



HAL
open science

Les toxines urémiques et leur impact sur la pharmacocinétique des médicaments

Sabrine Batti

► **To cite this version:**

Sabrine Batti. Les toxines urémiques et leur impact sur la pharmacocinétique des médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02499881

HAL Id: dumas-02499881

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02499881>

Submitted on 5 Mar 2020

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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THESE pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 3 Juin 2019

Par Sabrina BATTI

**Les toxines urémiques et leur impact sur la
pharmacocinétique des médicaments**

Président du jury:

Dr Isabelle Six, Maître de conférences, Pharmacien

Directeur du jury:

Dr Sophie Liabeuf, Maître de conférences, Praticien Hospitalier

Membres du jury:

Dr Sandra Bodeau, Maître de conférences, Praticien Hospitalier

Dr Pauline Caillard, Néphrologue

Thèse N°

Remerciements

Je remercie en premier lieu ma directrice de thèse, Madame Liabeuf, maître de conférences et praticien hospitalier, qui m'a encadrée tout au long de cette thèse, l'a grandement optimisée et a toujours été disponible pour répondre à mes questions.

J'exprime ma gratitude envers Mme Six, maître de conférences et docteur en Pharmacie, pour avoir accepté d'être présidente du jury.

Je remercie également Mme Bodeau, maître de conférences et praticien hospitalier, ainsi que Mme Caillard, néphrologue, qui m'ont fait l'honneur d'être membres du jury.

J'adresse aussi tous mes remerciements à mes enseignants et au personnel de l'université.

Je tiens également à remercier l'équipe qui m'a accueillie en stage au service Cardiologie-Rythmologie (A) du CHU d'Amiens.

Je remercie ma famille et mes amis pour leurs encouragements.

Merci à tous et à toutes.

Table des matières

PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE RENALE CHRONIQUE	13
I. Définitions et stades de la maladie rénale chronique	13
II. Epidémiologie de la maladie rénale chronique	14
III. Complications de la maladie rénale chronique.....	15
IV. Difficultés de prise en charge liées à la maladie rénale chronique.....	16
PARTIE II : LES TOXINES UREMiques.....	17
I. Introduction	17
II. Petites molécules hydrosolubles	20
1. Phosphate inorganique	20
III. Moyennes molécules	21
1. Bêta-2-microglobuline	21
2. Parathormone	22
IV. Molécules liées aux protéines.....	26
1. Indoxylsulfate.....	26
a. Généralités	26
b. Implication de l'indoxylsulfate dans la progression de la MRC	27
c. LIS et son implication dans les complications cardiovasculaires	29
PARTIE III: IMPACT DES TOXINES UREMiques SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS	30
I. Introduction	30
II. Impact des toxines urémiques sur l'absorption des médicaments.....	33
1. Effet du traitement simultané des cellules Caco-2 par du sérum urémique sur l'absorption de la pravastatine.....	33
2. Effet du traitement des cellules Caco-2 par du sérum urémique et des toxines urémiques sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs intestinaux.....	34
3. Effet du traitement des cellules HepB3 par du sérum urémique et des toxines urémiques sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs hépatiques	36
III. Impact des toxines urémiques sur la distribution des médicaments.....	37
1. Etude in vitro sur une lignée cellulaire d'hépatocarcinomes HepG2	37
a. L'indoxylsulfate stimule l'expression du gène ABCB1 dans les cellules HepG2 ...	37

b. L'indoxylsulfate augmente l'expression protéique et l'activité de P-gp	38
c. L'albumine humaine n'altère pas les effets de l'indoxylsulfate au niveau du foie pendant de longues ou courtes incubations.....	38
2. Etude préclinique sur des modèles de souris atteintes de MRC.....	39
3. Etude clinique de cohorte chez des patients atteints de MRC prenant un traitement par cyclosporine	39
IV. Impact des toxines urémiques sur le métabolisme des médicaments.....	40
1. Impact de la progression de la MRC sur les cytochromes	40
a. Diminution de l'expression ARNm des CYP3A2 et CYP2C11.....	41
b. Diminution de l'expression protéique des CYP3A2 et CYP2C11	42
c. Diminution de l'activité des CYP3A2 et CYP2C11.....	42
2. Impact de la parathormone sur les CYP450 dans le foie	44
3. Impact de l'urémie sur la clairance non rénale des médicaments.....	48
a. Effet de l'IRC sur la pharmacocinétique de fexofénadine et midazolam chez l'Homme.....	49
b. Expression de OATP, P-gp et CYP3A dans les hépatocytes et les entérocytes de rats incubés avec du sérum urémique	50
4. Impact des toxines urémiques sur les UGTs et l'activité mitochondriale	51
a. Expression et activité des UGTs dans les ciPTEC.....	51
b. Les toxines urémiques diminuent l'activité des UGTs.....	52
c. Métabolisme du p-cresol et impact sur la glucuronidation	54
d. Les toxines urémiques inhibent le métabolisme mitochondrial.....	55
5. Impact des toxines urémiques sur les N-acétyltransférases (enzymes catalysant l'acétylation des médicaments)	56
a. Effets de l'IRC sur les NATs 1 et 2	57
b. N-acétylation in vitro de l'acide para-aminobenzoïque (PABA)	57
c. Effets du sérum urémique sur les niveaux d'expression ARNm et protéique des NATs.....	58
d. Rôle de la PTH dans la régulation négative des gènes codant pour les NATs	59
V. Impact des toxines urémiques sur l'élimination des médicaments	60
1. Criblage in vitro des solutés urémiques	60
a. Identification des inhibiteurs d'OCT2	60
b. Evaluation de la puissance des inhibiteurs d'OCT2.....	61

2. Revues d'études cliniques: effet de la MRC sur la sécrétion active de médicaments substrats d'OCT2	63
---	----

PARTIE IV: ADAPTATIONS POSOLOGIQUES DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LES INSUFFISANTS RENaux	65
---	----

I. Introduction	65
II. Impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des AOD.....	67
III. Objectifs de l'étude	69
IV. Matériels et méthodes.....	69
1. Echantillon	69
2. Critères d'inclusion.....	69
3. Choix de la formule de l'évaluation de la fonction rénale.....	70
4. Recueil de données.....	71
5. Recommandations d'adaptations posologiques des AOD chez les patients insuffisants rénaux	73
6. Analyse de données	73
V. Résultats.....	74
1. Description de l'échantillon.....	74
2. Identification des patients nécessitant des adaptations posologiques et vérification	76
3. Mesures prises	78
VI. Discussion	82
VII. Conclusion	84

CONCLUSION GENERALE	86
---------------------------	----

ANNEXES	88
---------------	----

Table des illustrations

Tableau 1: Classification des stades de maladie rénale en fonction du DFGe.....	13
Tableau 2: Petites molécules hydrosolubles.....	18
Tableau 3: Moyennes molécules	19
Tableau 4: Molécules liées aux protéines.....	19
Tableau 5: Effet du traitement des cellules Caco-2 par du sérum urémique et des toxines urémiques sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs intestinaux.....	35
Tableau 6: Valeurs des substrats de CYP450 obtenus dans les microsomes des foies de rats des trois groupes contrôle, insuffisants rénaux modérés et insuffisants rénaux sévères.....	43
Tableau 7: Caractéristiques physiologiques des rats.....	45
Tableau 8: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD	67
Tableau 9: Recommandations du Vidal des posologies des AOD à adapter au DFGe selon leur indication.....	73
Tableau 10: Nombre de patients sous AOD dans le service.	75
Tableau 11: Changements effectués chez les patients sous AOD dans le service	75
Tableau 12: Comparaison des posologies des AOD des patients insuffisants rénaux aux recommandations du Vidal.....	77
Tableau 13: Mesures prises par le prescripteur face à l'absence d'adaptation posologique de l'AOD.....	78
Figure 1: Causes de décès des patients atteints de maladie rénale chronique.....	15
Figure 2: Comparaison des causes de décès entre population générale et patients hémodialysés	16
Figure 3: Structure moléculaire du phosphate inorganique	20
Figure 4: Structure moléculaire de la bêta-2-microglobuline	21
Figure 5: Structure moléculaire de la parathormone	22
Figure 6: Mécanismes physiopathologiques de l'hyperparathyroïdie secondaire à la MRC ...	25
Figure 7: Concentrations sériques de PCS et d'IS aux différents stades de la MRC.....	26
Figure 8: Structure moléculaire de l'indoxylsulfate.....	27
Figure 9: Néphrotoxicité induite par l'indoxylsulfate.....	28
Figure 10: Mécanismes de la clairance non rénale des médicaments	32
Figure 11: Effets de l'incubation simultanée de cellules Caco-2 par 10% de sérum urémique et 50µM de pravastatine	34

Figure 12: Comparaison des niveaux d'expressions ARNm d'OATP2B1 et de MRP2 au niveau de cellules Caco-2 incubées avec du sérum urémique ou du sérum normal	35
Figure 13: Effet du traitement des cellules HepB3 par du sérum urémique sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs hépatiques.....	36
Figure 14: Effets de l'indoxylsulfate sur les niveaux ARNm du gène ABCB1 dans les cellules HepG2	38
Figure 15: Expressions ARNm des CYP3A2 et CYP2C11 hépatiques dans les trois groupes de rats contrôle (noir), insuffisants rénaux modérés (rouge) et insuffisants rénaux sévères (bleu)	41
Figure 16: Expressions protéiques des CYP3A2 et CYP2C11 hépatiques dans les trois groupes de rats contrôle (rond noir), insuffisants rénaux modérés (carré rouge) et insuffisants rénaux sévères (triangle bleu).....	42
Figure 17: Corrélations entre les Vmax de midazolam et les créatinémies des rats des trois groupes contrôle (rond noir), insuffisants rénaux modérés (carré rouge) et insuffisants rénaux sévères (triangle bleu)	44
Figure 18: Effet in vitro de la parathormone (PTH) sur l'expression protéique (en blanc) et ARNm (en noir) des CYP450 dans les cultures d'hépatocytes de rats	46
Figure 19: Expressions protéiques des isoformes CYP1A1, 2C11 et 2E1 dans des hépatocytes incubés avec 10^{-9} M de PTH (en noir) ou non incubés (en blanc)	47
Figure 20: Effet in vitro des inhibiteurs de NF- κ B sur l'inhibition de l'expression protéique (en blanc) et l'activité (en noir) des CYP3A2 induite par la PTH	48
Figure 21: Concentration plasmatique de fexofénadine au cours du temps après administration orale de 120mg chez des patients insuffisants rénaux (ESRD) et des volontaires sains (groupe contrôle CTL).....	49
Figure 22: Modifications des expressions protéiques des P-gp, Oatp et CYP3A2 au niveau des hépatocytes (A) et des entérocytes (B) de rats incubés avec du sérum urémique.....	50
Figure 23: Impact de toxines urémiques sur la formation de 7-OHC glucuronide au niveau de cellules ciPTEC non exposées (en gris) ou exposées pendant 48h à 1mM (en blanc) et à 2mM (en noir) de toxines urémiques	53
Figure 24 : Impact des toxines urémiques sur l'expression protéique des UGT1A et UGT2B au niveau de cellules ciPTEC non exposées (en gris) ou exposées pendant 48h à 1mM (en blanc) et à 2mM (en noir) de toxines urémiques.....	54

Figure 25: Glucuronidation de 7-hydroxycoumarine au niveau de cellules exposées pendant 48h au milieu des ciPTEC (en gris), à 1mM (en blanc) ou à 2mM (en noir) de p-cresol ou de ses métabolites.....	55
Figure 26: Détermination de l'expression ARNm (B) et protéique (A) des NAT1 et NAT2 chez les rats insuffisants rénaux (en noir) comparativement au groupe contrôle (en blanc) ...	57
Figure 27: Impact du sérum urémique sur l'expression protéique (A) et ARNm (B) des NATs chez les rats insuffisants rénaux (en noir) par rapport au groupe contrôle (en blanc)	58
Figure 28: Effet in vivo de la PTH sur l'expression protéique (en blanc) et ARNm (en noir) des Nat1	59
Figure 29: Résultats du criblage in vitro des 72 solutés urémiques	61
Figure 30: Effets des inhibiteurs urémiques d'OCT2 sur l'absorption de la metformine.....	62
Figure 31: Ratio Cl_{sec} / GFR normalisé de six médicaments substrats d'OCT2 éliminés par voie rénale chez des patients avec une MRC de stades 2, 3 ou 4.....	64
Figure 32: DFGe des 32 patients insuffisants rénaux sous AOD.....	79
Figure 33: Adaptations posologiques des AOD chez 24 patients insuffisants rénaux à leur entrée d'hospitalisation	80
Figure 34: Adaptations posologiques des AOD chez 30 patients insuffisants rénaux au cours de l'hospitalisation	81
Figure 35: Adaptations posologiques des AOD chez 26 patients insuffisants rénaux à la sortie d'hospitalisation.....	82

Liste des abréviations

AIT: accident ischémique transitoire

AhR: récepteur aryl hydrocarbone

ANSM: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de Santé

AOD: anticoagulants oraux directs

ARN: acide ribonucléique

ARNm: acide ribonucléique messenger

ASC: aire sous la courbe

AST-120: adsorbant oral

ATPase: adénosine triphosphatase

AVC: accident vasculaire cérébral

AVK: anti-vitamines K

β 2-m: bêta 2-microglobuline

BHE: barrière hémato-encéphalique

Caco-2: cellules d'adénocarcinome du côlon humain 2

CaSR: calcium-sensing receptor: récepteur sensible au calcium

CCP ou PPSB: concentré de complexe prothrombinique

ciPTEC: proximal tubular epithelial cell line: cellules épithéliales humaines des tubules proximaux

CKD: Chronic Kidney Disease: maladie rénale chronique

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

CL/F: apparent total clearance after oral administration: clairance totale après administration orale

Cl_{sec} : clairance sécrétoire

C_{max} : concentration maximale

CMLVs: cellules musculaires lisses vasculaires

CMPPF: acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanpropanoïque

CRF: chronic renal failure: dégradation rénale chronique

CTX: C-terminal telopeptide

CYP: Cytochrome

DFG: débit de filtration glomérulaire

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé

EP: embolie pulmonaire

ERK1/2: extracellular signal-regulated kinases 1/2
ERO: espèces réactives de l'oxygène
ETEV: évènements thromboemboliques veineux
ET-1: endothéline-1
EUtox: European Uremic Toxin Work Group
FA: fibrillation auriculaire ou atriale
FANV: fibrillation atriale non valvulaire
FAV: fibrillation atriale valvulaire
FGF-23: fibroblast growth factor 23: facteur de croissance fibroblastique 23
FGFR1: fibroblast growth factor receptor 1: récepteur 1 du facteur de croissance fibroblastique
GFR: glomerular filtration rate: débit de filtration glomérulaire
GSSG: glutathione disulfide
HA: hippuric acid: acide hippurique
HAS: Haute Autorité de Santé
HBPM: héparines de bas poids moléculaire
H₂O₂: peroxyde d'hydrogène
HepG2: hepatoma cells: hépatomes
Hep3B: hépatocytes 3B
HLA: human leukocyte antigen: antigène des leucocytes humains
HOCl: acide hypochloreux
HPO₄²⁻: phosphate inorganique
hr: heure
IC: insuffisance cardiaque
ICAM: intercellular adhesion molecule: molécule d'adhésion intercellulaire
ICAR: International Committee for Animal Recording: Comité international d'enregistrement animal
IC₅₀: inhibitory concentration: concentration inhibitrice 50
IDMS: isotope dilution mass spectrometry
IL-6: interleukine-6
IMC: indice de masse corporelle
INR: International Normalized Ratio: ratio international normalisé
Inserm: Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRC: insuffisance rénale chronique

IRCT: insuffisance rénale chronique terminale
IRTT: insuffisance rénale terminale traitée
IS: indoxylsulfate
I3A: indole-3-acetic acid: acide indole-3-acétique
[I]u: concentration plasmatique d'une toxine urémique libre
KA: kynurenic acid: acide kynurénique
M: milieu
MAPK: mitogen activated protein kinase
MATE: multidrug and toxin extrusion
MCP: monocyte chemotactic proteins: protéines chimiotactiques des monocytes
MDRD: Modification of diet in renal disease: modification du régime dans la maladie rénale
Mix: uremic toxin mix: mélange de toxines urémiques
mmol /L ou mM: millimoles par Litre
µg/mL: microgrammes par millilitres
MRC: maladie rénale chronique
MRP: multi-drug resistance associated-protein
MTT: 3-[4,5-dimethylthiazol2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide
NACO: nouveaux anticoagulants oraux
NAD⁺: nicotinamide adenine dinucleotide
NADH: nicotinamide adenine dinucleotide hydrogénase
NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogénase
NAT: N-acétyltransférases
NF-κB: nuclear factor-kappa B
NFS: numération formule sanguine
NO: monoxyde d'azote
NO[•]: oxyde nitrique
Nox: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase
O₂⁻: anions superoxydes
OAT: organic anion transporter: transporteur d'anion organique
OATP: organic anion transporter polypeptide: polypeptide transporteur d'anion organique
OCT: organic cation transporter: transporteur de cation organique
OH: hydroxy-
OH[•]: radicaux hydroxyles
ONOO⁻: peroxinitrite

Ox: oxalate
OXPHOS: oxidative phosphorylation system: système de phosphorylation oxydative
PA: pression artérielle
PABA: para-aminobenzoic acid: acide para-aminobenzoïque
PAI: plasminogen activator inhibitor
PC: p-cresol
PCS: p-cresyl sulfate
PCG: p-cresylsulfate glucuronide
P-gp: P-glycoprotéine
PHA: phenylacetic acid: acide phénylacétique
PHG: phenyl glucuronide
PHS: phenyl sulfate
PINP: Procollagen type I N-terminal propeptide
Pmh: par million d'habitants
PRV: pravastatine
PTH: parathormone
PTX: parathyroidectomy: parathyroïdectomie
Pu: putrescine
QA: quinolinic acid: acide quinolinique
R123: Rhodamine 123
SHU: syndrome hémolytique et urémique
siARN: small interfering ARN
TCDD: 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine
TGF- β : transforming growth factor-bêta: facteur de croissance transformant bêta
TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase: inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase
Tmax: temps maximal
TNF- α : tumor necrosis factor alpha: facteur de nécrose tumoral alpha
TVP: thrombose veineuse profonde
UGT: UDP-glycosyltransférases
VG: ventricule gauche
Vmax: vitesse maximale

PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

I. Définitions et stades de la maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC), ou insuffisance rénale chronique (IRC), est une réduction de la capacité fonctionnelle des reins qui ne filtrent plus correctement le sang de l'organisme (1). Ainsi, l'IRC est définie comme un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 60 mL/min/1,73m². La diminution de la filtration glomérulaire entraîne l'accumulation des molécules circulant au niveau sanguin, telles que les toxines urémiques. Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir du DFGe et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale (**Tableau 1**). Le suivi des patients à la fois par un médecin généraliste et un néphrologue est recommandé à partir du stade 3 (2).

Tableau 1 : Classification des stades de maladie rénale en fonction du DFGe (2)

Stade	DFGe (mL/min/173m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marqueurs d'atteinte rénale: albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois (deux ou trois examens consécutifs).

II. Epidémiologie de la maladie rénale chronique

La prévalence de la MRC est de 3300 cas par million d'habitants (pmh) (3). En effet, la Haute Autorité de Santé (HAS) (4) a évalué la prévalence de MRC en France à 10% de la population adulte avec 3 millions de personnes atteintes.

L'hypertension artérielle et le diabète sont des facteurs de risque importants de la MRC et de sa progression puisqu'ils sont responsables d'un cas sur deux des stades terminaux.

L'Agence de Biomédecine édite un rapport REIN annuel (5) sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT). L'incidence de l'IRTT en France est de 165 pmh par an dont 158 pmh dialysés et 7 pmh transplantés (5). Par exemple, au cours de l'année 2016, on a compté 11 029 nouveaux patients avec une IRTT. En 2016, 3 615 greffes rénales ont été effectuées en France, dont 16 % à partir d'un donneur vivant; 439 (12 %) étaient des greffes préemptives chez des non dialysés, 16 % étaient des retransplantations. Au cours de la même année, la moitié des cas incidents était âgée de plus de 70,7 ans, avec souvent des comorbidités associées dont la fréquence augmentait avec l'âge. Ces comorbidités comprennent notamment des complications cardiovasculaires (60 % des cas incidents) et le diabète (46 %).

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est de 1262 pmh/an avec un total de 84 683 patients au stade terminal de la maladie. La prévalence standardisée sur l'âge et le sexe est de 44 pmh pour la dialyse péritonéale, de 654 pmh pour l'hémodialyse et de 563 pmh pour la greffe. La technique de dialyse la plus largement utilisée est l'hémodialyse (93,7%). Il existait de nettes disparités régionales dans le recours aux différentes modalités d'hémodialyse.

Le taux de mortalité annuel est de 10,4%. Les patients dialysés ont un taux de mortalité nettement supérieur à celui des patients ayant subi une transplantation rénale. Entre 60 et 69 ans, 125 patients dialysés sur 1 000 sont décédés au cours de l'année 2016, contre 26 sur 1000 patients transplantés du même âge.

III. Complications de la maladie rénale chronique

La MRC peut avoir plusieurs complications: une anémie par carence en érythropoïétine, une immunodéficience, des complications digestives (lésions des muqueuses gastroduodénales), des hépatites virales, des polynévrites exceptionnelles, une malnutrition surtout protidique (fréquente chez les patients dialysés), une insulino-résistance périphérique, des perturbations électrolytiques et des anomalies endocriniennes (6). On rencontre aussi des complications du métabolisme minéral et osseux ainsi que des complications cardiovasculaires.

Les causes de décès des patients atteints de MRC sont majoritairement cardiovasculaires dans les pays développés (**Figure 1**). Par rapport à la population générale, les décès d'origine coronarienne sont moins importants chez les patients hémodialysés (**Figure 2**).

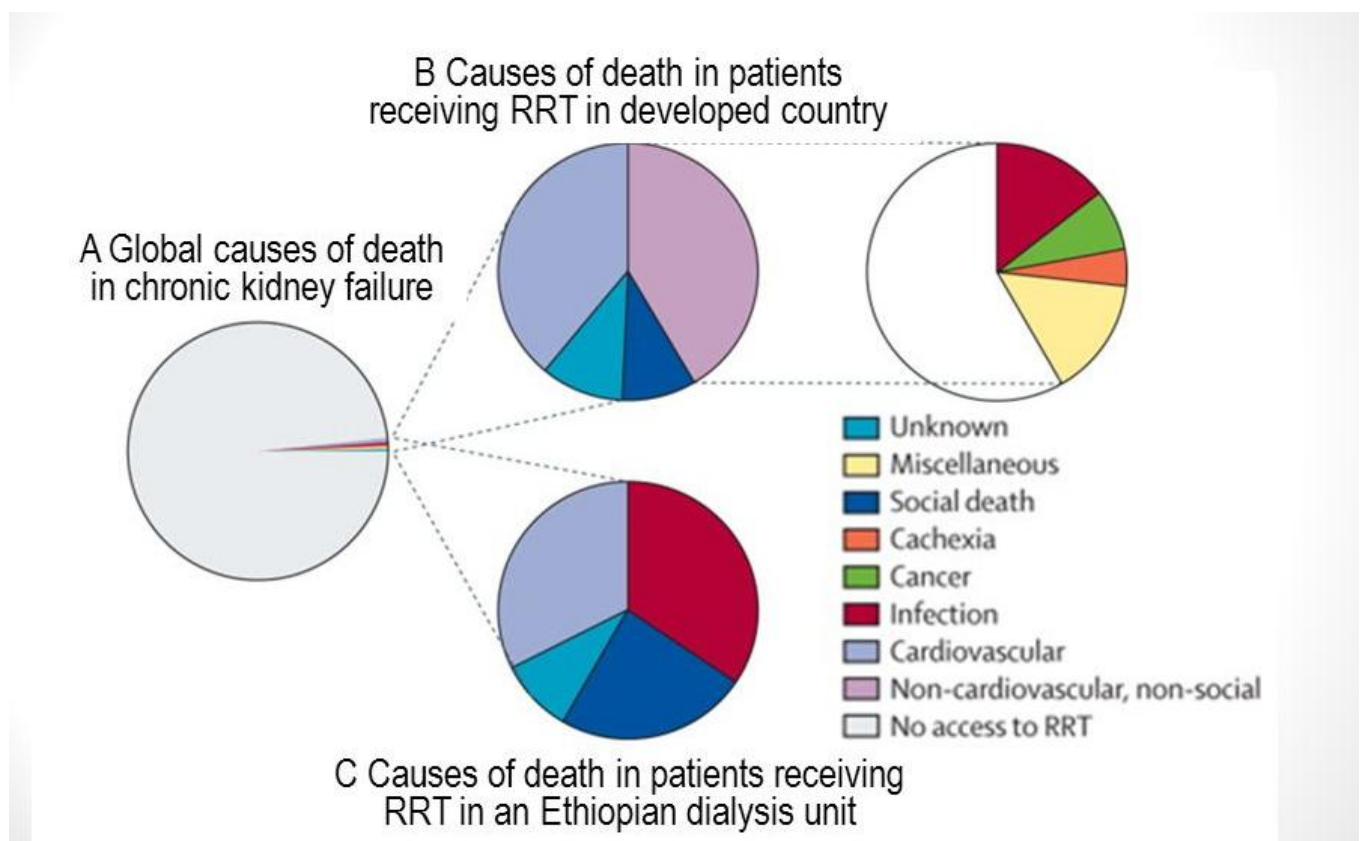


Figure 1 : Causes de décès des patients atteints de maladie rénale chronique (7)

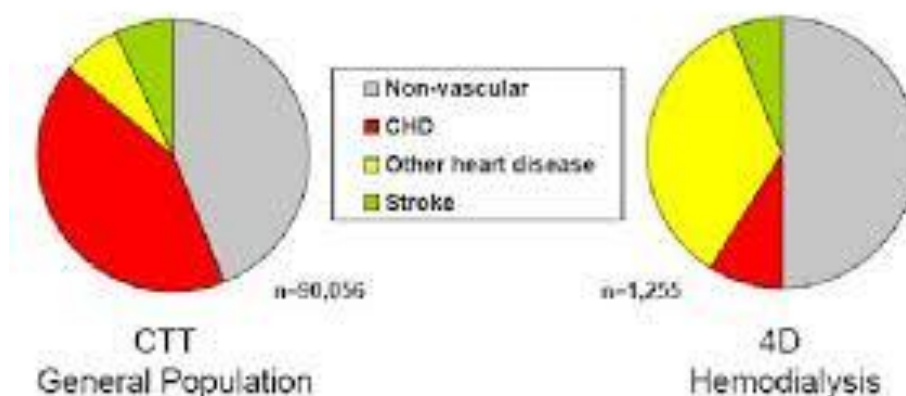


Figure 2 : Comparaison des causes de décès entre population générale et patients hémodialysés (8,9)

Pour expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire dans la MRC, les facteurs de risques traditionnels comme le sexe, l'âge (plus de 65 ans), le tabac, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'hypertension artérielle et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont associés à des facteurs dits non traditionnels comme les toxines urémiques (10).

Un chapitre spécifique dans ce manuscrit sera consacré à ces molécules qui s'accumulent avec la progression de la MRC.

IV. Difficultés de prise en charge liés à la maladie rénale chronique

La prise en charge des patients atteints de MRC peut s'avérer compliquée en raison de la nécessité de combiner plusieurs exigences à la fois préventives, thérapeutiques et pharmacologiques. Il faut à la fois traiter la MRC (avec un traitement de suppléance indispensable au stade terminal), prévenir ses complications, traiter les complications existantes (notamment l'hyperparathyroïdie secondaire), traiter les maladies associées et adapter les doses des médicaments, en raison de la modification de leurs pharmacocinétiques par la dégradation de la fonction rénale et l'accumulation des toxines urémiques (2).

Cette thèse présentera un chapitre sur les toxines urémiques, un chapitre détaillant l'impact de l'accumulation des toxines urémiques sur la pharmacocinétique des médicaments et un autre présentera un exemple d'adaptation des posologies des médicaments chez des patients avec une MRC.

PARTIE II : LES TOXINES UREMiques

I. Introduction

Parmi les désordres retrouvés dans la MRC, il faut souligner l'accumulation de bon nombre de molécules, métabolites toxiques, appelés toxines urémiques. Selon le consortium EUtox (European Uremic Toxin Work Group), les pré-requis à l'identification d'une toxine urémique sont (11-12) :

- La toxine doit être identifiée et caractérisée chimiquement;
- Une analyse quantitative est possible dans les fluides biologiques;
- La concentration de cette toxine est élevée dans ces fluides chez des animaux ou sujets urémiques;
- Il existe une relation entre la concentration de la toxine dans les fluides biologiques et l'ampleur de la manifestation du syndrome urémique;
- Une diminution de la concentration de la toxine dans les fluides biologiques entraîne une amélioration des manifestations du syndrome urémique;
- L'administration de la toxine à des concentrations similaires à celles observées dans le syndrome urémique entraîne des manifestations urémiques chez des sujets sains (animaux ou êtres humains).

Cette définition a permis l'identification de 146 toxines urémiques que l'on peut différencier en fonction de leur taille et de leur capacité à se lier aux protéines plasmatiques (13).

Les toxines urémiques sont classées selon la facilité avec laquelle elles sont épurées lors des dialyses (14). On en retient généralement 3 catégories: les petites molécules hydrosolubles de poids moléculaire inférieur à 500 dalton, les molécules liées aux protéines et les molécules de poids moléculaire moyen (compris entre 500 et 60 000 dalton) (15).

Les petites molécules hydrosolubles (**tableau 2**) comprennent entre autre l'urée, la créatinine, l'acide urique, la guanidine et l'oxalate. Les moyennes molécules (**tableau 3**) sont constituées de la parathormone (PTH), la β 2-microglobuline (β 2m), le facteur 23 de croissance du fibroblaste (FGF-23), l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Les molécules liées aux protéines (**tableau 4**) sont notamment l'indoxylsulfate (IS), le p-cresylsulfate (PCS), l'acide indole-3 acétique, l'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-

furanpropanoïque (CPMF), l'homocystéine et la kynurénine (14). Un exemple de chacune des classes sera pris dans la suite de ce document.

Tableau 2 : Petites molécules hydrosolubles (16)

Table 1. Free water-soluble low-molecular-weight solutes ($N = 45$)

Solute	C_N	C_U	C_{MAX}	MW	Ref	Group
1-methyladenosine $\mu\text{g/L}$	$17.1 \pm 5.1/10$	$104.0 \pm 56.2/17$	216.4	281	[12]	Ribonucleosides
1-methylguanosine $\mu\text{g/L}$	$13.7 \pm 16.9/10$	$41.6 \pm 23.8/17$	89.2	297	[12]	Ribonucleosides
1-methylinosine $\mu\text{g/L}$	$13.5 \pm 3.9/10$	$620.4 \pm 203.4/14$	1027.2	282	[12]	Ribonucleosides
ADMA mg/L	$0.2 \pm 0.06/6$	$1.6 \pm 1.2/10$	7.3*	202	[13, 14]	Guanidines
α -keto- δ -guanidinovaleic acid $\mu\text{g/L}$	$<30.2/66$	—	140.4*	151	[15]	Guanidines
α -N-acetylarginine $\mu\text{g/L}$	$18.1 \pm 24.8/16$	$328.3 \pm 142.6/13$	4580.0*	216	[16, 17]	Guanidines
Arab(in)itol mg/L	$<0.6/33$	$15.0 \pm 9.0/12$	33.0	152	[18, 19]	Polyols
Argininic acid $\mu\text{g/L}$	$<77.0/66$	$80.5 \pm 56.0/11$	197.8*	175	[15, 16]	Guanidines
Benzylalcohol mg/L	—	$27.0 \pm 50.7/17$	187.9*	108	[20]	
β -guanidinopropionic acid $\mu\text{g/L}$	$<3.3/24$	$28.8 \pm 18.3/29$	65.4	131	[21]	Guanidines
β -lipotropin ng/L	$<55.3/10$	62.7/22	108.8*	461	[22]	Peptides
Creatine mg/L	$9.7 \pm 3.3/24$	$134.0 \pm 30.3/29$	235.8*	131	[21]	Guanidines
Creatinine mg/L	$<12.0/23$	$136.0 \pm 46.0/19746$	240.0*	113	[23, 24]	Guanidines
Cytidine $\mu\text{g/L}$	<468.0	$683.3 \pm 287.8/7$	1263.6*	234	[25]	Purines
Dimethylglycine $\mu\text{g/L}$	$<381.1/33$	576.8/18	1040.3*	103	[26]	
Erythritol mg/L	$<0.7/33$	$9.8 \pm 14.0/12$	37.0*	122	[18, 19]	Polyols
γ -guanidinobutyric acid $\mu\text{g/L}$	$<3.6/24$	$33.3 \pm 16.0/30$	1750.0*	145	[27, 17]	Guanidines
Guanidine $\mu\text{g/L}$	$<11.8/16$	$172.9 \pm 83.8/13$	800.0*	59	[16, 17]	Guanidines
Guanidinocetic acid $\mu\text{g/L}$	$222.3 \pm 79.6/24$	$383.8 \pm 143.9/29$	693.8*	117	[21]	Guanidines
Guanidonosuccinic acid mg/L	$0.03 \pm 0.01/16$	$6.5 \pm 3.4/13$	47.0*	175	[16, 17]	Guanidines
Hypoxanthine mg/L	$1.5 \pm 0.5/145$	$2.0 \pm 1.6/65$	5.3	136	[28, 29]	Purines
Malondialdehyde $\mu\text{g/L}$	$257.7 \pm 81.7/30$	$428.8 \pm 170.4/16$	769.6	71	[30]	
Mannitol mg/L	$<1.3/33$	$26.0 \pm 25.0/12$	76.0	182	[18, 19]	Polyols
Methylguanidine $\mu\text{g/L}$	$<7.3/24$	$773.8 \pm 508.8/5$	1820.0*	73	[21, 17]	Guanidines
Myoinositol mg/L	$<10.0/8$	$94.0 \pm 69.0/12$	232.0	180	[18]	Polyols
N^2,N^2 -dimethylguanosine $\mu\text{g/L}$	$9.0 \pm 4.7/10$	$236.4 \pm 89.7/14$	415.8	311	[12]	Ribonucleosides
N^2 -acetylcytidine $\mu\text{g/L}$	$57.0 \pm 17.1/10$	$159.6 \pm 30.8/14$	221.2	285	[12]	Ribonucleosides
N^6 -methyladenosine $\mu\text{g/L}$	$18.5 \pm 8.4/10$	$70.3 \pm 53.3/17$	176.9	281	[12]	Ribonucleosides
N^6 -threonylcarbamoyladenocine $\mu\text{g/L}$	$35.5 \pm 27.2/10$	$378.0 \pm 151.2/17$	680.4	378	[12]	Ribonucleosides
Orotic acid mg/L	$0.5 \pm 1.4/30$	$6.7 \pm 16.0/22$	38.7	174	[31]	Pyrimidines
Orotidine mg/L	$1.2 \pm 1.6/30$	$20.2 \pm 13.5/22$	47.2	288	[31]	Pyrimidines
Oxalate mg/L	$0.3 \pm 0.1/8$	$4.9 \pm 1.4/8$	7.6	90	[32]	
Phenylacetylglutamine mg/L	<4.7	$53.3 \pm 44.7/6$	120.6*	264	[33]	
Pseudouridine mg/L	$0.5 \pm 5.8/30$	$13.1 \pm 21.4/7$	86.6*	244	[25, 31]	Ribonucleosides
SDMA $\mu\text{g/L}$	$76.1 \pm 21.0/66$	$640.3 \pm 212.1/38$	1232.2*	202	[15]	Guanidines
Sorbitol mg/L	$<0.4/33$	$3.1 \pm 2.1/12$	7.3	182	[18, 19]	Polyols
Taurocyamine $\mu\text{g/L}$	$<52.2/24$	—	121.8*	174	[17]	Guanidines
Threitol $\mu\text{g/L}$	$<319.6/33$	$990.0 \pm 920.0/12$	5697.4*	122	[18, 19]	Polyols
Thymine mg/L	—	$2.8 \pm 4.2/22$	11.2	126	[31]	Pyrimidines
Uracil $\mu\text{g/L}$	<224.0	$252.0 \pm 154.6/7$	448.0*	112	[25]	Purines
Urea g/L	$<0.4/23$	$2.3 \pm 1.1/16$	4.6*	60	[24]	
Uric acid mg/L	<67.2	$83.4 \pm 44.5/7$	146.7*	168	[25]	Purines
Uridine mg/L	$1.5 \pm 1.3/30$	$9.8 \pm 11.4/22$	32.6	244	[31]	Pyrimidines
Xanthine mg/L	$0.5 \pm 1.4/180$	$1.5 \pm 0.8/65$	3.0	152	[28, 29]	Purines
Xanthosine $\mu\text{g/L}$	$23.9 \pm 12.8/10$	$96.6 \pm 62.9/11$	222.4	284	[12]	Ribonucleosides

Abbreviations are: C_N , normal concentration; C_U , mean/median uremic concentration; C_{MAX} , maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference; ADMA, asymmetrical dimethylarginine; SDMA, symmetrical dimethylarginine. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. Normal values are reported as means \pm SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as means \pm SD or, in the case of a single value, as a median.

* C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean \pm 2 SD based on C_U)

Tableau 3 : Moyennes molécules (16)

Table 3. Middle molecules (N = 22)

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
Adrenomedullin ng/L	13.2 ± 4.6/17	41.8 ± 19.7/29	81.2	5729	[54]	Peptides
Atrial natriuretic peptide ng/L	28.0 ± 12.2/23	202.0 ± 117.3/27	436.6	3080	[55]	Peptides
β ₂ -microglobulin mg/L	<2.0	55.0 ± 7.9/10	100.0 ^a	11818	[53, 56]	Peptides
β-endorphin ng/L	<173.3/10	301.5/22	492.0 ^a	3465	[22]	Peptides
Cholecystokinin ng/L	<20.0	45.9 ± 32.3/38	131.5 ^a	3866	[57]	Peptides
Clara cell protein (CC16) mg/L	<0.1	3.3 ± 2.0/112	12.5 ^a	15800	[53]	Peptides
Complement factor D mg/L	1.9 ± 0.5/5	19.8 ± 4.1/5	26.0 ^a	23750	[58]	
Cystatin C mg/L	<1.6	11.8 ± 3.0/112	20.0 ^a	13300	[53]	Peptides
Degranulation inhibiting protein F μg/L	321.7 ± 59.7/23	713.7 ± 390.0/125	1631.4 ^a	14100	[59] ^b	Peptides
Delta-sleep inducing peptide μg/L	—	1.5 ± 0.9/7	3.3	848	[60]	Peptides
Endothelin ng/L	20.8 ± 3.8/23	63.0 ± 33.2/12	129.4	4283	[55]	Peptides
Hyaluronic acid μg/L	<124.0/86	215.0 ± 257.0/184	1843.0 ^a	25000	[61]	Peptides
Interleukin-1β ng/L	<160.0/15	428.0 ± 134.0/29	1700.0	32000	[62]	Cytokines
Interleukin-6 ng/L	13.3 ± 3.1/28	92.3 ± 117.9/230	328.1	24500	[63]	Cytokines
κ-Ig light chain mg/L	34.0 ± 15.0/15	70.0 ± 60.9/104	287.0 ^a	25000	[64]	Peptides
λ-Ig light chain mg/L	31.0 ± 11.2/15	87.0 ± 60.9/104	328.0 ^a	25000	[64]	Peptides
Leptin μg/L	8.4 ± 6.7/56	72.0 ± 60.6/8	490.0 ^a	16000	[45, 46]	Peptides
Methionine-enkephalin ng/L	<18.3/10	32.2/22	75.5 ^a	555	[22]	Peptides
Neuropeptide Y ng/L	<80.0	64.9 ± 25.5/19	115.9	4272	[57]	Peptides
Parathyroid hormone μg/L	<0.06	1.2 ± 0.6/10	2.4	9225	[65]	Peptides
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0 ± 78.0/112	369.2 ^a	21200	[53]	Peptides
Tumor necrosis factor-α ng/L	13.3 ± 3.0/28	114.0 ± 147.0/230	408.0	26000	[63, 66]	Cytokines

Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. No number indicates that no n value was given. Normal values are reported as mean ± SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as mean ± SD or, in the case of a single value, as a median.

^aC_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U)

^bS Schmalldienst, Vienna: personal communication

^cDegranulation inhibiting protein 1 corresponds to angiogenin

Tableau 4 : Molécules liées aux protéines (16)

Table 2. Protein-bound solutes (N = 25)

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
2-methoxyresorcinol μg/L	—	19.6 ± 81.2/17	322.0 ^a	140	[20]	Phenols
3-deoxyglucosone mg/L	0.3 ± 0.1/30	1.7 ± 1.0/27	3.5	162	[34]	AGE
CMPF mg/L	7.7 ± 3.3/7	61.0 ± 16.5/15	94.0 ^a	240	[35]	AGE
Fructoselysine mg/L	—	58.1 ± 10.8/10	79.7	308	[10]	AGE
Glyoxal μg/L	67.0 ± 20.0	221.0 ± 28.0/20	277.0	58	[36]	AGE
Hippuric acid mg/L	<5.0	247.0 ± 112.0/7	471.0	179	[37]	Hippurates
Homocysteine mg/L	<1.7/24	8.1 ± 1.6/7	26.4 ^a	135	[38–40]	
Hydroquinone μg/L	—	50.6 ± 84.7/17	286.0 ^a	110	[20]	Phenols
Indole-3-acetic acid μg/L	17.5 ± 17.5/7	875.0 ± 560.0/42	9076.9 ^a	175	[41,42]	Indoles
Indoxyl sulfate mg/L	0.6 ± 5.4/40	53.0 ± 91.5/20	236.0	251	[35]	Indoles
Kinurenine μg/L	<39/7	686.4 ± 178.9/21	952.6	208	[43]	Indoles
Kynurenic acid mg/L	<1.0	—	9.5 ^a	189	[44]	Indoles
Leptin μg/L	8.4 ± 6.7/56	72.0 ± 60.6/8	490.0 ^a	16000	[45, 46]	Peptides
Melatonin ng/L	26.5 ± 7.1/35	175.8 ± 130.2/13	436.2	126	[47]	Indoles
Methylglyoxal μg/L	47.0 ± 12.0/15	110.0 ± 18.0/20	146.0	72	[36]	AGE
N ^ε -(carboxymethyl)lysine mg/L	1.1 ± 0.3/24	4.3 ± 1.3/44	6.9	204	[11]	AGE
p-cresol mg/L	0.6 ± 1.0/12	20.1 ± 10.3/20	40.7	108	[48]	Phenols
Pentosidine μg/L	51.6 ± 18.8/19	896.0 ± 448.0/24	2964.0 ^a	342	[49]	AGE
Phenol mg/L	0.6 ± 0.2/12	2.7 ± 3.9/10	10.5	94	[48]	Phenols
P-OHhippuric acid mg/L	—	18.3 ± 6.6/13	31.5	195	[50]	Hippurates
Putrescine μg/L	21.1 ± 7.9/10	77.4 ± 27.3/25	132.0	88	[51]	Polyamines
Quinolinic acid mg/L	0.1 ± 0.05/10	1.5 ± 0.9/54	3.3	167	[52]	Indoles
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0 ± 78.0/112	369.2 ^a	21200	[53]	Peptides
Spermidine μg/L	—	97.2 ± 45.0/25	187.2	145	[51]	Polyamines
Spermine μg/L	—	18.2 ± 16.2/25	66.7 ^a	202	[51]	Polyamines

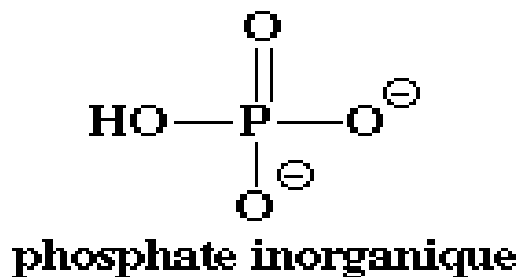
Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference; CMPF, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid; AGE, advanced glycation end products. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. Normal values are reported as means ± SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as means ± SD.

^aC_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U)

II. Petites molécules hydrosolubles

1. Phosphate inorganique

Le phosphate inorganique HPO_4^{2-} , de structure moléculaire connue (**figure 3**), provient du phosphore apporté par l'alimentation. Il est absorbé par les intestins, puis stocké au niveau des os et des tissus mous au sein desquels il contribue à la phosphorylation et à l'information hormonale. Les globules rouges renferment une forte teneur en phosphate tandis que la concentration de phosphate plasmatique circulant est normalement faible (17).



E. Jaspard (2008)

Figure 3 : Structure moléculaire du phosphate inorganique (18)

Les valeurs usuelles de phosphatémie chez l'adulte sont comprises entre 0,80 et 1,40 mmol/L soit entre 25 et 45 mg/L (19).

La phosphatémie doit être dosée à jeun le matin pour que les résultats obtenus puissent être interprétables. Effectivement, la phosphatémie est soumise aux variations postprandiales et nyctémérales. Le sang prélevé doit être centrifugé sans délai et le dosage doit se faire dans les deux heures qui suivent le prélèvement (17).

La totalité de phosphate inorganique absorbé par l'intestin est éliminé par les reins dans les urines. Le phosphate inorganique peut être toutefois réabsorbé par les tubules rénaux et cette réabsorption est régulée par la parathormone (17).

Le phosphate peut entraîner une action vasoconstrictrice concentration-dépendante et une baisse de relaxation vasculaire en réponse à l'acétylcholine. Le phosphate inorganique semble être l'un des principaux facteurs de régulation des calcifications vasculaires (de l'intima et de la média) et donc un facteur de risque majeur dans la morbidité cardiovasculaire ainsi que dans des complications comme la formation de la plaque d'athérome, l'infarctus du myocarde, les atteintes coronaires et les épisodes d'ischémie dans les maladies vasculaires périphériques (20).

III. Moyennes molécules

1. Bêta-2-microglobuline

La β 2-microglobuline (β 2m) est un polypeptide de structure connue (**figure 4**) et de poids moléculaire de 11 800 daltons. Cette toxine urémique est produite par les lymphocytes T et B qui sont des cellules nucléées. Elle est présente dans l'organisme sous deux formes : une forme libre et une forme liée à la membrane des cellules nucléées où elle fait partie intégrante de la chaîne légère des molécules HLA de classe I. Il s'agit donc d'une molécule impliquée dans les défenses immunitaires de l'organisme. Ses valeurs usuelles sont comprises entre 1,1 et 2,4 mg/L dans le sang. Elle circule dans de nombreux liquides biologiques, est filtrée par les glomérules rénaux puis réabsorbée par les tubules (21).

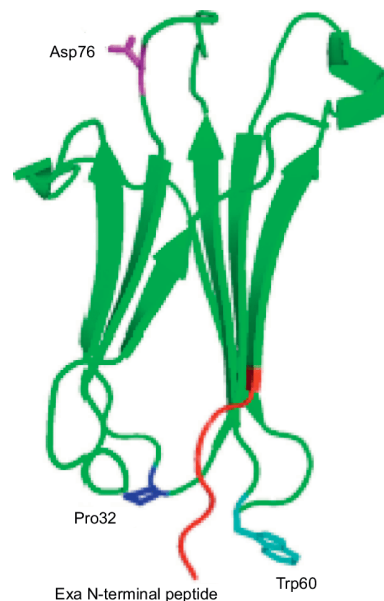


Figure 4 : Structure de la bêta-microglobuline (22)

La β 2-m n'est pas épurée par l'hémodialyse (23).

Cette toxine urémique est impliquée dans l'amyloïdose systémique qui correspond à des dépôts protéiques importants sous forme de fibrilles dont le composant principal est la bêta-2-microglobuline. Ces dépôts de β 2-m vont entraîner des syndromes du canal carpien, des ténosynovites des doigts et des tendons de l'épaule chez les patients dialysés au long cours (12). Il a été montré que des concentrations élevées de β 2-m étaient associées à une augmentation de la mortalité et des événements cardiovasculaires dans une cohorte de patients à différents stades de la maladie (24).

2. Parathormone

La parathormone (PTH) est une toxine urémique de poids moléculaire moyen (9500 daltons) et de structure connue (**figure 5**). Il s'agit également d'une hormone peptidique sécrétée principalement par les glandes parathyroïdes mais également par le thymus, l'hypothalamus et les ovaires. Elle est constituée de 84 acides aminés. La PTH existe sous deux formes: la PTH 1-84 et la PTH 7-84. La PTH 7-84 est obtenue par clivage de la PTH 1-84 par des cathepsines au niveau des glandes parathyroïdiennes (25).

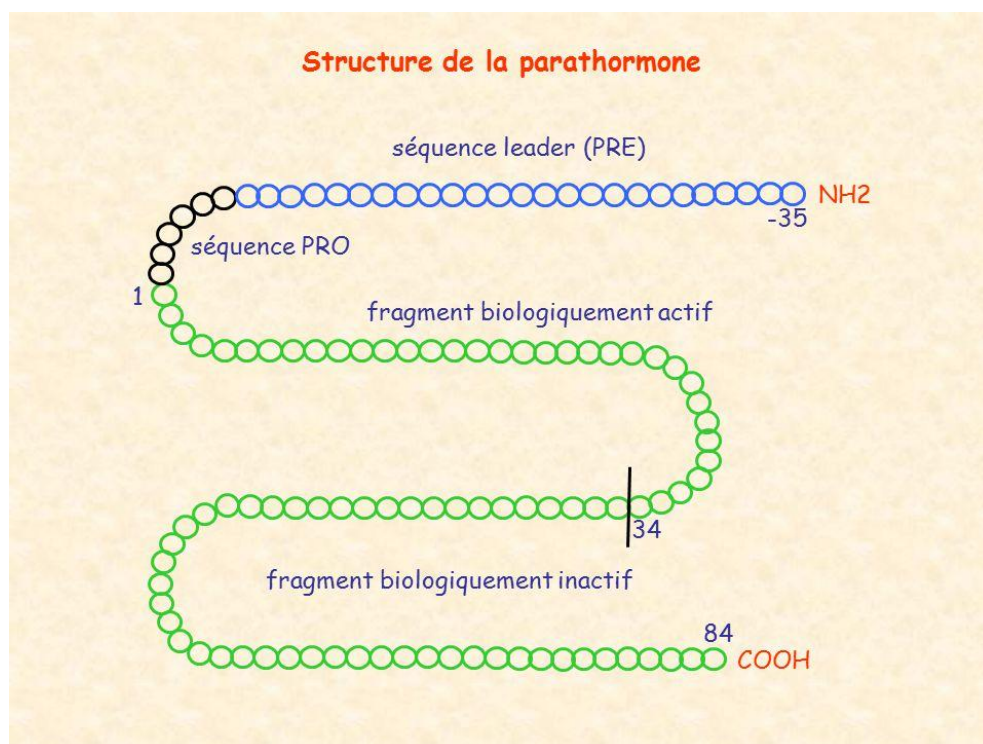


Figure 5 : Structure moléculaire de la parathormone (26)

La PTH régule avec la vitamine D le métabolisme phosphocalcique. La PTH a une action hypercalcémiant et hypophosphorémiant, tout en stimulant le remodelage osseux (27).

La synthèse de PTH permet en principe de rétablir une calcémie, une phosphatémie et une calcitriolémie normale. Mais au fur et à mesure que l'insuffisance rénale va progresser, la régulation de synthèse de PTH va s'avérer de moins en moins efficace. Cela s'explique par la baisse du nombre de récepteurs sensibles au calcium et au calcitriol mais aussi par l'hyperplasie des cellules parathyroïdiennes ce qui aboutit à une synthèse excessive et inappropriée de PTH. Ceci va être à l'origine de nombreuses complications notamment osseuses et cardiovasculaires. C'est pour cette raison que des traitements ont été développés afin de limiter cette hyperparathyroïdie.

Comme le montre la **figure 6** (28), différents facteurs sont responsables de l'hyperparathyroïdie secondaire à la MRC.

Le plus précoce de ces facteurs est la rétention de phosphate qui est due à la réduction de la masse des néphrons.

Au cours de la MRC, on observe également une augmentation précoce de la concentration sérique de FGF-23 (fibroblast growth factor 23) corrélée positivement à la diminution de la filtration glomérulaire. La sécrétion accrue de FGF-23 par l'os entraîne une augmentation de l'excrétion urinaire du phosphate par les néphrons restants, ce qui explique que la phosphatémie soit normale au début de la MRC. FGF-23 exercerait aussi une action inhibitrice sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes (rétrocontrôle négatif). De plus, FGF-23 est en partie responsable de la diminution de la concentration sérique du calcitriol par l'inhibition de la 1-alpha-hydroxylase (qui le synthétise) et la stimulation de la 25-hydroxy-vitamine D-24-hydroxylase (qui l'inactive).

Cependant, la diminution de la synthèse rénale de calcitriol est principalement due à la réduction de la masse néphronique. Les principales conséquences délétères de la réduction de la calcitriolémie sont la diminution de l'absorption intestinale de calcium ainsi que des effets génomiques freinateurs du calcitriol sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes.

A mesure que la rétention de phosphate progresse, la phosphatémie augmente. Les concentrations intracellulaires de phosphate sont alors plus élevées dans les cellules parathyroïdiennes et les cellules rénales. Dans les cellules parathyroïdiennes, le phosphate entraîne une augmentation de la durée de vie des ARNm de la PTH, une diminution de l'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR) et une augmentation de la prolifération des cellules, ce qui entretient l'hyperparathyroïdie secondaire. Au niveau des cellules rénales, le phosphate diminue l'efficacité de la 1-alpha-hydroxylase, ce qui creuse la carence en calcitriol.

Au cours de la MRC, s'installe une hypocalcémie en raison de la diminution de la réabsorption tubulaire rénale et de l'absorption intestinale de calcium. L'hypocalcémie stimule directement la synthèse des ARNm de la PTH ainsi que sa sécrétion par inactivation des récepteurs sensibles au calcium (CaSR) des cellules parathyroïdiennes.

Lorsque l'insuffisance rénale est avancée, on observe une perte des récepteurs impliqués dans la régulation du métabolisme phospho-calcique. En effet, les expressions des récepteurs du calcium (CaSR), de la vitamine D (VDR), du FGF-23 (FGFR1) et de son co-récepteur Klotho diminuent progressivement au niveau des glandes parathyroïdes, ce qui modifie la prolifération de leurs cellules au cours de la MRC. Au fur et mesure que les expressions de ces récepteurs décroissent, des lésions parathyroïdiennes évoluent: on a d'abord une hyperplasie diffuse, puis une hyperplasie nodulaire et enfin des adénomes autonomisés.

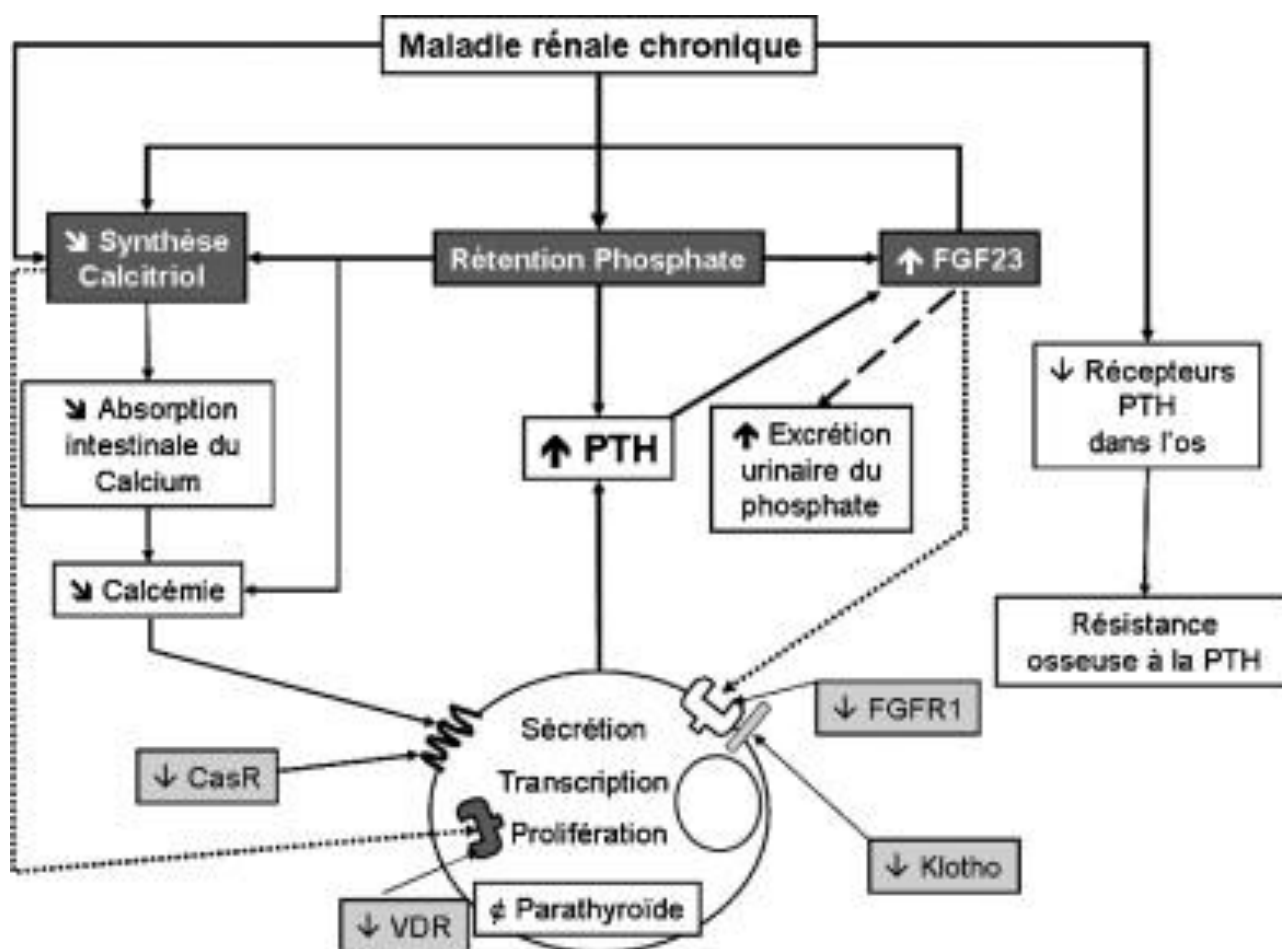


Figure 6: Mécanismes physiopathologiques de l'hyperparathyroïdie secondaire à la MRC (28)

CaSR: calcium-sensing receptor: récepteur sensible au calcium

FGF23: fibroblast growth factor 23: facteur de croissance fibroblastique 23

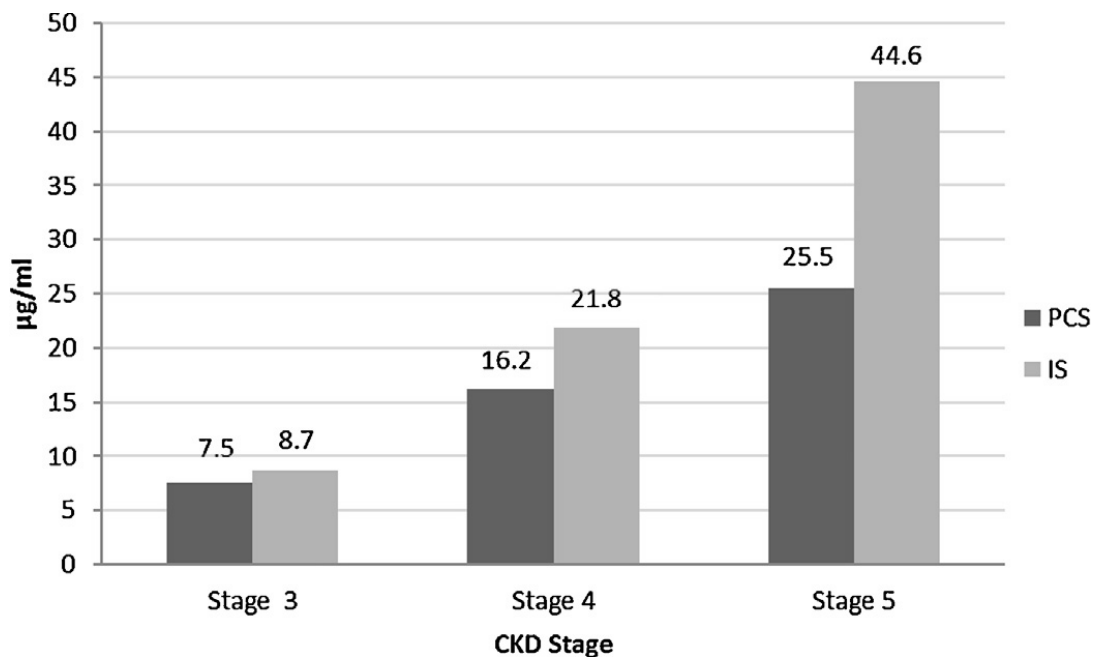
FGFR1: fibroblast growth factor receptor 1: récepteur de type 1 du FGF-23

PTH: parathormon: parathormone

Les lignes discontinues reflètent, au cours de l'insuffisance rénale chronique la perte de rétrocontrôle négatif du FGF23 sur la sécrétion de PTH du fait de la perte des récepteurs FGFR1 par la glande parathyroïde et la diminution de la freination de la PTH par la vitamine D du fait de la diminution de la synthèse de calcitriol par le rein et de la perte du récepteur de la vitamine D par la glande parathyroïde.

IV. Molécules liées aux protéines

Les toxines urémiques liées aux protéines forment des liaisons non covalentes aux protéines (16). La **figure 7** montre l'augmentation des concentrations plasmatiques en microgrammes par millilitres ($\mu\text{g/mL}$) de deux toxines urémiques liées aux protéines (le p-cresylsulfate (PCS) et l'indoxylsulfate (IS)) au cours de la progression de la MRC.



CKD : Chronic Kidney Disease

Figure 7: Concentrations sériques de PCS et d'IS aux différents stades de MRC (29)

1. Indoxylsulfate

a. Généralités

L'indoxylsulfate (IS) est une molécule de structure connue (**figure 8**) fortement liée aux protéines plasmatiques. En effet, dans le sérum, 90% de l'IS est lié à l'albumine. La protéine diététique dérivée du tryptophane est métabolisée en indole par la tryptophanase des bactéries intestinales telles qu'*Escherichia coli*.

L'indole ainsi synthétisé dans les intestins est ensuite transporté dans le sang pour être relargué dans le foie où il est métabolisé en indoxylsulfate. L'excrétion de l'indoxylsulfate se fait dans les urines. Puis, l'excrétion urinaire d'IS se fait surtout par la sécrétion tubulaire et seulement secondairement par la filtration glomérulaire (30). Son élimination par dialyse est considérée comme l'une des plus difficiles bien que l'indoxylsulfate soit une petite molécule. C'est sa liaison aux protéines qui rend cette élimination par dialyse très difficile.

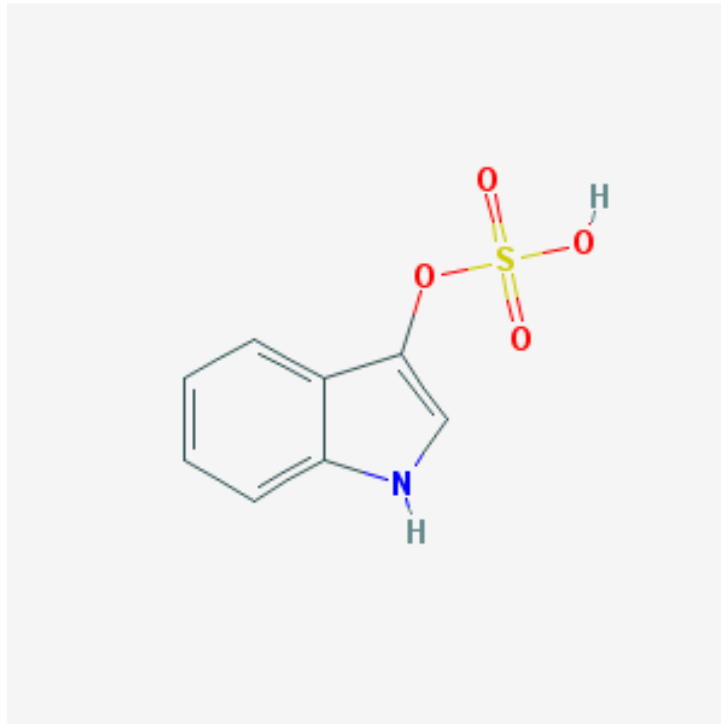


Figure 8: Structure moléculaire de l'indoxylsulfate (31)

b. Indoxylsulfate et néphrotoxicité

Comme représenté sur la **figure 9**, l'indoxylsulfate est capté au niveau des cellules tubulaires rénales grâce aux transporteurs OAT3 (organic anion transporter 3) et OAT1 (organic anion transporter 1) (30). Cette capture cellulaire d'IS entraîne la production de radicaux libres tels que les superoxydes en activant la Nox4 (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase 4). Ces radicaux libres activent le facteur NF- κ B (nuclear factor-kappa B) qui stimule l'expression de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1).

Ainsi, l'IS est responsable d'une altération des systèmes antioxydatifs rénaux, provoquant des lésions des cellules tubulaires. Ces dernières produisent le facteur TGF- β 1 (transforming growth factor-bêta 1), des myofibroblastes et des chimiokines avec notamment l'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), le MCP-1 (monocyte chemotactic proteins 1), l'ostéopontine et l'ET-1 (endothéline-1). Les molécules produites par les cellules tubulaires lésées interagissent entre elles ainsi qu'avec le collagène et le TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase) pour entraîner une fibrose interstitielle. Le collagène et le TIMP-1 sont stimulés par TGF- β 1.

Au niveau clinique, une étude (32) réalisée sur 25 patients urémiques non dialysés chez qui on a administré de l'AST-120, un adsorbant oral de l'indole, à une dose de 6g par jour pendant 6 mois a montré une baisse considérable du taux d'IS et une tendance à la réduction de la pente de progression de l'insuffisance rénale.

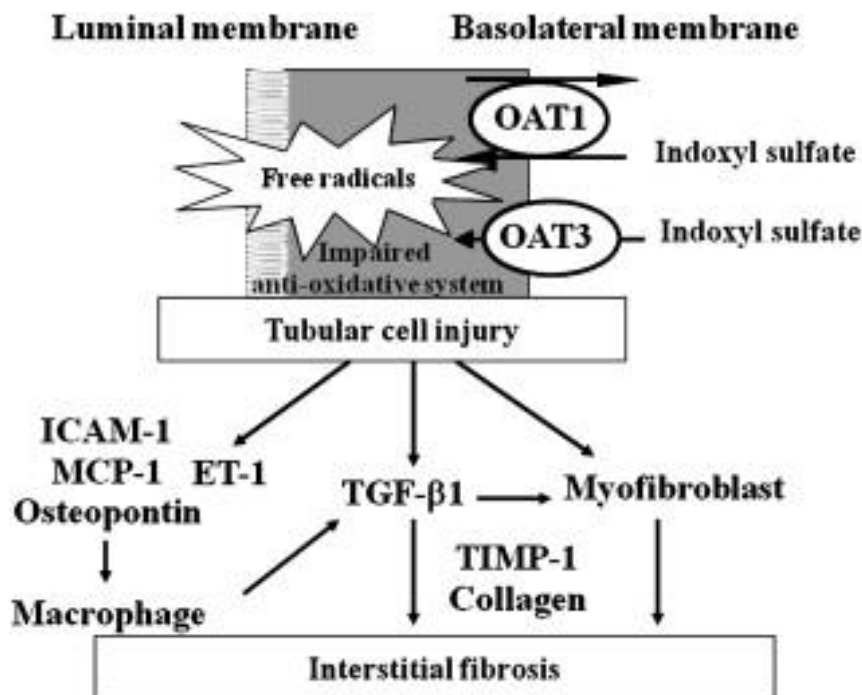


Figure 9: Néphrotoxicité induite par l'indoxylsulfate (30)

c. L'IS et son implication dans les complications cardiovasculaires de l'IRC

L'IS induit un stress oxydatif: production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), incluant les radicaux libres comme anions superoxydes (O_2^-), radicaux hydroxyles (OH \cdot), l'oxyde nitrique (NO \cdot) et les radicaux non libres comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) le peroxinitrite (ONOO $^-$) et l'acide hypochloreux (HOCl). Les ERO interviennent largement dans l'athérosclérose. L'activation de la NADPH oxydase et la respiration mitochondriale sont connues pour être responsables de la synthèse d'ERO. Ce sont les mécanismes par lequel l'IS induit une dysfonction endothéliale. De plus, L'IS diminue la production de monoxyde d'azote (NO) qui est une substance vasodilatatrice (33).

L'IS inhibe la réparation des cellules endothéliales et stimule la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLVs), ce qui accélère la progression de l'athérosclérose. La prolifération des CMLVs dépend de la concentration d'IS: le mécanisme mis en jeu pourrait être l'activation de p44/42 MAPK (mitogen activated protein kinase) aussi appelée ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2) (34).

Dans une cohorte de patients à différents stades de la MRC (35), Barreto et al. ont démontré une association entre les concentrations élevées d'IS et les calcifications vasculaires. De plus, l'IS semble être associé à un risque accru de mortalité dans cette étude. L'étude de Yoshitani et al. en 2002, portant sur 204 patients, a montré qu'une concentration élevée d'IS était corrélée à la survenue d'une dysfonction diastolique du ventricule gauche, pouvant être à l'origine d'une hypertrophie ventriculaire gauche (36).

PARTIE III : IMPACT DES TOXINES UREMQUES SUR LA PHARMACO-CINETIQUE DES MEDICAMENTS

I. Introduction

Les toxines urémiques, accumulées lors d'une insuffisance rénale chronique (IRC), peuvent affecter toutes les étapes de la pharmacocinétique des médicaments. L'article «Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale» de Naud et al. (37) en 2015 résume ces modifications.

Effectivement, elles peuvent augmenter la fraction absorbée et la biodisponibilité de certains médicaments en diminuant l'activité des transporteurs d'efflux P-glycoprotéines (P-gp).

Les toxines urémiques peuvent également perturber le métabolisme des médicaments en réduisant l'expression et l'activité des cytochromes.

La distribution des médicaments dépend de leur liaison aux protéines plasmatiques. Or, l'urémie causée par l'IRC entraîne une carbamylation des protéines, ce qui réduit l'affinité de l'albumine pour les médicaments acides. D'autres toxines urémiques se lient à l'albumine sur les mêmes sites de liaison que des médicaments, il peut être envisagé une compétition entre toxines urémiques et médicament. De plus, certains médicaments doivent effectuer un passage à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Mais la compétition entre des toxines urémiques et le médicament au niveau de l'import cérébral est susceptible de réduire la perméabilité du médicament à la BHE. Quant à l'import hépatique des médicaments effectué par les transporteurs d'influx OATP (organic anion transporter polypeptides), il peut être altéré par les toxines urémiques qui inhibent l'expression fonctionnelle de ces transporteurs. Au niveau des hépatocytes, les biotransformations des médicaments par les enzymes de phase I (cytochromes) et les enzymes de phase II: les UGTs (UDP-glycosyltransférases) et les NATs (N-acétyltransférases) peuvent être impactées par les toxines urémiques, qui inhibent leurs expressions et leurs activités.

Enfin, les toxines urémiques peuvent avoir des effets sur l'excrétion biliaire des médicaments en inhibant encore une fois l'activité des transporteurs d'efflux P-gp (P-glycoprotéines) et MRP (multi-drug resistance associated-protein) (37).

La **figure 10** présente la circulation entéro-hépatique des médicaments, au cours de laquelle les OATP, les P-gp et les CYP3A agissent de manière synchronisée. Après administration orale, le médicament passe au niveau de la lumière intestinale. Au contact des entérocytes, il peut soit diffuser passivement, soit être transporté de manière active à travers la membrane apicale, grâce aux OATP1A2, à l'intérieur de l'entérocyte. C'est là que le médicament peut être métabolisé par des CYP3A. Puis, le médicament et/ou son métabolite peut retourner dans la lumière intestinale à travers la membrane apicale par le biais des P-gp afin d'être excrété dans les selles ou de subir à nouveau une métabolisation. Mais le médicament est plus souvent transféré des entérocytes vers la circulation portale à travers la membrane basolatérale. Une fois dans la circulation portale, le médicament et/ou son métabolite peut soit diffuser, soit être absorbé activement par l'hépatocyte via OATP1B1/1B3 à travers la membrane basolatérale (sinusoïdale). A l'intérieur de l'hépatocyte, le médicament est métabolisé à nouveau par des CYP3A.

Ensuite, on a une diffusion, ou bien un efflux du médicament par l'intermédiaire des P-gp à travers la membrane apicale (canaliculaire) vers l'intérieur de la bile, en vue de son excrétion. Dans la suite de ce chapitre, une sélection de travaux scientifiques sera résumée, portant sur l'impact des toxines urémiques sur différentes étapes de la pharmacocinétique des médicaments.

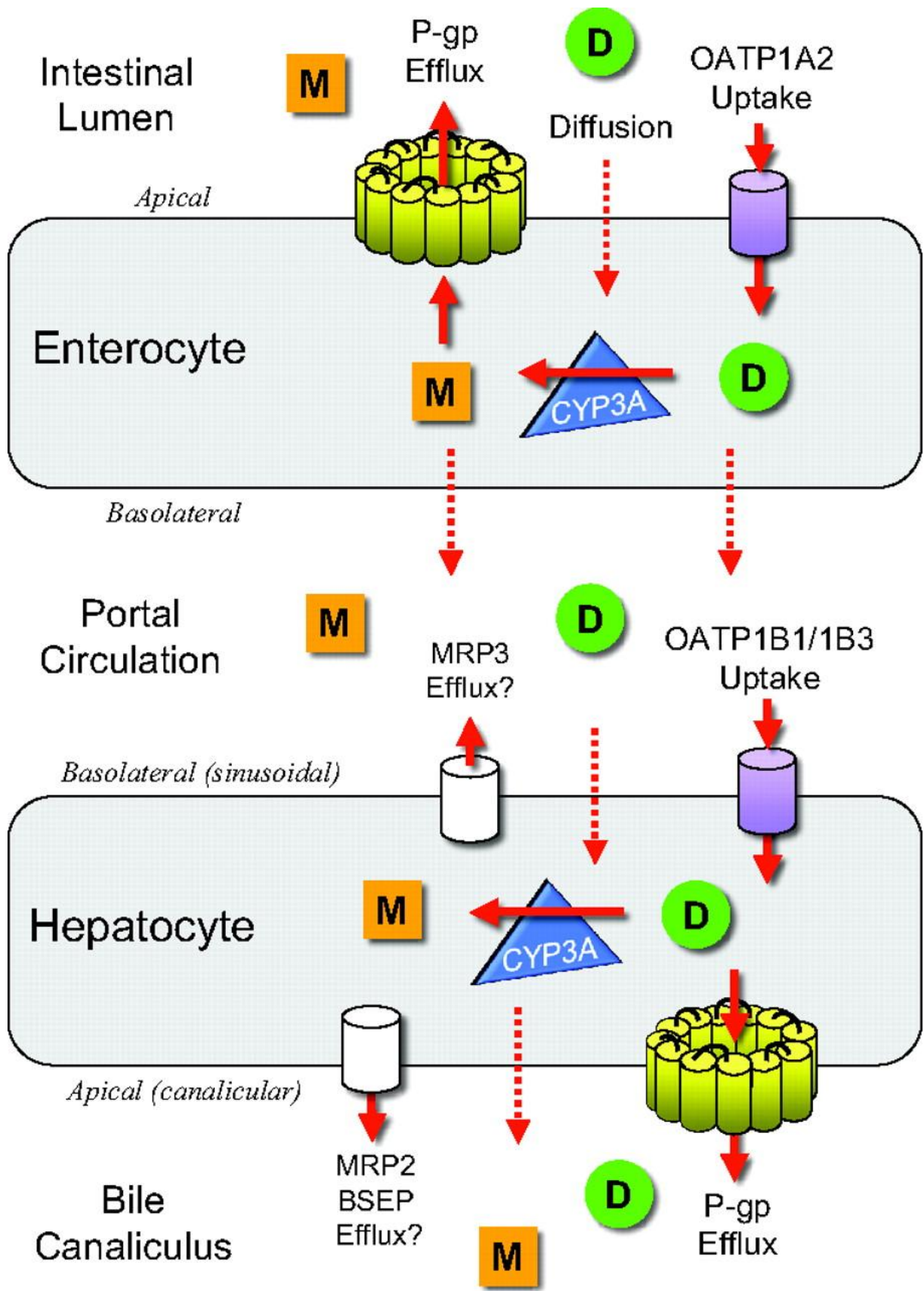


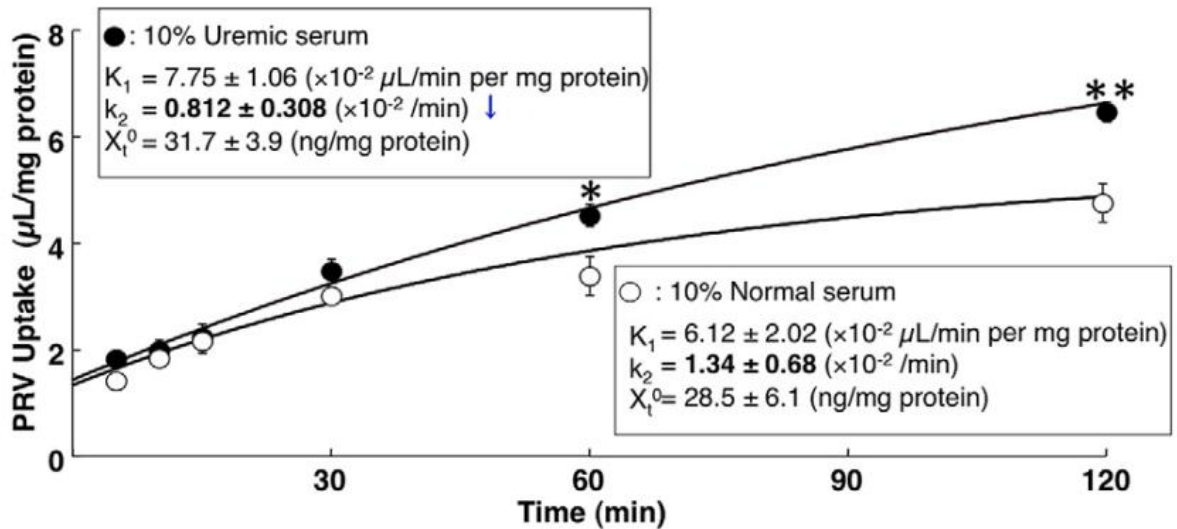
Figure 10: Mécanismes de la clairance non rénale des médicaments (38)

II. Impact des toxines urémiques sur l'absorption des médicaments

Il a été montré que la clairance non rénale de la pravastatine (PRV) diminue considérablement lors d'une IRC terminale, ce qui pourrait accroître le risque de survenue d'effets indésirables comme la rhabdomyolyse. L'OATP2B1 (organic anion transporter polypeptide 2B1) est impliqué dans l'influx intestinal de la pravastatine tandis que l'OATP1B1 joue un rôle dans son influx hépatique. Quant à MRP2 (multidrug resistant protein 2), il contribue à la sécrétion intestinale et biliaire de la pravastatine. L'objectif de l'étude de Tsijumoto et al. (39) en 2012 était d'évaluer l'influence des toxines urémiques sur les mécanismes de transport de la pravastatine, afin de mieux comprendre la diminution de sa clairance non rénale induite par l'IRC. Ils ont utilisé des modèles d'entérocytes (Caco-2: cellules d'adénocarcinome du côlon humain 2) et des modèles d'hépatocytes (Hep3B). L'utilisation des Caco-2 et des Hep3B s'explique par le fait que l'absorption intestinale et hépatique de la pravastatine soit effectuée par des transporteurs OATP exprimés à la surface des entérocytes et des hépatocytes (40). Les toxines urémiques sélectionnées sont l'acide 3-carboxy-4-méthyl-5-propyl-2-furanpropanoïque (CMPF), l'acide hippurique, l'acide indol-3-acétique, le 3-indoxyl sulfate et le p-cresol.

1. Effet du traitement simultané des cellules Caco-2 par du sérum urémique sur l'absorption de la pravastatine

Le traitement simultané des cellules Caco-2 (modèles d'entérocytes) par 10% de sérum urémique se répercute par une augmentation de 10% de l'absorption de pravastatine (PRV) et par la réduction significative de sa constante d'élimination k_2 (**Figure 11**).



*P < 0.05 et **P < 0.01

Figure 11: Effets de l'incubation simultanée de cellules Caco-2 par 10% de sérum urémique et 50μM de pravastatine (39)

K_1 : clairance d'influx

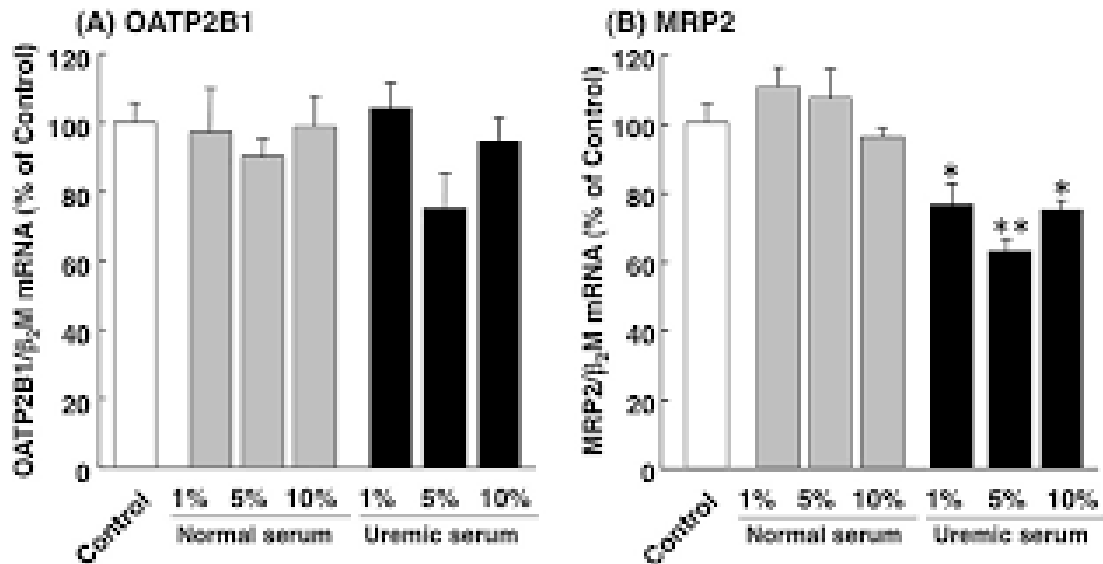
k_2 : constante d'élimination

PRV: pravastatine

X_i : absorption par équilibre instantané

2. Effet du traitement des cellules Caco-2 par du sérum urémique et des toxines urémiques sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs intestinaux

Le traitement des cellules Caco-2 par du sérum urémique n'a pas d'effet significatif sur l'expression ARNm (acide ribonucléique messager) d'OATP2B1. En revanche, l'expression ARNm de MRP2 est significativement diminuée par le sérum urémique (**Figure 12**).



*P < 0.05 and **P < 0.01

Figure 12 : Comparaison des niveaux d'expressions ARNm d'OATP2B1 et de MRP2 au niveau de cellules Caco-2 incubées avec du sérum urémique ou du sérum normal (39)

Le mélange de quatre toxines urémiques (le CMPF, l'acide hippurique, l'acide indol-3-acétique et le 3-indoxyl sulfate) réduit significativement l'expression ARNm d'OATP2B1 et de MRP2. Mais chacune de ces toxines urémiques, prise une à une, n'a que des effets légers (Tableau 5).

Tableau 5: Effet du traitement des cellules Caco-2 par du sérum urémique et des toxines urémiques sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs intestinaux

(39)

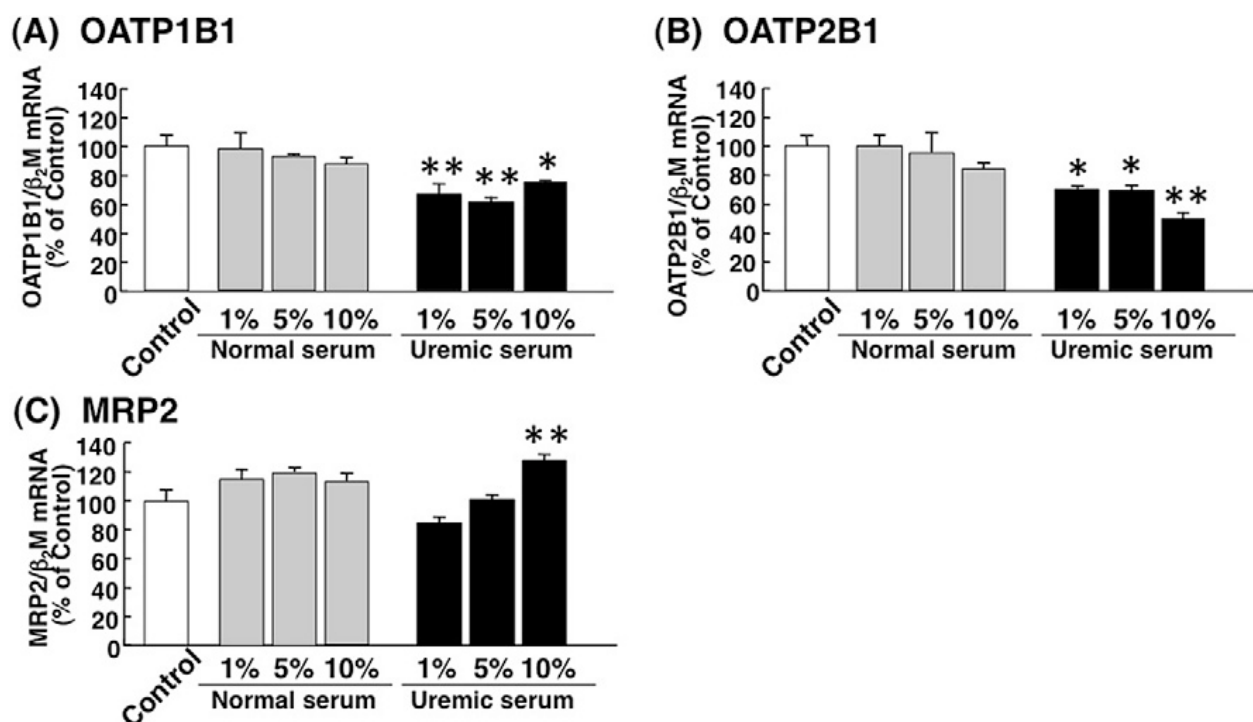
		OATP2B1/β2 M (% of control)	MRP2/β2 M (% of control)
Control		100 ± 9	100 ± 13
CMPF	40 μM	104 ± 11	73.9 ± 5
Hippuric acid	40 μM	90.4 ± 4.6	93.3 ± 4.7
Indole-3-acetic acid	2 μM	85.6 ± 11.6	81.2 ± 10.7
3-Indoxyl sulfate	20 μM	85.1 ± 6.1	85.8 ± 8.0
Control		100 ± 4.3	100 ± 10.0
4 uremic toxins		55.2 ± 4.8**	67.1 ± 4.4**

Cells were treated with uremic toxins (CMPF, hippuric acid, indole-3-acetic acid and 3-indoxyl sulfate, or mixture of four uremic toxins) for 24 h at 37°C in 5% CO₂. Each value represents the mean ± standard error of the mean (SEM) (n = 3)

Le traitement par du sérum urémique des cellules HepB3 (modèles d'hépatocytes) n'a pas eu d'impact significatif sur l'absorption initiale de la pravastatine.

3. Effet du traitement des cellules HepB3 par du sérum urémique et des toxines urémiques sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs hépatiques

La **figure 13** montre qu'après un traitement par du sérum urémique sur des cellules hépatiques, l'expression ARNm d'OATP1B1 et d'OATP2B1 diminue significativement, alors qu'au contraire, l'expression ARNm de MRP2 augmente.



*P < 0.05 and **P < 0.01

Figure 13 : Effet du traitement des cellules HepB3 par du sérum urémique sur les niveaux d'expression ARNm des transporteurs hépatiques (39)

En conclusion, l'étude de Tsijumoto et al. a permis d'expliquer une partie des mécanismes par lesquels la clairance non rénale de la pravastatine diminue lors de l'IRC terminale.

III. Impact des toxines urémiques sur la distribution des médicaments

La distribution tissulaire des médicaments est contrôlée par deux processus essentiels: leur biotransformation et leur transport à travers les membranes plasmiques. Comment un environnement urémique peut-il modifier ces processus ? L'étude de Machado et al. en mars 2018 (41) visait à déterminer si l'indoxylsulfate (IS) pouvait modifier l'expression de transporteurs hépatiques des médicaments et si le récepteur aryl hydrocarbure (AhR) était impliqué dans cet impact de l'IS. L'indoxylsulfate est un ligand endogène d'AhR. Ce récepteur AhR est un facteur de transcription ubiquitaire bien connu pour son activité de détoxification de l'organisme. Plusieurs études ont été menées. Premièrement, une étude in vitro a été réalisée sur une lignée cellulaire d'hépatocarcinomes HepG2 (hepatoma cells). Deuxièmement, une étude préclinique a été effectuée sur deux groupes de souris rendues urémiques avec un groupe sous régime d'adénine et un groupe 5/6 néphrectomie. Troisièmement, une étude clinique de cohorte a été menée sur des patients atteints de MRC.

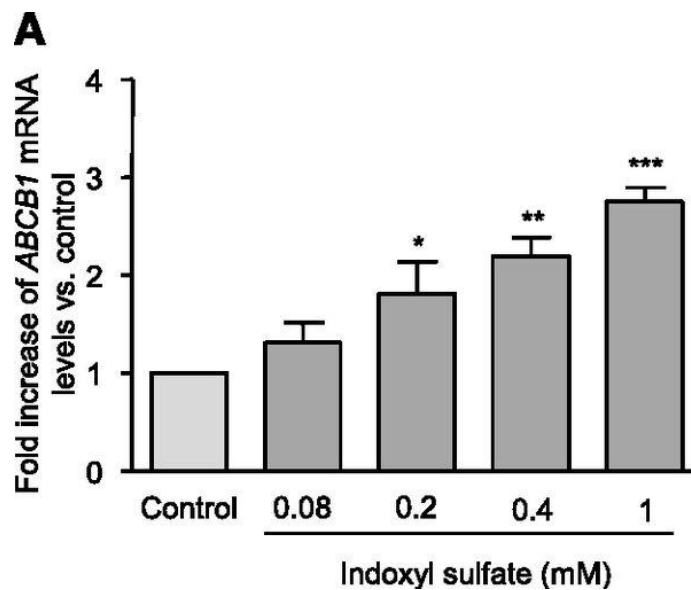
1. Etude in vitro sur une lignée cellulaire d'hépatocarcinomes HepG2

a. L'indoxylsulfate stimule l'expression du gène ABCB1 dans les cellules HepG2.

Les cellules HepG2 ont été incubées avec de l'indoxylsulfate pendant 16 heures. Ils ont recherché si l'indoxylsulfate altérerait des gènes codant pour les transporteurs hépatiques des médicaments.

Seule l'expression du gène ABCB1 (codant pour les transporteurs P-gp) a été augmentée par l'IS. Cette toxine urémique n'a pas modifié l'expression des autres gènes. Les médicaments dont la pharmacocinétique risque d'être impactée sont notamment l'amiodarone, la carbamazépine, le céliprolol, la chloroquine, la colchicine, la ciclosporine, la digoxine, l'érythromycine, l'étoposide, la fexofénadine, l'imatinib, l'ivermectine, la lévofloxacine, la lidocaïne, le losartan, le loperamide, la méthadone, le méthotrexate, la morphine, le paclitaxel, le ritonavir, le tacrolimus, la vinblastine et la vincristine.

La **figure 14 A** montre que l'IS augmente les niveaux ARNm d'ABCB1 de manière dose-dépendante.



*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

Figure 14: Effets de l'indoxylsulfate sur les niveaux ARNm du gène ABCB1 dans les cellules HepG2 (41)

b. L'indoxylsulfate augmente l'expression protéique et l'activité de P-gp.

De même, suite à 16 heures d'incubation de cellules HepG2 avec l'IS, l'impact de cette toxine urémique sur l'expression protéique des P-gp a été évalué d'abord par une analyse de cytométrie de flux puis par une analyse par Western blot. L'analyse par cytométrie de flux a révélé une augmentation des concentrations de P-gp de 22, 52 et 51 % par respectivement 0.2, 0.4 et 1 mM d'IS. Quant à l'analyse par Western blot, elle a permis d'observer que 0.2 et 0.4 mM d'IS multipliait respectivement par 1.7 et 2.5 la concentration de P-gp.

c. L'albumine humaine n'altère pas les effets de l'indoxylsulfate au niveau du foie pendant de longues ou courtes incubations.

Dans le sang, l'indoxylsulfate se lie à l'albumine.

Ils ont additionné 40 g/L d'albumine humaine aux milieux de culture (qui n'en contenaient à la base que 2,5 g/L): on obtient un milieu avec une concentration d'albumine (de 42,5 g/L) similaire à celle de l'organisme humain (valeurs normales de l'albuminémie comprises entre 38 et 48 g/L (19)). L'effet à court terme de l'albumine sur l'IS a été évalué par des incubations de cellules HepG2 avec l'IS et l'albumine pendant 16 heures. Puis, pour imiter les

conditions in vivo (exposition sur long terme à différentes concentrations d'IS), les cellules HepG2 ont été incubées avec 0.08, 0.03 et 0.01 mM d'IS, avec ou sans albumine, pendant 96 heures.

Les résultats obtenus avec l'albumine humaine sont similaires. On en déduit que l'albumine n'affecte pas l'impact de l'indoxylsulfate sur l'expression et l'activité des P-gp à court ou long terme.

2. Etude préclinique sur des modèles de souris atteintes de MRC

L'hypothèse du travail préclinique est que l'environnement urémique pouvait modifier l'expression des gènes Abcb1a et Abcb1b. Pour vérifier cette hypothèse, les souris rendues urémiques ont été classées en deux groupes : un groupe de souris sous régime d'adénine et un groupe de souris avec une néphrectomie 5/6. Chacun de ces deux groupes est comparé à son groupe témoin. Dans le foie des 2 modèles d'urémie, il a été trouvé une augmentation de l'expression des niveaux ARNm d'Abcb1a. En revanche, l'expression de l'allèle Abcb1b a augmenté uniquement chez les souris 5/6 néphrectomisées. Ces résultats suggèrent que l'IRC elle-même est davantage responsable de l'augmentation de l'expression de la P-gp que la méthode utilisée pour induire l'urémie (régime adénine ou néphrectomie 5/6).

3. Etude clinique de cohorte chez des patients atteints de MRC prenant un traitement par cyclosporine

L'étude portait sur 109 patients ayant un stade 3 à 5 (modéré à sévère) de la MRC avec un DFGe inférieur à 60 mL/min. Tous les patients étaient sous traitement immunosuppresseur par cyclosporine, afin d'éviter le risque de rejet d'une transplantation (rénale ou cardiaque). Ces patients présentaient des concentrations élevées des toxines urémiques indoliques telles que l'indoxylsulfate et l'acide indol-3-acétique. Il existe une importante variété interindividuelle de la pharmacocinétique de la cyclosporine, ce qui nécessite un monitoring thérapeutique. Ce monitoring vise à atteindre la concentration plasmatique de cyclosporine efficace, en déterminant une dose correcte du médicament adaptée à chaque patient. L'analyse des différents paramètres influençant le dosage de cyclosporine a permis d'observer une corrélation significative entre ce dosage et les concentrations sanguines d'IS. Or ce lien n'a pas été démontré en ce qui concerne l'acide indol-3-acétique. La dose efficace de

cyclosporine est d'autant plus élevée que les concentrations plasmatiques d'IS sont importantes. On en déduit que plus l'indoxylsulfate s'accumulait dans le sang d'un patient, plus l'élimination de cyclosporine était importante. Donc ces résultats renforcent l'idée qu'en augmentant l'activité des P-gp, l'IS favorise l'excrétion hépatique du médicament.

En conclusion, l'étude de Machado et al. (41) a prouvé l'impact de l'indoxylsulfate sur la distribution des médicaments au niveau du foie. En effet, cette toxine urémique augmente l'expression génique et protéique ainsi que l'activité des P-gp par le biais du mécanisme du récepteur aryl hydrocarbon. Sachant qu'au niveau hépatique, les transporteurs d'efflux P-gp permettent l'excrétion hépatique des médicaments, leur induction par l'indoxylsulfate se répercute par une augmentation de l'excrétion biliaire et donc une accélération de la pharmacocinétique de nombreux médicaments. Par exemple, l'accumulation de l'indoxylsulfate diminue l'efficacité de la cyclosporine à posologie usuelle. Une augmentation du dosage devient alors nécessaire.

IV. Impact des toxines urémiques sur le métabolisme des médicaments

La clairance non rénale des médicaments passe principalement par le métabolisme hépatique effectué par les cytochromes. Ce sont les enzymes de phase I qui catalysent les biotransformations des médicaments. La superfamille des cytochromes P450 (CYP450) se constitue d'hémoprotéines impliquées dans le métabolisme oxydatif de la majorité des médicaments. Il existe différents isoformes définies par la structure de la protéine fixée à l'hème. Les principales formes identifiées chez l'Homme sont CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1 et 3A4 (42). Avec la MRC, la dégradation de la fonction rénale peut être associée à une diminution du métabolisme hépatique et intestinal, qui est due en grande partie à la réduction de l'activité enzymatique. Or, différentes études suggèrent que la MRC est associée à une réduction de l'expression et de l'activité des CYP450 au niveau du foie et des intestins. On pense que cela est dû à la présence de toxines urémiques jouant le rôle d'inhibiteurs de l'expression et de l'activité des CYP450.

1. Impact de la progression de la MRC sur les cytochromes

L'objectif de l'étude de Velenosi et al. en 2012 était de déterminer les modifications de l'expression et de l'activité des CYP3A et CYP2C à différents stades d'IRC et pas seulement

au stade terminal. Ils ont utilisés 3 modèles distincts de 17 rats mâles: un groupe de 6 rats avec une fonction rénale normale (le groupe contrôle), un groupe de 7 rats insuffisants rénaux modérés et un groupe de 4 rats insuffisants rénaux sévères. Les IRC modérés avaient une créatinémie de 1,65 fois la normale et les IRC chroniques une créatinémie de 4,78 fois la normale. 42 jours après chirurgie (néphrectomie partielle), ils ont pu déterminer l'expression ARNm et protéique des CYP3A et CYP2C hépatiques. Quant à l'activité de ces cytochromes, ils l'ont déterminée dans les microsomes du foie par l'évaluation des enzymes de la pharmacocinétique du midazolam (CYP3A), de la testostérone (CYP3A et CYP2C) et du tolbutamide (CYP2C).

a. Diminution de l'expression ARNm des CYP3A2 et CYP2C11

Les résultats de l'expérience obtenus sont une réduction de 88% de l'expression ARNm de CYP3A2 hépatique chez les IRC modérés et de 99,6% chez les IRC sévères. A également été observée une réduction de l'expression ARNm des CYP2C11 de 77% chez les IRC modérés et de 95% chez les IRC sévères. Ils ont observé une diminution exponentielle significative de l'expression ARNm des CYP3A2 et CYP2C11 en fonction de l'augmentation de la créatinémie (**figure 15**).

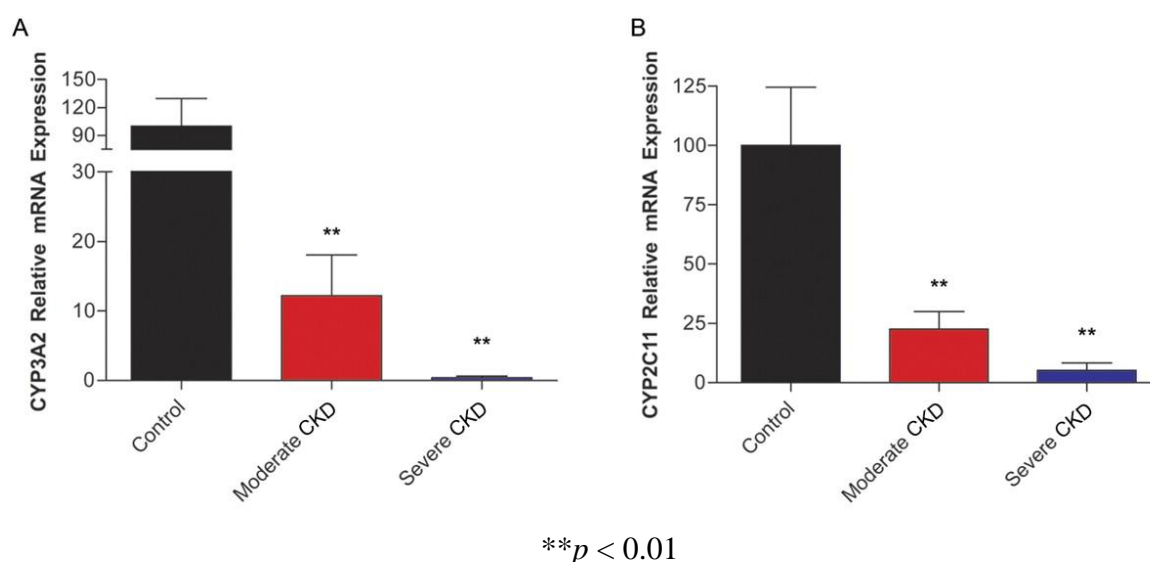


Figure 15: Expressions ARNm des CYP3A2 et CYP2C11 hépatiques dans les trois groupes de rats contrôle (noir), insuffisants rénaux modérés (rouge) et insuffisants rénaux sévères (bleu) (43)

b. Diminution de l'expression protéique des CYP3A2 et CYP2C11

L'expression protéique des CYP3A2 a été diminuée de 75% chez les insuffisants rénaux modérés et de 91% chez les insuffisants rénaux sévères. Quant à l'expression protéique des CYP2C11, elle a été réduite de 41% et de 68% chez les insuffisants rénaux modérés et sévères respectivement.

Et une corrélation exponentielle inverse significative a également été observée entre l'expression protéique de ces cytochromes et les concentrations de créatinine sérique (**figure 16**).

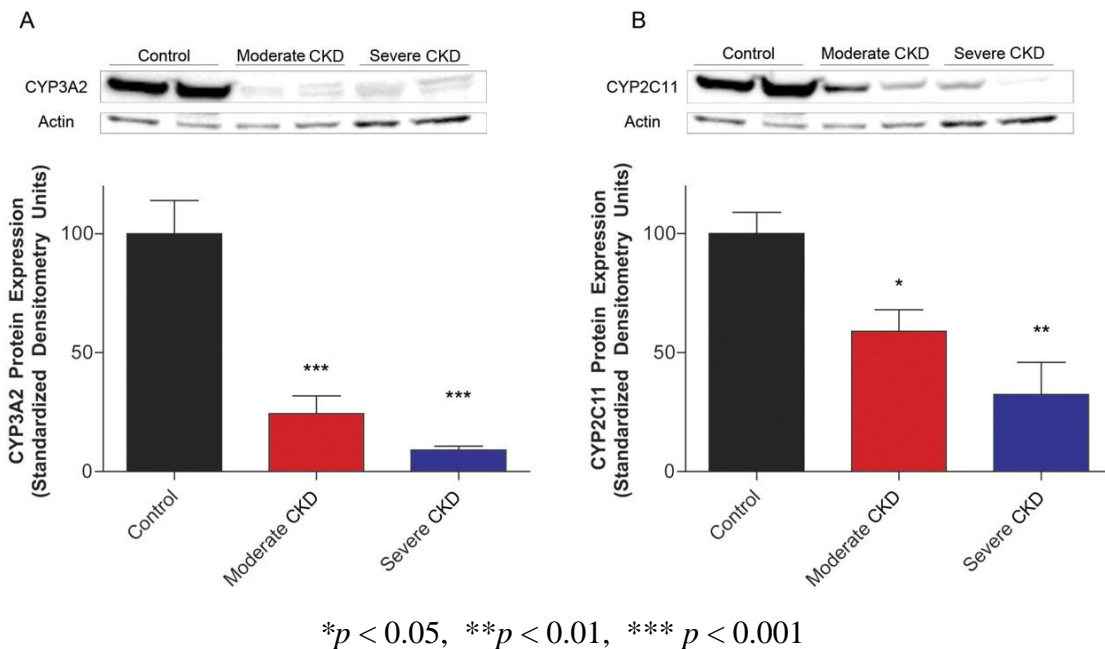


Figure 16: Expressions protéiques des CYP3A2 et CYP2C11 hépatiques dans les trois groupes de rats contrôle (rond noir), insuffisants rénaux modérés (carré rouge) et insuffisants rénaux sévères (triangle bleu) (43)

c. Diminution de l'activité des CYP3A2 et CYP2C11

L'évaluation de l'activité du CYP3A a été effectuée à l'aide de 1-hydroxy-midazolam (1' -OH midazolam), 4' -OH midazolam et 6 β OH-testostérone car la production de ces trois métabolites est catalysée par des mécanismes dépendants de ce cytochrome, au niveau des microsomes hépatiques. La vitesse maximale (V_{max}) de 1'OH midazolam était diminuée de

62% en IRC modérée et de 72% en IRC sévère. La production de 4'OH midazolam a été réduite de 63% en IRC modérée et de 75% en IRC sévère. La Vmax de 6βOH-testostérone était diminuée de 66% en IRC modérée et de 68% en IRC sévère. A également été observée une corrélation inverse significative entre le taux de créatinine sérique et les valeurs de Vmax pour la formation de 1' -OH midazolam, 4' -OH midazolam et 6β-OH-testostérone.

Ces résultats ont permis de démontrer une nette diminution de l'activité de CYP3A hépatique dès le stade modéré d'insuffisance rénale (**tableau 6 et figure 17**).

L'activité du CYP2C11 a été déterminée grâce à la production de deux métabolites catalysés par ce cytochrome: 16α OH testostérone et OH-tolbutamide. La Vmax de 16αOH testostérone était diminuée de 67% en IRC modérée et de 82% en IRC sévère, avec toujours une corrélation inverse significative entre le taux de créatinine sérique et les valeurs de Vmax de ce métabolite.

Cependant, le métabolisme d'OH-tolbutamide était inchangé. Contrairement à la testostérone, le métabolisme du tolbutamide n'est pas spécifiquement effectué par CYP2C11 (**tableau 6 et figure 17**).

Tableau 6: Valeurs des substrats de CYP450 obtenus dans les microsomes des foies de rats des trois groupes contrôle, insuffisants rénaux modérés et insuffisants rénaux sévères (43)

Data are presented as mean ± S.E.M.

Microsome	6β-OH Testosterone			16α-OH Testosterone			2α-OH Testosterone		
	K_m μM	V_{max} $pmol/min/mg$ protein	V_{max}/K_m $\mu l/min/mg$ protein	K_m μM	V_{max} $pmol/min/mg$ protein	V_{max}/K_m $\mu l/min/mg$ protein	K_m μM	V_{max} $pmol/min/mg$ protein	V_{max}/K_m $\mu l/min/mg$ protein
Control	172 ± 18	182 ± 27	0.97 ± 0.16	80 ± 12	665 ± 58	8 ± 2	76 ± 17	466 ± 31	7 ± 1
LP1	185 ± 47	155 ± 16	1.03 ± 0.17	181 ± 85	600 ± 45	6 ± 2	66 ± 10	322 ± 25 ^a	6 ± 2
LP2	123 ± 19	214 ± 21	1.85 ± 0.22 ^{b,c}	43 ± 8	873 ± 83 ^c	26 ± 6 ^{d,e}	43 ± 7	569 ± 41 ^{d,e}	15 ± 3 ^{c,d}

^a $P < 0.05$ LP1 compared with control.

^b $P < 0.001$ LP2 compared with control.

^c $P < 0.05$ LP2 compared with LP1.

^d $P < 0.05$ LP2 compared with control.

^e $P < 0.001$ LP2 compared with LP1.

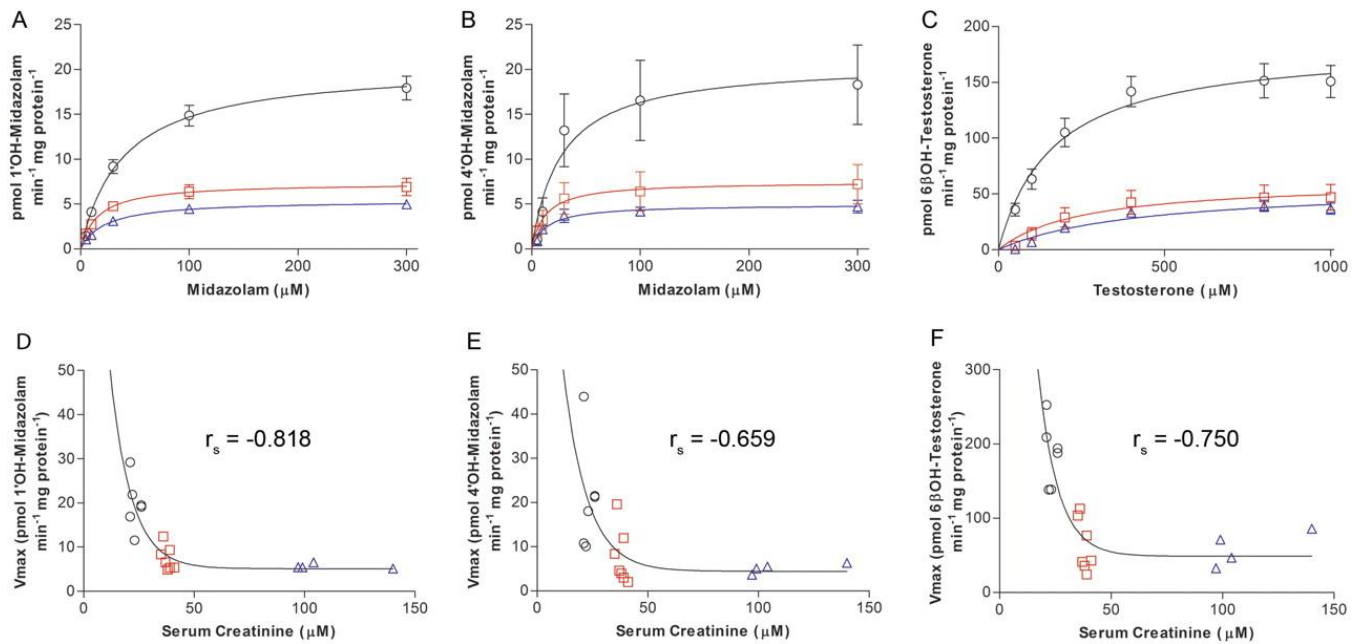


Figure 17: Corrélations entre les V_{max} de midazolam et les créatinémies des rats des trois groupes contrôle (rond noir), insuffisants rénaux modérés (carré rouge) et insuffisants rénaux sévères (triangle bleu) (43)

En conclusion, l'étude de Velenosi et al. en 2012 a montré que l'IRC a un impact sur la clairance non rénale des médicaments qui passe principalement par le métabolisme hépatique. (43). Il semble intéressant d'identifier quelle molécule qui s'accumule dans la MRC peut être responsable de cette modulation d'activité des CYP450.

2. Impact de la parathormone sur les CYP450 dans le foie

L'étude de Michaud et al. a émis l'hypothèse que la PTH pourrait modifier l'activité des CYP chez les patients avec une MRC pour plusieurs raisons: l'hyperparathyroïdie secondaire est fréquente lors d'une IRC; la PTH est connue pour diminuer l'expression ARNm de beaucoup de protéines; et une forte corrélation avait déjà été observée entre les niveaux de PTH et la diminution des CYP450 induite par le sérum de patients (44).

Les expériences ont été réalisées sur des rats classés dans 4 groupes. Le groupe Control comporte 22 rats normaux. Le groupe CRF comporte 20 rats atteints d'IRC. Le groupe Control-PTX (parathyroïdectomie) comporte 11 rats parathyroïdectomisés de fonction rénale

normale. Et le groupe CRF (chronic renal failure) - PTX comporte 12 rats parathyroïdectomisés atteints d'IRC. Logiquement, comparés aux rats de fonction rénale normale, les rats atteints d'IRC ont une clairance de la créatinine diminuée de 80% et un taux de PTH multiplié par 10 (**Tableau 7**).

Tableau 7: Caractéristiques physiologiques des rats (44)

	Control	CRF	Control PTX	CRF-PTX
Rats (N)	22	20	11	12
Body weight (g)	376 ± 15	318 ± 12	377 ± 17	324 ± 15
Serum creatinine (μmol/L)	56.6 ± 1.3	216 ± 13 ^b	53.4 ± 0.8	211 ± 29 ^b
Creatinine clearance (μl/100 g per min)	390 ± 16	78.2 ± 9.9 ^b	371 ± 24	79.1 ± 12.4 ^b
PTH (pg/ml)	50.4 ± 7.0	1730 ± 560 ^b	19.3 ± 2.5 ^b	18.2 ± 3.8 ^b
Plasma calcium (mmol/L)	1.26 ± 0.03	1.20 ± 0.07	0.99 ± 0.05	1.17 ± 0.06
Phosphate (mmol/L)	3.14 ± 0.08	3.91 ± 0.41	3.70 ± 0.35	2.88 ± 0.25

^aCRF, chronic renal failure; PTH, parathyroid hormone; PTX, parathyroidectomy.

^bP < 0.05 *versus* control group.

L'IRC induit une diminution de 72% de l'expression protéique des CYP3A dans le foie. La parathyroïdectomie, en prévenant l'hyperparathyroïdie secondaire, empêche cette inhibition de l'expression des CYP3A. Ainsi, on observe une réduction significative de l'expression ARNm des CYP3A2 dans le foie des rats insuffisants rénaux tandis que chez les rats insuffisants rénaux parathyroïdectomisés, l'expression ARNm et protéique des CYP3A2 augmente d'environ 300% !

Un sérum urémique a induit une réduction de l'expression ARNm de 43% et de l'expression protéique de 34% des CYP3A. Le sérum urémique épuisé en PTH a perdu sa capacité d'inhibition de l'expression et de l'activité des CYP3A, sachant que l'épuisement en PTH a permis une diminution de 85 à 99% de sa concentration. L'addition de 10⁻⁹ M de PTH au sérum urémique épuisé a rétabli une réduction de l'expression ARNm et protéique des CYP3A similaire à celle observée avec le sérum urémique non épuisé.

Le sérum urémique provenant des rats insuffisants rénaux parathyroïdectomisés (CRF-PTX) n'a pas eu d'impact sur l'expression ARNm ou protéique des CYP3A. Mais l'addition de 10⁻⁹ M de PTH à ce sérum CRF-PTX a rétabli une diminution de l'expression ARNm et protéique des CYP3A similaire à celle observée avec le sérum urémique provenant des rats CRF.

Des hépatocytes normaux ont été incubés pendant 24 heures avec de la parathormone synthétique. Les concentrations de PTH étaient variées : comprises entre 10^{-12} et 10^{-7} M. On observe que l'expression ARNm et protéique des CYP3A2 diminue d'autant plus que la concentration en PTH est élevée : on a une courbe concentration-dépendante avec un plateau à 10^{-9} M (Figure 18).

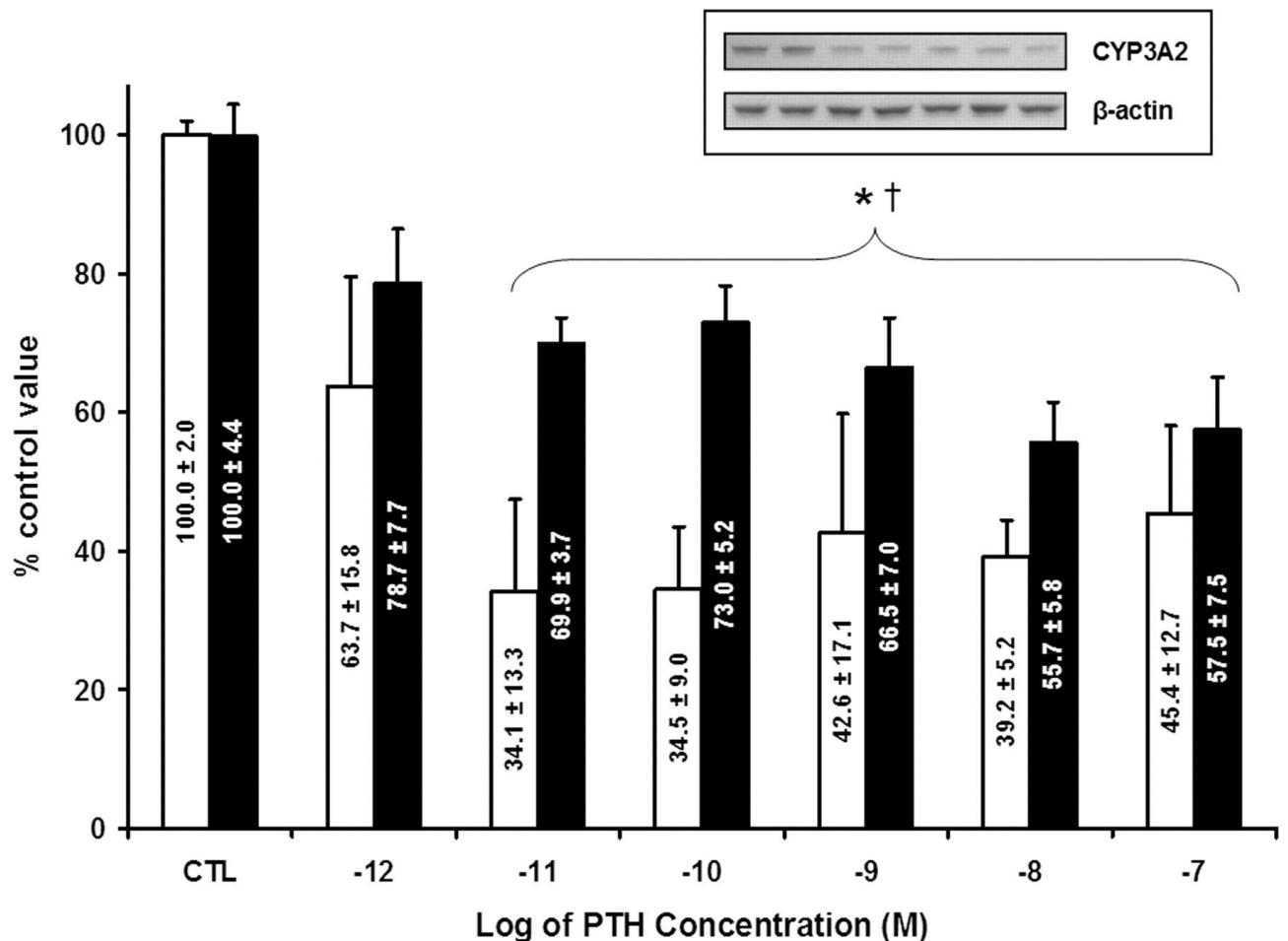


Figure 18: Effet in vitro de la parathormone (PTH) sur l'expression protéique (en blanc), ARNm (en noir) des CYP450 dans les cultures d'hépatocytes de rats (44)

*P < 0.01 lorsque l'expression protéique est comparée avec celle des hépatocytes incubés sans PTH

†P < 0.01 lorsque l'expression ARNm est comparée avec celle des hépatocytes incubés sans PTH

CTL : contrôle

L'incubation d'hépatocytes avec 10^{-9} M de PTH a entraîné une réduction d'environ 40% de l'activité des CYP3A. La PTH, à une concentration de 10^{-9} M, inhibe l'expression protéique des CYP1A1 et des CYP2C11 mais n'a pas d'impact significatif sur celle des CYP2E1 (Figure 19).

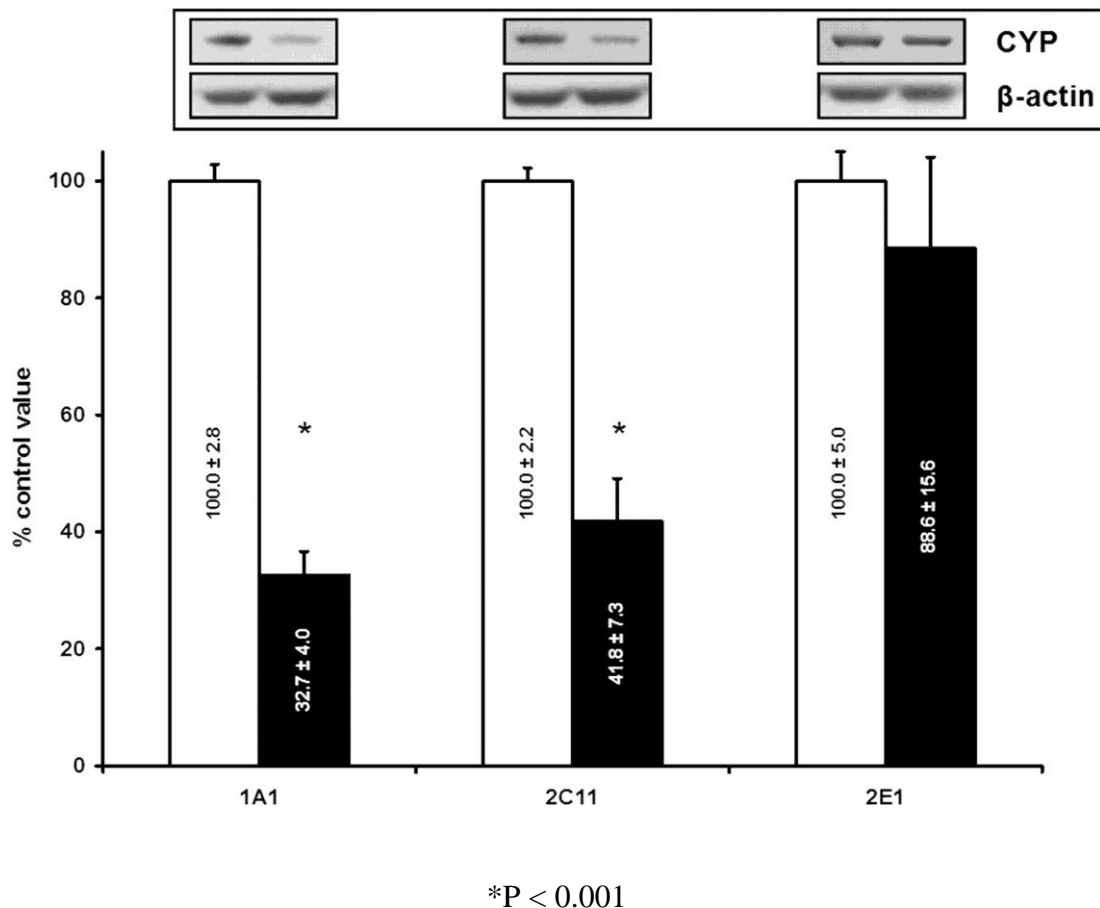
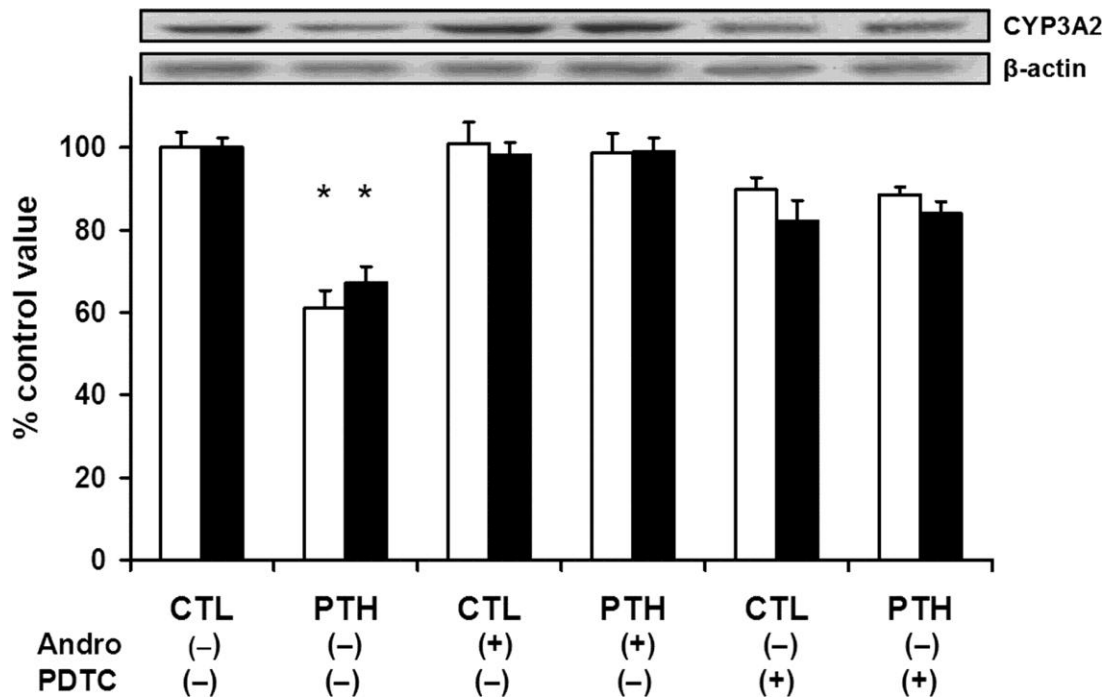


Figure 19: Expressions protéiques des isoformes CYP1A1, 2C11 et 2E1 dans des hépatocytes incubés avec 10^{-9} M de PTH (en noir) ou non incubés (en blanc) (44)

PDTC et Andrographolide sont des inhibiteurs de NF- κ B : ils ont été additionnés au milieu de culture des hépatocytes. On observe que ces deux inhibiteurs empêchent la réduction de l'activité des CYP3A ainsi que de leurs expressions ARNm et protéique, induite par 10^{-9} M de PTH (figure 20).



*P < 0.001

Figure 20: Effet in vitro des inhibiteurs de NF-κB sur l'inhibition de l'expression protéique (en blanc) et l'activité (en noir) des CYP3A2 induite par la PTH (44)

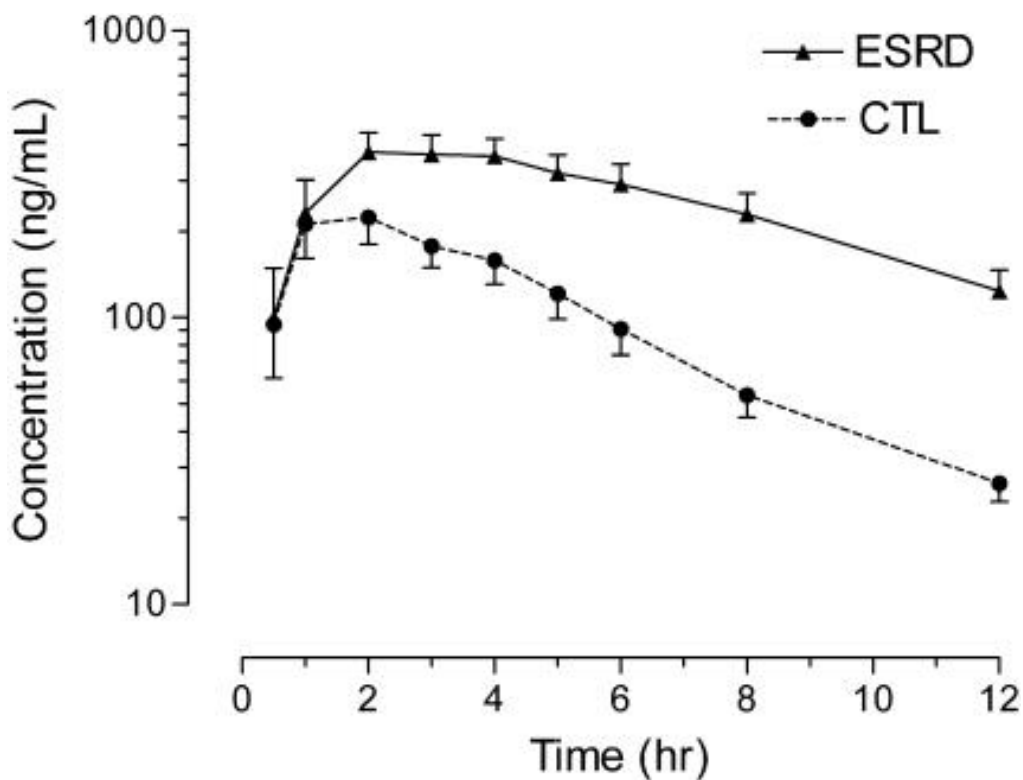
En conclusion, ce travail a permis de démontrer que la parathormone pouvait être une toxine urémique importante impliquée dans l'inhibition de l'expression ARNm et protéique et de l'activité d'isoformes de CYP450 au niveau du foie.

3. Impact de l'urémie sur la clairance non rénale des médicaments

L'étude de Nolin et al. en 2009 (38) comporte à la fois une étude clinique et une étude préclinique. Pour évaluer l'impact de l'IRC sur l'activité des CYP3A et le transport des médicaments, ils ont utilisé le midazolam et la fexofénadine, administrés par voie orale chez dix patients insuffisants rénaux et dix volontaires sains (groupe contrôle). Et pour évaluer in vitro l'effet de l'urémie sur l'expression protéique des CYP3A et des transporteurs P-gps et OATs, ils ont incubé des hépatocytes et des entérocytes de rats normaux avec du sérum urémique provenant des patients de la première étude.

a. Effet de l'IRC sur la pharmacocinétique de fexofénadine et midazolam chez l'homme

Après l'administration orale de 120mg de fexofénadine (**figure 21**) chez les patients avec une MRC au stade terminal de la maladie comme chez les volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés. Chez les insuffisants rénaux, la clairance de fexofénadine a diminué de 63%, son ASC (aire sous la courbe) s'est multipliée par 2.8, son temps de demi-vie a augmenté de 35% et sa C_{max} (concentration maximale) a augmenté de 74%. En revanche, le t_{max} (temps maximal) de fexofénadine n'est pas impacté significativement par l'IRC.



hr : heure

Figure 21: Concentration plasmatique de fexofénadine au cours du temps après administration orale de 120mg chez des patients insuffisants rénaux (ESRD) et des volontaires sains (groupe contrôle CTL) (38)

Après administration de 2mg de midazolam par voie orale à chaque personne ayant participé à l'étude. Les résultats obtenus n'ont pas montré de différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques des patients avec une MRC et ceux des volontaires sains.

b. Expression de OATP, P-gp et CYP3A dans les hépatocytes et les entérocytes de rats incubés avec du sérum urémique

Au niveau des hépatocytes (**figure 22 A**) de rats incubés avec du sérum urémique, l'expression protéique d'Oatp1a4 a été réduite de 29%, celle de P-gp a augmenté de 37% mais celle de CYP3A2 n'a pas été modifiée de façon significative.

Au niveau des entérocytes (**figure 22 B**) de rats incubés avec du sérum urémique, l'expression protéique de P-gp a diminué de 48%, celle de CYP3A2 a diminué de 32% mais celle d'OATP1a5 n'a pas été modifiée de façon significative.

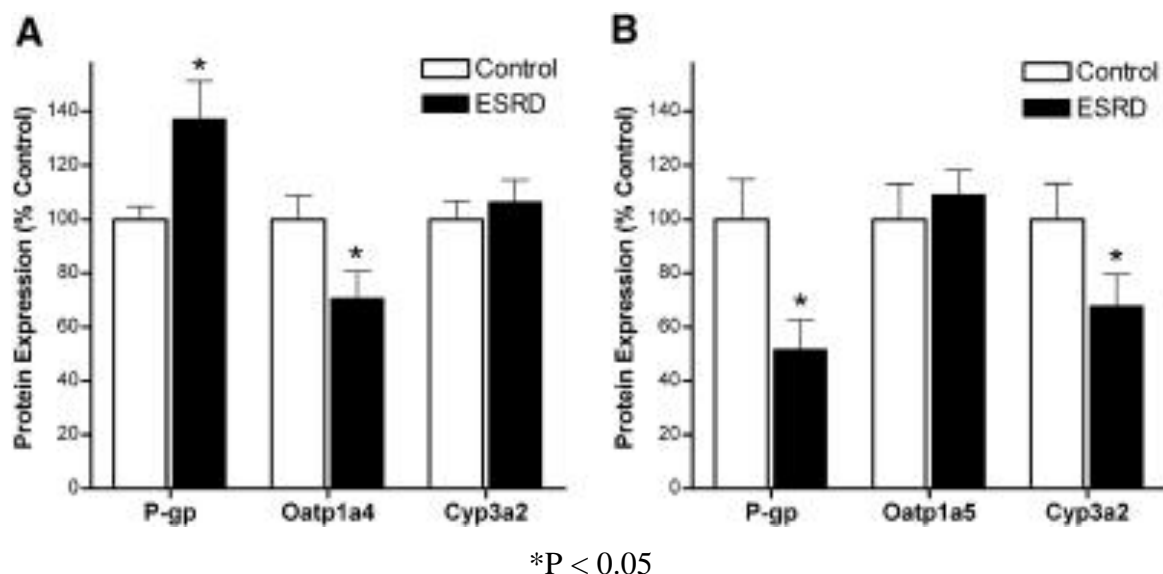


Figure 22: Modifications des expressions protéiques des P-gp, Oatp et CYP3A2 au niveau des hépatocytes (A) et des entérocytes (B) de rats incubés avec du sérum urémique (38)

En conclusion, dans l'étude de Nolin et al. (38), il semble qu'en plus des résultats précédemment exposés sur les CYP450, l'urémie semblait avoir un impact significatif sur l'expression protéique et l'activité des transporteurs hépatiques et intestinaux.

4. Impact des toxines urémiques sur les UGTs et l'activité mitochondriale

L'étude de Mutsaers et al. en 2013 a évalué l'impact des toxines urémiques sur le métabolisme rénal en utilisant des cellules épithéliales humaines des tubules proximaux (ciPTEC) avec un focus sur les UGTs (UDP-glucuronosyl transférases) et l'activité mitochondriale. Les ciPTEC expriment une variété d'enzymes métaboliques notamment les UGTs. Beaucoup de médicaments sont métabolisés par les enzymes de phase II qui catalysent les réactions de conjugaison comprenant la sulfatation, l'acétylation et la glucuronidation. Les UGTs catalysent la glucuronidation (conjugaison de l'acide glucuronique). Les solutés de rétention urémique peuvent aussi subir des glucuronidations. On a 2 glucuronides : le p-cresylsulfate glucuronide (PCG) et l'indoxyl glucuronide. C'est pourquoi l'activité des UGTs a été démontrée par la glucuronidation d'un médicament (7-hydroxycoumarine) et celle d'une toxine urémique (p-cresol).

13 solutés urémiques ont été sélectionnés dans l'étude : 1 hydrosoluble (l'oxalate) et 12 solutés liés aux protéines. Parmi ces 12 solutés liés aux protéines, on a 4 métabolites du tryptophane (l'indoxylsulfate, l'acide indol-3-acétique, l'acide kynurénique, l'acide quinolinique), six phénols (l'acide phénylacétique, le phényl glucuronide, le phényl sulfate, le p-cresol, le p-cresylsulfate, le p-cresyl glucuronide), un hippurate (l'acide hippurique) et un polyamine (la putrescine). De plus, un mélange de plusieurs toxines urémiques comprenant la putrescine, l'oxalate, l'indoxylsulfate et l'acide p-toluensulfonique a été utilisé (45).

a. Expression et activité des UGTs dans les ciPTEC

Au préalable, l'expression génique de 18 UGTs a été détectée dans les ciPTEC. Les UGT1A et les UGT2B ont été détectés à 68kD. L'expression protéique des UGTs a aussi été démontrée. Les UGT1A et les UGT2B ont été localisées au niveau du cytosol des ciPTEC. Les ciPTEC conservent leurs caractéristiques épithéliales en culture.

La glucuronidation de 7-hydroxycoumarine prouve que les UGTs sont actives. La formation de 7-hydroxycoumarine (OHC) glucuronide est concentration-dépendante et linéaire. Et la β -glucuronidase inhibe la glucuronidation de 50 μ M de 7-hydroxycoumarine.

b. Les toxines urémiques diminuent l'activité des UGTs.

Comment l'exposition des ciPTEC aux toxines urémiques peut-elle influencer la glucuronidation de 7-hydroxycoumarine ?

La **figure 23** montre que plusieurs toxines urémiques, appartenant à des classes différentes (métabolites du tryptophane, phénols, composés hydrosolubles) inhibent la glucuronidation de 7-OHC de manière concentration-dépendante. A hautes concentrations, l'acide kynurénique, l'acide indol-3-acétique, l'acide phénylacétique et le mélange de toxines urémiques diminuent la glucuronidation de 7-OHC respectivement de 52%, 44%, 30%, 36% et 50%.

Aux mêmes concentrations, l'indoxylsulfate, la phénylsulfate, l'oxalate, la putrescine et l'acide hippurique diminuent la glucuronidation de 7-OHC respectivement de 32%, 30%, 16%, 18% et 32%. Cependant, l'acide quinolinique et le phenyl glucuronide n'affectent pas le métabolisme de 7-hydroxycoumarine.

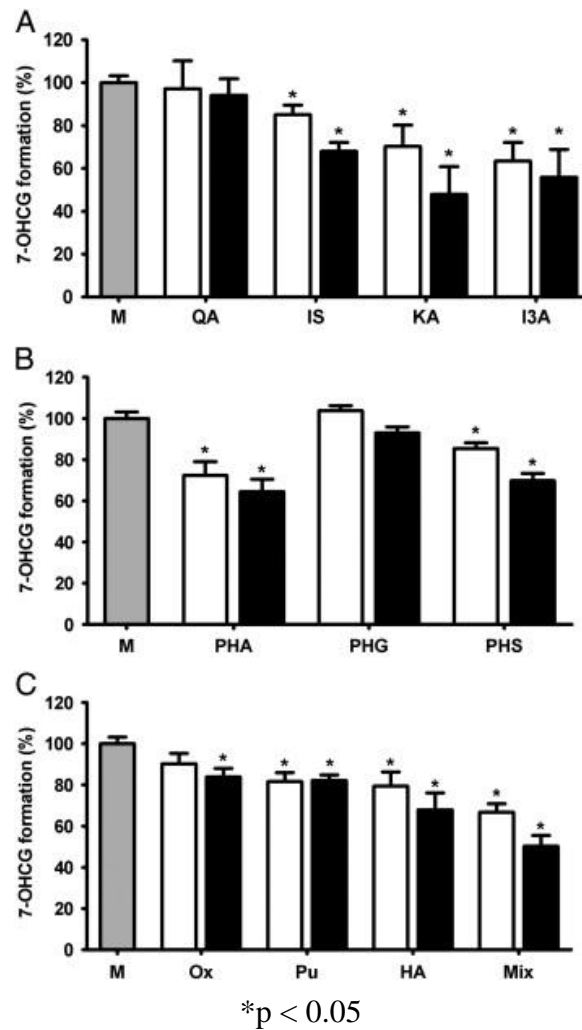


Figure 23: Impact de toxines urémiques sur la formation de 7-OHC glucuronide au niveau de cellules ciPTEC non exposées (en gris) ou exposées pendant 48h à 1mM (en blanc) et à 2mM (en noir) de toxines urémiques (45)

HA: hippuric acid: acide hippurique

I3A: indole-3-acetic acid: acide indol-3-acétique

IS: indoxyl sulfate: indoxylsulfate

KA: kynurenic acid: acide kynurénique

M: milieu

Mix: uremic toxin mix: mélange de toxines urémiques

Ox: oxalate

PHA: phenylacetic acid: acide phénylacétique

PHG: phenyl glucuronide

PHS: phenyl sulfate

Pu: putrescine

QA: quinolinic acid: acide quinolinique

L'expérience (**figure 24**) a démontré que l'expression protéique des UGT1A et UGT2B n'était pas significativement impactée par les toxines urémiques.

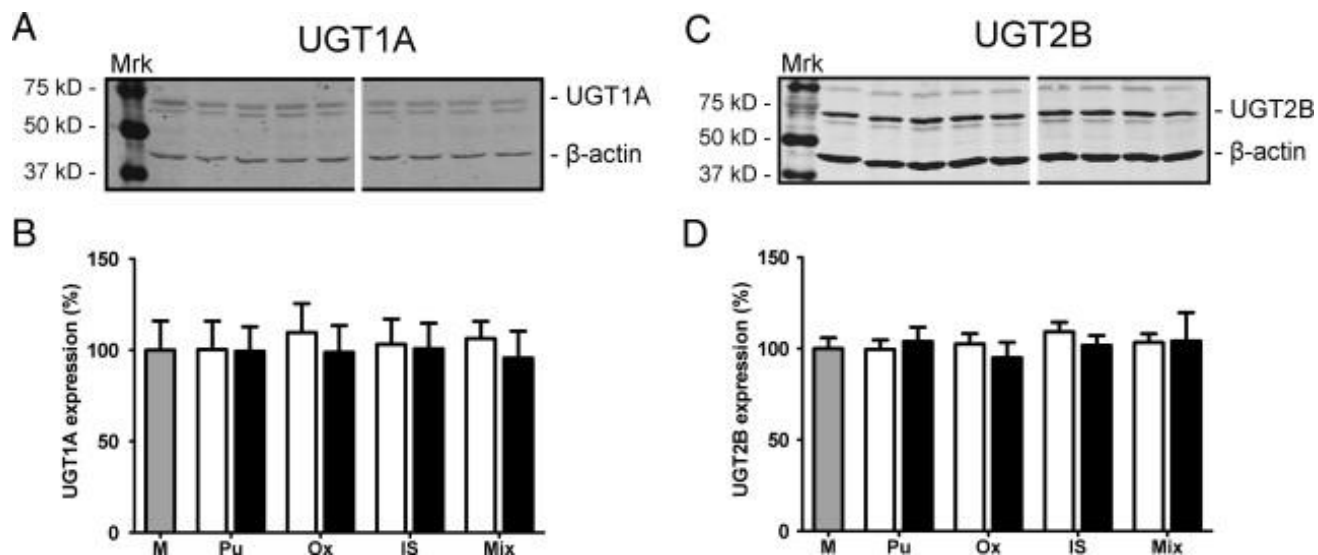


Figure 24 : Impact des toxines urémiques sur l'expression protéique des UGT1A et UGT2B au niveau de cellules ciPTEC non exposées (en gris) ou exposées pendant 48h à 1mM (en blanc) et à 2mM (en noir) de toxines urémiques (45)

IS: indoxyl sulfate: indoxylsulfate

M: milieu

Mix: uremic toxin mix: mélange de toxines urémiques

Ox: oxalate

Pu: putrescine

c. Métabolisme du p-cresol et impact sur la glucuronidation

Pour mieux comprendre l'inhibition de l'activité des UGTs, les ciPTEC ont été exposées au p-cresol. Cette toxine urémique peut être métabolisée en p-cresylsulfate (PCS) et p-cresyl glucuronide (PCG). La formation de PCG est concentration-dépendante (**figure 25 A**). Le p-cresol inhibe la glucuronidation de 7-OHC de 72% tandis que le PCS et le PCG l'inhibent tous deux d'environ 20% (**figure 25 B**). Cette expérience montre que le p-cresol ainsi que ses métabolites réduisent l'activité des UGTs.

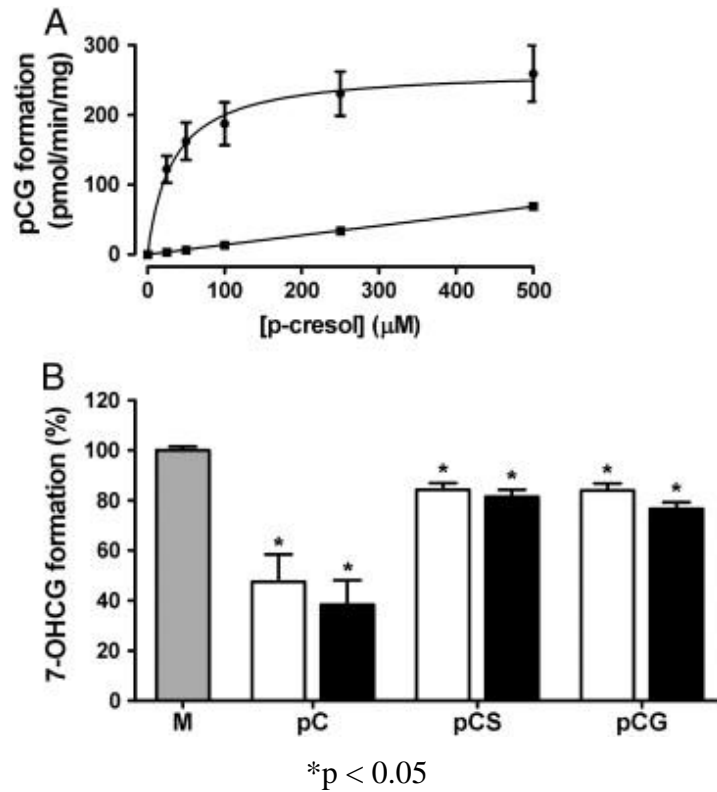


Figure 25: Glucuronidation de 7-hydroxycoumarine au niveau de cellules exposées pendant 48h au milieu des ciPTEC (en gris), à 1mM (en blanc) ou à 2mM (en noir) de p-cresol ou de ses métabolites (45)

M: milieu
 pC: p-cresol
 pCG: p-glucuronide
 pCS: p-cresylsulfate

d. Les toxines urémiques inhibent le métabolisme mitochondrial.

La réduction du MTT (3-[4,5-diméthylthiazol2-yl]-2,5-diphényl tétrazolium bromide) est principalement dépendante de l'activité mitochondriale de succinate déshydrogénase. La majorité des toxines urémiques de l'expérience (putrescine, oxalate, indoxyl sulfate) n'ont pas diminué significativement la réduction du MTT (pas de diminution supérieure à 15%).

En revanche, le p-cresol, le pCS et le pCG ont diminué significativement l'activité mitochondriale de succinate déshydrogénase de 28%, 21% et 14% respectivement. A hautes concentrations, les toxines urémiques qui avaient le plus inhibé l'activité des UGTs (acide indol-3-acétique, acide phénylacétique, mélange de toxines urémiques) sont aussi celles qui ont le plus réduit le MTT, respectivement de 28%, 26% et 33%. D'ailleurs, une corrélation significative entre les deux paramètres étudiés (réduction du MTT et formation de 7-OHC glucuronide) a été observée.

Pour conclure, l'étude de Mutsaers et al. (45) a donc montré que les toxines urémiques avaient un impact sur la capacité métabolique des reins en inhibant l'activité des UGTs et l'activité mitochondriale au niveau des ciPTEC.

5. Impact des toxines urémiques sur les N-acétyltransférases (enzymes catalysant l'acétylation des médicaments)

Plusieurs médicaments ayant besoin d'être acétylés, tels que l'isoniazide ou le procaïnamide, s'accumulent dans l'organisme lorsque l'on a une IRC. Les N-acétyltransférases (NAT) sont des enzymes de phase II qui catalysent les réactions d'acétylation: on a le transfert du groupe acétyl provenant d'acétyl-CoA vers une amine aromatique ou hétérocyclique. Tandis que chez l'Homme, on trouve deux isoformes de NAT exprimés au niveau du foie (NAT1 et NAT2), chez le rat, on en trouve trois, dont NAT3 qui a une activité métabolique moindre. L'objectif de l'étude de Simard et al. (46) était de déterminer les mécanismes responsables de la régulation négative des NATs au cours de l'IRC. Ils ont émis l'hypothèse que la parathormone était le principal facteur urémique à inhiber ces enzymes.

Des rats ont été d'abord classés en deux groupes: un groupe contrôle composé de 38 rats de fonction rénale normale et un groupe CRF composé de 39 rats insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine réduite de 79 %.

a. Effets de l'IRC sur les NATs 1 et 2

La **figure 26 A** nous montre que l'expression protéique des NATs a significativement diminué chez les rats insuffisants rénaux. En effet, l'expression protéique de NAT1 a été réduite de 33% et celle de NAT2 de 50%. La **figure 26 B** révèle que l'expression ARNm des NATs a également diminué de manière non négligeable. On en déduit que l'IRC entraîne une diminution de l'expression protéique des NAT1 et NAT2 par la diminution de leur expression ARNm.

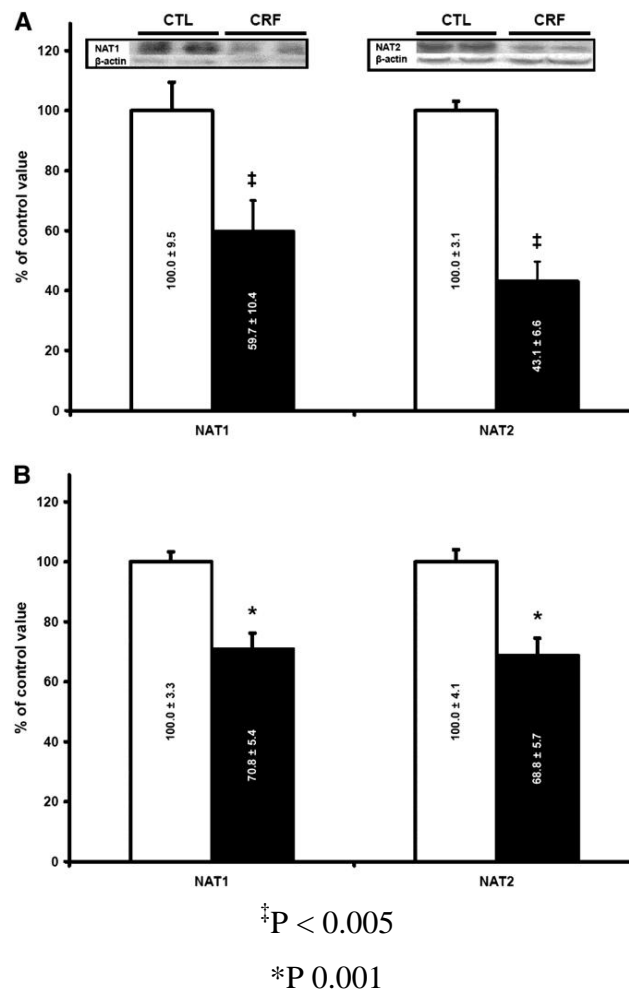


Figure 26: Détermination de l'expression ARNm (B) et protéique (A) des NAT1 et NAT2 chez les rats insuffisants rénaux (en noir) comparativement au groupe contrôle (en blanc) (46)

b. N-acétylation in vitro de l'acide para-aminobenzoïque (PABA)

L'acide para-aminobenzoïque (PABA) est un médicament acétylé d'abord grâce aux NAT2. La N-acétylation de PABA a été évaluée in vitro au niveau des cytosols des hépatocytes. Chez les rats insuffisants rénaux chroniques, cette réaction a diminué de 50%.

c. Effets du sérum urémique sur les niveaux d'expression ARNm et protéique des NATs

Suite à l'incubation d'hépatocytes normaux avec du sérum urémique, on observe sur la **figure 27** une réduction de l'expression protéique de 40% de NAT1 et de 57% de NAT2. On observe aussi une réduction de l'expression ARNm de 30% des deux isoformes de NATs. On en déduit que le sérum urémique contient des inhibiteurs de l'expression des NATs au niveau des hépatocytes normaux.

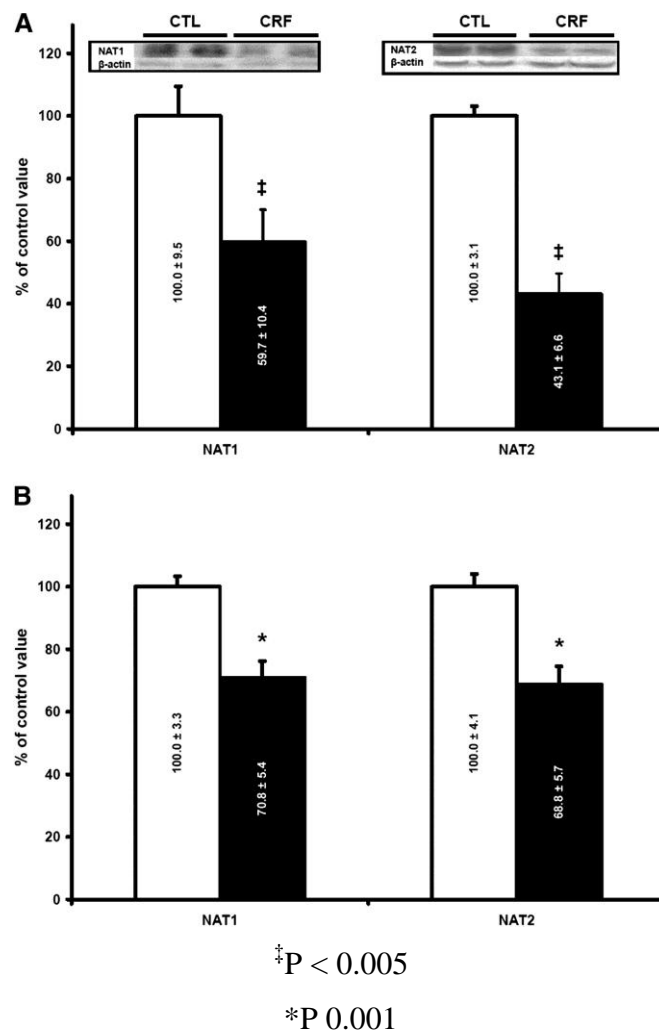


Figure 27: Impact du sérum urémique sur l'expression protéique (A) et ARNm (B) des NATs chez les rats insuffisants rénaux (en noir) par rapport au groupe contrôle (en blanc) (46)

d. Rôle de la PTH dans la régulation négative des gènes codant pour les NATs

Pour mener les expériences sur l'impact de la PTH sur les NATs, 4 groupes de rats ont été constitués: un groupe de 6 rats normaux (control), un groupe de 6 rats insuffisants rénaux (CRF), un groupe de 6 rats de fonction rénale normale parathyroïdectomisés (Control PTX) et un groupe de 6 rats insuffisants rénaux parathyroïdectomisés (CRF PTX). Les rats CRF présentent une hyperparathyroïdie secondaire sévère avec un taux de PTH 40 fois plus élevé que la normale. Chez les rats parathyroïdectomisés, la PTH est indétectable.

On observe que la parathyroïdectomie, en prévenant le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire, empêche la régulation négative de l'IRC sur l'expression génique et protéique ainsi que l'activité des Nat2.

De même, l'inhibition de l'expression génique et protéique des Nat1 est empêchée par l'ablation de la glande parathyroïde (**Figure 28**).

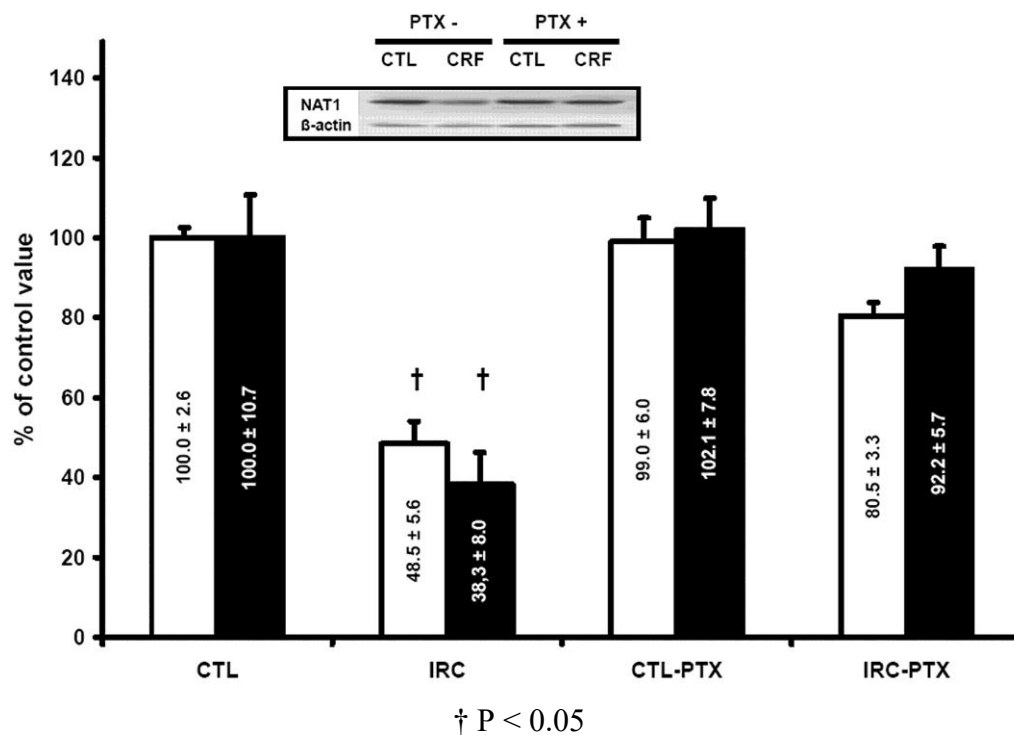


Figure 28: Effet in vivo de la PTH sur l'expression protéique (en blanc) et ARNm (en noir) des Nat1 (46)

En conclusion, l'étude de Simard et al. a permis de conclure que l'IRC provoquait une diminution de l'expression protéique des Nat1 et des Nat2 secondaire à une réduction de leurs expressions ARNm. La chute de l'activité des Nat2 en particulier pourrait expliquer l'accumulation des médicaments acétylés (comme PABA) lors de l'IRC. Et l'étude a montré que la parathormone était un facteur urémique qui pourrait être impliqué dans cet effet.

V. Impact des toxines urémiques sur l'élimination des médicaments

La sécrétion tubulaire rénale active est une voie majeure de l'excrétion rénale de nombreux médicaments. Pour évaluer l'élimination urinaire d'un médicament, il serait donc intéressant d'évaluer s'il est un substrat de transporteurs rénaux tels que les transporteurs organiques d'anions OAT1 (organic anion transporter 1), OAT3 (organic anion transporter 3) ou de cations OCT2 (organic cation transporter 2) et le transporteur d'efflux MATE (multidrug and toxin extrusion). Plusieurs toxines urémiques sont des inhibiteurs d'OAT1 et d'OAT3 in vitro. Et la clairance par la sécrétion tubulaire active de nombreux médicaments substrats d'OAT1/3 s'altère plus vite que le DFGe de patients avec une MRC (47). On note que le transporteur OCT2 joue un rôle clef dans la sécrétion rénale de plusieurs médicaments (48).

L'étude de Cheung et al. en 2017 (48) a identifié les solutés urémiques qui sont des inhibiteurs d'OCT2 et a évalué si ces inhibiteurs pouvaient interférer dans la clairance sécrétoire des médicaments. Cette étude a également recherché une preuve de l'effet de la MRC sur la sécrétion rénale des médicaments.

1. Criblage in vitro des solutés urémiques

a. Identification des inhibiteurs d'OCT2

Parmi les 72 solutés urémiques criblés in vitro, sept ont été identifiés comme étant des inhibiteurs d'OCT2 (**figure 29 b**): quatre toxines urémiques appartenant à la classe des molécules hydrosolubles (triméthylamine, créatinine, malondialdéhyde et diméthylamine), deux toxines liées aux protéines (indoxyl- β -d-glucuronide et homocystéine) et d'une moyenne molécule (glutathione disulfide (GSSG)).

Toutes ces toxines urémiques, sauf la créatinine, ont été identifiées comme des inhibiteurs d'OCT2 pour la première fois. La **figure 29 a** montre l'effet inhibiteur de l'OCT2 par les 72 solutés urémiques testés. Chaque barre grise représente l'absorption de la metformine par OCT2 en présence de chaque soluté.

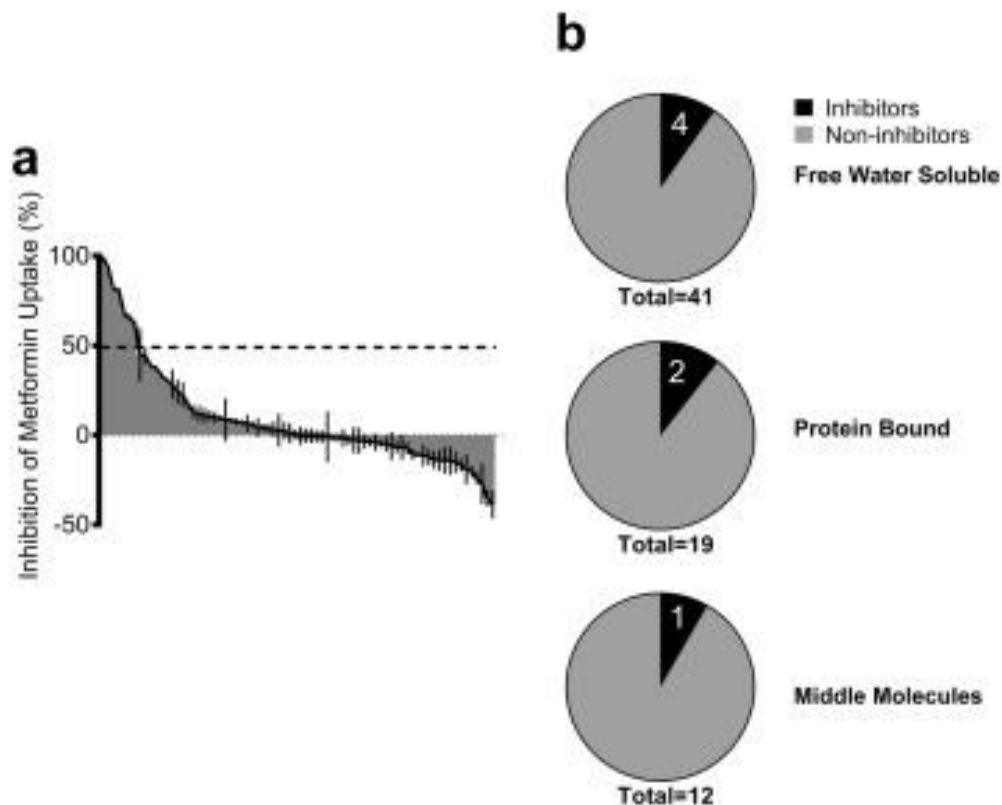


Figure 29: Résultats du criblage in vitro des 72 solutés urémiques (48)

b. Evaluation de la puissance des inhibiteurs d'OCT2

La puissance inhibitrice des sept solutés urémiques identifiés a été évaluée à l'aide du ratio des concentrations plasmatiques de ces toxines urémiques libres ($[I]_U$) sur leur concentration inhibitrice médiane (inhibitory concentration IC_{50}) pour l'inhibition d'OCT2 ($[I]_U / IC_{50}$). Le ratio des inhibiteurs d'OCT2 est toujours inférieur à 1 car leur $[I]_U$ est toujours inférieure à leur IC_{50} . Sur la **figure 30 a**, les courbes représentent les effets qu'a l'inhibition d'OCT2, par les toxines urémiques hydrosolubles, sur l'absorption de la metformine. Sur la **figure 30 b**, ce sont les effets de l'inhibition d'OCT2 par les toxines urémiques de poids moléculaire moyen ainsi que des molécules liées aux protéines qui sont représentés.

Les valeurs du ratio $[I]_U / IC_{50}$ de la créatinine, de la diméthylamine et de l'indoxy- β -d-glucuronide sont respectivement de 0.31, 0.39 et 0.17 donc supérieures à 0.1. Quant aux ratios $[I]_U / IC_{50}$ de GSSG, d'homocystéine, de malondialdéhyde, et de triméthylamine, ils sont inférieurs à 0.1.

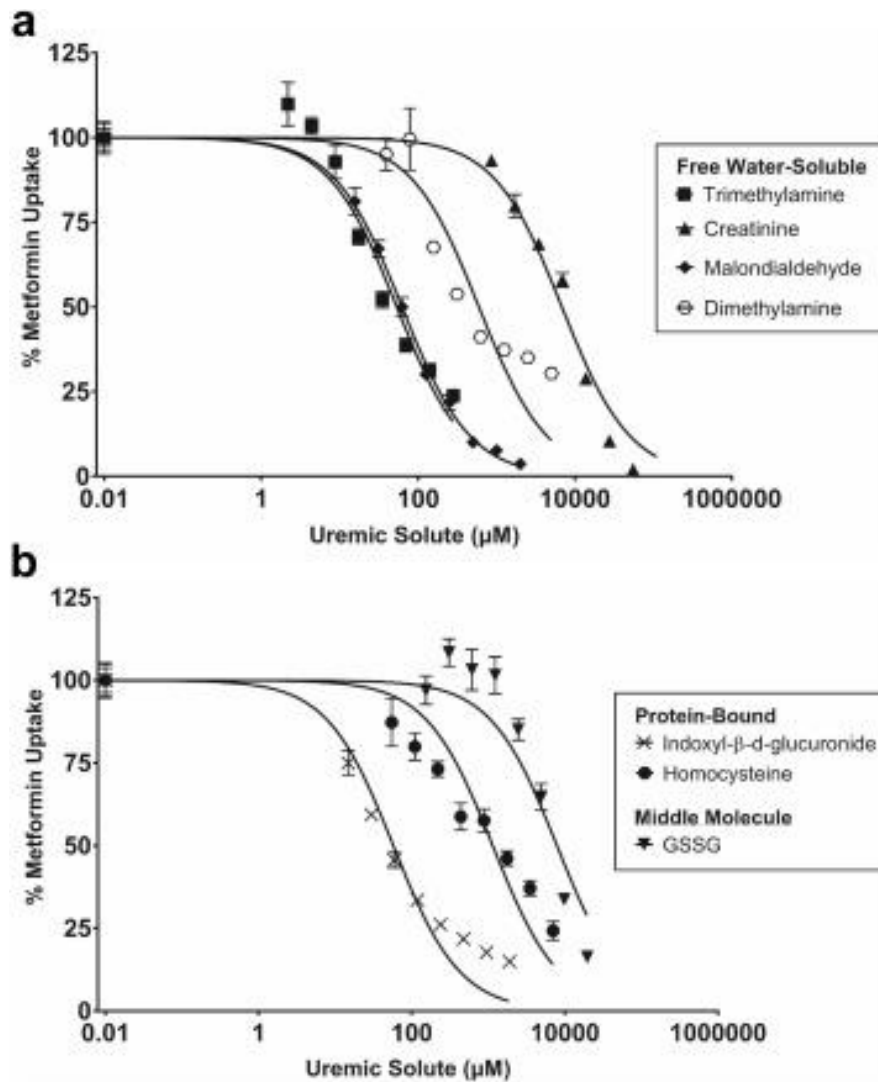


Figure 30: Effets des inhibiteurs urémiques d'OCT2 sur l'absorption de la metformine

(48)

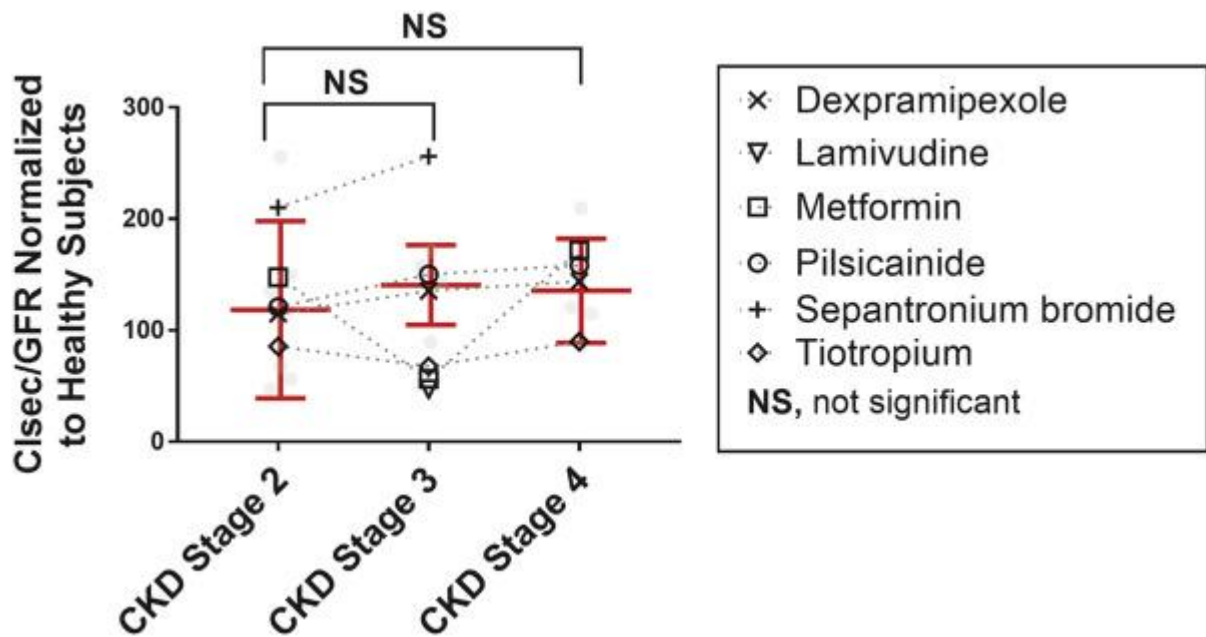
2. Revues d'études cliniques : effet de la MRC sur la sécrétion active de médicaments substrats d'OCT2

52 études cliniques sur 31 médicaments identifiés comme des substrats d'OCT2 ont été revues. Parmi ces 31 médicaments, 19 sont éliminés par voie rénale dont 17 administrés à des patients avec une MRC. L'étude de Cheung et al. (48) s'est focalisée sur 6 médicaments parmi les 17 correspondant aux critères d'inclusion.

Ces 6 médicaments sont le dexpropampréxole, la lamivudine, la metformine, le pilsicainide, le sepantronium bromide et le tiotropium. La clairance rénale de ces six médicaments est supérieure ou égale à 1.5 fois la clairance de filtration glomérulaire ($f_u \cdot \text{GFR}$ free fraction in plasma* glomerular filtration rate). On en déduit que la clairance sécrétoire est essentielle à l'élimination de ces six médicaments.

Les études cliniques de leurs pharmacocinétiques ont été réalisées sur des volontaires sains et des patients avec des stades 2 à 4 de MRC. Pour évaluer l'effet de la MRC sur la clairance sécrétoire, ils ont calculé le ratio de la clairance sécrétoire (Cl_{sec}) sur le débit de filtration glomérulaire (GFR) pour chaque médicament à chaque stade de MRC. Ce ratio $\text{Cl}_{\text{sec}} / \text{GFR}$ a été normalisé avec celui des volontaires sains.

La **figure 31** montre que pour la totalité des six médicaments étudiés, aucune différence significative des ratios $\text{Cl}_{\text{sec}} / \text{GFR}$ normalisés n'a été observée entre les différents stades de MRC. On en déduit qu'aux stades 2 à 4 de la MRC, la clairance sécrétoire décline au même rythme que la filtration glomérulaire.



NS : non significatif

Figure 31: Ratio Cl_{sec} / GFR normalisé de six médicaments substrats d'OCT2 éliminés par voie rénale chez des patients avec une MRC de stades 2, 3 ou 4 (48)

Cette étude (48) a permis de conclure que plusieurs toxines urémiques diminuaient la sécrétion rénale des médicaments substrats d'OCT2, en inhibant ce transporteur. Certaines toxines urémiques ralentissent ainsi l'élimination de médicaments tels que la metformine.

PARTIE IV : ADAPTATIONS POSOLOGIQUES DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS CHEZ LES INSUFFISANTS RENAU

I. Introduction

Les différentes études de l'impact des toxines urémiques sur la pharmacocinétique des médicaments pourraient contribuer à l'optimisation de la prise en charge de nombreux patients. En effet, en clinique, il est bien connu que la pharmacocinétique de divers médicaments se trouve modifiée au cours de l'insuffisance rénale. On a longtemps attribué cette conséquence à une diminution de la filtration glomérulaire. Mais aujourd'hui, on peut penser que les toxines urémiques seraient également impliquées dans ces modifications pharmacocinétiques. En prenant l'exemple des anticoagulants oraux directs (AOD) qui risquent d'être surdosés au cours de l'IRC, on peut formuler différentes hypothèses que l'on détaillera dans la partie suivante « Impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des AOD ».

Différentes pathologies nécessitent la mise en place d'un traitement antithrombotique et notamment anticoagulant pour traiter ou prévenir le risque thromboembolique. C'est le cas par exemple de la fibrillation auriculaire (FA) qui est la plus fréquente des arythmies graves chroniques. Il s'agit d'une tachycardie irrégulière. La FA touche environ 2 % de la population, et augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) par 5 et d'insuffisance cardiaque par 3. La FA est dite « valvulaire » lorsqu'elle est associée à une grave valvulopathie, concernant essentiellement les patients avec comme antécédents un rétrécissement mitral ou une prothèse valvulaire mécanique (49).

Les événements thrombo-emboliques veineux (ETE) correspondent à la formation de thrombus dans une veine. D'après l'Inserm, on compte en France entre 50 000 et 100 000 phlébites, et 40 000 embolies pulmonaires chaque année. La mortalité liée à l'embolie a été évaluée à 6% dans la phase aigüe, et à 26% en une année (50).

Les traitements anticoagulants oraux utilisés actuellement sont les médicaments antivitamines K et les anticoagulants oraux d'action directe (AOD).

Ces molécules administrées per os, inhibant les facteurs de coagulation II et X étaient anciennement dénommées NACO (nouveaux anticoagulants oraux) et sont disponibles sur le

marché depuis 2009 (51).

Ces AOD comprennent trois molécules commercialisées en France: deux anti-Xa (l'apixaban = Eliquis[®]) et le rivaroxaban =Xarelto[®]) et un antiIIa (le dabigatran = Pradaxa[®]).

Au départ, ces médicaments étaient une alternative thérapeutique aux anti-vitamines K (AVK) et aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Mais actuellement, leur facilité d'utilisation et de surveillance (notamment le fait de s'exempter de l'International Normalized Ratio (INR)) a conduit à une plus large prescription des AOD chez des patients de plus en plus âgés et en dépit des risques hémorragiques que cela comporte. Une population en particulier est sensible à l'emploi des AOD : il s'agit des patients avec une altération de la fonction rénale chez qui le risque hémorragique est majoré (52). C'est pourquoi l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de Santé (ANSM) a communiqué des recommandations (51) de surveillance et d'éventuelles adaptations posologiques chez ces patients insuffisants rénaux sous AOD.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) peuvent être indiqués dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC), de l'embolie systémique dans un contexte de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP), la prévention de la récurrence de TVP et d'EP ou encore dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) post-intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (53).

II. Impact de l'Insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des AOD

Le **tableau 8** présente les différents paramètres pharmacocinétiques des trois AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) intégrés dans l'étude (**tableau 10**).

Tableau 8: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD (54)

	Pradaxa [®] dabigatran	Xarelto [®] rivaroxaban	Eliquis [®] apixaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	
Biodisponibilité	6.5 %	80-100%	50%
Fixation protéique	35 %	95 %	87 %
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32 %	Oui 15 %
Transporteurs	P-gp		
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15
Élimination rénale	80 %	66 %	25 %
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui

L'élimination du dabigatran se fait principalement sous forme inchangée par voie rénale. L'exposition au dabigatran est augmentée de 40 à 80 % chez le sujet insuffisant rénal léger et modéré, et de 140 % chez le sujet insuffisant rénal sévère. Et même si l'élimination rénale sous forme active du rivaroxaban (33 %) et de l'apixaban (25 %) est partielle, une accumulation de chacun de ces AOD est observée chez le patient insuffisant rénal (55).

On observe que chacune des étapes de la pharmacocinétique des AOD est susceptible d'être altérée par l'insuffisance rénale et donc que le risque de surdosage d'AOD n'est pas négligeable. Ce surdosage pourrait être en grande partie induit par les toxines urémiques. La connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques des AOD nous permettent de formuler différentes hypothèses. Sachant que les AOD sont transportés par les P-gp au niveau intestinal (54) et que plusieurs toxines urémiques inhibent l'activité des P-gp (37), on peut suggérer que la fraction absorbée des AOD serait plus importante, ce qui augmenterait par conséquent le

passage de ces médicaments dans la circulation générale. De plus, on observe que l'apixaban et le rivaroxaban ont une forte LPP (54) et on sait que l'urémie diminue la LPP de nombreux médicaments en induisant une carbamylation des protéines (37). Ainsi, on pourrait postuler que l'urémie serait responsable d'un surdosage de ces deux AOD en augmentant leur fraction libre active. L'étude de Michaud et al. (44) a montré que la parathormone était une toxine urémique qui pouvait inhiber l'expression et l'activité des CYP3A. Or, il se trouve que l'apixaban mais surtout le rivaroxaban sont métabolisés par les CYP3A (54). On pourrait donc penser à une inhibition de la métabolisation hépatique de ces deux AOD par la parathormone. Enfin, on formule l'hypothèse selon laquelle certaines toxines urémiques pourraient diminuer l'activité des P-gp au niveau biliaire (37), ce qui diminuerait l'élimination d'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban (54).

Une étude menée par le service ICAR (International Committee for Animal Recording) au sein du service de Néphrologie à la Pitié-Salpêtrière à Paris (56) a rappelé les risques de surdosage d'AOD chez les insuffisants rénaux avec les complications que cela implique, et donc la nécessité d'adaptation posologique des AOD.

Cette étude a relevé que les prescripteurs se rapportaient aux monographies et n'adaptait pas tous les AOD en fonction des mêmes paramètres. Par exemple, la posologie de l'apixaban est adaptée selon la créatininémie, l'âge et le poids du patient dans ses études de développement, alors que la formule de Cockcroft-Gault est utilisée pour adapter la posologie dans les études de développement du rivaroxaban.

Certaines monographies de médicaments utilisés en Cardiologie mentionnent la nécessité d'utiliser la formule de Cockcroft-Gault, plus ancienne et moins précise que MDRD (Modification of diet in renal disease) et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration), afin d'adapter les doses chez les patients insuffisants rénaux. Une uniformisation des recommandations est donc nécessaire afin de limiter les disparités de doses et d'exposition au médicament selon la formule d'estimation utilisée.

Une étude menée au Centre Hospitalier de Cherbourg en 2016 et présentée lors d'un congrès Hopipharm (57) a relevé que l'estimation de la fonction rénale différait selon les recommandations de chaque molécule et différait également entre prescripteurs ainsi que lors de l'analyse pharmaceutique.

III. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude ont été d'établir une estimation de la clairance de la créatinine adaptée et conforme aux nouvelles recommandations, d'optimiser ainsi la surveillance de la fonction rénale chez les patients traités par un AOD : Eliquis[®] = apixaban, Xarelto[®] = rivaroxaban ou Pradaxa[®] = dabigatran, de vérifier que les adaptations posologiques prévues dans les recommandations du Vidal ont été bien effectuées et de rechercher des solutions pour optimiser ces adaptations. Une étude analytique rétrospective sur une durée de 3 mois portant sur les traitements hospitaliers au sein du service de Cardiologie-Rythmologie (A) du CHU sud d'Amiens a été réalisée du 29 décembre 2016 au 29 mars 2017.

IV. Matériel et méthodes

1. Echantillon

Ont été inclus dans cette étude les patients hospitalisés qui avaient simultanément une clairance de la créatinine MDRD inférieure à 60 mL/min et une prescription d'AOD (qu'il soit arrêté à l'entrée, poursuivi, modifié, substitué ou introduit au cours de l'hospitalisation). Cette étude analytique comporte au total 32 patients.

2. Critères d'inclusion

Le premier critère d'inclusion a été la figuration de la prescription d'un AOD dans la pancarte du patient sur Dxcare. Le deuxième critère d'inclusion a été une clairance de la créatinine MDRD inférieure à 60 mL/min à l'entrée ou au cours de l'hospitalisation et toujours simultanément à la prescription de l'AOD. La concordance des dates a été rigoureusement prise en compte.

3. Choix de la formule de l'évaluation de la fonction rénale

Selon les recommandations du Vidal, les adaptations posologiques des AOD sont effectuées en fonction de l'estimation de la fonction rénale. Il est donc primordial que la formule d'estimation de la fonction rénale soit conforme aux recommandations. Le service ICAR (58) indique bien que la Société de Néphrologie, l'Agence de Biomédecine et les guidelines internationales recommandent depuis plusieurs années l'abandon de la formule de Cockcroft-Gault pour l'utilisation de la formule MDRD (modification of diet in renal disease) et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology).

Les différentes formules utilisées pour estimer la fonction rénale sont :

- Cockcroft et Gault :

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m²) = [(140 - âge) x poids x k] / créatininémie

k = 1.04 pour les femmes et 1.23 pour les hommes.

La formule de Cockcroft-Gault donne une estimation de la clairance de la créatinine, qui est elle-même une estimation du DFG. Il s'agirait donc d'une double estimation. De plus, la formule de Cockcroft-Gault n'est pas valable chez les sujets âgés de plus de 65 ans, chez les sujets obèses et chez les sujets dont l'Indice de Masse corporelle (IMC) est inférieur à 18,5 Kg/m² (58).

- CKD-EPI (59):

DFGe (mL/min/1,73m²) = 141 x min (Scr/k, 1)^a x max (Scr/k, 1)^{-1,209} x 0,993^{Age} x 1,018 [if female] x 1,159 [if black]

a: - 0,329 pour les femmes et - 0,411 pour les hommes

K: 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

Scr: créatinine sérique standardisée (mg/dL)

min indique le minimum de Scr/k ou 1

max indique le maximum de Scr/k ou 1

La formule CKD-EPI nécessite une méthode de dosage de la créatinémie standardisée IDMS qui est une méthode de dosage enzymatique traçable à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique. D'après l'HAS, l>IDMS comporte une plus grande fiabilité que les autres méthodes (58). Mais ce n'est pas la méthode de dosage effectuée au CHU d'Amiens.

C'est pourquoi le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule CKD-EPI a été malheureusement impossible dans le cadre de cette étude.

- **MDRD : la formule choisie dans cette étude**

$$DFGe \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Créatininémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times K_{\text{genre}} \times K_{\text{ethnie}}$$

Age en années

Créatininémie en mg/dL (si résultat en $\mu\text{mol/L}$, diviser par 88,4)

$K_{\text{genre}} = 1$ pour l'homme et 0,742 pour la femme

$K_{\text{ethnie}} = 1$ pour tous les sujets exceptés ceux originaires d'Afrique sub-saharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de détermination et de validation en France. Le coefficient originel de 1,21 n'est valide que pour les sujets afro-américains.

L'estimation de la fonction rénale selon la formule MDRD, qui est également recommandée par la Société de Néphrologie, l'Agence de Biomédecine et les guidelines internationales (58), est directement disponible dans les résultats biologiques des patients sur Dxcare pour les patients hospitalisés au CHU d'Amiens en Picardie. C'est donc cette formule qui a été choisie pour la totalité des patients de l'étude, dans un souci d'uniformisation et de conformité.

4. Recueil de données

Le recueil de données a porté sur une durée de 3 mois, allant du 29 décembre 2016 au 29 mars 2017, et a été effectué à l'aide de Dxcare. La recherche de dossiers patients (fonctions transversales de Dxcare) a été faite sans indiquer aucun nom de patient mais en sélectionnant les sorties du service de Cardiologie-Rythmologie (6109) de manière chronologique sur 3

mois de l'étude. La pancarte de chacun des patients a été analysée afin de voir si un AOD leur avait été prescrit. Si tel était le cas, les résultats biologiques de ces patients étaient analysés en prenant garde à la concordance des dates (comme stipulée dans les critères d'inclusion). Si la clairance de la créatinine était inférieure à 60 mL/min, alors le patient était intégré dans l'étude. Pour chacun de ces patients, des données ont été recueillies dans un tableau Excel (**Annexe 1**).

Les dates d'hospitalisation ont été répertoriées ainsi que leurs paramètres permettant de calculer le DFGe tels que le sexe, l'âge, le poids, l'ethnie. Des informations relatives à la fonction rénale ont été enregistrées, à savoir le calcul du DFGe et le type d'insuffisance rénale de chaque patient.

Des facteurs de risque et les signes éventuels de l'IRC de chaque patient à savoir les antécédents familiaux de néphropathies, les antécédents médicaux comme le diabète et l'hypertension artérielle (la pression artérielle (PA) systolique (mmHg) et la PA diastolique (mmHg)), la prise de médicaments néphrotoxiques (analgésiques, antibiotiques, anticancéreux, antimycotiques, antiparasitaires, antirhumatismaux, antiviraux, immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), sartans, inhibiteurs de la rénine, dextran, diurétiques de l'anse et thiazidiques, méthildopa, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), anti-H2, mésalazine, clopidogrel, ticlopidine, héparines, streptokinase, ténecteplase, warfarine, oestrogènes, propylthiouracile, carbamazépine, dérivés ergotés, lithium, phéytoïne, acide valproïque, produits de contraste iodés) de façon chronique, la présence d'une anémie, d'une calcémie, d'une glycémie, et enfin la présence de souffle vasculaire ou d'œdème.

Il a été indiqué pour chaque patient s'il avait un traitement anticoagulant à l'entrée d'hospitalisation ou s'il avait été introduit au cours de l'hospitalisation. Et s'il en avait un à l'entrée, il a été indiqué s'il avait été poursuivi ou s'il avait été arrêté, modifié (posologies augmentées ou diminuées), substitué par un autre AOD ou un autre anticoagulant (AVK ou héparine) en stipulant les dates de ces changements. Dans chaque cellule du tableau Excel, il a été inscrit l'AOD (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) son dosage (par exemple apixaban 5mg) et sa posologie (par exemple 1-0-1 pour 1 comprimé matin et soir). Enfin, pour chaque patient, j'ai relevé l'indication de cet AOD et son score CHAD-VASC (**Annexe 2**) sachant qu'un CHAD-VASC supérieur ou égal à 2 est une indication à un AOD ou à un AVK. Pour

chaque patient, le score HASBLED a été recueilli: un score supérieur à 3 indique un « haut risque hémorragique » (**Annexe 3**).

5. Recommandations d'adaptations posologiques des AOD chez les patients insuffisants rénaux

Les recommandations ont été recueillies à partir des informations du Vidal. On obtient les adaptations posologiques du **tableau 9**.

Tableau 9: Recommandations du Vidal des posologies des AOD à adapter au DFGe selon leur indication

Valeurs de DFGe	FANV			pETEV		
	Eliquis [®] apixaban	Pradaxa [®] dabigatran	Xarelto [®] rivaroxaban	Eliquis [®] apixaban	Pradaxa [®] dabigatran	Xarelto [®] rivaroxaban
DFGe > 50 mL/min	5 mg : 1-0-1	150 mg : 1-0-1	20 mg : 1/j	2.5 mg : 1-0-1	110 mg : 1-0-1	20 mg : 1/j
DFGe 30-49 mL/min	5 mg : 1-0-1	110 mg : 1-0-1 si RH élevé	15 mg : 1/j	2.5 mg : 1-0-1	75 mg : 1-0-1	15 mg : 1/j
DFGe 15-29 mL/min	2.5 mg : 1-0-1	Contre- indiqué	15 mg : 1/j	2.5 mg : 1-0-1 avec précaution	Contre- indiqué	15 mg : 1/j
DFGe < 15 mL/min	Non recommandé	Contre- indiqué	Non recommandé	Non recommandé	Contre- indiqué	Non recommandé

A l'aide des recommandations, j'ai pu identifier les patients qui nécessitaient une adaptation posologique et vérifier que l'adaptation avait bien été effectuée.

6. Analyse de données

Des analyses descriptives ont été réalisées à l'aide du Logiciel excel.

V. Résultats

1. Description de l'échantillon

La présente étude a analysé les données de 32 patients insuffisants rénaux sous AOD dont 13 femmes et 19 hommes. Le nombre de patients traités au cours de l'hospitalisation est donné pour chaque AOD dans le **tableau 10**.

Les modifications de traitement sont détaillées dans le tableau 11. L'âge moyen est de 75 ans. L'IMC moyen est de 27.8 Kg/m². 30 patients ont une indication dans le cadre de prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique dans un contexte de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) tandis que 2 patients ont une indication dans le traitement des évènements thrombo-emboliques veineux. Le score CHAD-VASC moyen est de 3.7. La créatinémie moyenne est de 136.69 µmol/L et la clairance de la créatinine MDRD moyenne est de 44.78 mL/min. On a 17 patients insuffisants rénaux chroniques, 14 patients insuffisants rénaux aigus et 1 patient atteint d'insuffisance rénale chronique compliquée d'insuffisance rénale aiguë. La PA systolique moyenne est de 124.71 mmHg et la PA diastolique moyenne est de 66.26 mmHg. La calcémie moyenne est de 2.25 mmol/L et la glycémie à jeun moyenne est de 7.75 mmol/L. 11 patients présentent une anémie normochrome normocytaire arégénérative. 5 patients présentent des œdèmes des membres inférieurs. Aucun patient n'a présenté de souffle vasculaire. Je n'ai identifié aucun antécédent familial de néphropathie chez les patients. J'ai comptabilisé 16 patients hypertendus, 11 patients diabétiques, 5 patients dyslipidémiques et 12 patients obèses. Le score HASBLED moyen est de 2.

Tableau 10: Nombre de patients sous AOD dans le service

	Entrée dans le service	En cours d'hospitalisation	Sortie d'hospitalisation
Nombre de patients :			
Eliquis [®] apixaban	13	21	18
Pradaxa [®] dabigatran	1	1	1
Xarelto [®] rivaroxaban	10	8	7
AVK	1	0	1
Héparine	1	5	0
Aucun anticoagulant	5	1	2
Perdu de vue	1	0	1
Décédé	0	1	0

Tableau 11: Changements effectués chez les patients sous AOD dans le service

	Eliquis [®] apixaban	Pradaxa [®] dabigatran	Xarelto [®] rivaroxaban	Total
Nombre d'introduits	6	0	1	7
Nombre de poursuivis	11	1	4	16
Nombre de modifiés (posologies)	1	1	2	4
Nombre de substitués	1	0	4	5
Nombre d'arrêtés	2	1	1	4

Nota bene: Plusieurs patients ont eu à la fois des substitutions et des modifications de traitement.

2. Identification des patients nécessitant des adaptations posologiques et vérification

Parmi les 32 patients, 9 patients nécessitaient une adaptation posologique de leur AOD et après vérification, l'adaptation n'avait pas été effectuée pour 4 d'entre eux (**tableau 12**). Après discussion avec les internes en Médecine, les posologies de 2 de ces 4 patients ont été adaptées (**tableau 13**).

Tableau 12: Comparaison des posologies des AOD des patients insuffisants rénaux aux recommandations du Vidal

	Indication	DFG (mL/min)	AOD	Recommandation	Conforme ?
Patient 1	Thrombose	25	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1-0-0	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	Oui
Patient 2	FA permanente	32	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1-0-0	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	Oui
Patient 3	FA	42	Xarelto® rivaroxaban 20mg : 1-0-0	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	Non car dosage trop élevé non adapté au DFG
Patient 4	FA paroxystique	48	Xarelto® rivaroxaban 20mg : 0-0-1	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	
Patient 5	FA	28	Xarelto® rivaroxaban 20mg : 0-0-1	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	
Patient 6	FA	40	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 0-0-1	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	Oui
Patient 7	FA paroxystique	20	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1-0-0	Xarelto® rivaroxaban 15mg : 1/j	Oui
Patient 8	ACFA paroxystique	29	Eliquis® apixaban 2.5mg : 1-0-1	Eliquis® apixaban 2.5mg : 1-0-1	Oui
Patient 9	FA	44	Pradaxa® dabigatran 150mg : 1-0-1	Pradaxa® dabigatran 110mg : 1-0-1 si RH élevé	Non dosage trop élevé score HASBLED > 3

3. Mesures prises

Tableau 13: Mesures prises par le prescripteur face à l'absence d'adaptation posologique de l'AOD

	Indication	DFG (mL/min)	AOD	Réajustement
Patient 3	FA	42	Xarelto® rivaroxaban 20mg : 1-0-0	Non
Patient 4	FA paroxystique	48	Xarelto® rivaroxaban 20mg : 0-0-1	Lovenox® Enoxaparine sodique 10 000 UI/mL du 11 au 13/02 puis Xarelto® rivaroxaban 15mg: 0-0-1
Patient 5	FA	28	Xarelto® rivaroxaban 20mg : 0-0-1	Non
Patient 9	FA	44	Pradaxa® dabigatran 150mg : 1-0-1	Arrêt 1 jour puis Pradaxa® dabigatran 110mg: 1-0-1

La **figure 32** représente les DFGe des patients sous AOD au cours de l'hospitalisation dans le service.

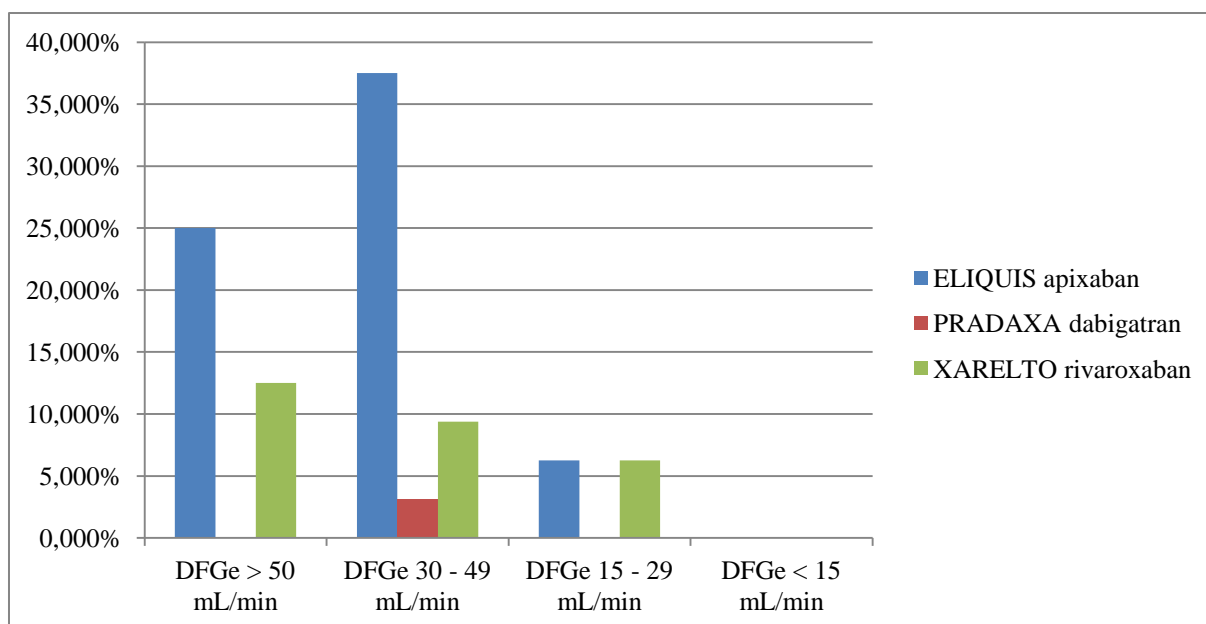


Figure 32: DFGe des 32 patients insuffisants rénaux sous AOD

La **figure 33** montre les pourcentages de patients nécessitant des adaptations posologiques de leur AOD à l'entrée de leur hospitalisation.

A l'entrée de l'hospitalisation, 13 patients sur 24 de l'étude (soit environ 54, 17 %) sont sous Eliquis[®] (apixaban) tandis que 1 patient sur 24 (ou 4,16 % environ) est sous Pradaxa[®] (dabigatran) et 10 sur 24 (soit environ 41, 67 %) sont sous Xarelto[®] (rivaroxaban). 9 patients nécessitaient une adaptation posologique: 1 sous Eliquis[®], 1 sous Pradaxa[®] et 7 patients sous Xarelto[®]. La posologie de l'Eliquis[®] était déjà adaptée au DFGe du patient, celle du Pradaxa[®] ne l'était pas. 4 des 7 patients sous Xarelto[®] avaient initialement une posologie bien adaptée à leur DFGe. Donc on avait 3 patients sous Xarelto[®] dont la posologie restait à adapter au cours de l'étude.

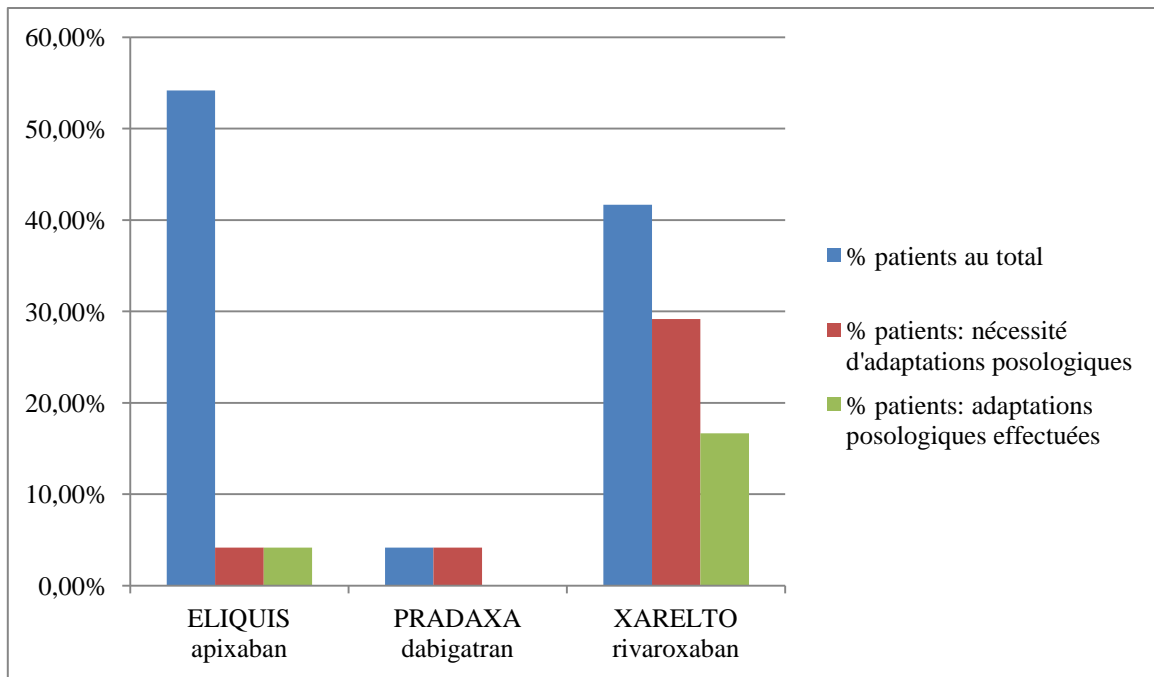


Figure 33: Adaptations posologiques des AOD chez 24 patients insuffisants rénaux à leur entrée d'hospitalisation

Au cours de l'hospitalisation (**figure 34**), 21 patients étaient sous Eliquis[®] (apixaban), 1 patient sous Pradaxa[®] (dabigatran) et 8 patients sous Xarelto[®] (rivaroxaban). Un seul des 21 patients sous Eliquis[®] nécessitait une adaptation posologique de ce médicament à sa fonction rénale. Cette adaptation était bien effectuée. Le patient sous Pradaxa[®] nécessitait également une adaptation posologique à son DFG et celle-ci était bien effectuée. 5 des 8 patients sous Xarelto[®] nécessitaient une adaptation posologique. Cette dernière avait été bien effectuée pour 3 d'entre eux.

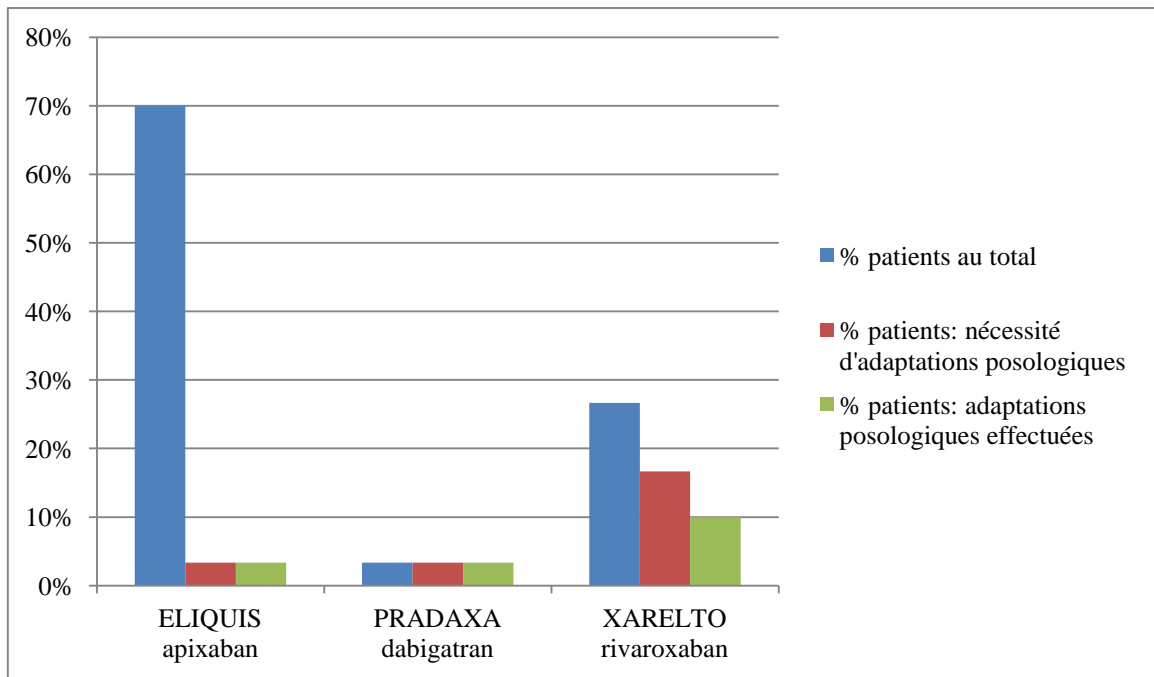


Figure 34: Adaptations posologiques des AOD chez 30 patients insuffisants rénaux au cours de l'hospitalisation

La **figure 35** montre les pourcentages de patients nécessitant des adaptations posologiques de leur AOD à la sortie de leur hospitalisation.

A la sortie d'hospitalisation, 18 patients étaient sous apixaban, 1 patient sous dabigatran et 7 patients sous rivaroxaban. Aucun patient sous apixaban n'avait besoin d'adaptation posologique. Le patient sous dabigatran avait besoin d'une adaptation posologique qui n'a pas été effectuée. 3 des 7 patients sous rivaroxaban avaient besoin d'une adaptation posologique qui a été correctement réalisée pour un seul de ces patients.

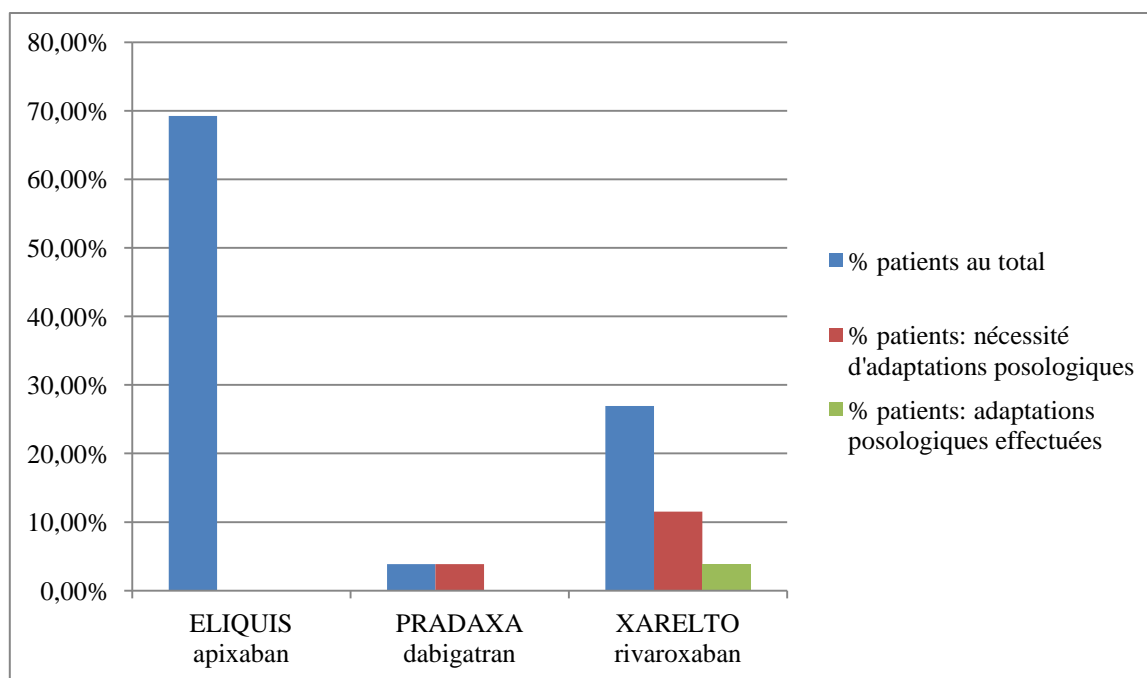


Figure 35 : Adaptations posologiques des AOD chez 26 patients insuffisants rénaux à la sortie d'hospitalisation

VI. Discussion

La prévalence de MRC en France évaluée par la HAS (4) s'élève à 10% de la population adulte, avec 3 millions de personnes atteintes. Des comorbidités concomitantes avec la MRC sont fréquentes, notamment des comorbidités cardiovasculaires (5) dont la fibrillation auriculaire (FA), les évènements thromboemboliques veineux (ETEVE), la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Ces pathologies sont des indications des AOD, dont la pharmacocinétique est impactée par les toxines urémiques accumulées dans l'organisme au cours de la MRC. Effectivement, ces molécules ralentissent leur absorption intestinale, affectent leur distribution en se liant aux protéines plasmatiques et retardent leur métabolisme hépatique ainsi que leur excrétion. Les toxines urémiques peuvent ainsi augmenter considérablement le risque de surdosage des AOD dont les dangers majeurs sont hémorragiques. L'enjeu est donc de parvenir à la fois à un traitement efficace par les AOD et à prévenir le risque de surdosage de ces médicaments. Seule une adaptation posologique conforme aux recommandations (58) des résumés des caractéristiques du produit peut permettre d'atteindre cet objectif. L'étude de Janus et al. en 2015 (56) portait justement sur les méthodes utilisées par les prescripteurs pour adapter la posologie des AOD au DFGe de leurs patients. Cette étude a identifié le recours à différentes monographies anciennes qui

recommandaient l'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault (peu précise) pour l'estimation du DFG. Une étude menée au Centre Hospitalier de Cherbourg en 2016 et présentée lors d'un congrès Hopipharm (57) a également alerté les professionnels de Santé sur un manque d'uniformisation des paramètres utilisés pour l'adaptation posologique des AOD. L'étude présentée ici portait sur 32 patients et visait à adapter la posologie de l'AOD à leur DFGe de manière uniforme selon les recommandations du RCP et du service ICAR (58).

Les 32 patients inclus dans l'étude ont tous une prescription d'AOD (apixaban, dabigatran ou rivaroxaban) avec un DFGe_{MDRD} inférieur à 60 mL/min.

L'utilisation de la formule de la clairance de créatinine MDRD a été choisie parce que celle de CKD-EPI était impossible (méthode de dosage non standardisée IDMS). J'ai remarqué que la formule de Cockcroft-Gault était toujours utilisée dans le service de Cardiologie du CHU d'Amiens, ce qui confirme les constats de l'étude de Janus et al. en 2015 (56) sur les services hospitaliers français. Suite au recueil de données des 32 patients, j'ai identifié 9 parmi eux qui nécessitaient une adaptation posologique de leur AOD. Puis, j'ai vérifié que ces adaptations aient bien été effectuées selon les recommandations du Vidal. J'ai obtenu 5 patients avec une posologie bien adaptée de son AOD et 4 patients dont la posologie de l'AOD n'avait pas été adaptée à son DFGe. On a environ 44% (4/9) des posologies des AOD non adaptées à l'insuffisance rénale des patients dans le service. J'ai discuté avec les internes en Médecine qui ont adapté les posologies des AOD pour 2 de ces 4 patients. Pour les 2 autres patients, les internes ont décidé de ne pas modifier le traitement parce qu'il s'agissait d'une insuffisance rénale aiguë et que le DFGe était susceptible d'augmenter rapidement pour chacun de ces patients. Si on considère que les adaptations posologiques ne sont pas nécessaires pour une IRA, on obtient 22% d'erreurs (2/9). Donc les adaptations posologiques au DFGe ne sont pas systématiquement effectuées. L'étude menée au Centre Hospitalier de Cherbourg en 2016 et présentée lors d'un congrès Hopipharm (57) avait constaté que la majorité des erreurs de prescription d'AOD était attribuée à l'absence d'adaptation posologique de l'AOD à la fonction rénale (8 sur 18) avec l'analyse de 78 prescriptions d'AOD.

Plusieurs mesures concrètes pourraient optimiser l'adaptation posologique des AOD des patients insuffisants rénaux à commencer par l'abandon de la formule de Cockcroft-Gault pour estimer le DFG. De plus, l'utilisation systématique et régulière du site GPR par tout prescripteur, tout pharmacien hospitalier, tout externe et interne en Médecine et en Pharmacie permettrait de prévenir les absences d'adaptation posologique des AOD au stade de

l'insuffisance rénale ou de les corriger le cas échéant. Des fiches d'aide à la validation des AOD ont été réalisées lors de l'étude au Centre Hospitalier de Cherbourg en 2016 (57). Transmettre ce type de fiches dans les services serait une sensibilisation du personnel soignant, qui pourrait aussi s'en servir comme support et moyen de travail (prescription ou analyse pharmaceutique). Enfin, une programmation informatique de Dxcare consistant à détecter une posologie non adaptée au DFGe et faisant apparaître un message d'alerte serait le moyen le plus sûr d'éviter ce risque de surdosage non seulement des AOD mais également de tous les médicaments dont la pharmacocinétique est ralentie par les toxines urémiques.

Le nombre de patients et la durée de mon étude sont limités. En effet, les études statistiques n'ont porté finalement que sur 32 patients seulement et dans un seul service, on peut donc considérer que les résultats ne sont pas représentatifs des patients insuffisants rénaux sous AOD. Plusieurs patients ont changé d'AOD: les substitutions ont complexifié l'étude et ont rendu impossible de constituer des groupes sous un seul type d'AOD. Les recommandations diffèrent selon l'AOD, ce qui peut être source d'erreur. Il semble important de sensibiliser les professionnels de Santé sur ce point. Cette étude n'a porté que sur un seul paramètre (l'insuffisance rénale). Mais d'autres paramètres nécessitent des adaptations posologiques tels que l'âge, le poids, l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie et l'association de médicaments néphrotoxiques.

VII. Conclusion

L'étude a mis en évidence le fait que les AOD soient largement prescrits chez une population âgée (moyenne d'âge de 75 ans), dont la fonction rénale est altérée, et le fait que les adaptations posologiques ne soient pas toujours effectuées en raison de la formule utilisée pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire, de la divergence des recommandations entre les différents AOD et de la nécessité de stabiliser le traitement. Il est possible que les recommandations de posologies soient confondues: par exemple, adapter la posologie de rivaroxaban (Xarelto[®]) selon les recommandations d'apixaban (Eliquis[®]). Et face à une chute brutale de la clairance de la créatinine (insuffisance rénale aiguë), la modification posologique n'est pas envisagée d'emblée car la fonction rénale peut être rapidement restaurée, ce qui entraînerait à nouveau une réadaptation du traitement. Il y a donc la volonté de stabiliser le traitement. La prescription d'AOD est donc complexe et ne doit pas être choisie en première

intention. Lorsque les AOD sont prescrits, la surveillance doit être optimisée en améliorant les méthodes de dosage de la clairance de la créatinine, en utilisant la formule adéquate, en surveillant étroitement la fonction rénale du patient et en adaptant sa posologie d'AOD conformément aux recommandations.

CONCLUSION GENERALE

La MRC en France a une prévalence de 3300 cas pmh, une incidence de 165 pmh par an et un taux de mortalité de 10,4 %.

Or, la MRC fait partie des maladies pour lesquelles on observe une accumulation de toxines urémiques dans l'organisme. Ces molécules toxiques sont à l'origine de nombreuses complications de la MRC et donc de sa morbi-mortalité. On note que seule la dialyse peut filtrer certaines d'entre elles.

De plus, ces toxines urémiques peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique de nombreux médicaments, ce qui complique la prise en charge des patients.

Premièrement, les toxines urémiques peuvent augmenter la fraction absorbée et la biodisponibilité de certains médicaments en réduisant l'activité de transporteurs tels que les P-gp ou les MRP. Par exemple, l'augmentation de l'absorption intestinale de la pravastatine pourrait s'expliquer par les effets inhibiteurs des toxines urémiques sur l'expression génique des MRP2.

Deuxièmement, certaines toxines urémiques impactent la distribution des médicaments en se liant à l'albumine sur les mêmes sites de liaison que ces derniers, ce qui laisse envisager une compétition entre toxines urémiques et médicaments. La distribution peut également être impactée par l'effet de toxines urémiques sur l'excrétion des médicaments au niveau du foie. Par exemple, l'indoxylsulfate peut diminuer l'excrétion hépatique de la cyclosporine en inhibant l'expression génique et protéique ainsi que l'activité des P-gp.

L'impact des toxines urémiques sur le métabolisme des médicaments peut s'expliquer par différents mécanismes: l'inhibition de l'expression et/ou de l'activité des CYP450, des UGTs, des NATs ainsi que des transporteurs hépatiques et intestinaux. Par exemple, l'inhibition de l'activité des UGTs par la parathormone s'expliquerait par une réduction de l'activité mitochondriale et de la capacité maximale du système de phosphorylation oxydative.

Les toxines urémiques freinent aussi l'élimination de nombreux médicaments. Par exemple, elles inhibent les transporteurs OCT2 et diminuent ainsi la sécrétion tubulaire rénale.

En clinique, la connaissance des effets des toxines urémiques sur la pharmacocinétique des médicaments doit conduire à une adaptation posologique de ces derniers. Par exemple, les AOD sont largement prescrits chez une population âgée dont la fonction rénale est souvent en déclin.

L'impact des toxines urémiques sur les AOD peut conduire à un surdosage de ces médicaments, ce qui majorerait les risques hémorragiques chez les patients. Il a été suggéré que les adaptations posologiques de ces anticoagulants n'étaient pas effectuées de manière systématique.

Finalement, l'évolution des connaissances concernant l'impact des toxines urémiques sur la pharmacocinétique des médicaments permet au prescripteur de choisir le médicament le mieux adapté, puis d'adapter sa posologie. Cependant, des outils novateurs permettraient de faciliter ces prescriptions. Il s'agirait par exemple de mettre au point un logiciel dans lequel il suffirait d'entrer la NFS (numération formule sanguine) et l'ordonnance du patient pour que l'adaptation posologique soit détectée automatiquement. Le logiciel ferait alors apparaître un message signal. Des solutions concrètes innovantes pourraient ainsi contribuer à l'optimisation de la prise en charge de plus 500 millions de patients dans le monde.

Annexe 1 : Tableau présentant les données recueillies

Nom du patient	
Sexe	
Age	
Dates d'hospitalisation	
Poids (Kg)	
Taille (cm)	
Indice de masse corporelle (Kg/cm ²)	
Indication de l'AOD	
AOD (dosage et posologie) à l'entrée de l'hospitalisation	
AOD (dosage et posologie) au cours de l'hospitalisation	
AOD (dosage et posologie) à la sortie d'hospitalisation	
Type d'insuffisance rénale (aiguë ou chronique)	
Créatinémie (µmol/L)	
Clairance de la créatinine MDRD (mL/min/1,73 m ²)	
Médicaments associés potentiellement néphrotoxiques	
Score CHAD-VASC	
Score HASBLED	
PA systolique (mmHg)	
PA diastolique (mmHg)	
Antécédents personnels (diabète, hypertension artérielle)	
Antécédents familiaux de néphropathie	
Calcémie	
Anémie	
Souffle vasculaire	
Œdème	

Annexe 2 : Score CHA₂DS_{c2}-VASC

C	Dysfonction VG ou IC	Score 1
H	HTA	Score 1
A2	Age \geq 75 ans	Score2
D	Diabète	Score 1
Sc2	AVC/AIT/Embolie	Score 2
V	Maladie Vasculaire	Score 1
A	Age : 65-74 ans	Score 1
SC	Sexe féminin	Score 1

AIT: accident ischémique transitoire

AVC: accident vasculaire cérébral

HTA: hypertension artérielle

IC: insuffisance cardiaque

VG : ventricule gauche

Annexe 3 : Score HASBLED

Hypertension artérielle	Score 1
Dysfonction rénale ou hépatique	Score 1 pour chacun
Accident Vasculaire Cérébral	Score 1
Saignement	Score 1
International Normalized Ratio labile	Score 1
Age > 65 ans	Score 1
Alcool ou Médicaments	Score 1 ou 2

Références

1. Comprendre la maladie rénale chronique [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>
2. [guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf) [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf
3. Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Épidémiologie des maladies rénales chroniques. EMC - Néphrologie [Internet]. 1 nov 2005 [cité 10 févr 2019];2(4):139-57. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1638624805000113>
4. Haute Autorité de Santé - Maladie rénale chronique de l'adulte - Parcours de soins [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506285/fr/maladie-renale-chronique-de-l-adulte-parcours-de-soins
5. [rapportrein2016.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf) [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>
6. Masson E. Complications de l'insuffisance rénale chronique (autres que cardiovasculaires et ostéoarticulaires) [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/22634/complications-de-l-insuffisance-renale-chronique-a>
7. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. The Lancet [Internet]. 24 mai 2014 [cité 11 avr 2019];383(9931):1831-43. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614603846>
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 8 oct 2005;366(9493):1267-78.
9. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. New England Journal of Medicine [Internet]. 21 juill 2005 [cité 11 avr 2019];353(3):238-48. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
10. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 20 févr 2008 [cité 10 févr 2019];3(2):505-21. Disponible sur: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.03670807>
11. Vanholder R. Les toxines urémiques. Néphrologie. 2003;24(7):373-6.

12. Renaux P, Liabeuf S. Toxines urémiques dans la maladie rénale chronique et stratégies thérapeutiques. Université de Picardie Jules Verne; 2013.
13. Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 févr 2019 [cité 2 mai 2019];34(2):277-86. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/article/34/2/277/4963503>
14. Sallee M. Faut-il s'intéresser aux toxines urémiques dans la MRC avant le stade de la dialyse ? :34.
15. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol*. août 2008;23(8):1211-21.
16. Rieu P. Les Toxines Urémiques. Service de Néphrologie, CNRS UMR 6198 Reims: CNRS Centre National de la Recherche Scientifique; 2011 juill.
17. Phosphore sanguin (phosphatémie) - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294702204501181>
18. Inorganique : définition de INORGANIQUE, adj. [Internet]. La langue française. 2019 [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition-inorganique/>
19. CNCI Pharmacie [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/doc.html>
20. Six I, Maizel J, Barreto FC, Rangrez AY, Dupont S, Slama M, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res*. 1 oct 2012;96(1):130-9.
21. Rachid Anouar M, Idmoussa A, El Jahiri Y, Boukhira A, Beraou A, Chellak S. Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Revue Francophone des Laboratoires* [Internet]. nov 2011 [cité 23 oct 2018];2011(436):77-82. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X11711601>
22. Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V, De Amicis S, Rastelli F, Zerbini L. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* [Internet]. déc 2016 [cité 15 nov 2018];Volume 9:319-28. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/dialysis-related-amyloidosis-challenges-and-solutions-peer-reviewed-article-IJNRD>
23. Farah-Klibi F, Ferchichi L, Jarboui S, Ben Slama S, Zaouche A, Ben Jilani S, et al. Amyloïdose de type β 2-microglobuline révélée par une perforation intestinale chez une hémodialysée chronique. *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. avr 2007 [cité 23 oct 2018];28(4):269-71. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866307000045>

24. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryneck N, Glorieux G, Lemke H-D, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int.* déc 2012;82(12):1297-303.
25. Bacchetta J, Jolivot A, Souberbielle J-C, Charrié A, Guebre F, Chauvet C, et al. Parathormone et maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. juill 2007 [cité 23 oct 2018];3(4):133-8. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725507000855>
26. Hamon A. La régulation hormonale de l'équilibre phospho-calcique [Internet]. Angers: Université d'Angers UFR Sciences; [cité 16 nov 2018] p. 16. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3696838/>
27. Massy ZA, Drueke TB, Romet M. L'hormone parathyroïdienne, simple hormone ou toxine urémique ? *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. févr 2011 [cité 23 oct 2018];7(1):H1-4. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769725511700037>
28. Lafage-Proust M-H. Insuffisance rénale et métabolisme du calcium et du phosphate. *Revue du Rhumatisme Monographies* [Internet]. sept 2012 [cité 23 oct 2018];79(4):258-61. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878622712000653>
29. Yeh Y-C, Huang M-F, Liang S-S, Hwang S-J, Tsai T-L, Wu P-H, et al. Indoxyl sulfate not p-cresyl sulfate is associated with cognitive in early-stage chronic kidney disease. *NeuroToxicology.* 2016;53:148-52.
30. Niwa T. UREMIC TOXICITY OF INDOXYL SULFATE. :12.
31. Pubchem. Indoxyl sulfate [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10258>
32. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int Suppl.* nov 1997;62:S23-28.
33. Yu M, Kim YJ, Kang D-H. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2011;6(1):30-9.
34. Niwa T. Indoxyl Sulfate Is a Nephro-Vascular Toxin. *Journal of Renal Nutrition* [Internet]. 1 sept 2010 [cité 10 févr 2019];20(5, Supplement):S2-6. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051227610001135>
35. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* oct 2009;4(10):1551-8.

36. Yoshitani T, Yagi H, Inotsume N, Yasuhara M. Effect of Experimental Renal Failure on the Pharmacokinetics of Losartan in Rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [Internet]. 2002 [cité 8 nov 2018];25(8):1077-83. Disponible sur: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/bpb/25.1077?from=CrossRef>
37. Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale : nouveautés. *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. juin 2015 [cité 29 oct 2018];11(3):144-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S176972551500053X>
38. Nolin TD, Frye RF, Le P, Sadr H, Naud J, Leblond FA, et al. ESRD Impairs Nonrenal Clearance of Fexofenadine but not Midazolam. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 1 oct 2009 [cité 31 oct 2018];20(10):2269-76. Disponible sur: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2009010082>
39. Tsujimoto M, Hatozaki D, Shima D, Yokota H, Furukubo T, Izumi S, et al. Influence of Serum in Hemodialysis Patients on the Expression of Intestinal and Hepatic Transporters for the Excretion of Pravastatin. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16(6):580–587.
40. Shirasaka Y, Suzuki K, Nakanishi T, Tamai I. Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin mediated by organic anion transporting polypeptide. *Pharm Res*. oct 2010;27(10):2141-9.
41. Machado TS, Poitevin S, Paul P, McKay N, Jourde-Chiche N, Legris T, et al. Indoxyl Sulfate Upregulates Liver P-Glycoprotein Expression and Activity through Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2018;13.
42. Taburet AM, Furlan V. Le système des cytochromes P450 : définition, rôle et implication dans la pharmacocinétique des anti-infectieux. *M iSE AU POINT*. 2000;6.
43. Velenosi TJ, Fu AYN, Luo S, Wang H, Urquhart BL. Down-Regulation of Hepatic CYP3A and CYP2C Mediated Metabolism in Rats with Moderate Chronic Kidney Disease. *Drug Metabolism and Disposition* [Internet]. 1 août 2012 [cité 5 janv 2019];40(8):1508-14. Disponible sur: <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/dmd.112.045245>
44. Michaud J, Naud J, Chouinard J, Desy F, Leblond FA, Desbiens K, et al. Role of Parathyroid Hormone in the Downregulation of Liver Cytochrome P450 in Chronic Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 27 sept 2006 [cité 5 nov 2018];17(11):3041-8. Disponible sur: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2006010035>
45. Mutsaers HAM, Wilmer MJG, Reijnders D, Jansen J, van den Broek PHH, Forkink M, et al. Uremic toxins inhibit renal metabolic capacity through interference with glucuronidation and mitochondrial respiration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [Internet]. janv 2013 [cité 2 nov 2018];1832(1):142-50. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443912002153>

46. Simard E, Naud J, Michaud J, Leblond FA, Bonnardeaux A, Guillemette C, et al. Downregulation of Hepatic Acetylation of Drugs in Chronic Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 25 juin 2008 [cité 5 nov 2018];19(7):1352-9. Disponible sur: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2007090974>
47. Hsueh C-H, Yoshida K, Zhao P, Meyer TW, Zhang L, Huang S-M, et al. Identification and Quantitative Assessment of Uremic Solutes as Inhibitors of Renal Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3. *Mol Pharmaceutics* [Internet]. 6 sept 2016 [cité 9 févr 2019];13(9):3130-40. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00332>
48. Cheung KWK, Hsueh C-H, Zhao P, Meyer TW, Zhang L, Huang S-M, et al. The Effect of Uremic Solutes on the Organic Cation Transporter 2. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. sept 2017 [cité 9 févr 2019];106(9):2551-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354917303477>
49. DATTIN F-X. La fibrillation auriculaire: Physiopathologie et prise en charge selon les nouvelles recommandations de l'ESC 2010 et ses mises à jour de 2012. Université de Rouen UFR de Médecine et de Pharmacie; 2015.
50. Dossier d'information – La thrombose veineuse (phlébite) [Internet]. Inserm; 2015. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/thrombose-veineuse-phlebite>
51. Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM; 2014 avr.
52. Les anticoagulants oraux directs (AOD) - 2014 - Pages - Cardio Online [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Pages/2014/Les-anticoagulants-oraux-directs-AOD>
53. Synthèse des recommandations professionnelles – Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier [Internet]. HAS; 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
54. Bouvenot G, Bounhoure J-P, Montastruc J-L. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO) [Internet]. Académie nationale de Médecine; 2014. Disponible sur: <http://www.cardio-online.fr/Pages/2014/Les-anticoagulants-oraux-directs-AOD>
55. Netgen. Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-416/Nouveaux-anticoagulants-oraux-donnees-pharmacologiques-a-connaître-pour-la-pratique-clinique>
56. Janus N, Launay-Vacher V, Aloy B. Anticoagulants directs et fonction rénale. 2015; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003392816302190>

57. Chatron C, De Chevigny A, Bannie F. Impact pharmaceutique sur la prescription d'Anticoagulants oraux directs (AOD) : comment optimiser l'analyse pharmaceutique et sécuriser leur dispensation? 2016 [cité 10 févr 2017]; Disponible sur: http://www.synprefh.org/files/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf-communications/hopi2016_comm-orale-22.pdf
58. Site GPR [Internet]. [cité 9 févr 2019]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/en-savoir-plus/rappels-generalites/>
59. 12-10-4004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.pdf [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.pdf

BATTI, Sabrine

Les toxines urémiques et leur impact sur la pharmacocinétique des médicaments

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2019

Mots clefs: cytochrome, indoxylsulfate, maladie rénale, N-acétyltransférase, parathormone, toxine urémique, transporteur hépatique, transporteur intestinal, UDP-glycosyltransférase.

Résumé:

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème majeur de Santé publique. Les toxines urémiques s'accumulant au cours de la MRC sont en grande partie responsables de ses complications et de sa morbi-mortalité. Dans le cadre de cette thèse, nous avons présenté les principales toxines urémiques, puis montré qu'elles pouvaient impacter toutes les étapes de la pharmacocinétique des médicaments. Globalement, elles tendent à accélérer leur absorption mais à ralentir leur distribution, leur métabolisme et leur élimination. Nous avons détaillé des exemples de mécanismes par lesquels les toxines urémiques exerçaient leurs actions. Pour finir, nous avons parlé de l'une des principales conséquences cliniques, à savoir l'adaptation posologique à effectuer, en focalisant sur les AOD dont les risques hémorragiques sont majorés en cas de surdosage. Les adaptations posologiques à la fonction rénale permettraient d'optimiser la prise en charge de plus de 500 millions de patients dans le monde.

Président du jury:

Dr Isabelle Six, Maître de conférences, Pharmacien

Directeur du jury:

Dr Sophie Liabeuf, Maître de conférences, Praticien Hospitalier

Membres du jury:

Dr Sandra Bodeau, Maître de conférences, Praticien Hospitalier

Dr Pauline Caillard, Néphrologue