés par un allongement du temps de saignement lié à des anomalies plaquettaires.

2.4.3 Les conséquences cardiovasculaires

L'hypertension artérielle

C'est une conséquence très fréquente de l'IRC puisqu'elle est présente dans près de 90 % des cas. Le plus souvent, elle est due à l'augmentation de la volémie qui est une résultante de la rétention hydrosodée. [24]

L'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire très important. D'ailleurs, le risque d'accident vasculaire cérébral et de cardiopathie ischémique est dix fois supérieur chez

l'insuffisant rénal [42]. De plus, c'est un facteur auto-aggravant, c'est-à-dire qu'elle est à la fois la cause et la conséquence de l'insuffisance rénale.

Elle se doit donc d'être correctement prise en charge.

Pour cela, les diurétiques de l'anse sont efficaces car ils agissent directement sur l'hypervolémie. Les autres antihypertenseurs sont aussi utilisés à condition de bien adapter les doses, si besoin, au degré d'insuffisance rénale. Parmi eux, les IEC sont largement employés car ils ont, en plus, un effet protecteur au niveau rénal lorsque l'atteinte n'est pas trop évoluée.

Les anomalies glucido-lipidiques

On retrouve chez les deux tiers des insuffisants rénaux une intolérance au glucose avec une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline et une diminution de sa dégradation. On explique en partie cela par la toxicité urémique qui entraînerait une anomalie au niveau des récepteurs à l'insuline.

De plus, des troubles du métabolisme lipidique avec augmentation des triglycérides et du cholestérol LDL, ainsi qu'une diminution du cholestérol HDL sont fréquents. Ils sont causés par des dysfonctionnements enzymatiques (lipoprotéine lipase notamment). Ces anomalies lipidiques sont athérogènes et donc très néfastes pour l'insuffisant rénal. [27]

La cardiopathie urémique

Cette pathologie est liée à la toxicité urémique et à l'hypertension artérielle. La mortalité due aux maladies cardiovasculaires est cinq à dix fois plus élevée chez les insuffisants rénaux dialysés que dans la population générale. Ces cardiopathies sont souvent caractérisées par une hypertrophie ventriculaire gauche conduisant à une insuffisance cardiaque, et l'ischémie myocardique, souvent associée, peut favoriser la décompensation de cette insuffisance cardiaque. [27]

Tous les désordres cités, qu'ils soient métaboliques, hématologiques ou cardiovasculaires regroupent un ensemble de signes cliniques que l'on appelle « **syndrome urémique** ». A cela s'ajoute le problème de l'accumulation des principes actifs éliminés par voie rénale, d'où l'adaptation posologique nécessaire pour de nombreux médicaments prescrits chez l'insuffisant rénal.

Au stade d'insuffisance rénale terminale, il reste moins de 10 % de néphrons actifs, et l'état d'avancement est tel que ce n'est plus viable. Il est donc nécessaire de recourir à une méthode de suppléance afin de pouvoir remplacer les fonctions d'épuration rénales. Il n'y a alors que deux choix possibles : la dialyse, ou la transplantation rénale que nous n'aborderons pas dans ce travail.

3 LA DIALYSE

D'après le registre du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), en France au 1^{er} Janvier 2009, on estimait à environ 68000 le nombre de personnes traitées par dialyse (54 %) ou portant un greffon fonctionnel (46 %). L'incidence en 2008, en France, de l'insuffisance rénale terminale traitée était de 147 nouveaux cas par million d'habitants.

Il est intéressant de noter que chez seulement 3 % des insuffisants rénaux terminaux, une greffe rénale est réalisée d'emblée (greffe préemptive). Pour les autres, le premier traitement est la dialyse. [7]

Elle est indiquée lorsque le débit de filtration glomérulaire approche les 10 mL/min et que les complications du syndrome urémique apparaissent. A ce stade, il reste moins de 10 % de néphrons fonctionnels. [24]

La dialyse peut être proposée chez presque tous les patients insuffisants rénaux terminaux, sans limite d'âge. Cela dit, chez les personnes très âgées, ou ayant une pathologie lourde, ou des comorbidités importantes, il est nécessaire d'avoir une discussion entre la famille, le patient et le médecin afin d'évaluer l'état physique et psychologique du patient et ainsi d'adopter la meilleure solution. La question à se poser est la suivante : est-ce que la dialyse permettra d'améliorer la qualité de vie et/ou une prolongation de l'existence ?

Ce n'est pas toujours le cas, mais en pratique, on ne peut pas refuser la dialyse à une personne en insuffisance rénale terminale qui la demande, sauf s'il y a des contre-indications.

La prise en charge de l'IRC coûte très chère à l'Etat : elle représente 2 % des dépenses de santé pour environ 0,0007 % de la population. Les installations nécessaires pour la pratique de l'hémodialyse sont en grande partie responsables de ce coût.

3.1 LES PRINCIPES DE LA DIALYSE

La dialyse est un système d'épuration extra-rénale (EER) du sang. C'est en fait un échange entre le sang de la personne dialysée, et une solution appelée dialysat. Cet échange se fait au travers d'une membrane de filtration semi-perméable qui permet le transport des solutés via trois mécanismes.

3.1.1 La diffusion

La membrane de filtration est constituée de pores qui permettent la libre diffusion des solutés d'une solution à l'autre (ici entre le sang et le dialysat) en fonction de leur taille et surtout de leur gradient de concentration. Il n'y a dans ce transport aucun passage de solvant.

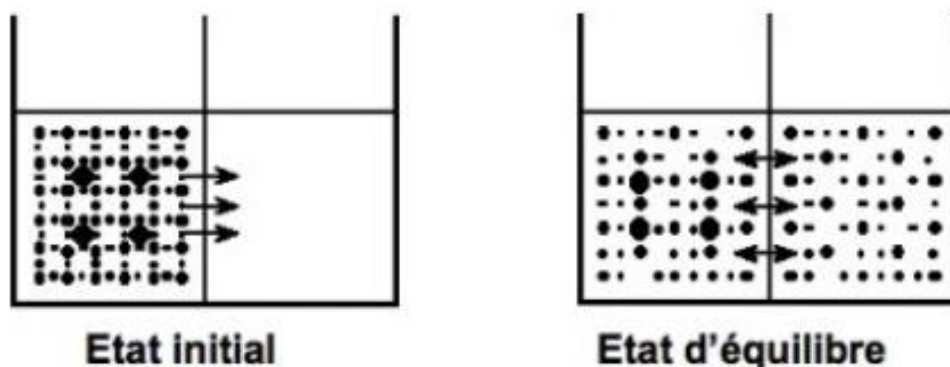


FIGURE 17 : TRANSFERT DE SOLUTÉS PAR DIFFUSION [32]

On observe un mouvement des solutés de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée jusqu'à l'atteinte d'un équilibre (Figure 17). Lorsque l'on veut épurer le sang de certaines molécules, il faut que les molécules en question soient en concentration moins importante dans le dialysat, et inversement lorsqu'une substance est en quantité insuffisante dans le sang, on parle alors de rétrodiffusion.

D'autres facteurs comme le poids moléculaire ou l'épaisseur de la membrane entrent en jeu. En effet, la rapidité de diffusion est inversement proportionnelle au poids moléculaire des solutés d'une part, et à l'épaisseur de la membrane d'autre part. [24]

3.1.2 L'ultrafiltration

C'est un autre mode de transfert que l'on appelle aussi « convection ». Ici, c'est le solvant ainsi qu'une partie des solutés qu'il contient qui sont transportés sous l'effet d'une pression hydrostatique (pour l'hémodialyse) ou osmotique (pour la dialyse péritonéale).

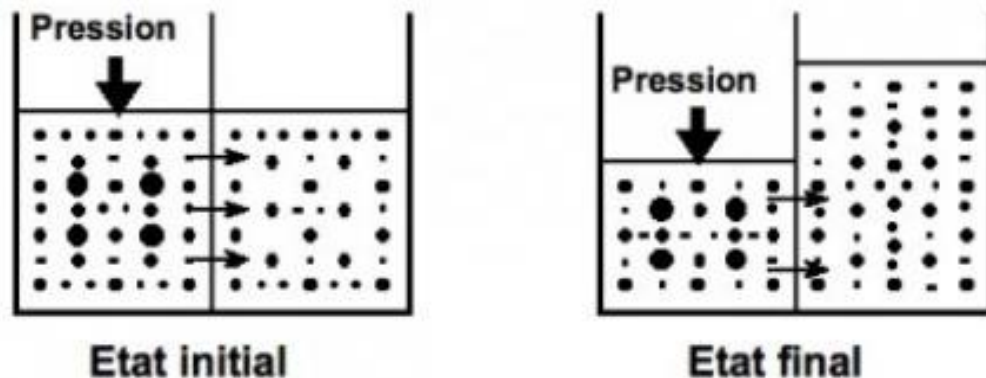


FIGURE 18: TRANSFERT D'EAU ET DE SOLUTÉS PAR CONVECTION [32]

Le débit de filtration du solvant dépend de la perméabilité hydraulique de la membrane, de la surface de la membrane ainsi que la pression transmembranaire efficace. Cette dernière est obtenue en faisant la différence entre le gradient de pression hydrostatique transmembranaire, qui tend à faire passer l'eau du sang vers le dialysat, et la pression osmotique, qui s'apparente en fait à la pression oncotique : elle a tendance à faire passer l'eau du dialysat vers le compartiment sanguin. [32]

En effet, les protéines ne traversant pas la membrane de filtration, l'osmolarité du sang augmente au fur et à mesure qu'il est filtré, et cela engendre un appel d'eau par osmose ; mais cette dernière reste cependant largement compensée par la pression hydrostatique transmembranaire.

3.1.3 L'adsorption

C'est un mode d'épuration qui est propre à l'hémodialyse. L'adsorption permet à des protéines sanguines comme l'albumine, la fibrine, certaines cytokines, ou le $\text{TNF}\alpha$ de

s'adsorber sur les membranes synthétiques par des liaisons hydrophobes. L'adsorption dépend donc du degré d'hydrophobicité de la membrane.

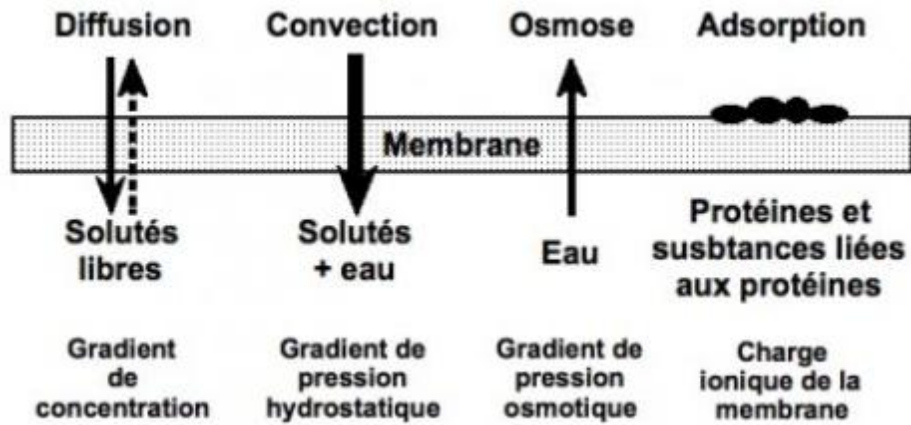


FIGURE 19 : LES PRINCIPES DE BASES DE LA DIALYSE [32]

La Figure 19 récapitule les modes de transport exposés ci-avant.

Plusieurs membranes semi-perméables, possédant des caractéristiques différentes, pourront être utilisées en fonction des besoins de chacun. De même, la composition du dialysat peut être adaptée.

On distingue deux grands types d'épuration extra-rénale, que nous allons développer maintenant : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

3.2 L'HÉMODIALYSE

L'hémodialyse reste aujourd'hui la technique la plus utilisée puisqu'elle regroupe environ 85 % des dialysés. Comme nous l'avons évoqué précédemment, c'est une méthode onéreuse puisqu'elle nécessite des appareils de haute performance et des centres appropriés.

Différents types de structures peuvent être utilisées pour les patients dialysés :

- **Les centres d'hémodialyse** comportant un service de réanimation afin de délivrer des soins intensifs en urgence. Ces centres sont réservés pour les patients à risques.
- **L'unité de dialyse médicalisée** installée dans un établissement de santé. Ici les patients sont stables, ce sont les infirmières qui procurent les soins mais un médecin est toujours présent.
- **L'unité d'autodialyse** pour les patients plus autonomes, car ce sont eux qui préparent leur dialyse.
- **L'hémodialyse à domicile** qui est de moins en moins utilisée, elle permet aux malades de se traiter chez eux. [42]

L'hémodialyse permet de suppléer quasi-parfaitement aux fonctions d'épuration rénale même s'il est impossible d'éliminer la totalité des toxines. De plus, les fonctions endocrines ne peuvent être rétablies, d'où la nécessité d'un traitement substitutif d'EPO et de vitamine D.

C'est un traitement contraignant, puisqu'en ce qui concerne l'hémodialyse conventionnelle, il faut compter trois séances d'une durée de trois à six heures par semaine. Il existe aussi l'hémodialyse quotidienne, laquelle dure entre deux heures et deux heures trente, six jours sur sept ; ce mode de traitement permet d'avoir un suivi plus régulier.

La seule contre-indication absolue à l'hémodialyse est l'absence de capital veineux utilisable pour prélever le sang.

3.2.1 L'abord vasculaire

Il est indispensable dans l'hémodialyse puisqu'il permet de ponctionner le sang pour l'envoyer dans le dialyseur afin qu'il soit épuré puis réinjecté au niveau du site de ponction.

Le débit sanguin minimum au niveau de la ponction doit être de 250 mL/min. Ceci n'est possible que dans le système artériel ou les gros troncs veineux. Or, il faut que l'abord vasculaire soit facilement utilisable puisque le traitement par dialyse dure en général plusieurs années et a lieu au moins trois fois par semaine. [5]

Pour cela, il y a deux solutions : la pose d'un cathéter central au niveau de la veine jugulaire interne ou de la veine fémorale, et, utilisée plus couramment, la fistule artério-veineuse.

La fistule artério-veineuse

C'est l'abord vasculaire de première intention. Cela consiste à artérialiser une veine superficielle en l'anastomosant à une artère. Pour l'hémodialyse, cette fistule est dans la plupart des cas réalisée entre l'artère radiale et la veine radiale superficielle, au niveau le plus distal possible du membre non dominant le plus souvent (c'est-à-dire au bras droit pour un gaucher).

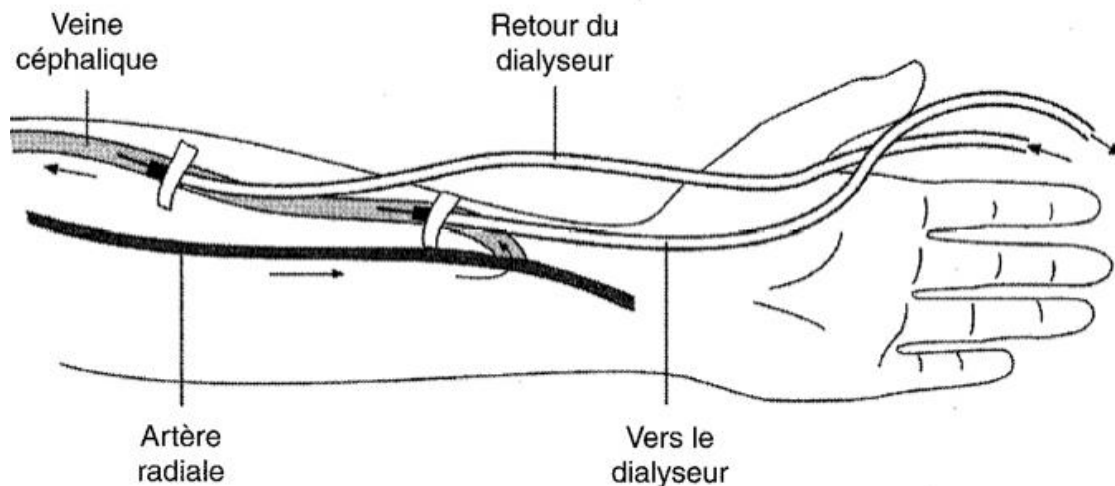


FIGURE 20 : FISTULE DE BRESCIA ET CIMINO [30]

On l'appelle fistule de Brescia et Cimino, qui réalisèrent en 1986 cette opération pour la première fois.

Sur plusieurs semaines, la veine superficielle et l'artère vont progressivement se dilater avec l'augmentation de la pression jusqu'à l'obtention d'un débit pouvant varier de 300 à 700 mL/min. Cette fistule peut avoir une durée de vie de plus de vingt ans. [5]

La différence de pression de part et d'autre de l'anastomose engendre une augmentation importante de la vitesse circulatoire ; cela se manifeste par un « souffle » perceptible à la palpation. Ce souffle est synonyme d'un bon fonctionnement de la fistule, il doit être vérifié aussi souvent que possible par les médecins ou par le patient lui-même.

D'autres fistules peuvent être utilisées notamment lorsque la veine radiale est trop fine ou lorsque la fistule s'est altérée après de nombreuses ponctions. En effet, la veine cubitale peut être anastomosée à l'artère cubitale ou à l'artère radiale et les veines céphalique et basilique après transposition peuvent être anastomosées à l'artère humérale.

Lorsque tout le capital veineux du bras et de l'avant bras a été utilisé, il est possible d'interposer une prothèse entre une artère et une veine, mais leur longévité est bien moindre, de l'ordre de deux ans environ. Exceptionnellement, il est possible d'utiliser le membre inférieur en anastomosant la saphène interne à l'artère fémorale. [5]

Plusieurs complications peuvent survenir : non développement de la fistule, sténose (disparition du « souffle ») pouvant évoluer vers une thrombose, ischémie, anévrisme, infection ; la hausse du débit sanguin provoque une élévation du travail cardiaque qui reste cependant bien tolérée sauf en cas d'insuffisance cardiaque.

Autres abords vasculaires

Il s'agit donc des cathéters posés habituellement au niveau de la veine jugulaire interne et qui se raccordent au circuit extracorporel. Ce sont de très bons abords mais ils sont surtout utilisés temporairement, en attente du développement d'une fistule ou en urgence. Les complications sont surtout infectieuses ou les thromboses. [30]

3.2.2 Le circuit sanguin extracorporel

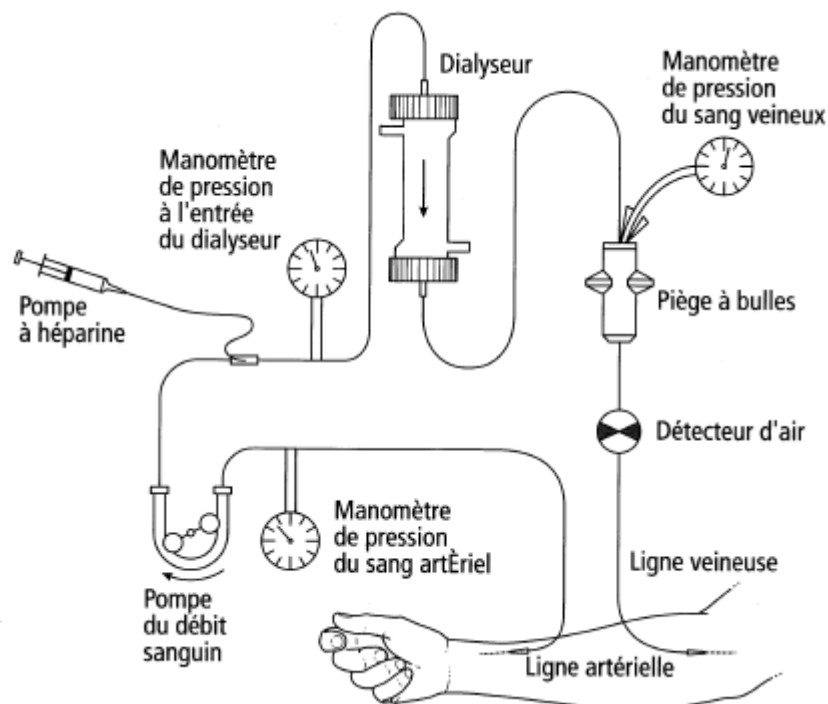


FIGURE 21 : LE CIRCUIT SANGUIN EXTRACORPOREL [42]

Une fois ponctionné au niveau de la fistule ou du cathéter, le sang est acheminé par une pompe assurant un débit minimum de 300 mL/min jusqu'au dialyseur. C'est à ce

niveau que se produit la filtration : le sang traverse le dialyseur dans le sens inverse du dialysat afin d'optimiser les échanges. Après avoir été épuré, il retourne au niveau de la fistule en passant dans un piège à bulles afin d'éviter la présence d'air dans le circuit. On note que des contrôles de pression ont lieu à différents points du circuit, principalement avant et après le dialyseur.

La biocompatibilité du circuit est primordiale; en effet, toute activation excessive du complément ou des facteurs de coagulation lorsque le sang entre au contact du circuit ou des membranes de dialyse est un signe de bio-incompatibilité. Dans certains cas, il peut même survenir un choc anaphylactique. Les membranes synthétiques ou cellulosiques substituées utilisées aujourd'hui sont, pour la plupart, biocompatibles, elles n'activent que peu ou pas le complément. De plus, le circuit est héparinisé afin de prévenir la coagulation à l'intérieur de ce dernier. [24]

3.2.3 Le dialysat

Il est synthétisé dans un générateur de dialyse à partir d'un concentré de dialysat et d'une eau ultra-pure. En effet, l'eau de ville a une composition trop variable et doit être débarrassée de tout élément potentiellement nocif comme le chlore, le calcium, l'aluminium, les toxines, les bactéries...

Pour se faire, le système de traitement de l'eau comprend :

- un adoucisseur pour capter le calcium et le magnésium grâce à une résine échangeuse d'ions.
- un filtre à charbon activé pour adsorber les composés organiques, le chlore, les pyrogènes.
- des filtres, disposés tout au long du système qui retiennent les particules insolubles.
- et un système d'osmose inverse pour ôter la quasi-totalité des substances ionisées et organiques dissoutes.

L'eau ultra-pure est ensuite envoyée dans les générateurs de dialyse afin d'y être mélangée au concentré de dialysat. Des contrôles réguliers de la qualité de l'eau sont réalisés, afin de s'assurer de l'absence de germes microbiens et d'un taux indétectable d'endotoxines, comme définit dans la Pharmacopée.

Le dialysat est préparé extemporanément au cours de la séance de dialyse par dilution du concentré dans l'eau ultra-pure au niveau du mélangeur. Les concentrés utilisés sont généralement tamponnés au bicarbonate et dilués vingt fois dans l'eau. [42]

La composition finale du dialysat en eau et en sels minéraux est relativement proche de celle du liquide extracellulaire ; elle est déterminée de telle sorte que le sang puisse retrouver une composition correcte après la séance (cf Tableau IV).

Composants	Concentration en mmol/L
Sodium	140
Potassium	2
Calcium	1,50
Magnésium	0,75
Chlore	112
Bicarbonate	31
Glucose	8

TABLEAU IV : COMPOSITION CLASSIQUE DU DIALYSAT [42]

Le sodium doit être, en général, en concentration au moins égale à celle présente dans le plasma pour éviter toute perte indésirable, potentiellement responsable d'hypotension. L'hypernatrémie présente chez le dialysé est en fait corrigée par l'ultrafiltration puisque le sodium suit le mouvement de l'eau.

Le potassium ainsi que le magnésium doivent avoir une concentration inférieure dans le dialysat par rapport au plasma afin de corriger respectivement l'hyperkaliémie et l'hypermagnésémie. Le potassium peut parfois être en quantité plus élevée lorsqu'il y a un risque d'hypokaliémie en fin de séance.

Le calcium a une concentration dans le dialysat supérieure à celle de la fraction libre dans le plasma. Ceci permet de corriger l'hypocalcémie souvent présente.

Le bicarbonate est utilisé comme tampon afin de palier à l'acidose métabolique.

Le chlore doit avoir une concentration égale à celle des cations diminuée de celle du bicarbonate de manière à maintenir un bilan électrochimique neutre.

Enfin, **le glucose** est souvent absent des dialysats, mais la perte engendrée lors de la dialyse peut provoquer des syndromes hypoglycémiques ainsi qu'une perte d'acides aminés. On réserve donc les dialysats sans glucose aux personnes non diabétiques et ayant un apport nutritionnel adéquat. [42] [29]

On note aussi que l'urée ainsi que toutes les toxines urémiques sont absentes du dialysat afin de permettre leur élimination par diffusion.

Cette composition n'est pas unique et sera adaptée en fonction des besoins.

3.2.4 Le dialyseur

C'est donc à proprement parler le « rein artificielle », où se produisent les échanges. Il est composé d'une membrane semi-perméable naturelle (cellulose) ou synthétique qui sépare le compartiment sanguin du dialysat. On en retrouve deux types : les dialyseurs à plaques, quasiment plus utilisés, et les dialyseurs à fibres creuses.

Ces derniers sont constitués d'un réseau de dix à quinze mille fibres creuses, appelées aussi capillaires, qui représentent en fait la membrane semi-perméable, et qui sont enchâssées dans une gaine rigide. Le sang s'écoule à l'intérieur des capillaires dans un sens tandis que le dialysat traverse à contre-courant et à l'extérieur des fibres. [33]

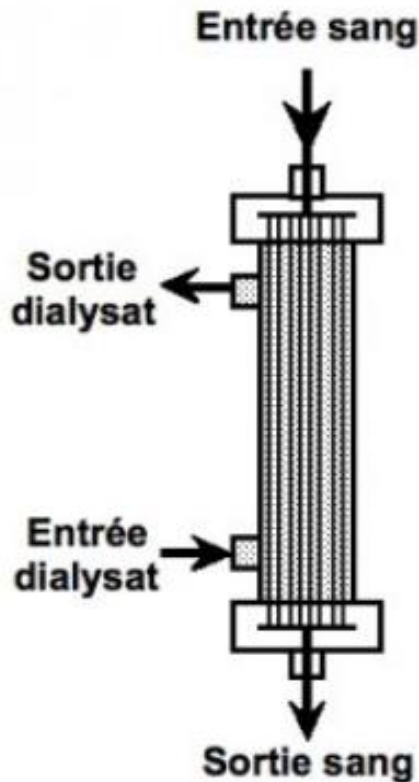


FIGURE 22 : DIALYSEUR À FIBRES CREUSES [33]

Sa surface d'échange considérable (environ $1,5 \text{ m}^2$) ainsi que sa faible dimension en font le type de dialyseur le plus prisé du marché.

Les membranes cellulósiques sont moins utilisées que les membranes synthétiques car elles sont beaucoup plus allergisantes. Mais leur objectif principal est identique : se rapprocher au mieux des caractéristiques de perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

Pour cela, on utilise surtout des membranes de haute perméabilité qui, grâce à leur porosité élevée, permettent d'avoir de bonnes clairances pour les molécules de poids moléculaire moyen, contrairement aux membranes de basse perméabilité. Il faut alors trouver le bon compromis entre une porosité suffisamment large pour assurer le passage des moyennes molécules et dans un même temps ne pas avoir de pertes protéiques avec des pores trop larges. [29]

Les principes de la filtration sont ceux exposés dans la partie 3.1 (Les principes de la dialyse). On retrouve **la diffusion**, qui permet aux solutés de traverser la membrane selon leur gradient de concentration, **l'adsorption** des protéines selon le caractère hydrophobe de la membrane, et **l'ultrafiltration**.

L'ultrafiltration permet d'éliminer l'excès d'eau et de sodium accumulé entre deux séances. Le gradient de pression est obtenu par la différence entre la pression sanguine positive et la pression négative produite par le générateur au niveau du dialysat. On attribue à chaque dialyseur un coefficient d'ultrafiltration représentant la quantité d'eau qui peut être filtrée par unité de temps et par unité de pression (mmHg). Ce coefficient varie en fonction de la perméabilité de la membrane. [29]

La notion de **poids sec** est très importante afin de déterminer pour chaque dialyse le volume d'eau à perdre. Cela correspond au poids de base d'un individu, sans œdèmes ni hypertension artérielle. Il est en général établi par le néphrologue.

En moyenne, la prise de poids entre chaque séance se situe entre 2 et 3 kg. Avant chaque dialyse, le patient est pesé afin de déterminer le poids à perdre pendant la séance. Il est ensuite possible de programmer le générateur afin qu'il établisse l'ultrafiltration idéale pour la perte de poids désirée. [24]

3.2.5 Le générateur de dialyse

Le générateur est le véritable « pilote » de la séance de dialyse. Il fabrique le dialysat à partir du concentré de solutés et de l'eau ultra-pure dans un mélangeur, qu'il envoie ensuite dans le dialyseur. Il gère l'ultrafiltration en fonction du poids à perdre et du temps de la séance, il est relié à des instruments de contrôle qui permettent de déceler toute anomalie provenant du circuit sanguin ou du circuit du dialysat. [29]

En effet, comme on peut le voir sur la Figure 23, le générateur contrôle l'osmolarité du dialysat par conductimétrie, son pH, sa température, son débit à l'aide d'un débitmètre, la pression régnant dans le circuit, la présence d'air en aval du piège à bulles, il détecte les fuites de sang par photométrie. Si l'un de ces paramètres sort des limites préétablies, la dialyse s'interrompt automatiquement et des alarmes alertent le personnel.

Le dialysat usagé est envoyé vers les égouts dans un circuit spécial via une pompe.

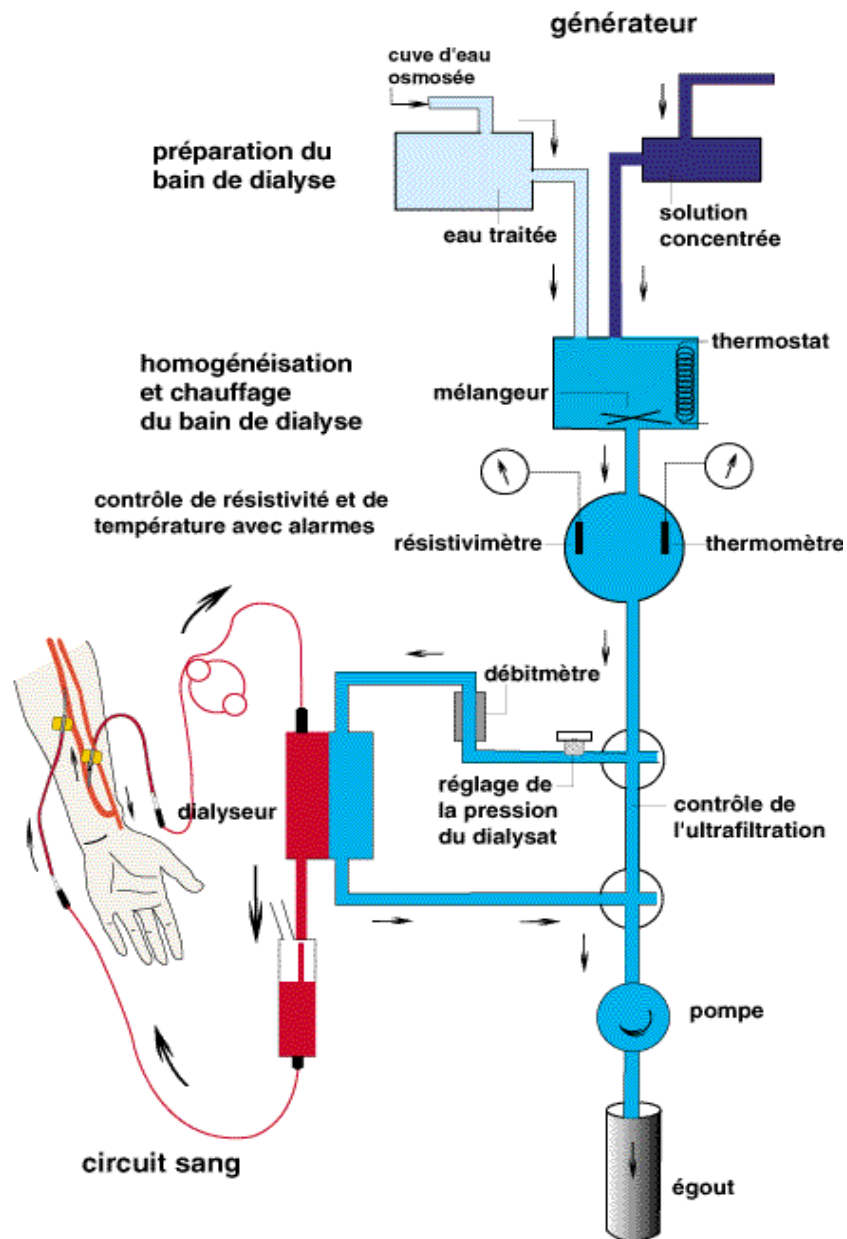


FIGURE 23 : GÉNÉRATEUR DE DIALYSE COUPLÉ À LA CIRCULATION SANGUINE ET LA CIRCULATION DU DIALYSAT [3]

3.2.6 Efficacité et complications de l'hémodialyse

Lorsque le traitement par hémodialyse est efficace, l'état clinique du patient s'améliore. Les paramètres biologiques se normalisent, l'hypertension est contrôlée et on estime que 30 % des hémodialisés peuvent arrêter leur traitement antihypertenseur après 4 à 6 mois de dialyse [42]. La rétention azotée doit être maîtrisée, ce qui permet aux patients notamment de retrouver l'appétit et de diminuer l'asthénie. L'urée est aussi un marqueur nutritionnel : un taux trop bas avant les dialyses reflète une malnutrition.

L'équilibre acido-basique, phospho-calcique, et la kaliémie doivent être normaux après une dialyse efficace.

Il faut savoir que l'espérance de vie des dialysés peut être longue, plus de vingt voire trente ans dans certains cas.

Par contre des complications à plus ou moins long terme sont fréquentes.

Au cours des séances, il peut survenir des hypotensions dues à l'hypovolémie lorsque l'ultrafiltration est trop rapide et le remplissage vasculaire associé trop lent. Le risque majeur chez les patients insuffisants cardiaques est alors la décompensation. On peut retrouver aussi : des crampes musculaires, des troubles du rythme cardiaque, des hypoxies dues à la bio-incompatibilité des membranes...

A plus long terme, la dénutrition protidique est une complication fréquente, surtout chez le sujet âgé. A l'origine, il y a plusieurs facteurs parmi lesquels l'apport protidique insuffisant ou une épuration de mauvaise qualité.

Ainsi, lorsque l'on associe à cette dénutrition les pathologies vasculaires inflammatoires, souvent présentes chez les personnes âgées et favorisées par le syndrome urémique, on augmente le risque de mortalité cardio-vasculaire précoce.

D'autre part, la neuropathie urémique, les désordres hydro-électrolytiques, l'anémie et l'atteinte ostéo-articulaire restent aussi des complications fréquentes chez le patient dialysé. [29]

3.3 LA DIALYSE PÉRITONÉALE

A l'origine très peu utilisée à cause des complications infectieuses importantes, cette méthode d'épuration extra-rénale est aujourd'hui de plus en plus recommandée, bien qu'elle ne soit pratiquée que chez 15 % des dialysés. Les raisons sont d'abord financières puisque les coûts sont bien moindres que ceux de l'hémodialyse. De plus, les techniques actuelles ont permis de diminuer considérablement les risques infectieux et enfin, c'est une méthode simple qui permet une meilleure autonomie du patient.

La particularité de la dialyse péritonéale (DP) repose sur le fait que les échanges entre le dialysat et le sang se font au niveau de la membrane péritonéale. Sinon, les principes utilisés pour la filtration du sang sont les mêmes que pour l'hémodialyse, hormis l'adsorption.

3.3.1 La membrane péritonéale

Le péritoine, ou membrane péritonéale, est constitué d'un feuillet membraneux continu qui recouvre d'une part, la face interne de l'abdomen, c'est le feuillet pariétal, et d'autre part, qui se prolonge en recouvrant les viscères, c'est le feuillet viscéral. Ces deux feuillets délimitent la cavité péritonéale.

La membrane péritonéale est propice aux échanges entre le dialysat et le sang car elle est fortement vascularisée. Cependant sa surface d'échange et ses caractéristiques de perméabilité ne sont pas constantes d'un individu à l'autre, et chez un même individu dans le temps.

Pour remédier à ce problème, des techniques permettent, chez un patient donné, de créer des courbes de diffusion en dosant dans le dialysat l'apparition ou la disparition d'une substance en fonction du temps. Les résultats obtenus permettent de distinguer quatre catégories [42] :

- **L'hyperperméabilité** : ici le dialysat est rapidement saturé et doit être changé rapidement.

- **La perméabilité normale haute** : c'est la situation la plus fréquente dans la population générale et c'est aussi la meilleure.
- **La perméabilité normale basse** : la diffusion est plus lente et nécessite un temps de contact plus long.
- **L'hypoperméabilité** : dans cette situation, l'épuration est souvent insuffisante.

3.3.2 Cathéters pour la dialyse péritonéale

Les renouvellements de dialysat nécessitent un accès permanent à la cavité péritonéale. Pour se faire, on utilise un cathéter. Il en existe plusieurs variétés mais tous ont une base commune. La partie intra-abdominale est multi-perforée afin de permettre l'écoulement du dialysat et la partie transpariétale est pourvue de manchons qui assurent l'étanchéité après la cicatrisation afin de prévenir les infections. Enfin, la partie externe est reliée via une ligne de transfert à la poche de dialysat. [24]

Une « tunnellisation » est nécessaire au niveau de la paroi abdominale afin d'éloigner le plus possible l'orifice d'émergence intra-péritonéale de l'orifice d'émergence cutanée et ainsi diminuer le risque infectieux. (Figure 24)

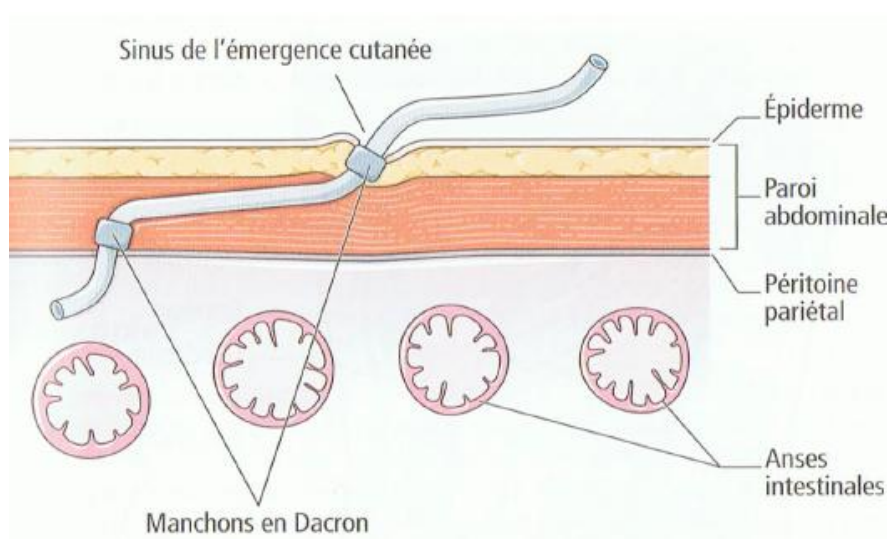


FIGURE 24 : TRAJET DU CATHÉTER À TRAVERS LA PAROI ABDOMINALE [42]

La pose se fait sous anesthésie locale ou générale ; elle requiert une asepsie stricte. Le cathéter est alors introduit au niveau du cul de sac de Douglas où il est laissé libre (Figure 25).

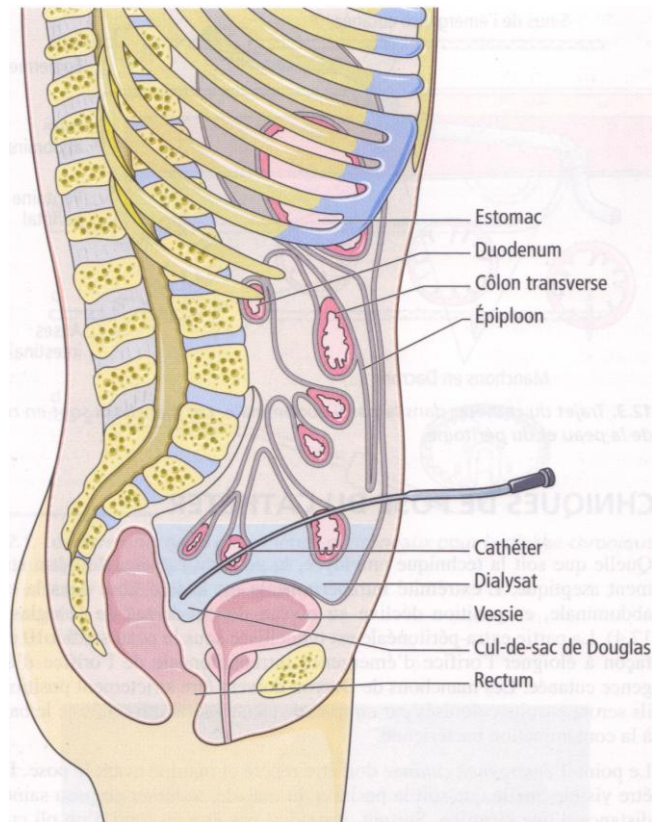


FIGURE 25 : POSITION DU CATHÉTER DANS LA CAVITÉ ABDOMINALE [42]

3.3.3 Les techniques de dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale consiste en un cycle perpétuel qui permet les renouvellements de dialysat dans la cavité péritonéale.

Ce cycle comporte trois phases :

- Remplissage de la cavité péritonéale par du dialysat neuf : c'est la phase d'infusion.
- Phase de stase pendant laquelle les échanges se font.
- Phase de drainage du dialysat dans une poche [42]

On recommence ensuite à la première étape avec une poche neuve de dialysat.

A partir de ce même cycle commun, on retrouve deux grands types de techniques de dialyse péritonéale : la **dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)** et la **dialyse péritonéale automatisée (DPA)**.

3.3.3.a La dialyse péritonéale continue ambulatoire

C'est une méthode de dialyse manuelle, une infirmière ou le patient lui-même, lorsqu'il est formé, réalise les renouvellements de dialysat. C'est aussi une méthode continue car elle dure quasiment toute la journée, nuit comprise, la seule interruption étant pendant les changements de poche.

Les temps de stase sont d'environ quatre heures, sauf pour la poche nocturne qui reste en place huit à douze heures. [42]

Il existe avec cette technique deux systèmes de connexion de poche :

- **Le système non-déconnectable**

Ici, le patient porte en permanence avec lui la poche et la ligne de transfert. En phase de stase, il garde la poche vide sur lui jusqu'au drainage qui se fait dans la même poche par gravité (Figure 26).

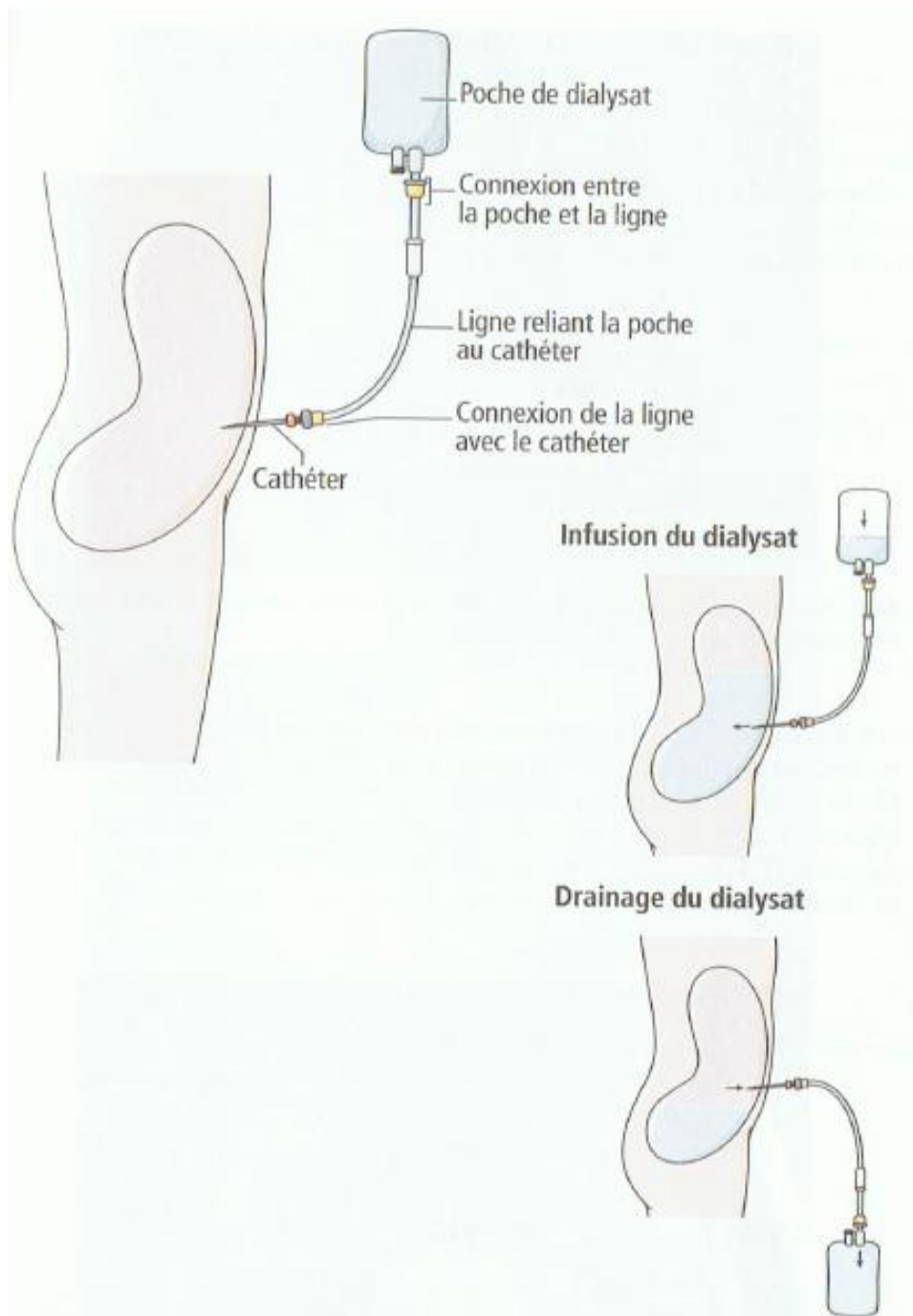
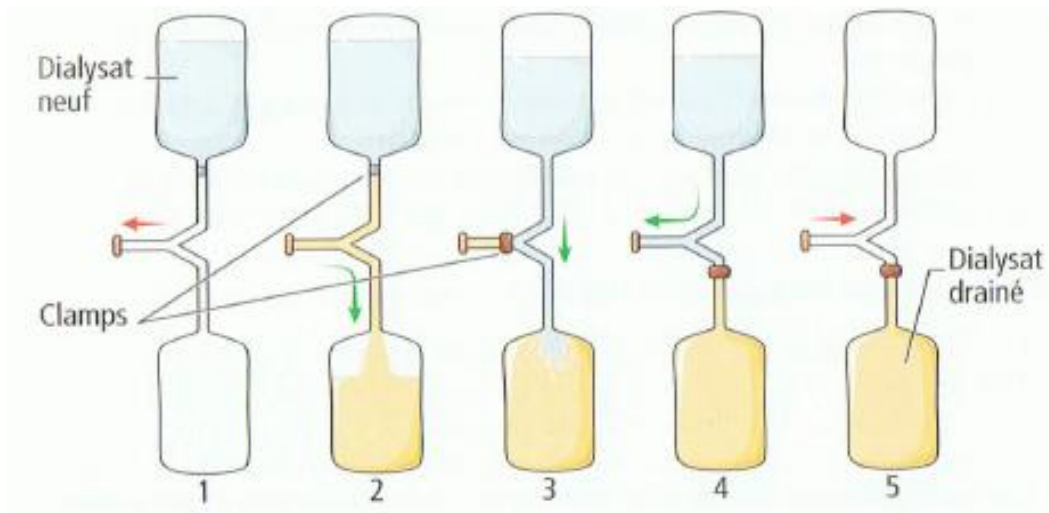


FIGURE 26 : DPCA AVEC SYSTÈME NON DÉCONNECTABLE [42]

- **Système déconnectable**

Dans ce cas, on utilise un système de double poche contenant la poche de dialysat neuve et la poche de drainage. Elles sont intégrées au sein d'un même dispositif à usage unique. Ce dispositif est connecté au patient pour le drainage et l'infusion, puis il est

retiré et remplacé par un petit prolongateur fermé par un bouchon lors de la phase de stase (Figure 27). Entre le drainage et l'infusion, la phase de « flush » est indispensable afin d'éliminer avec du dialysat neuf, le dialysat usagé restant dans la tubulure. Ce système a l'avantage de procurer une meilleure autonomie que le précédent.



1 : connexion ; 2 : drainage ; 3 : flush ; 4 : infusion ; 5 : déconnexion

FIGURE 27 : DPCA AVEC SYSTÈME DÉCONNECTABLE [42]

Dans ces deux systèmes, les changements de poches ou de dispositifs nécessitent plusieurs connexions et déconnexions au cours d'une journée ; ce sont ces manipulations à haut risque septique qui contraignaient à l'époque l'utilisation de cette technique de dialyse.

Aujourd'hui, de gros progrès ont été faits grâce à des dispositifs qui changent automatiquement les poches et qui stérilisent par chaleur ou ultraviolets les connexions.

A noter qu'il existe une dialyse péritonéale intermittente ambulatoire dans laquelle il n'y a pas d'échange la nuit, mais qui n'est plus utilisée car c'est une méthode moins efficace et plus contraignante puisqu'il faut faire cinq cycles en seize heures contre vingt quatre pour la DPCA.

3.3.3.b La dialyse péritonéale automatisée

Cette méthode requiert l'utilisation d'un appareil, le cycleur, qui permet d'automatiser le processus de dialyse. Le patient prépare ses poches de dialysat qu'il relie au cycleur. Ensuite, ce dernier s'occupe automatiquement des remplissages et des drainages de la cavité péritonéale. Ce système permet de délivrer des quantités de dialysat plus importantes que la DPCA.

La DPA peut être utilisée de différentes manières [9]. On retrouve :

- La dialyse péritonéale intermittente nocturne : les échanges sont effectués par le cycleur la nuit, le patient reste donc à ventre vide le jour.
- La dialyse péritonéale continue cyclique : ici les cycles sont courts la nuit et la stase est longue pendant la journée. C'est en fait l'inverse de la DPCA. Il existe une variante avec la dialyse péritonéale continue optimisée dans laquelle on ajoute un cycle la journée.
- La dialyse péritonéale fluctuante : cela consiste à ne drainer qu'incomplètement le dialysat entre chaque cycle. Cette méthode peut être combinée avec les précédentes.

Le choix de l'une ou l'autre de ces méthodes de dialyse dépend notamment de la surface corporelle, de la perméabilité péritonéale, de la fonction rénale résiduelle et du volume intrapéritonéale admissible.

3.3.4 Les dialysats

Comme pour l'hémodialyse, les dialysats, d'un fabricant à l'autre, peuvent avoir une composition légèrement différente, mais tous ont pour objectif d'épurer le sang des déchets et d'assurer l'homéostasie hydro-électrique. Ils contiennent tous de l'eau stérile, des électrolytes, un agent osmotique et un tampon.

Le lactate est le tampon le plus utilisé pour combattre l'acidose métabolique même si aujourd'hui des solutions à base de bicarbonate, d'une biocompatibilité meilleure, sont disponibles.

L'agent osmotique le plus courant est le glucose, il est utilisé à des concentrations variables allant de l'isotonicité à l'hypertonicité franche. L'osmolarité, quant à elle, est toujours supérieure au plasma afin de générer une ultrafiltration par osmose. Cependant, les solutions contenant du glucose sont agressives avec la membrane péritonéale et peuvent provoquer des douleurs. De plus, à la longue, le glucose est à l'origine de produits de dégradation bio-incompatibles. Ces inconvénients ont conduit à rechercher de nouveaux agents. Parmi eux, on retrouve les acides aminés, qui permettent parallèlement de lutter contre la malnutrition ou bien l'icodextrine, un polymère du glucose. [24]

3.3.5 Critères de choix de la méthode de dialyse

On retrouve un certain nombre de contre-indications à la dialyse péritonéale, parmi lesquelles :

- les abdomens multi-opérés qui peuvent être un obstacle à la pose du cathéter, et dont les performances de dialyse sont souvent moins bonnes.
- les stomies, urinaires ou digestives
- les BPCO
- antécédents de péritonite ou autre pathologie inflammatoire digestive sévère
- les obésités morbides, les éventrations, les pathologies pariétales
- les personnes ayant une mauvaise perméabilité péritonéale [24] [20]

D'autre part, les complications de la DP, qu'elles soient mécaniques (mauvais drainages, fuites, hyperpression abdominale), infectieuses (péritonite), ou métaboliques peuvent représenter un frein à la pratique de cette méthode. [20]

En outre, la dialyse péritonéale a montré un avantage majeur dans le maintien prolongé de la fonction rénale résiduelle par rapport à l'hémodialyse. Cet argument devrait permettre d'indiquer la DP chez pratiquement tous les patients en première intention.

Aussi, il est évident que les situations qui ne sont pas en faveur de l'hémodialyse comme, une mauvaise tolérance hémodynamique, ou une contre-indication aux anticoagulants du circuit, sont des indications préférentielles de la DP. [20]

Mais au-delà de ça, il n'y a pas de différence significative de la survie à long terme entre les deux méthodes. [42]

Le choix doit donc se faire après discussion entre le patient et les médecins et après avoir évalué les avantages et les inconvénients de chaque méthode.

Il est clair que la fonction rénale résiduelle est un paramètre important, mais il faut aussi prendre compte le coût de la méthode, les facteurs psychosociaux, l'autonomie du patient, son souhait personnel, ses comorbidités associées...

4 PRISE EN CHARGE DU DIALYSÉ À L'OFFICINE

4.1 SONDAGE D'OPINIONS

Les pharmaciens qui exercent dans les officines de ville n'ont que très peu l'occasion de côtoyer des personnes dialysées, puisqu'il n'y en a que 37000 environ pour 23000 officines en France. Ce sont donc des patients rares, mais qui ont un traitement lourd et dont le suivi médical est très important.

Afin d'évaluer le ressenti de ces patients concernant le rôle de leur pharmacien d'officine dans leur prise en charge médicale, un sondage d'opinions a été menée au Centre de dialyse NéphroCare de Belley, dans l'Ain, ainsi que dans une pharmacie grenobloise.

4.1.1 Échantillon de patients interrogés

Vingt cinq personnes hémodialysées ont été interviewées grâce à un questionnaire simple (Annexe 4). Il leur permet de donner leurs opinions sur différents points : la qualité de la dispensation pharmaceutique, sa place dans leur suivi médical et leur niveau de connaissance sur la pathologie.

L'échantillon de patients a été sélectionné au hasard. Il est d'ailleurs assez représentatif de la population touchée par l'insuffisance rénale terminale et traitée par dialyse en France :

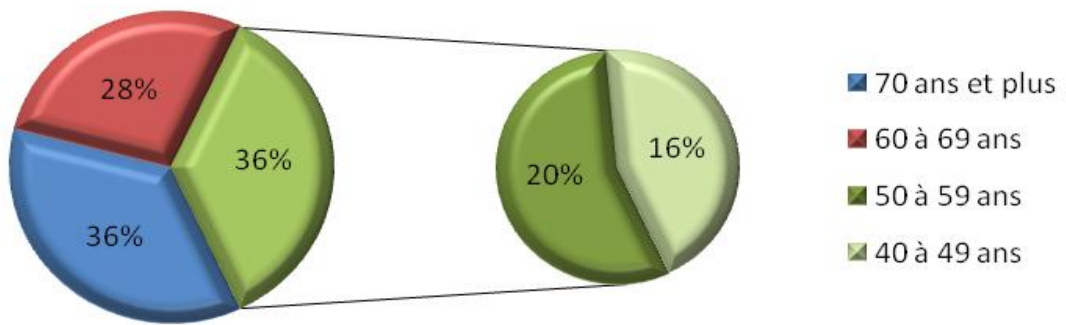


FIGURE 28 : TRANCHES D'ÂGE DES PATIENTS DU PANEL INTERROGÉ

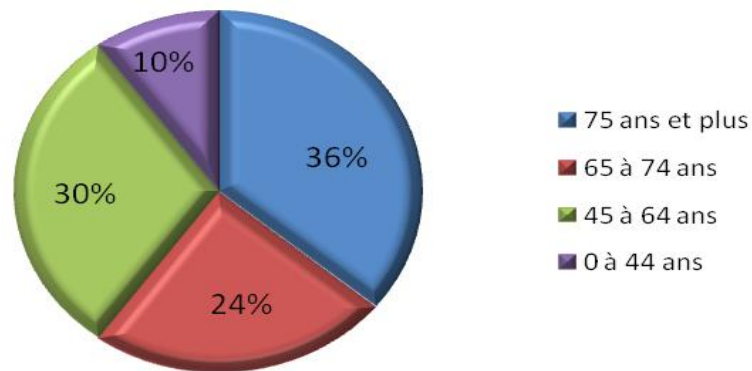


FIGURE 29 : TRANCHES D'ÂGE DES PATIENTS DIALYSÉS EN FRANCE EN 2008 [8]

Comme nous le montre la Figure 28, 64 % des patients interrogés sont des personnes âgées de plus de 60 ans, retraités ; les 36 % restant sont des personnes âgées de 40 à 59 ans et dont une seule est active.

La durée médiane depuis le premier traitement de suppléance est de 4 ans.

Enfin, on retrouve parmi le panel 60 % d'homme.

En comparaison, en France en 2008, 60 % des patients insuffisants rénaux terminaux dialysés avaient plus de 65 ans, 30 % avaient entre 45 et 64 ans et 10 % avaient entre 0 et 45 ans (Figure 29).

La durée médiane depuis le premier traitement par épuration extra-rénale était de 3 ans et la population masculine représentait 59 % des malades incidents. [8]

Le profil des personnes interrogées est donc relativement similaire à celui des dialysés en France.

4.1.2 Résultats des entretiens et analyses

Tout d'abord, intéressons-nous à l'état des connaissances qu'ont les patients concernant les points importants de leur pathologie et de leur traitement. Sont-elles, selon eux, suffisantes par rapport à leurs besoins ?

	OUI	NON	J'aimerais en savoir plus
Principe de la dialyse	76 %	4 %	20 %
Connaissance de votre maladie rénale	96 %	0 %	4 %
Connaissance de votre régime	60 %	12 %	28 %
Connaissance de vos médicaments	52 %	20 %	28 %
Connaissance du déroulement des séances	100 %	0 %	0 %
Connaissance de l'évolution future	96 %	0 %	4 %
Conduite à tenir en cas d'urgence (nuit, dimanche, jours fériés)	100 %	0 %	0 %

TABLEAU V : ÉVALUATION DES CONNAISSANCES DE LA PATHOLOGIE ET DU TRAITEMENT

Notons que les personnes ayant répondu « non » n'ont que très peu, voire aucune notion dans le domaine en question alors que ceux qui ont répondu « j'aimerais en savoir plus » estiment avoir des notions partielles.

Le Tableau V permet de montrer que près de la moitié des patients pensent que leurs connaissances du régime alimentaire et du traitement médicamenteux sont insuffisantes ou pourraient être améliorées. Pour un quart d'entre eux, le principe de base de la dialyse n'est pas totalement assimilé.

D'après les réponses des patients à la question 12, les notions abordées dans le Tableau V ont été inculquées aux dialysés dans 80 % des cas par les médecins uniquement, et dans 20 % des cas par les médecins et les pharmaciens d'officine.

De plus, 56 % des personnes interrogées estiment le pharmacien d'officine moyennement utile ou inutile en ce qui concerne l'apport d'informations sur le traitement de l'insuffisance rénale terminale. D'ailleurs, en cas d'insatisfaction avec leur traitement médicamenteux, 92 % se tournent vers leurs médecins.

Trois points importants de la dispensation pharmaceutique sont abordés dans le questionnaire pour savoir s'ils sont bien relatés par le pharmacien :

- l'explication des objectifs thérapeutiques et des posologies,
- la mise en garde contre les principaux effets indésirables
- le régime alimentaire à suivre

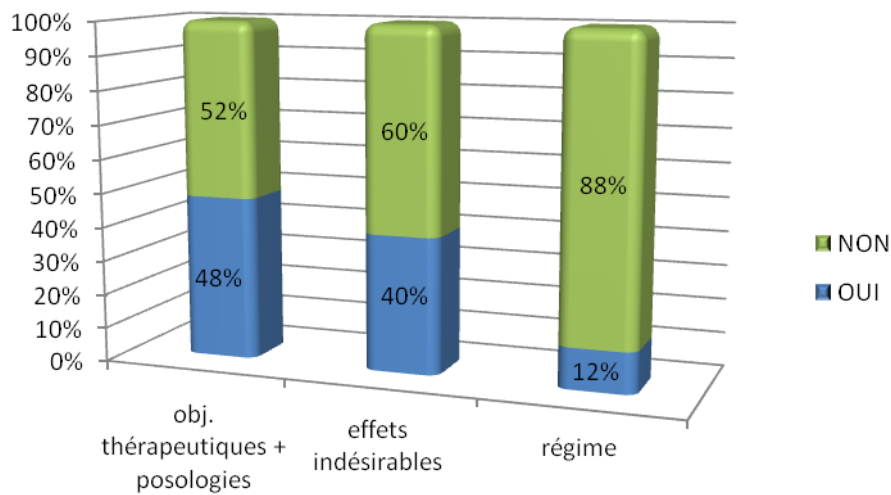


FIGURE 30 : OPINION DES PATIENTS SUR LA QUALITÉ DE LA DISPENSATION PHARMACEUTIQUE

On remarque sur la Figure 30 que plus de la moitié des dialysés interrogés reconnaissent que leur pharmacien ne les informe pas, ou qu'incomplètement, sur les

objectifs thérapeutiques, les posologies et les effets indésirables des médicaments prescrits.

En ce qui concerne le régime nutritionnel, le pharmacien ne l'aborde pas lors de la dispensation dans 88 % des cas.

On peut alors faire une corrélation entre les réponses obtenues dans le Tableau V et le graphique de la Figure 30.

En effet, d'une part, le Tableau V montre que 48 % des patients du panel reconnaissent avoir une connaissance insuffisante de leurs médicaments. A ce même propos, on observe d'après les données du graphique que plus de 50 % de ces patients n'ont pas les informations nécessaires apportées par le pharmacien.

D'autre part, 40 % des personnes interrogées estiment que leur régime nutritionnel n'est pas bien compris. Or, lorsque l'on s'intéresse au rôle du pharmacien, on s'aperçoit que dans 88 % des cas, ce régime alimentaire n'est pas expliqué ou répété en pharmacie.

En associant ceci aux réponses à la question 12, qui montrent que les pharmaciens ne participent, en association avec les médecins, que dans 20 % des cas à l'éducation thérapeutique des patients dialysés, cela prouve que la proportion de patients bien informés pourrait être largement améliorée avec une dispensation pharmaceutique efficace et complète.

On comprend alors mieux, grâce à ce sondage, en quoi le pharmacien d'officine à un rôle important à jouer dans le suivi du patient dialysé. Certes, la proximité des médecins néphrologues lors des séances d'hémodialyse permet un suivi médical quasi permanent, mais il demeure cependant que la prise en charge globale des personnes dialysées est complexe et parfois insuffisante. Ceci est du en parti au fait que les informations doivent leur être souvent répétées, afin d'être bien assimilées, et que l'éducation thérapeutique faite par le médecin seul n'est pas suffisante.

L'amélioration de cette prise en charge passe donc par une dispensation officinale de qualité, qui nécessite que les pharmaciens connaissent bien la pathologie, les traitements

et les conseils à associer. Aussi, un échange entre les professionnels de santé est indispensable pour un suivi optimal.

Cela permettrait ainsi d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie de ces personnes qui, de surcroît, ont une pathologie difficile à gérer psychologiquement.

Les parties suivantes regroupent les données nécessaires au pharmacien pour qu'il puisse établir une éducation thérapeutique optimale chez le patient dialysé.

4.2 MODIFICATIONS DE LA PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL TERMINAL

Chez l'insuffisant rénal et en particulier au stade terminal, les quatre phases de la pharmacocinétique sont modifiées, à savoir **l'absorption** du médicament dans le compartiment sanguin, **la distribution** au niveau des tissus, **la métabolisation** et enfin **l'élimination** sous forme inchangée ou sous forme de métabolites.

4.2.1 L'absorption

Le mécanisme d'absorption chez le dialysé peut être modifié par quatre mécanismes (Figure 31).

Premièrement, l'élévation de la concentration de l'urée dans la salive du patient peut aboutir à la transformation de l'urée en ammonium à l'aide des uréases gastriques. Ce processus est responsable d'une augmentation du pH gastrique qui, à son tour, entraîne une altération de la dissolution ou de l'ionisation de certains médicaments et ainsi leur absorption.

Deuxièmement, l'intestin contient des enzymes impliqués dans la transformation des médicaments. En effet, comme dans le foie, les entérocytes sont pourvus d'un système enzymatique, le cytochrome P450. Une diminution de l'activité de ce système a été mise

en évidence chez les insuffisants rénaux aboutissant ainsi à une diminution du métabolisme intestinal.

Troisièmement, les patients en IRC souffrent souvent de colite chronique ; l'inflammation est ici responsable d'une augmentation de l'absorption des médicaments. [26]

Et enfin, une diminution de l'activité de certains isoenzymes du cytochrome P450 au niveau hépatique associée à une diminution de l'effet de premier passage hépatique engendre une augmentation de la fraction médicamenteuse qui atteint le compartiment sanguin. [38]

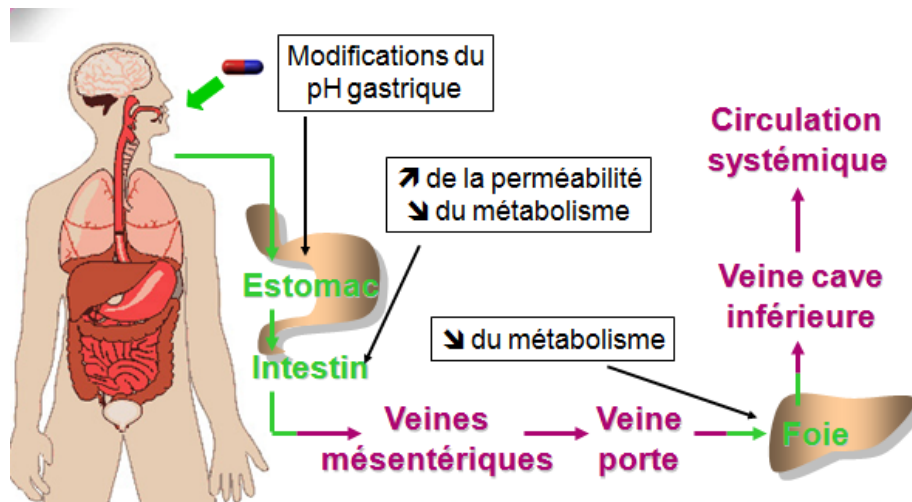


FIGURE 31: MODIFICATION DE L'ABSORPTION CHEZ L'IRC [26]

4.2.2 La distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques comme l'albumine (forme inactive) ou rester sous forme libre (forme active).

Or, chez le patient insuffisant rénal, l'albuminémie est souvent inférieure à celle de sujets sains ; la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques est alors modifiée. Cela

entraîne une augmentation de la fraction libre et donc une quantité plus importante de produit disponible au niveau du site d'action.

D'autre part, certaines substances qui s'accumulent chez les patients urémiques vont entrer en compétition avec les médicaments sur les sites de fixation aux protéines. [26]

Au final, les molécules qui ont la caractéristique de se lier aux protéines plasmatiques auront une importante modification de leur biodisponibilité.

4.2.3 Le métabolisme

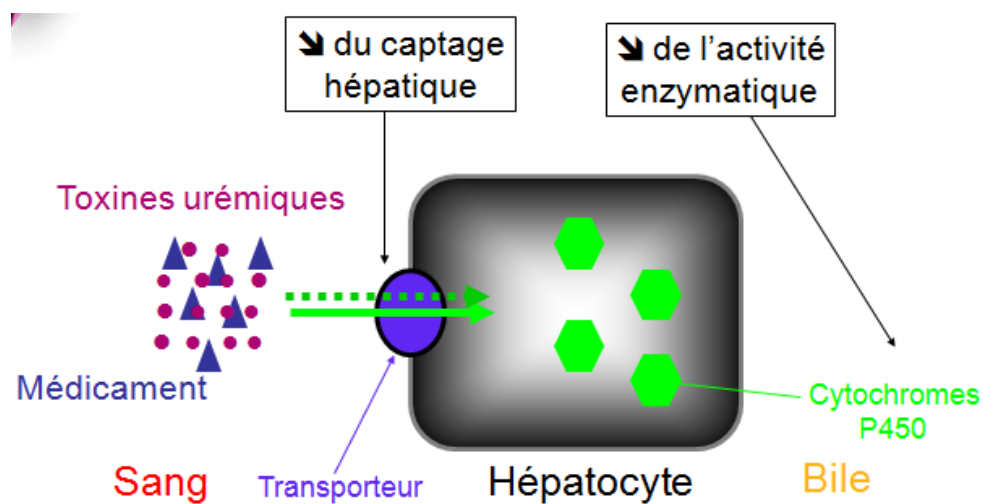


FIGURE 32 : MODIFICATION DE LA MÉTABOLISATION CHEZ LE DIALYSÉ [26]

L'altération de nombreuses réactions enzymatiques au niveau hépatique, combinée au fait que les médicaments entrent en compétition avec certaines toxines urémiques au niveau des transporteurs des hépatocytes, a pour conséquence une augmentation de la concentration de la forme inchangée du médicament dans le sang.

Les médicaments à métabolisme strictement hépatique peuvent donc avoir une pharmacocinétique modifiée chez le patient insuffisant rénal. [38] [43]

4.2.4 L'élimination

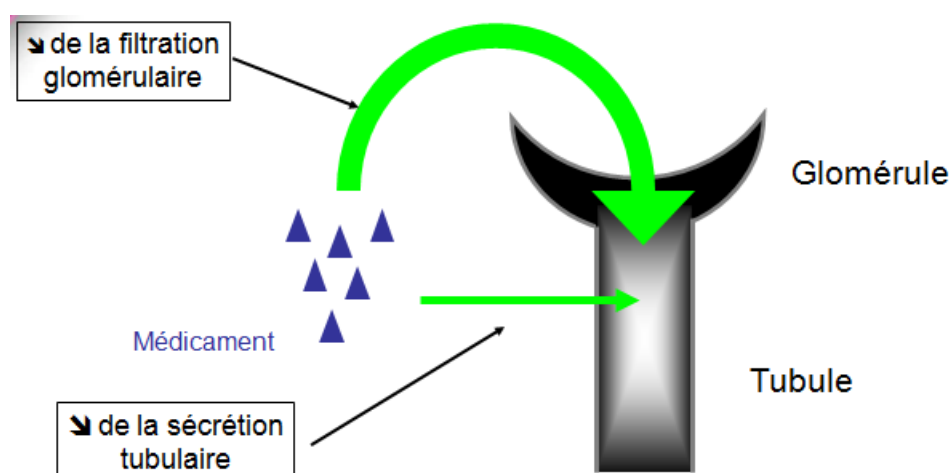


FIGURE 33 : MODIFICATION DE L'ÉLIMINATION CHEZ L'IR [26]

Comme nous avons pu le voir précédemment, la phase d'élimination est particulièrement affectée par l'insuffisance rénale. La filtration glomérulaire ainsi que la sécrétion tubulaire sont diminuées, ce qui entraîne une rétention des composés qui devraient être éliminés par les reins.

4.2.5 Conséquences des modifications de la pharmacocinétique

Ces altérations de la pharmacocinétique chez les individus insuffisants rénaux terminaux conduisent à une hausse de la concentration plasmatique des médicaments éliminés par voie rénale. Aussi, dans une bien moindre mesure, certains médicaments à élimination extra-rénale peuvent avoir une modification de leur pharmacocinétique puisque les trois premières phases sont affectées.

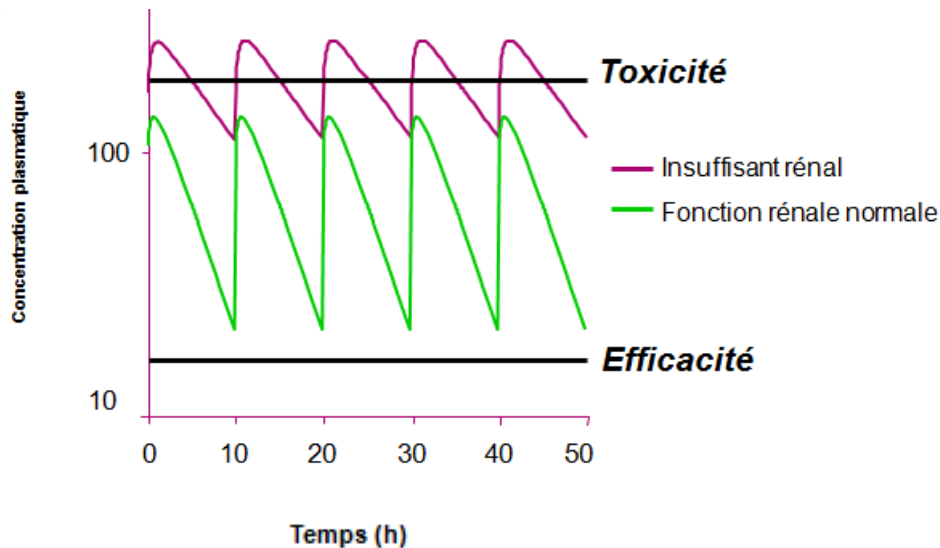


FIGURE 34: ALTERATION DE LA PHARMACOCINETIQUE CHEZ L'IR [26]

Les courbes de la Figure 34 représentent la concentration plasmatique d'une substance active éliminée par voie rénale en fonction du temps, chez un individu sain et chez un individu insuffisant rénal. Ce dernier a une concentration plasmatique maximale (C_{max}) en substance active augmentée et qui peut dépasser le seuil de toxicité. De plus, la demi-vie est elle aussi augmentée.

Afin d'éviter cette accumulation potentiellement dangereuse de principe actif, pouvant entraîner des surdosages et les effets indésirables qui les accompagnent, il est nécessaire d'adapter la posologie des médicaments concernés.

Pour se faire, trois méthodes peuvent être appliquées [26] :

- 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**

La méthode « de la dose » doit être réalisée lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir une concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement.

La méthode « de l'intervalle » doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (C_{\max}) en médicament et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un C_{\max} suffisamment élevé.

Le choix de la troisième méthode s'impose lorsque la méthode « de la dose » ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la méthode « de l'intervalle » ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses.

4.2.6 La dialysance

La dialysance d'un médicament représente la quantité de principe actif éliminée au cours de l'épuration extra-rénale. C'est donc un facteur à ne pas négliger chez les personnes dialysées.

Elle dépend de la liaison plasmatique aux protéines, du caractère hydrophile ou lipophile du médicament, de son poids moléculaire, de la méthode de dialyse utilisée... [42]

En conséquence, les principes actifs éliminés lors de l'hémodialyse seront préférentiellement administrés à la fin de la séance. En ce qui concerne la dialyse péritonéale, qui est souvent pratiquée en continu, les adaptations posologiques sont rarement différentes de celles faites pour l'insuffisance rénale terminale.

Les tableaux de l'Annexe 5 donnent, pour les médicaments les plus courants (en dénomination commune internationale), les adaptations posologiques nécessaires en fonction du DFG, les choix de la méthode d'adaptation (D : méthode « de la dose » ; I : méthode « de l'intervalle ») et les modifications de posologies éventuellement nécessaires en dialyse péritonéale ou les suppléments après l'hémodialyse.

4.3 LA NUTRITION

La dialyse peut entraîner une malnutrition responsable d'une mortalité précoce. Plusieurs causes peuvent être à l'origine de cette malnutrition :

- **l'anorexie** qui est la conséquence de l'effet anorexigène des toxines urémiques, de l'altération du goût, du régime sans sel, de l'anémie, des multiples médicaments, de la sédentarité... D'où une réduction des apports alimentaires.
- **l'hypercatabolisme musculaire** lié notamment à la perte d'acides aminés au cours des dialyses
- **l'inflammation urémique** à laquelle s'ajoute l'activation de cytokines proinflammatoires pendant les séances à cause de la bioincompatibilité des membranes. Ces cytokines inhibent la synthèse de l'albumine et ainsi les centres de l'appétit. [24]

Il est donc primordial de respecter les apports nutritionnels recommandés en sachant qu'ils diffèrent parfois en fonction du type de dialyse.

Les apports énergétiques totaux chez les dialysés doivent être compris entre 30 à 35 kcal/kg/jour. [6]

4.3.1 Les apports protéiques, lipidiques et glucidiques

Chez un adulte sain, on recommande un apport protéique de 0,75 g/kg/jour. Mais pendant la dialyse, il y a une perte d'acides aminés qu'il faut compenser par une augmentation des apports.

1 à 1,2 g/kg/jour de protéines sont donc nécessaires chez l'hémodialysé et un minimum de 1,2 g/kg/jour sont souhaités chez les patients traités par dialyse péritonéale, car la perte protéique est plus importante avec cette méthode. [6]

On privilégiera les protéines de hautes valeurs biologiques, c'est-à-dire avec une composition idéale en acides aminés essentiels pour qu'elles soient complètement assimilées par l'organisme. On retrouve ces dernières notamment dans : les œufs, les poissons, les viandes ou les produits laitiers.

Voici un tableau représentant la quantité correspondante d'aliments contenant 5 grammes de protéines :

<i>Protéines animales</i>	25 g de viande de boucherie
5 g de protéines =	25 g de volaille ou lapin
	30 g de poisson de mer ou d'eau douce
	1 œuf entier (gros)
<i>Protéines lactées</i>	150 ml de lait entier ou demi-écrémé
5 g de protéines =	1 yaourt (120 ml)
	2 petit-suisses de 30 g
	70 g de fromage blanc
	1 portion de crème de gruyère
	40 g de fromage de pâte
<i>Protéines végétales</i>	65 g de pain
5 g de protéines =	5 biscottes
	250 g de pommes de terre
	50 g de pâtes ou 70 g de riz (cru)
	125 g de champignons, petits pois ou choux de Bruxelles

TABLEAU VI : EQUIVALENCE D'APPORT PROTEIQUE POUR 5 GRAMMES DE PROTEINES [24]

Les lipides doivent représenter environ 33 % des apports énergétiques totaux et être composés majoritairement d'acides gras mono et poly-insaturés afin de réduire le risque d'athérosclérose.

Quant aux glucides, chez l'hémodialysé, ils doivent correspondre environ à 55 % des apports énergétiques totaux et être préférentiellement administrés sous forme de « sucres lents » (riz, pâtes, pain, pommes de terre...) afin d'éviter une hypertriglycémie.

En revanche, le glucose contenu dans le dialysat utilisé pour la dialyse péritonéale est partiellement absorbé au niveau du péritoine. On estime que la réabsorption peut varier de 100 à 250 g/jour. Il est donc recommandé de diminuer les apports sucrés chez les patients bénéficiant de cette méthode. [24] [31]

4.3.2 Les apports en eau et en électrolytes

L'épuration extra-rénale doit permettre d'éliminer l'excès d'eau et de sodium qui s'accumule dans l'organisme afin de retrouver le poids « sec ». Pour y parvenir sans utiliser un débit d'ultrafiltration excessif, il est nécessaire de limiter les apports en eau et en sodium. On estime que la prise de poids entre deux séances d'hémodialyse ne doit pas excéder 4,5 % du poids sec, soit en général environ 2 kg. Cela correspond à un volume de boisson journalier maximal compris entre 500 et 1000 mL en plus de la diurèse résiduelle.

L'apport en sel doit, lui, ne pas excéder 6 grammes par jour contre 8 à 10 grammes en temps normal. 2 à 4 g/jour de bicarbonate de sodium peuvent être nécessaires afin de lutter contre l'hypobicarbonatémie et l'acidose métabolique. [31]

En ce qui concerne le potassium, son accumulation nécessite une limitation de la consommation des aliments qui en sont très riches comme certains fruits (fruits secs, avocats, bananes, cacahuètes, noix...), certains légumes (artichauts, champignons, brocolis, épinards...) et le chocolat. De plus la cuisson des légumes doit être faite dans un grand volume d'eau que l'on jettera avant de servir afin de diminuer la teneur en potassium. [24]

4.3.3 Les apports de calcium et de phosphore

La restriction des produits laitiers associée à l'hypocalcémie fréquente chez l'insuffisant rénal terminal conduit à donner une supplémentation en calcium de l'ordre de 1 à 1,5 g/jour. Il faut toutefois faire attention de ne pas dépasser 2 g/jour car cela pourrait provoquer des calcifications artérielles. [31]

En cas d'hyperphosphorémie rebelle à la dialyse et aux traitements médicamenteux, il faudra réduire les protéines animales (produits laitiers...) tout en préservant un apport protéique suffisant pour ne pas induire de malnutrition.

4.3.4 Les suppléments vitaminiques

Les vitamines hydrosolubles, et particulièrement celles du groupe B, doivent être apportées chez le dialysé en supplément car le régime strict couplé aux pertes qui ont lieu pendant les séances de dialyse entraînent un déficit.

Voici la supplémentation quotidienne recommandée :

Vitamines	Supplément par jour
Vitamines hydrosolubles	
- acide ascorbique (vitamine C)	75-90 mg
- thiamine (vitamine B ₁), chlorhydrate de	1,1-1,2 mg
- riboflavine (vitamine B ₂)	1,1-1,3 mg
- niacine (vitamine B ₃)	14-16 mg
- acide pantothénique (vitamine B ₅)	5 mg
- pyridoxine (vitamine B ₆), chlorhydrate de	10 mg
- biotine (vitamine B ₇)	30 µg
- acide folique (vitamine B ₉)	1 mg
- cyanocobalamine (vitamine B ₁₂)	2,4 µg
Vitamines liposolubles	
- vitamine A (rétinol)	0
- vitamine E (α-tocophérol)	400-800 mg IV
- vitamine D	Prescription séparée

TABLEAU VII : SUPPLEMENTATION VITAMINIQUE RECOMMANDÉE CHEZ LE DIALYSÉ [24]

4.4 LA THÉRAPIE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LE DIALYSÉ

Le profil médicamenteux de l'insuffisant rénal chronique est complexe, car même si la dialyse est un moyen efficace de substitution des fonctions rénales, le syndrome urémique n'est qu'incomplètement corrigé. La dialyse, à plus ou moins long terme, est de ce fait à l'origine de multiples pathologies responsables d'une surmortalité des patients. De plus, la maladie rénale est souvent une complication d'autres pathologies comme le diabète, l'hypertension artérielle ou des atteintes cardiovasculaires.

Une étude a montré que le nombre moyen de médicaments prescrits chez les patients traités par épuration extra-rénale est en moyenne de 10 par personne contre 3 pour la population générale et 6 pour les ALD. [40]

Cette partie a pour objectif d'aborder les différentes classes thérapeutiques qui sont traditionnellement utilisées chez les personnes dialysées pour traiter les complications et les comorbidités de leur insuffisance rénale terminale.

4.4.1 L'hypertension artérielle

Elle est présente chez près de 90 % des cas et doit être traitée lorsque la suppression de la surcharge hydrosodée ne permet pas un retour à la normale. Toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées à l'exception des diurétiques thiazidiques et anti-aldostérone. Cependant, on privilégiera ceux qui agissent sur l'axe rénine-angiotensine d'autant plus qu'ils ont un effet préventif sur l'hypertrophie ventriculaire gauche, présente chez plus de 70 % des dialysés [37]. On associe souvent au moins trois classes d'antihypertenseurs afin d'obtenir des tensions inférieures à 13/8 mmHg. [24]

4.4.1.a Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Ils représentent la classe de première intention dans le traitement de l'HTA chez l'insuffisant rénal puisque, outre l'effet préventif sur l'hypertrophie ventriculaire gauche, ils ont un effet néphroprotecteur lorsqu'une fonction rénale résiduelle est encore présente.

Mode d'action

Les IEC empêchent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (active) par l'enzyme de conversion. De plus, cette dernière est aussi responsable de la dégradation des kinines endogènes vasodilatatrices. On obtient donc une diminution de la synthèse de l'angiotensine II d'une part, et de la dégradation de substances vasodilatatrices d'autre part. [45]

Contre-indications

- Grossesse (deuxième et troisième trimestre), allaitement
- Antécédents d'angio-œdème liés ou non à un IEC (l'augmentation du taux de bradykinine peut être responsable de réactions anaphylactoïdes) [45]

Effets indésirables (les plus fréquents)

- Toux sèche persistante dans 14 % des cas, nécessitant l'arrêt du traitement
- Flush facial ou angio-œdème, éruptions cutanées (à éviter lors d'hémodialyse avec des membranes en polyacrylonitrile car elles provoquent une augmentation des bradykinines)
- Hypotension orthostatique, hypotension en cas de déplétion hydrosodée
- Céphalées, asthénie, anémie
- Hyperkaliémie (due à la moindre sécrétion d'aldostérone) [45]

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

L'association avec le potassium ou avec des diurétiques hyperkaliémisants est à éviter ou à utiliser avec une surveillance accrue de la kaliémie. Un contrôle régulier de la tension artérielle, de la créatinine et des transaminases sera réalisé.

Une grande prudence est recommandée chez les personnes à risque de cardiopathie ischémique ou d'affections cérébro-vasculaires car une baisse excessive de la tension artérielle favorise le risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC. On évitera l'utilisation des IEC lorsqu'il existe une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose unilatérale sur rein unique. [45]

Voici la liste des IEC accompagnée de leur adaptation posologique, lorsqu'elle est nécessaire. Les molécules éliminées par la dialyse seront préférentiellement administrées après la séance :

DCI	SPECIALITES	ADAPTATION DE LA POSOLOGIE	INFLUENCE DE LA DIALYSE
fosinopril	Fozitec®	Pas d'adaptation posologique	Peu dialysable
benazepril	Briem® Cibacene®	5 mg/j	Peu dialysable
captopril	Captolane® Lopril®	6,25 mg/j en début de traitement et jusqu'à 37,5 mg/j	Éliminé par la dialyse
cilazapril	Justor®	0,25 à 0,5 mg 1 à 2 fois/sem, à administrer les jours de non dialyse	Éliminé par la dialyse
enalapril	Renitec®	2,5 mg les jours de dialyse	Éliminé par la dialyse
lisinopril	Prinivil® Zestril®	2,5 mg/j	Éliminé par la dialyse
perindopril	Coversyl®	En HD : 2 mg/j les jours de dialyse, à la fin de la séance. En DP : 2mg 1 jour/2, avant le petit-déjeuner	Éliminé par la dialyse
quinapril	Korec®	Réduction de la dose ou de l'intervalle d'administration	Peu dialysable
trandolapril	Odnik®	0,5 mg/j	Éliminé par la dialyse
zofenopril	Zofenil®	25% de la dose habituelle	
ramipril	Triatec®	Absence de données quand clairance à la créatinine < 10 mL/min	Éliminé par la dialyse
imidapril	Tanapril®	Contre-indiqué	
moexipril	Moex®	Contre-indiqué	

TABLEAU VIII : ADAPTATION POSOLOGIQUE DES IEC [45]

4.4.1.b Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII)

Cette classe sera utilisée préférentiellement en cas d'intolérances ou d'allergies aux IEC.

Mode d'action

Ce sont des antagonistes sélectifs puissants des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Ils bloquent ainsi, tout comme les IEC, les effets de l'angiotensine II et notamment la vasoconstriction. Ils ont aussi un rôle dans la prévention de l'hypertrophie ventriculaire gauche et un rôle néphroprotecteur lorsqu'il reste une fonction rénale résiduelle. Cependant, les ARAII n'empêchent pas la dégradation des kinines, ce qui leur confère un moindre risque allergique.

Contre-indications

- Grossesse au deuxième et troisième trimestre, allaitement
- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Insuffisance rénale sévère pour le Telmisartan et l'Olmésartan

Effets indésirables

- Hypotension, notamment en cas de déplétion hydrosodée
- Hyperkaliémie
- Céphalées, asthénie, anémie
- Réactions allergiques avec angio-œdème possible

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Tout comme pour les IEC, on évitera les associations avec du potassium ou des diurétiques hyperkaliémiantes à moins d'un contrôle très régulier de la kaliémie. On surveillera particulièrement la tension artérielle, la créatinine et les transaminases.

La sténose bilatérale ou unilatérale sur rein unique de l'artère rénale doit aussi nécessiter un changement de traitement et il faut toujours être prudent chez les personnes à risque de cardiopathie ischémique et d'atteintes cérébro-vasculaires. [45]

Les adaptations posologiques avec les ARAII ne sont, généralement, pas nécessaires :

DCI	SPECIALITES	ADAPTATION DE LA POSOLOGIE	INFLUENCE DE LA DIALYSE
losartan	Cozaar®	Pas d'adaptation	Pas d'élimination par la dialyse
valsartan	Nisis® Tareg®	Pas d'adaptation	Pas d'étude en dialyse
irbesartan	Aprovel®	Commencer à 75 mg/j	Pas d'élimination par la dialyse
eprosartan	Teveten®	Dose doit être réduite	
olmesartan	Alteis® Olmotec®	Contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère	
telmisartan	Pritor® Micardis®	Contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère	

TABLEAU IX : ADAPTATION POSOLOGIQUE DES ARAII [45]

4.4.1.c Les β -bloquants

Ils regroupent de nombreux médicaments ayant des indications diverses en fonction de leurs caractéristiques pharmacocinétique et pharmacodynamique. On retrouve parmi ces indications : l'hypertension artérielle, la prophylaxie des crises d'angor, le traitement post-infarctus, les troubles du rythme cardiaque, les migraines... [45]

Mode d'action

Les β -bloquants agissent par antagonisme des récepteurs bêta-adrénergiques au niveau cardiaque, mais aussi des vaisseaux et des bronches. On rappelle qu'il existe trois sous-types de récepteurs bêta-adrénergiques :

- Les récepteurs β_1 -adrénergiques présents au niveau cardiaque et rénal ; leur stimulation au niveau cardiaque entraîne une augmentation de la force de contraction cardiaque (effet inotrope positif), une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), une augmentation de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (dromotrope positif) et une augmentation de l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif). Au niveau rénal, leur stimulation augmente la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire.
- Les récepteurs β_2 -adrénergiques sont, quant à eux, présents au niveau des vaisseaux, des bronches, de l'intestin, de l'utérus et au niveau cardiaque mais non prédominant. Leur activation entraîne une relaxation des fibres lisses et ainsi une bronchodilatation et une vasodilatation. Ils ont aussi une action sur le métabolisme glucidique.
- Les récepteurs β_3 -adrénergiques, récemment découverts, joueraient un rôle dans la stimulation de la lipolyse et dans la relaxation utérine.

Les β -bloquants ont donc principalement un effet inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope négatif pour leur action sur les récepteurs β_1 et des effets de bronchoconstriction, de vasoconstriction et d'hypoglycémie pour leur action sur les récepteurs β_2 .

On peut les différencier en fonction de leur caractère lipophile ou hydrophile, de leur cardio-sélectivité β_1 -adrénergique ou de leur activité sympathomimétique intrinsèque (activité β -agoniste partielle).

Contre-indications

- Asthme, BPCO de stades évolués
- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée
- Bradycardie importante
- Phénomène de Raynaud

- BAV de haut degré non appareillé
- Hypersensibilité à l'un des constituants

Effets indésirables

- Bradycardie, insuffisance cardiaque, BAV
- Hypotension
- Asthme
- Hypoglycémie
- Syndrome de Raynaud
- Cauchemars
- Eruptions cutanées

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Il convient de ne jamais interrompre brutalement un traitement par β -bloquant car l'effet rebond ainsi engendré peut provoquer des troubles du rythme ou des infarctus du myocarde chez les personnes souffrant de cardiopathie ischémique.

On surveillera attentivement les individus dont l'état pourra être aggravé par les effets indésirables (asthme, BPCO, BAV, troubles artériels périphériques...). Chez les diabétiques, les prodromes de l'hypoglycémie peuvent être masqués par la prise de β -bloquants.

Concernant les interactions, la Floctafénine est contre-indiquée avec les β -bloquants. De plus, les médicaments pouvant provoquer des troubles de l'automatisme cardiaque tels que le Vérapamil, le Diltiazem ou le Bépridil sont fortement déconseillés.

De façon plus générale, les associations avec les anti-arythmiques, les médicaments pouvant provoquer des torsades de pointes, les digitaliques, l'insuline, les

antihypertenseurs centraux, les inducteurs ou inhibiteurs enzymatique, sont à utiliser avec précautions.

Chez les dialysés, l'adaptation posologique ne sera pas forcément nécessaire pour les β -bloquants à métabolisation hépatique (Acététolol, Céliprolol, Labétolol, Métoprolol, Propranolol, Tertatolol) contrairement à ceux dont l'élimination est rénale (Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Nadolol, Oxprénolol, Pindolol, Timolol). [24]

DCI	SPECIALITES	ADAPTATION DE LA POSOLOGIE
labetalol	Trandate®	Pas d'adaptation posologique
metoprolol	Lopressor® Seloken®	Pas d'ajustement posologique
tertatolol	Artex®	Pas d'adaptation posologique
acebutolol	Sectral®	Réduction de la dose et surveiller l'effet bradycardisant
atenolol	Tenormine® Betatop®	En HD : 50 mg après chaque séance En DP : 25 mg/j ou 50mg tous les 2j
betaxolol	Kerlone®	10 mg/j
bisoprolol	Dentensiel® Soprol®	5 à 10 mg/j
celiprolol	Célectol®	Réduction de la posologie, surveiller le rythme cardiaque
nadolol	Corgard®	Intervalle de 40 à 60 h entre deux doses
oxprenolol	Trasicor®	Adaptation de la posologie en surveillant le rythme cardiaque
pindolol	Visken®	Surveillance du rythme cardiaque
propranolol	Avlocardyl® Hémipralon®	Utiliser la forme dosée à 40mg
timolol	Timacor®	Surveillance du rythme cardiaque
nebivolol	Nébilox® Tement®	Utilisation n'est pas recommandée chez les insuffisants rénaux sévères
cartéolol	Mikélan®	Contre-indiqué

TABLEAU X : ADAPTATION POSOLOGIQUE DES B-BLOQUANTS [45]

4.4.1.d Les inhibiteurs calciques

C'est une classe thérapeutique fréquemment utilisée pour traiter l'hypertension artérielle ou l'angor stable.

Mode d'action

Les inhibiteurs calciques empêchent le transfert du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et vasculaires. De ce fait, ils diminuent la résistance périphérique au niveau vasculaire, et ils ont un effet inotrope, dromotrope et chronotrope négatif sur le muscle cardiaque.

On distingue deux sous-types d'inhibiteurs calciques :

- **les dihydropyridines** (Nifédipine, Amlodipine, Lacidipine, Isradipine, Nicardipine et Nitrendipine) qui ont un tropisme majoritairement vasculaire
- **les non dihydropyridines** (Vérapamil, Diltiazem) qui ont un tropisme mixte, à la fois cardiaque et vasculaire

Contre-indications

- Pour les dihydropyridines : hypersensibilité aux dihydropyridines, grossesse et allaitement, angor instable
- Pour les non dihydropyridines : BAV de haut degrés non appareillés, dysfonctionnement sinusal, insuffisance cardiaque, hypersensibilité, grossesse et allaitement

Effets indésirables

- Oedèmes des membres inférieurs, flush facial
- Hypotension, céphalées

- Bradycardie (non dihydropyridines), tachycardie (dihydropyridines)

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

On surveillera attentivement la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Le Dantrolène est formellement contre-indiqué avec les inhibiteurs calciques. Les associations avec les autres anti-arythmiques, les inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques, la Ciclosporine, les digitaliques, sont à prendre en compte. [45]

Les inhibiteurs calciques sont éliminés principalement par le foie et leur demi-vie chez les dialysés est identique chez les patients non urémiques [42]. En conséquence, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette classe thérapeutique.

4.4.1.e Les α -bloquants

Ce sont des antihypertenseurs qui ne sont généralement pas utilisés en première intention.

Mode d'action

Ils agissent en bloquant les récepteurs α -adrénergiques post-synaptiques présents au niveau du réseau vasculaire. Cela permet d'inhiber le tonus vasoconstricteur d'origine sympathique et d'induire ainsi une vasodilatation. On retrouve deux molécules : l'**Uradipil** et la **Prazosine**.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux constituants
- Grossesse, allaitement

Effets indésirables

- Hypotension
- Vertiges, céphalées

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

On surveillera les transaminases, car il faudra réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique sévère. L'association avec les autres α -bloquants, notamment indiqués dans l'hypertrophie bénigne de la prostate est à proscrire. On évitera aussi les associations avec les autres antihypertenseurs vasodilatateurs. [45]

Les α -bloquants ne nécessitent pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. [24]

4.4.1.f Les diurétiques de l'anse

Ce sont les seuls diurétiques pouvant être utilisés dans l'insuffisance rénale terminale, et seulement si une diurèse résiduelle est encore présente. Ils permettent ainsi de diminuer la rétention hydrosodée et de retrouver une diurèse normale. Par contre, les doses administrées sont plus élevées chez les dialysés (entre 250 et 500 mg pour le **Furosémide** et 5 à 20 mg pour le **Bumétanide**). Le **Pirétanide** (Eurélix®) ne peut pas être utilisé avec une clairance inférieure à 20 mL/min. [45]

Mode d'action

Ils inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et permettent ainsi une réduction de la volémie.

Contre-indications

- Hypersensibilité aux constituants
- Obstruction des voies urinaires
- Encéphalopathie hépatique
- Allaitement et grossesse (pour le Bumétanide)

Effets indésirables

- Déshydratation, hypovolémie, hypotension
- Hyponatrémie et hypokaliémie
- Augmentation du risque d'encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose avancée
- Elévation de l'uricémie parfois responsable de crises de goutte

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

On vérifiera avant l'instauration du traitement qu'il n'y ait pas d'obstacle sur les voies excrétrices. Il faut aussi contrôler régulièrement la tension artérielle, la natrémie et la kaliémie particulièrement lorsqu'il y a des associations d'autres médicaments hypokaliémiant (corticoïdes...). La prise des comprimés aura préférentiellement lieu le matin.

On déconseille d'associer aux diurétiques de l'anse le lithium et les médicaments susceptibles d'engendrer des torsades de pointe (certains anti-arythmiques, antibiotiques, antidépresseurs tricycliques...). [45]

4.4.1.g Les antihypertenseurs centraux

Mode d'action

Ils agissent directement au niveau central, en tant qu'agonistes des récepteurs présynaptiques α_2 -adrénergiques. Ils inhibent par ce biais le tonus sympathique et la sécrétion de catécholamines au niveau périphérique. Leurs effets indésirables, notamment causés par leur action centrale, en font des antihypertenseurs qui sont de moins en moins utilisés.

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Etats dépressifs graves
- Insuffisance rénale terminale pour la Rilménidine et sévère pour la Moxonidine
- Pour la Méthylodopa : AVC, ischémie myocardique, atteinte hépatique, antécédents d'hépatites médicamenteuses

Effets indésirables

- Sècheresse buccale, somnolence, vertiges, céphalées, asthénie, constipation, impuissance, gastralgies, syndromes dépressifs
- Hypotension orthostatique
- Effet rebond à l'arrêt brutal du traitement
- Eruptions cutanées

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Il ne faut donc jamais interrompre le traitement brutalement sous peine de voir apparaître une hypertension. De plus, l'instauration doit se faire de façon progressive.

La Méthyldopa nécessite une surveillance accrue des fonctions hépatiques. L'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite est déconseillée pour tous les produits de cette classe. [45]

Les deux principes actifs pouvant être employés chez le dialysé sont la **Clonidine** et la **Méthyldopa**. Ce dernier nécessite une adaptation posologique par espacement des prises (« méthode de l'intervalle »). De plus, il est dialysable et doit donc préférentiellement être administré après les séances (Annexe 5).

4.4.1.h L'Aliskiren : inhibiteur de la rénine

C'est une nouvelle molécule dont l'activité est basée sur l'inhibition de la rénine, qui ne peut donc plus convertir l'angiotensinogène en angiotensine I. Elle agit ainsi directement sur le système rénine-angiotensine et pourrait avoir un rôle dans la prévention de l'hypertrophie ventriculaire gauche en plus de ses propriétés antihypertensives.

L'**Aliskiren** ne nécessite pas d'adaptation posologique pour des insuffisances rénales légères à sévères. Cependant, étant donné qu'aucune étude n'a été faite chez les personnes dialysées, ce médicament n'est pas encore utilisé pour ces patients. [45]

4.4.2 L'athérosclérose

L'addition de nombreux facteurs de risque chez le patient urémique conduit à une formation accélérée d'athérosclérose.

En effet, l'hypertension artérielle, les anomalies glucido-lipidiques, l'hyperhomocystéinémie (toxine urémique), l'hyperparathyroïdie secondaire responsable de la calcification des plaques athéromateuses, le stress oxydatif et l'inflammation

provoquée par la bioincompatibilité des membranes sont autant de facteurs majorés lors de l'insuffisance rénale terminale. On peut ajouter des facteurs exogènes comme le tabagisme. [25]

L'athérosclérose est à l'origine de nombreux décès d'origine cardiovasculaire chez le patient dialysé : infarctus du myocarde, AVC, insuffisance coronaire, artérite.

Son traitement repose notamment sur la prise en charge de l'hypertension, de l'hyperparathyroïdie secondaire et de l'hyperlipidémie.

4.4.2.a Les statines

Elles sont utilisées en priorité pour réduire le taux de LDL-cholestérol. Les statines inhibent l'activité de l'HMG CoA réductase, enzyme responsable de la synthèse du cholestérol. D'autre part, elles ont aussi l'avantage d'être douées d'effets anti-inflammatoires. [24]

Contre-indications

- Grossesse, allaitement, hypersensibilité
- Affection hépatique évolutive, myopathies
- Insuffisance rénale sévère (Pravastatine, Fluvastatine, Rosuvastatine)

Effets indésirables

- Myalgies, élévation des CPK pouvant imposer l'arrêt du traitement et évoluant rarement en rhabdomyolyse
- Troubles digestifs, céphalées, asthénie, allergies cutanées

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

On surveillera régulièrement la fonction hépatique (transaminases), les CPK et le bilan lipidique.

Les associations avec les puissants inhibiteurs du CYP3A4 (antiprotéases, antifongiques azolés, les macrolides...) sont contre-indiquées. Les associations avec les fibrates et les inhibiteurs moins puissants (Ciclosporine, Vérapamil, Diltiazem, jus de pamplemousse) sont déconseillées ou à employer avec une surveillance stricte des CPK. [45]

Chez les personnes dialysées, l'**Atorvastatine** et la **Simvastatine** peuvent être utilisées mais de préférence à des posologies réduites. [24]

4.4.2.b Autres hypolipémiants

Les fibrates sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère et ne peuvent donc pas être utilisés.

En cas d'impossibilité de traitement par statines, les hypolipémiants tels que les résines chélatrices des sels biliaires (Colestyramine : **Questran®**), l'acide nicotinique (**Niaspan®**) ou l'Ezétimibe (**Ezetrol®**) peuvent être employés sans adaptation posologique. [45]

4.4.3 Le diabète

La plupart des antidiabétiques oraux sont contre-indiqués chez les personnes dialysées.

On switch alors par une insulinothérapie à des doses pouvant être élevées, de par l'insulino-résistance des diabétique de type II.

4.4.4 L'ostéodystrophie rénale

Elle résulte des anomalies du métabolisme phosphocalcique et peut être responsable de calcifications artérielles aggravant les problèmes d'athérosclérose abordés précédemment.

Le traitement consiste à corriger l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie. Voici les objectifs de concentrations sanguines recommandés pour le maintien de l'homéostasie phosphocalcique.

Calcémie	2,1-2,6 mmol/l
Phosphorémie	Apport total de calcium (aliments + suppléments) \leq 2 g/24 Idéalement : 1,13-1,45 mmol/l Cible difficile à atteindre par les moyens diététiques sans l'aide de capteurs (calciques ou non calciques) du phosphore
PTH intacte	2-9 fois la limite supérieure de la normale
Phosphatases alcalines totales	Valeurs normales du laboratoire
25(OH)vitamine D ₃ plasmatique	75-125 nmol/l (30-50 ng/l)

TABLEAU XI : OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES RECOMMANDÉS POUR LE MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE PHOSPHOCALCIQUE [24]

4.4.4.a Le carbonate de calcium

La supplémentation par des sels de calcium représente un double intérêt. D'une part, ils permettent un apport de calcium pouvant corriger l'hypocalcémie et d'autre part, ils agissent comme chélateurs intestinaux du phosphore en formant du phosphate de calcium non absorbable par l'intestin. Ils luttent donc à la fois contre l'hypocalcémie et contre l'hyperphosphorémie.

Seule une spécialité a l'AMM pour traiter l'ostéodystrophie rénale : le **Calcidia®**.

Contre-indications

- Hypercalcémie, hypercalciurie
- Lithiase urinaire calcique, calcifications tissulaires

Les effets indésirables sont rares, on note simplement des troubles intestinaux avec tendance à la constipation.

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Il est évidemment indispensable de contrôler la calcémie et l'albuminémie (cf 2.4.1.b : L'équilibre hydro-électrique), surtout quand l'apport est associé à la vitamine D, ce qui est fréquent chez les dialysés. En cas d'hypercalcémie, il faut arrêter le traitement. On conseille de prendre les sachets (2 ou 3 par jour) pendant les repas riches en phosphore s'il s'agit de traiter l'hyperphosphorémie.

L'association avec les digitaliques est déconseillée car la toxicité cardiaque est augmentée. De plus, les prises orales doivent être espacées de deux à trois heures avec celles des diphosphonates ou des tétracyclines. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. [45]

Il est important de préciser que les autres spécialités à base de calcium (Cacit®, Orocal®, Caltrate®, Fixical®...) sont utilisées pour les hypocalcémies, notamment dans le cadre de l'ostéoporose mais pas pour l'ostéodystrophie rénale.

4.4.4.b Les chélateurs du phosphore

Lorsque les chélateurs calciques du phosphore, associés à un régime approprié, ne permettent pas de contrer l'hyperphosphorémie, on utilise des chélateurs non calciques. Ces derniers n'apporteront donc pas de calcium.

Parmi eux, on retrouve le chlorhydrate de Sévélamer (**Rénagel®**), le carbonate de Sévélamer (**Renvela®**) et le carbonate de lanthane (**Fosrénol®**). Ils ont tous les trois la propriété de chélater les ions phosphates au niveau intestinal et d'empêcher ainsi leur absorption.

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Hypophosphorémie

Effets indésirables

- Hypocalcémie
- Troubles digestifs variables
- Eruptions cutanées

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

La phosphorémie et la calcémie doivent être contrôlées régulièrement. De plus, il est nécessaire de prendre ces médicaments pendant le repas.

On retrouve peu d'interactions : espacer les prises avec la Ciprofloxacine et la Lévothyroxine.

Les posologies sont variables en fonction du taux de phosphate sérique mais ne sont pas à adapter en fonction de l'insuffisance rénale. [45]

4.4.4.c La vitamine D

Afin de combler l'hypovitaminose D active, très fréquente chez l'insuffisant rénal, on administre des dérivés hydroxylés de la vitamine D. Ces dérivés peuvent être déjà sous forme de dihydroxy-1,25-cholécalciférol (calcitriol), c'est-à-dire de vitamine D active (**Rocatrol®**), ou bien sous forme de dérivés mono-hydroxylés en position 1 (Alfacalcidol : **Unalfa®**). Ces derniers seront hydroxylés en position 25 au niveau hépatique.

Ces composés ont donc les mêmes propriétés que le calcitriol endogène.

La posologie varie généralement de 0,5 à 2 µg/jour. [45]

A noter qu'il existe une forme intra-veineuse de Unalfa® administrée en fin d'hémodialyse pour les hyperparathyroïdies secondaires non freinables.

Contre-indications

- Hypersensibilité
- Hypercalcémie, hyperphosphorémie, lithiase urinaire calcique

Les seuls effets indésirables sont l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie.

Précautions d'emploi

On contrôlera ici les taux plasmatiques de calcitriol, de calcium et de phosphore. Il n'y a aucune interaction médicamenteuse avec la vitamine D.

4.4.4.d Les agents antiparathyroïdiens

Ce sont des substances qui permettent de traiter l'hyperparathyroïdie secondaire. On retrouve parmi eux les **calcimimétiques**. Ils augmentent la sensibilité au calcium des récepteurs calciques de la glande parathyroïde et induisent ainsi une diminution de la sécrétion de parathormone et de la calcémie.

La seule molécule de cette classe est le **Cinacalcet** (Mimpara®). Sa posologie initiale est de 30 mg/jour et peut évoluer jusqu'à 180 mg/jour en fonction des taux de parathormone.

Hormis l'hypersensibilité aux constituants, il n'y a pas de contre-indication au Mimpara®.

Effets indésirables

- Nausées (30 % des cas), vomissements
- Myalgies, étourdissements, convulsions, asthénie, rash cutanée
- Hypocalcémie

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Un dosage régulier de la parathormone et de la calcémie est nécessaire. De plus, une attention particulière doit être donnée aux patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère car le Cinacalcet est métabolisé par le CYP3A4 et le CYP1A2. De plus, c'est un inhibiteur puissant du CYP2D6.

Par conséquent, l'association avec les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques puissants (antiprotéases, antifongiques azolés...) est déconseillée ou nécessite une adaptation posologique ; il en est de même avec les substrats du CYP2D6 (Flécainide, Métoprolol, Désipramine, Clomipramine...). [45]

4.4.5 L'anémie

Comme nous avons pu le voir précédemment, la déficience de la synthèse érythropoïétique est la principale cause de cette anémie. A ceci s'ajoute habituellement une carence en fer dont les origines peuvent être multiples : pertes de sang pendant les séances d'hémodialyse, hémorragies, effet hémolytique des toxines urémiques, déficit d'apport nutritionnel, et surtout le syndrome inflammatoire chronique. Ce dernier, souvent présent chez les dialysés, stimule la synthèse hépatique d'un peptide, l'**hepcidine**, qui inhibe l'absorption intestinale de fer et bloque sa libération par les macrophages. [24]

Cela aboutit souvent à une anémie hypochrome avec un coefficient de saturation de la transferrine abaissé et un taux de ferritine élevé. Cependant, lorsque le bilan martial est correct, l'anémie est normochrome, normocytaire ou macrocytaire (en cas de déficit en folates ou en vitamine B12) et arégénérative.

4.4.5.a La supplémentation martiale

Une prescription d'EPO chez un individu présentant une carence martiale n'a aucun intérêt puisque le fer ne pourra pas être utilisé pour l'érythropoïèse. Il est donc indispensable, dans ce cas, de corriger au préalable cette carence. On considère qu'il faut instaurer une supplémentation lorsque la ferritinémie est en dessous de 100 µg/L ou que le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %. [44]

Pour se faire, la voie orale peut être utilisée chez les patients en dialyse péritonéale si la tolérance le permet, alors que la voie intra-veineuse est nécessaire chez l'hémodialysé car la perte sanguine est parfois non négligeable et le syndrome inflammatoire, généralement supérieur avec cette méthode, empêche l'absorption du fer. [4]

Les différentes spécialités disponibles en officine contiennent du fer sous forme de sulfate ferreux (**Féro-grad®**, **Timoférol®**, **Tardyféron®**), de fumarate ferreux (**Fumafer®**), d'ascorbate ferreux (**Ascofer®**) et de férédétate de sodium (**Férostrane®**) pour la voie orale et sous forme d'hydroxyde ferrique (**Vénofer®**, **Ferrisat®**, **Ferinject®**) pour la voie parentérale. [45]

Les posologies sont généralement comprises entre 100 et 200 mg/jour pour les formes orales et pour les formes injectables, entre 100 et 200 mg/semaine en perfusion lente pendant les séances en traitement d'attaque, et 50 mg/semaine en traitement d'entretien. [4]

Contre-indications

- Surcharge martiale
- Hypersensibilité aux constituants

Effets indésirables

- Pour les formes orales : noircissement des dents et des selles, troubles digestifs
- Pour les formes injectables : réaction allergique au point d'injection, fièvre, dysgueusie

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

On contrôlera la ferritinémie, le coefficient de saturation de la transferrine et le fer sérique.

La vitamine C favorise l'absorption du fer au niveau intestinal. D'ailleurs, la plupart des formes orales contiennent de l'acide ascorbique. A l'inverse, le thé limite son absorption. Il est conseillé de prendre les comprimés le matin, à jeun, pour une biodisponibilité optimale ou pendant les repas en cas d'intolérance digestive.

En ce qui concerne l'administration du fer par voie orale, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins deux heures entre les prises avec les diphosphonates, les hormones thyroïdiennes, les fluoroquinolones, les tétracyclines, l'Entacapone, la Méthyl dopa, les topiques gastro-intestinaux. [45]

4.4.5.b Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

Une fois le déficit en fer corrigé, et après s'être assuré que l'anémie n'a pas une cause extra-rénale, on administrera des ASE. L'objectif est d'obtenir une hémoglobine voisine de 12 g/dL. Pour se faire, on commence par une phase de correction progressive de l'anémie pendant laquelle on augmente le taux d'hémoglobine à raison d'1 g/dL par mois. Puis lorsque le seuil de 12 g/dL est atteint, on entre dans la phase d'entretien. [44]

Six EPO sont commercialisées aujourd'hui dont deux sont des biosimilaires de l'époïétine alpha. On distingue les EPO à demi-vie courte et celles à demi-vie longue (Tableau XII).

DCI	SPECIALITES	RYTHME		FORMES DISPONIBLES	CONSERVATION HORS DU FRIGO
		D'ADMINISTRATION			
EPO à courte demi-vie					
EPO alpha	Eprex®	3 inj/sem en IV		Flacon Seringue (Ser) pré-remplie	60 min
EPO bêta	Neorecormon®	3 inj/sem en IV	2 inj/sem en SC	Flacon Ser pré-remplie	3 jours
EPO à longue demi-vie					
darbepoïétine alpha	Aranesp®	1 inj/sem en IV	1inj/15j en SC	Ser pré-remplie Stylo pré-rempli SureClick	7 jours
methoxy-PEG- EPO bêta	Mircera®	1 inj/mois		Ser pré-remplie	1 mois
EPO biosimilaires					
EPO alpha	Binocrit®	3 inj/sem en IV		Ser pré-remplie	3 jours
EPO zêta	Retacrit®	3 inj/sem en IV		Ser pré-remplie	3 jours

TABLEAU XII : EPO COMMERCIALISÉES [45]

Les injections sont souvent réalisées en sous-cutanée pour les dialysés péritonéaux et en intra-veineux pour les hémodialysés. [1]

Posologies

Concernant la phase de correction :

- Eprex®, Binocrit®, Rétacrit® : 50 UI/kg trois fois par semaine en IV et 50 UI/kg deux fois par semaine en SC
- Néorecormon® : 40 UI/kg trois fois par semaine en IV et 20 UI/kg deux fois par semaine en SC
- Aranesp® : 0,45 µg/kg une fois par semaine en IV ou SC
- Mircera® : 0,6 µg/kg tous les 15 jours ou 1,2 µg/kg tous les mois en IV ou SC

Ensuite, on adaptera en fonction de l'évolution du taux sanguin d'hémoglobine :

- Si l'augmentation est inférieure à 1 g/dL/mois, on augmentera les doses de 25 %
- Si l'augmentation est supérieure à 2 g/dL/mois, on diminuera les doses de 25 à 50 % ou on arrêtera le traitement

Lors de la phase d'entretien, les posologies seront ajustées de façon à maintenir une hémoglobémie proche de 12 g/dL. [1]

Contre-indications

- Grossesse
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Hypersensibilité aux constituants

Effets indésirables

- HTA dose-dépendante
- Syndrome pseudo-grippal
- Risque de thrombose au point d'injection
- Hyperkaliémie, hyperphosphorémie
- Allergies

Précautions d'emploi

Il est donc indispensable de s'assurer avant l'instauration du traitement qu'il n'y a pas de carence martiale, premier facteur de résistance aux EPO. On surveillera la tension artérielle, la NFS, la kaliémie, la phosphorémie, le fer sérique.

Toutes les EPO font parties des médicaments d'exceptions, la prescription initiale doit être hospitalière et réservée à certains spécialistes. [45]

4.4.5.c Les vitamines B9 et B12

Ces vitamines, apportées normalement par une alimentation équilibrée, peuvent être à l'origine, en cas de déficit, d'une anémie généralement macrocytaire. Il convient donc de vérifier, lorsque le diagnostic d'anémie est posé, les taux sanguins correspondant. En cas de carence, des spécialités contenant de l'acide folique (**Spéciafoldine®**) ou de l'acide folinique (**Lederfoline®**) et de la cyanocobalamine (**Vitamine B12®**) seront prescrites. [1]

4.4.6 L'hyperkaliémie

Si le régime alimentaire ne suffit pas à maintenir la kaliémie dans les normales, on aura recours à un traitement hypokaliémiant basé sur le principe des résines échangeuses d'ions au niveau intestinal.

Deux spécialités déjà évoquées précédemment sont commercialisées : on retrouve le **Kayexalate®** et le **Calcium Sorbistérit®**. Ce dernier à l'avantage d'échanger le potassium contre du calcium alors que le Kayexalate® échange le potassium contre des ions sodium et peut alors aggraver une hypernatrémie souvent présente chez le dialysé.

Les posologies doivent être adaptées en fonction du degré d'hyperkaliémie.

Contre-indications

- Hypokaliémie, hypernatrémie (pour le Kayexalate®) et hypercalcémie (Calcium Sorbistérit®)
- Occlusion intestinale

Effets indésirables

- Constipation, troubles digestifs
- Hypokaliémie, hypernatrémie (Kayexalate®), hypercalcémie (Calcium Sorbistérit®)

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

La concentration plasmatique des ions échangés sera à surveiller. En cas de constipation sévère, il est nécessaire d'arrêter le traitement jusqu'au retour d'une motricité intestinale normale. Les prises auront lieu pendant les repas.

L'association avec du sorbitol par voie orale est déconseillée car elle peut provoquer des nécroses coliques parfois mortelles. D'autre part, la prise avec les diphosphonates, les cyclines, le fer, les hormones thyroïdiennes et les topiques gastro-intestinaux doit être espacée d'au moins deux heures. L'association avec les digitaliques augmente le risque de troubles du rythme cardiaque, il faut donc les utiliser avec précaution dans ce cas. [45]

4.4.7 L'hyperuricémie

Lorsque l'acide urique n'est pas suffisamment éliminé par la dialyse, un inhibiteur de la synthèse urique peut être utilisé afin d'éviter l'apparition de crises de goutte.

Il s'agit de l'**Allopurinol** (Zyloric®) : il inhibe la xanthine oxydase, enzyme permettant la synthèse d'acide urique à partir de xanthine. L'**Adénuric** n'a pas encore l'AMM pour les insuffisants rénaux terminaux.

Les seules contre-indications sont la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables

- Crises de goutte possibles en début de traitement, à prévenir avec l'association d'AINS (la Colchicine étant contre-indiquée chez l'insuffisant rénal sévère)
- Troubles digestifs, céphalées
- Eruptions cutanées

Précautions d'emploi

Une adaptation posologique est nécessaire à tous les stades d'insuffisance rénale (Annexe 5). En ce qui concerne les dialysés, la prise sera donnée après les séances, sans dépasser 200 mg/jour. [45]

4.5 L'OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Elle entre dans la démarche d'éducation thérapeutique et permet aux patients de mieux comprendre leur traitement, d'améliorer la prise en charge de leur pathologie et ainsi leur qualité de vie.

L'optimisation thérapeutique intervient après l'analyse des posologies, des contre-indications et des interactions médicamenteuses.

Tout d'abord, il convient de s'assurer que l'observance sera la meilleure possible, ce qui n'est pas évident lorsque les ordonnances ont régulièrement plus d'une dizaine de ligne. Pour cela, il faut déjà que le patient connaisse ses médicaments et qu'il sache pour quoi il les prend. Il peut aussi être intéressant de rédiger un plan de prise et de lui proposer l'acquisition d'un pilulier.

Ensuite les précautions d'emploi de chaque médicament doivent être rappelées (partie 4.4).

Et enfin, de nombreux conseils associés doivent être donnés aux insuffisants rénaux terminaux. Le rappel du régime nutritionnel en fait parti (partie 4.3), mais on peut ajouter :

- L'arrêt du tabac, qui est un facteur de risque cardiovasculaire important
- Le contrôle régulier du poids
- Le maintien ou l'instauration d'activités physiques
- L'orientation vers des spécialistes pouvant prendre en charge psychologiquement le malade insuffisant rénal lorsque la pathologie et son traitement global sont difficiles à supporter
- L'arrêt de toute automédication sans l'accord du médecin ou du pharmacien. En effet, des molécules comme les AINS ou même le Paracétamol doivent être utilisées avec une grande précaution du fait de leur accumulation dans l'organisme. La réduction des posologies doit être associée à un apport hydrique important.

D'autre part, les prescriptions annexes, faites notamment par le médecin généraliste, doivent faire l'objet d'une attention particulière. Il faut savoir par exemple, que la posologie de la plupart des antibiotiques doit être réduite de 50 % et que le contrôle de l'INR pour les personnes sous AVK doit avoir lieu chaque semaine.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : **Florian Combaz**

TITRE : **De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse, rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé**

CONCLUSION

La proportion de personnes nécessitant un traitement par dialyse dans la population générale reste faible. Dans chaque officine, cela ne représente que quelques patients, voire aucun. Cependant, ces personnes sont touchées par une maladie chronique grave qui cause de multiples complications. En effet, comme nous avons pu le voir, l'insuffisance rénale terminale représente l'évolution ultime de la perte progressive et inexorable des fonctions rénales.

Le traitement par dialyse est salvateur, mais il reste dans tous les cas contraignant et souvent difficile à accepter. De plus, les mesures thérapeutiques complémentaires, qu'elles soient nutritionnelles ou médicamenteuses, sont lourdes et nécessitent un suivi régulier.

Aussi, pour tous les insuffisants rénaux, notre profession requiert une vigilance extrême concernant les posologies de nombreux médicaments.

L'enquête menée pour ce travail avait pour but de regrouper l'opinion d'un panel de patients dialysés à propos de leur prise en charge médicale par leur pharmacien d'officine.

Les résultats montrent d'une part que souvent, les patients n'ont qu'une connaissance partielle de leur pathologie et de leur traitement. D'autre part, ils interpellent sur le manque d'informations données par le pharmacien d'officine lors de la dispensation.

Pourtant, ce dernier a un rôle important dans le suivi de ces patients car il permet, avec une dispensation pharmaceutique de qualité, d'améliorer de façon non négligeable leur prise en charge.

Malheureusement, les insuffisants rénaux terminaux dialysés étant peu nombreux, les acquis des pharmaciens concernant cette pathologie et son traitement sont souvent insuffisants.

L'amélioration de l'éducation thérapeutique des dialysés passe donc par une meilleure connaissance de la maladie, des traitements et des conseils à associer.

Dans ce but, ce travail décrit les bases de l'insuffisance rénale chronique et de son traitement par dialyse. Les classes médicamenteuses habituellement prescrites chez ces personnes sont détaillées, de même que les mécanismes responsables des modifications de la pharmacocinétique.

De plus, l'optimisation thérapeutique de ces patients incluant les grands principes du régime nutritionnel est abordée.

L'acquisition de ces connaissances devrait permettre d'accorder une plus grande place au suivi et à l'éducation thérapeutique des patients dialysés en pharmacie. Cet aspect du travail du pharmacien est d'ailleurs prévu par les nouvelles réformes de la loi HSPT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 octobre

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Professeur Diane GODIN-RIBUOT

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Godin'.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AFSSAPS
Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte
2005
- 2- ANAES - Service des recommandations et références professionnelles
Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte
2002
- 3- Baghdali F.Y., Haddoum F.
Hémodialyse : principes généraux. Avril 2011
www.sante-dz.net/printcons.php?code_cons=96 consultée le 12 Juillet 2011
- 4- Besarbab A, Coyne D.W.
Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease
Nature Reviews Nephrology. 2010, **6** : p. 699-710.
- 5- Bourquelot P.
L'abord vasculaire pour hémodialyse
Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2004.
- 6- Chazot C.
Nutrition et dialyse : comment maintenir une nutrition adéquate en dialyse?
Revue médicale de la Suisse romande 2004, **124** : p. 681-688
- 7- Couchoud C.
Le registre du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN)
Bulletin épidémiologique hebdomadaire (InVS) 2010, 9-10 : p. 73-95
- 8- Couchoud C., Lassalle M., Stengel B., Jacquelinet C.
Registre du Réseau Epidémiologie Information en Néphrologie (REIN)
Rapport 2008
- 9- Durand P.Y., Kessler M.
La dialyse péritonéale automatisée
Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 1998.
- 10- Godin-Ribuot D.
La filtration glomérulaire et sa régulation
http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P04/godin_ribuot_diane_P04.pdf consultée le 13 Mars 2011
- 11- Godin-Ribuot D.
Le néphron et la circulation rénale
http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P03/godin_ribuot_diane_P03.pdf. consultée le 22 Février 2011

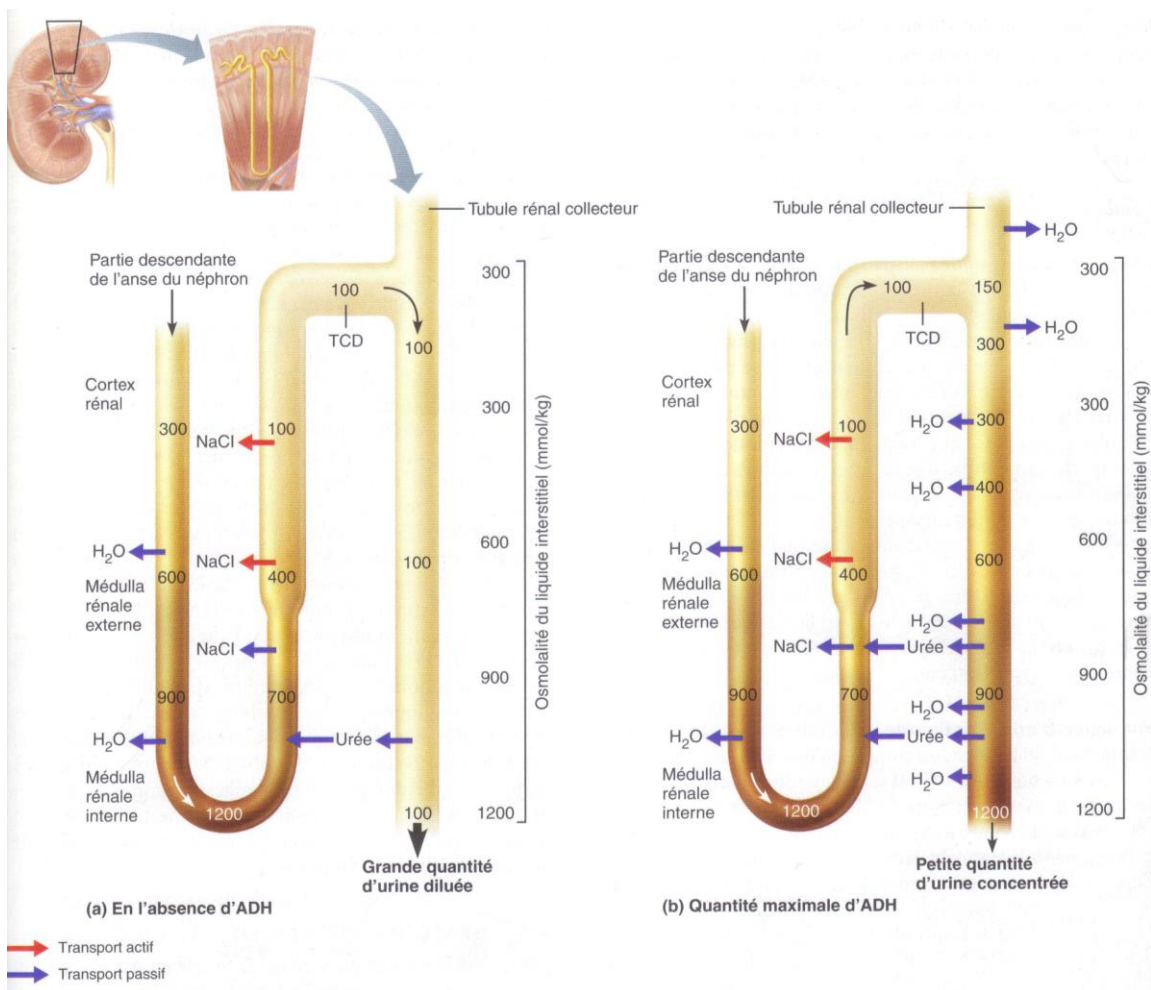
- 12-** Godin-Ribuot D.
Réabsorption et sécrétion tubulaire
http://umvf.biomedicale.univ-paris5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_1011/godin_ribuot_diane/godin_ribuot_diane_P06/godin_ribuot_diane_P06.pdf consultée le 23 Mars 2011
- 13-** Gougoux A.
Physiologie des reins et des liquides corporels
Québec, Multimondes, 2005.
- 14-** Hannedouche T.
Epidémiologie et causes de l'insuffisance rénale chronique. Mai 2008
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article194> consultée le 5 Avril 2011
- 15-** Hannedouche T.
Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger). Octobre 1999
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article325> consultée le 17 Avril 2011
- 16-** Hannedouche T.
Glomérulonéphrite extramembraneuse. Octobre 1999
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article327> consultée le 13 Avril 2011
- 17-** Hannedouche T.
Hyalinose segmentaire et focale idiopathique. Octobre 1999
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article329> consultée le 21 Avril 2011
- 18-** Hannedouche T.
Néphropathie diabétique : physiopathologie et traitement. Octobre 2007
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article383> consultée le 27 Avril 2011
- 19-** Hannedouche T.
Néphropathies vasculaires : généralités et classification. Septembre 2007
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article122> consultée le 26 Avril 2011
- 20-** HAS
Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte
2007
- 21-** HAS
Repérage et prise en charge du patient adulte atteint de maladie rénale chronique
2005
- 22-** INSERM, expertise collective
Insuffisance rénale chronique : étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ?
Paris, INSERM, 1998.

- 23-** Coulibaly J.
Etudes des troubles phosphocalciques au cours de l'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie de l'hôpital du point "G".
Thèse pharmacie, 2005
<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2005/pharma/pdf/05P37.pdf>. consultée le 5 Mars 2011
- 24-** Jungers P, Joly D, Man N.K, Legendre C.
L'insuffisance rénale chronique, prévention et traitement
Paris, Lavoisier, 2011
- 25-** Kessler M.
Athérosclérose et hémodialyse
Néphrologie 2000, **21**, p. 349-350
- 26-** Launay-Vacher V.
Bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal
EMC, Paris, Elsevier SAS, 2003.
- 27-** Le Meur Y., Lagarde C., Charmes J.P., Benevent D., Leroux-Robert C.
L'insuffisance rénale chronique : du diagnostic à la dialyse
Vélizy-Villacoulay, Doin Initiatives Santé, 1998.
- 28-** Levey A., Coresh J.
Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification and Stratification
American Journal of Kidney Diseases 2002, **39**, p. 1-266
- 29-** Man N., Touam M., Jungers P.
L'hémodialyse de suppléance
Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2010.
- 30-** Man N.K., Jungers P.
Abord vasculaire. Juillet 2007
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article334> consultée le 3 Juillet 2011
- 31-** Man N.K., Jungers P.
Dialyse adéquate et équilibre nutritionnel. Juin 2007
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article337> consultée le 18 Juillet 2011
- 32-** Man N.K., Jungers P.
Principes physico-chimiques de l'hémodialyse. Juillet 2007
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article333> consultée le 2 Mai 2011
- 33-** Man N.K., Jungers P.
Le matériel d'hémodialyse. Juillet 2007
<http://www.nephrohus.org/s/spip.php?article335> consultée le 5 Mai 2011

- 34-** Marieb E., Hoehn K.
Anatomie et physiologie humaines
Paris, Paerson, 2010.
- 35-** Marieb E., Lachaine R.
Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie
Paris, Paerson, 2008.
- 36-** Martzloff R.
Glomérule de Malpighi
<http://www.vulgaris-medical.com/images/urologie-18/glomerule-de-malpighi-279.html> consultée le 13 Mars 2011
- 37-** National Kidney Foundation
Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients
American Journal of Kidney Diseases 2005, **45**, p. 16-153.
- 38-** Nolin T.D., Frye R.F., Matzke G.R.
Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease.
American Journal of Kidney Diseases 2003, **42**, p. 906-925
- 39-** Proulx C.
Excrétion chez les animaux
<http://www.colvir.net/prof/chantal.proulx/702/chapitre3.htm> consultée le 27
Février 2011
- 40-** Riemer E., Werling E., Kribs M., et al.
Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse.
Néphrologie et thérapeutique 2005, **1**, p. 234-240.
- 41-** Roche Pharma
Atlas de néphrologie [CD]
- 42-** Simon P.
L'insuffisance rénale : prévention et traitements
Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2007
- 43-** Sun H., Frassetto L., Benet L.Z.
Effects of renal failure on drug transport and metabolism
Pharmacology & Therapeutics 2006, **109**, p. 1-11
- 44-** Van Wick D., Eckardt K.U.
Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia
in Chronic Kidney Disease
American Journal of Kidney Diseases 2006, **47**
- 45-** VIDAL 2011 : le dictionnaire
Issy-les-Moulineaux, 2011

ANNEXES

ANNEXE 1 : MÉCANISME DE FORMATION DE L'URINE DILUÉE ET DE L'URINE CONCENTRÉE [35]



ANNEXE 2 : DÉFINITION BIOLOGIQUE DES MARQUEURS D'ATTEINTE RÉNALE ÉNONCÉS DANS LE TABLEAU II [21]

Albuminurie normale	< 30 mg/24 heures
Microalbuminurie	20-200 µg/mn ou 30-300 mg/24 heures ou albuminurie/créatininurie > 2 mg/mmol
Protéinurie	> 300 mg/24 heures ou protéinurie/créatininurie > 200 mg/g
Hématurie pathologique	GR > 10/mm ³ ou 10 000/ml
Leucocyturie pathologique	GB > 10/mm ³ ou 10 000/ml
Anomalies morphologiques à l'échographie rénale	Asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

**ANNEXE 3 : DÉTAIL DES MALADIES RÉNALES INITIALES ÉNONCÉES
DANS LE TABLEAU III [8]**

Maladie rénale initiale	n	%	Taux brut (pmh)
Glomérulonéphrite	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
Pyélonéphrite	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
Polykystose rénale dominante	497	6,2	9,1
Diabète	1 810	22,5	33,0
Hypertension	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
Vasculaire	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
Autre	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/Embole 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

Maladie rénale initiale	n	%	Taux brut (pmh)
Syndrome de Goodpasture	8	0,1	0,1
Affection rénale, autre	7	0,1	0,1
Néphrocalcinose ou néphropathie due à une hypercalcémie	7	0,1	0,1
Tubulopathie	7	0,1	0,1
Sciérodermie systémique	5	0,1	0,1
Tuberculose rénale/urinaire	5	0,1	0,1
Glomérulonéphrite avec cryoglobulinémie	3	0,0	0,1
Oxalose primitive	3	0,0	0,1
Néphropathie endémique des Balkans	2	0,0	0,0
Périartérite noueuse	2	0,0	0,0
affections neurologiques	2	0,0	0,0
défaillances viscérales sévères	2	0,0	0,0
Maladie de Fabry	1	0,0	0,0
Néphropathies des cirrhoses	1	0,0	0,0
Prune-Belly	1	0,0	0,0
complications de la grossesse	1	0,0	0,0
cystinose	1	0,0	0,0
Inconnu	1 038	12,9	18,9
Données manquantes	128	1,6	2,3
TOTAL	8 033	100,0	146,4

**Questionnaire concernant votre prise en charge
médicale**

Je vous remercie d'avance pour le temps consacré à ce questionnaire.

1. Quel est votre sexe ?
 Masculin / Féminin

2. Quel âge avez-vous ?
 0-29 / 30-39 / 40-49 / 50-59 / 60-69 / 70 ou plus

3. Quelle est votre situation professionnelle ?
 Actif / Retraité / Etudiant / Autre

4. Depuis combien de temps êtes-vous dialysé ?

5. En cas d'insatisfaction avec votre traitement médicamenteux ambulatoire, à qui vous adressez-vous?

6. Que pensez-vous de l'utilité de chacune des sources d'information ci-dessous en ce qui concerne le traitement de l'insuffisance rénale terminale ?

Médecins : Utile / Moyennement utile / Inutile

Pharmaciens d'officine : Utile / Moyennement utile / Inutile

7. Etes-vous satisfait des informations données par votre pharmacien de ville ?
 Oui / Non / Moyennement
8. Vous a-t-il bien expliqué votre traitement médicamenteux (savez-vous pourquoi vous prenez vos médicaments et quand devez-vous les prendre ?)
 Oui / Non
9. Vous a-t-il mis en garde concernant les éventuels effets indésirables de votre traitement ?
 Oui / Non
10. Vous a-t-il informé du régime alimentaire à suivre ?
 Oui / Non
11. Les connaissances que vous avez concernant votre maladie et votre traitement vous semblent-elles suffisantes par rapport à vos besoins ?

	OUI	NON	J'aimerais en savoir plus
Principe de la dialyse			
Connaissance de votre maladie rénale			
Connaissance de votre régime			
Connaissance de vos médicaments			
Connaissance du déroulement des séances			
Connaissance de l'évolution future			
Conduite à tenir en cas d'urgence (nuit, dimanche, jours fériés)			

12. Ces connaissances ont-elles été apportées :

Par votre médecin ?

Par votre médecin et votre pharmacien ?

13. Si vous avez des commentaires à ajouter à propos de ce questionnaire, n'hésitez pas :

ANNEXE 5 : ADAPTATIONS POSOLOGIQUES DES PRINCIPAUX PRINCIPES ACTIFS [42]

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Acebutolol	D	100 %	50 %	30 à 50 %	non	non
Acetomino-phen	I	4 heures	6 heures	8 heures	non	non
Acide méclofénamique	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Acide mefenamique	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Acide clavulanique	D	100 %	100 %	50-75 %	oui	non
Acide nalidixique	D	100 %	éviter	éviter	éviter	éviter
Acide nicotinique	D	100 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Acide tranexamique	D	50 %	25 %	10 %	inconnu	inconnu
Acylovir	D, I	5 mg/kg/8 heures	5 mg/kg/12-24 heures	2,5 mg/kg/24 heures	oui	DFG < 10 mL
Allopurinol	D	75 %	50 %	25 %	1/2 dose	inconnu
Amikacine	D, I	60-90 %/12 heures	30-70%/12-18 heures	20-30%/24-48 heures	2/3 dose	15-20 mg/L dialysat
Amiodarone	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Amlodipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Amoxicilline	I	8 heures	8-12 heures	24 heures	oui	250 mg/12 heures
Ampicilline	I	6 heures	6-12 heures	12-24 heures	oui	250 mg/12 heures
Aténolol	D, I	100 %/24 heures	50%/48 heures	30-50%/96 heures	25-50 mg	non
Azathioprine	D	100 %	75 %	50 %	oui	inconnu
Azlocilline	I	4-6 heures	6-8 heures	8 heures	oui	DFG < 10 mL

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Aztreonam	D	100 %	75-50 %	25 %	0,5 g	DFG < 10 mL
Benazepril	D	100 %	75-50 %	50-25 %	non	non
Betaxolol	D	100 %	100 %	50 %	non	non
Bezafibrate	D	70 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Bisoprolol	D	100 %	75 %	50 %	inconnu	inconnu
Bumetanide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Captopril	D, I	100 % 8-12 heures	75 % 12-18 heures	50 % 24 heures	25-30 %	non
Carbamazépine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Carbidopa	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Carvedilol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Cefaclor	D	100 %	100-50 %	50 %	250 mg	250 mg/8-12 heures
Cefadroxil	I	12 heures	12-24 heures	24-48 heures	0,5-1 g	0,5 g/24 heures
Cefamandole	I	6 heures	6-8 heures	12 heures	0,5-1 g	0,5-1 g/12 heures
Cefazolin	I	8 heures	12 heures	24-48 heures	0,5-1 g	0,5 g/12 heures
Cefepime	I	12 heures	16-24 heures	24-48 heures	1 g	DFG < 10 mL
Cefixime	D	100 %	75 %	50 %	300 mg	200 mg/24 heures
Cefmenoxime	D, I	1 g/8 heures	0,75 g/8 heures	0,75 g/12 heures	0,75 g	0,75 g/12 heures
Cefmetazole	I	16 heures	24 heures	48 heures	oui	DFG < 10 mL
Cefonicid	D, I	0,5 g/24 heures	0,1-0,5 g/24 heures	0,1 g/24 heures	non	non
Cefoperazone	D	100 %	100 %	100 %	1 g	non
Ceforanide	I	12 heures	12-24 heures	24-48 heures	0,5-1 g	non

<i>Nom</i>	<i>Mode</i>	<i>DFG > 50 mL/min</i>	<i>DFG 10-50 mL/min</i>	<i>DFG < 10 mL/min</i>	<i>Supplément après HD</i>	<i>Modification en DP</i>
Cefotaxime	I	6 heures	8-12 heures	24 heures	1 g	1 g/24 heures
Cefotetan	D	100 %	50 %	25 %	1 g	1 g/24 heures
Cefoxitin	I	8 heures	8-12 heures	24-48 heures	1 g	1 g/24 heures
Cefpodoxime	I	12 heures	16 heures	24-48 heures	200 mg	DFG < 10 mL
Cefprozil	D, I	250 mg/12 heures	250 mg/12-16 heures	250 mg/24 heures	250 mg	DFG < 10 mL
Ceftazidime	I	8-12 heures	24-48 heures	48 heures	1 g	0,5 g/24 heures
Ceftibutine	D	100 %	50 %	25 %	300 mg	DFG < 10 mL
Ceftizoxime	I	8-12 heures	12-24 heures	24 heures	1 g	0,5-1 g/24 heures
Ceftriaxone	D	100 %	100 %	100 %	oui	750 mg/12 heures
Cefuroxime axetil	D	100 %	100 %	100 %	oui	DFG < 10 mL
Cefuroxime sodium	I	8 heures	8-12 heures	12 heures	oui	DFG < 10 mL
Celiprolol	D	100 %	100 %	75 %	inconnu	DFG 10-50 mL
Cephalexin	I	8 heures	12 heures	12 heures	oui	DFG < 10 mL
Cephalothiin	I	6 heures	6-8 heures	12 heures	oui	1 g/12 heures
Cephapirine	I	6 heures	6-8 heures	12 heures	oui	1 g/12 heures
Cephradine	D	100 %	50 %	25 %	oui	DFG < 10 mL
Cetirizine	D	100 %	100 %	30 %	non	inconnu
Chlorambucil	D	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Chloramphénicol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Chloroquine	D	100 %	100 %	50 %	non	non
Cilazapril	D, I	75 %/14 heures	50% /24-48 heures	10-25% /72 heures	non	non
Cimetidine	D	100 %	50 %	25 %	non	non
Cinoxacin	D	100 %	50 %	éviter	éviter	éviter
Ciprofloxacine	D	100 %	50-75 %	50 %	250 mg/12 heures	250 mg/8 heures
Cisplatine	D	100 %	75 %	50 %	oui	inconnu
Clarithromycine	D	100 %	75 %	50-75 %	oui	non
Clindamycine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Clofibrate	I	6-12 heures	12-18 heures	éviter	non	inconnu
Clonidine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Codéine	D	100 %	75 %	50 %	inconnu	inconnu
Colchicine	D	100 %	100 %	50 %	non	inconnu
Cortisone	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Cyclophosphamide	D	100 %	100 %	75 %	_ dose	inconnu
Cycloserine	I	12 heures	12-24 heures	24 heures	non	non
Cyclosporine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Cytarabine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Daunorubicine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Dexaméthasone	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Diazepam	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu
Diazoxide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Diclofénac	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Dicloxacilline	D	100 %	100 %	100 %	non	non

<i>Nom</i>	<i>Mode</i>	<i>DFG > 50 mL/min</i>	<i>DFG 10-50 mL/min</i>	<i>DFG < 10 mL/min</i>	<i>Supplément après HD</i>	<i>Modification en DP</i>
Didanosine	I	12 heures	24 heures	24-48 heures	oui	DGF < 10 mL
Diflumisal	D	100 %	50 %	50 %	non	non
Digitoxine	D	100 %	100 %	50-75 %	non	non
Digoxine	D, I	100 % ou 24 heures	25-75 % ou 16 heures	10-25 % ou 48 heures	non	non
Dilevalol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Diltiazem	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Dipyramidole	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Disopyramide	I	8 heures	12-24 heures	24-48 heures	non	non
Dobutamine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Doxazocine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Doxorubicine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Doxycycline	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Diphylline	D	75 %	50 %	25 %	1/3 dose	inconnu
Enalapril	D	100 %	75-100 %	50 %	20-25 %	non
Erythromycine	D	100 %	100 %	50-75 %	non	non
Estazolam	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
A. ethacrynique	I	8-12 heures	8-12 heures	éviter	non	non
Ethambutol	I	24 heures	24-36 heures	48 heures	oui	DGF < 10 mL
Ethionamide	D	100 %	100 %	50 %	non	non
Ethosuximide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Etodolac	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Etomidate	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Etoposide	D	100 %	75 %	50 %	Non	Inconnu
Famciclovir	I	100 %	12-48 heures	50 %/48 heures	oui	inconnu
Felodipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Fenoprofène	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Fentanyl	D	100 %	75 %	50 %	non	non
Flecainide	D	100 %	100 %	50-75 %	non	non
Fleroxacine	D	100 %	50-75 %	50 %	400 mg	400 mg/24 heures
Fluconazole	D	100 %	100 %	100 %	200 mg	DFG < 10 mL
Flucytosine	I	12 heures	16 heures	24 heures	oui	0,5-1 g/24 heures
Fludarabine	D	100 %	75 %	50 %	inconnu	inconnu
Flurbiprofen	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Fluvastatin	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Foscarnet	D	28 mg/kg	15 mg/kg	6 mg/kg	oui	DFG < 10 mL
Fosinopril	D	100 %	100 %	75-100 %	non	non
Furosemide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Ganciclovir	I	12 heures	24-48 heures	48-96 heures	oui	DFG < 10 mL
Gemfibrozil	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu
Gentamicine	D, I	60-80 % ou 8-12 heures	30-70 % ou 12 heures	20-30 % ou 24-48 heures	2/3 dose nle	3-4 mg/L/24 heures
Griseofulvin	100 %	100 %	100 %	non	non	
Guanabenz	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Guanethidine	I	24 heures	24 heures	24-36 heures	inconnu	inconnu
Guanfacine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Haloperidol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Héparine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Héparine (bas poids moléculaire)	D	100 %	100 %	50 %	inconnu	inconnu
Hexobarbital	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Hydralazine	I	8 heures	8 heures	8-16 heures	non	non
Hydrocortisone	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Hydroxyurée	D	100 %	50 %	20 %	inconnu	inconnu
Ibuprofen	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Ifosfamide	D	100 %	100 %	75 %	inconnu	inconnu
Imipenem	D	100 %	50 %	25 %	oui	DFG < 10 mL
Imipramine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Indapamide	D	100 %	100 %	éviter	non	non
Indobufen	D	100 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Indométhacine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Insuline	D	100 %	75 %	50 %	non	non
Isoniazid	D	100 %	100 %	50 %	oui	DFG < 10 mL
Isosorbide	D	100 %	100 %	100 %	10-20 mg	non
Isradipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Itraconazole	D	100 %	100 %	50 %	100 mg/12-24 heures	100 mg/12-24 heures
Ketanserine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Ketoconazole	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Ketoprofen	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Labetalol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Lamivudine	D, I	100 %	50-150 mg/24 heures	25 mg/24 heures	oui	DFG < 10 mL
Lansoprazole	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Levodopa	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Levofloxacin	D	100 %	50 %	25-50%	DFG < 10 mL	DFG < 10 mL

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Lidocaïne	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Lincomycine	I	6 heures	6-12 heures	12-24 heures	non	non
Lisinopril	D	100 %	50-75 %	25-50 %	20 %	non
Lispro insuline	D	100 %	75 %	50 %	non	non
Lithium (carbonate)	D	100 %	50-75 %	25-50 %	oui	non
Lomefloxacin	D	100 %	50-75 %	50 %	DFG < 10 mL	DFG < 10 mL
Loracarbef	I	12 heures	24 heures	3-5 jours	oui	DFG < 10 mL
Lorazepam	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu
Losartan	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Lovastatine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Mefloquine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Melphalan	D	100 %	75 %	50 %	inconnu	inconnu
Meperidine	D	100 %	75 %	50 %	éviter	non
Meprobamate	I	6 heures	9-12 heures	12-18 heures	non	inconnu
Meropenem	D, I	500 mg/6 heures	250-500 mg/12 heures	250-500 mg/24 heures	oui	DFG < 10 mL
Metformine	D	50 %	25 %	éviter	inconnu	inconnu
Methadone	D	100 %	100 %	75-50 %	non	non
Methicilline	I	4-6 heures	6-8 heures	8-12 heures	non	non
Methimazole	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Methotrexate	D	100 %	50 %	éviter	oui	non
Methyldopa	I	8 heures	8-12 heures	12-24 heures	250 mg	non
Methylprednisolone	D	100 %	100 %	100 %	oui	non

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Métoclopramide	D	100 %	75 %	50 %	non	inconnu
Metoprolol	D	100 %	100 %	100 %	50 mg	non
Metronidazole	D	100 %	100 %	50 %	oui	DFG < 10 mL
Mexiletine	D	100 %	100 %	50-75 %	non	non
Mezlocilline	I	4-6 heures	6-8 heures	8 heures	non	non
Miconazole	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Midodrine	I	5-10 mg/8 heures	5-10 mg/8 heures	inconnu	5 mg/8 heures	inconnu
Milrinone	D	100 %	100 %	75-50 %	inconnu	inconnu
Minocycline	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Minoxidil	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Mitomycine C	D	100 %	100 %	75 %	inconnu	inconnu
Morphine	D	100 %	75 %	50 %	non	non
Moxalactam	I	8-12 heures	12-24 heures	24-48 heures	oui	DFG < 10 mL
Nadolol	D	100 %	50 %	25 %	40 mg	non
Nafcilline	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Naloxone	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Naproxen	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Nefazodone	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Néostigmine	D	100 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Netlimicine	D, I	90-50 % / 8-12 heures	60-20% / 12 heures	10-20% / 24-48 heures	2/3 dose nle	3-4 mL/ 24 heures
Nicardipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Nifédipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Nimodipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Nisoldipine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Nitrazéпам	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Nitrofurantoïne	D	100 %	éviter	éviter	non	non
Nitroglycérine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Nitroprussiate	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Nizatidine	D	75 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Norfloxacine	I	12 heures	12-24 heures	éviter	non	non
Ofloxacine	D	100 %	50 %	50-25 %	100 mg/12 heures	DFG < 10 mL
Oméprazole	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Ouabaine	I	12-24 heures	24-36 heures	36-48 heures	non	non
Oxaproxine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Oxazepam	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu
Oxcarbazépine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Paclitaxel	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Pancuronium	D	100 %	50 %	éviter	inconnu	inconnu
Paroxétine	D	100 %	75-50 %	50 %	inconnu	inconnu
PAS	D	100 %	75-50 %	50 %	oui	DFG < 10 mL
Penbutolol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Penicillamine	D	100 %	éviter	éviter	1/3 dose	inconnu
Penicilline G	D	100 %	75 %	50-20 %	oui	DFG < 10 mL
Penicilline VK	D	100 %	100 %	100 %	oui	DFG < 10 mL
Pentamidine	I	24 heures	24-36 heures	48 heures	non	non
Pentazocine	D	100 %	75 %	50 %	non	inconnu
Pentobarbital	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu
Pentopril	D	100 %	75-50 %	50 %	inconnu	inconnu

<i>Nom</i>	<i>Mode</i>	<i>DFG > 50 mL/min</i>	<i>DFG 10-50 mL/min</i>	<i>DFG < 10 mL/min</i>	<i>Supplément après HD</i>	<i>Modification en DP</i>
Pentoxifilline	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Perfloxacine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Perindopril	D	100 %	75 %	50 %	50-25 %	non
Phénobarbital	I	8-12 heures	8-12 heures	12-16 heures	oui	1/2 dose nle
Phénytoïne	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Pindolol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Pipecuronium	D	100 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Piperacilline	I	4-6 heures	6-8 heures	8 heures	oui	DFG < 10 mL
Piretanide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Piroxicam	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Plicamycine	D	100 %	75 %	50 %	inconnu	inconnu
Pravastatine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Prazepam	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Prazosin	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Prednisolone	D	100 %	100 %	100 %	oui	inconnu
Prednisone	D	100 %	100 %	100 %	non	inconnu
Primaquine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Probenecid	D	100 %	éviter	éviter	éviter	inconnu
Probucol	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Procaïnamide	I	4 heures	6-12 heures	8-24 heures	200 mg	non
Prométhazine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Propofol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Propoxyphène	D	100 %	100 %	éviter	non	non
Propranolol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Propylthiouracil	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Protryptiline	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Pyrazinimide	D	100 %	éviter	éviter	éviter	éviter

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Pyridostigmine	D	50 %	35 %	20 %	inconnu	inconnu
Pyriméthamine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Quinapril	D	100 %	100-75 %	75 %	25 %	non
Quinidine	D	100 %	100 %	75 %	100-200 mg	non
Quinine	I	8 heures	8-12 heures	24 heures	oui	DFG < 10 mL
Ramipril	D	100 %	75-50 %	50-25 %	20 %	non
Ranitidine	D	75 %	50 %	25 %	_ dose nle	non
Résérpine	D	100 %	100 %	éviter	non	non
Ribavirine	D	100 %	100 %	50 %	oui	DFG < 10 mL
Rifabutine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Rifampicine	D	100 %	100-50 %	100-50 %	non	DFG < 10 mL
Ritonavir	D	100 %	100 %	100 %	non	DFG < 10 mL
Saquinavir	D	100 %	100 %	100 %	non	DFG < 10 mL
Secobarbital	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Simvastatine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Sotalol	D	100 %	30 %	30-15 %	80 mg	non
Sparfloxacin	D, I	100 %	75-50 %	50 %/48 heures	DFG < 10 mL	non
Spirolactone	I	6-12 heures	12-24 heures	éviter	non	non
Stavudine	D, I	100 %	50 %/12-24 heures	50% /24 heures	oui	inconnu
Streptokinase	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Streptomycine	I	24 heures	24-72 heures	72-96 heures	_ dose nle	20-40 mg/L/24 heures

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Streptozotocine	D	100 %	75 %	50 %	inconnu	inconnu
Succinylcholine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Sufentanil	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Sulbactam	I	6-8 heures	12-24 heures	24-48 heures	oui	0,75-1,5 g/24 heures
Sulfamethoxazole	I	12 heures	18 heures	24 heures	1 g	1 g/24 heures
Sulfinpyrazone	D	100 %	100 %	éviter	non	non
Sulfisoxazole	I	6 heures	8-12 heures	12-24 heures	2 g	3 g/24 heures
Sulindac	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Sulotroban	D	50 %	30 %	10 %	inconnu	inconnu
Tamoxifen	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Tazobactam	D	100 %	75 %	50 %	1/3 dose	DFG < 10 mL
Teicoplanine	I	24 heures	48 heures	72 heures	DFG < 10 mL	DFG < 10 mL
Temazepam	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Teniposide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Terazosine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Terbutaline	D	100 %	50 %	éviter	inconnu	inconnu
Terfenadine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Tetracycline	I	8-12 heures	12-24 heures	24 heures	non	non
Théophylline	D	100 %	100 %	100 %	_ dose nle	inconnu
Thiazides	D	100 %	100 %	éviter	non	non
Thiopental	D	100 %	100 %	75 %	non	non
Ticarcilline	D, I	1-2 g/4 heures	1-2 g/8 heures	1-2 g/12 heures	3 g	DFG < 10 mL
Ticlopidine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu

Nom	Mode	DFG > 50 mL/min	DFG 10-50 mL/min	DFG < 10 mL/min	Supplément après HD	Modification en DP
Timolol	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Tobramycine	D, I	60-90 %/ 8-12 heures	30-70% / 12 heures	20-30% / 24-48 heures	2/3 dose nle	3-4 mg/L/ 24 heures
Tocaïnide	D	100 %	100 %	50 %	200 mg	non
Tolazamide	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Tolbutamide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Tolmetin	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Topiramate	D	100 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Topotecan	D	75 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Torse mide	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Triamcinolone	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Triamtérène	I	12 heures	12 heures	éviter	non	non
Triazolam	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Triméthadione	I	8 heures	8-12 heures	12-24 heures	inconnu	inconnu
Triméthoprime	I	12 heures	18 heures	24 heures	oui	24 heures
Trimétrexate	D	100 %	100-50 %	éviter	inconnu	inconnu
Trimipramine	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Tubocurarine	D	75 %	50 %	éviter	inconnu	inconnu
Urokinase	D	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu	inconnu
Vancomycine	D, I	500 mg/6-12 heures	500 mg/ 24-48 heures	500 mg/48-96 heures	DFG < 10 mL	DFG < 10 mL
Venlafaxine	D	75 %	50 %	50 %	non	non
Verapamil	D	100 %	100 %	100 %	non	non
Vidarabine	D	100 %	100 %	75 %	oui	DFG < 10 mL
Vigabatrin	D	100 %	50 %	25 %	inconnu	inconnu
Vinblastine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu
Vincristine	D	100 %	100 %	100 %	inconnu	inconnu



Serment des Apothicaire



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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.