



HAL
open science

Le risque cardiovasculaire chez le patient dialysé

Audrey Villain

► **To cite this version:**

Audrey Villain. Le risque cardiovasculaire chez le patient dialysé. Sciences pharmaceutiques. 2019.
dumas-02928407

HAL Id: dumas-02928407

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02928407v1>

Submitted on 2 Sep 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.

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement

Le 25 juin 2019

Par **Audrey VILLAIN**

Née le 02/01/ 1995

**LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE
PATIENT DIALYSÉ**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur Saïd **KAMEL**, PU-PH, Docteur en pharmacie

Directrice de thèse : Madame Sophie **LIABEUF-ESTEBANEZ**, MCU-PH, Docteur en pharmacie,

Membre extérieur: Madame Sylvie **TROMELIN**, Docteur en pharmacie

Thèse n°

REMERCIEMENTS

Je souhaite avant tout remercier mon Président de Thèse, le Professeur KAMEL Saïd pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail. Veuillez recevoir, Professeur, mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier particulièrement ma directrice de thèse, le Professeur LIABEUF-ESTEBANEZ Sophie qui m'a encadrée pour l'élaboration de ma thèse et qui m'a consacré du temps pour me donner les conseils nécessaires à la présentation de la thèse. Sachez, Professeur, que je vous suis très reconnaissante.

Je remercie Madame TROMELIN Sylvie, docteur en pharmacie pour avoir acceptée de faire partie du jury de cette thèse, de m'avoir accueillie au sein de votre officine et de m'avoir encouragée dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie également le Professeur CHOUKROUM Gabriel chef du service de néphrologie du CHU Amiens-Picardie de m'avoir permis de réaliser une étude au sein du service d'hémodialyse et je remercie également toute son équipe de m'avoir accueillie dans son service.

Je tiens à remercier mes parents ainsi que toute ma famille pour m'avoir accompagnée et pour leur soutien apporté tout au long de mes études.

Je tiens à remercier tous mes amies qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont épaulée.

Je remercie mes collègues qui m'ont apportée leur soutien dans la réalisation de ce travail de fin d'études.

Je remercie également mes anciennes collègues pour tout ce que vous m'avez enseignée durant mon cursus universitaire, un grand merci pour m'avoir encadrée durant toutes ces années.

Je rends hommage par cette thèse à mes deux grands-pères hémodialysés et qui m'ont donnée envie d'approfondir mes connaissances dans ce domaine.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	P2
SOMMAIRE.....	P3
LISTE DES TABLEAUX.....	P6
LISTE DES FIGURES.....	P7
ABRÉVIATION.....	P8
INTRODUCTION.....	P12
I. Le rein et la maladie rénale	P13
1. Les grandes fonctions du rein.....	P13
2. La maladie rénale chronique : définition et épidémiologie.....	P13
3. Les différents éléments jouant un rôle dans la MRC.....	P15
a. Le calcium.....	P15
b. Le phosphore.....	P16
c. La parathormone	P18
d. La vitamine D.....	P18
II. Les risques cardiovasculaires.....	P20
1. Les complications cardiovasculaires.....	P20
a. L'hypertrophie ventriculaire gauche.....	P20
b. La fibrillation auriculaire.....	P21
c. Le risque thrombotique.....	P22
d. Le risque hémorragique.....	P23
e. L'hypertension artérielle.....	P24
f. Les calcifications artérielles.....	P25
2. Les facteurs de risques cardiovasculaires.....	P27
a. L'anémie.....	P27
b. Les toxines urémiques.....	P29
c. Les marqueurs inflammatoires.....	P30
3. Les traitements spécifiques de la MRC.....	P31
a. Les traitements antihypertenseurs.....	P31
b. Les médicaments hypocholestérolémiants.....	P33
c. Le traitement de l'anémie.....	P34
d. Les médicaments analogues de la vitamine D.....	P36

e.	Le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire.....	P37
f.	Le traitement de l'hyperphosphatémie.....	P38
g.	Le traitement des troubles hydro-électrolytiques.....	P40
i.	L'acidose métabolique.....	P40
ii.	Le traitement de l'hyperkaliémie.....	P40
h.	Le traitement des maladies associées à la MRC.....	P42
III.	Les différentes dialyses.....	P43
1.	L'hémodialyse.....	P44
a.	Les différents centres de traitement de l'HD.....	P44
i.	Le centre lourd.....	P44
ii.	L'unité de dialyse médicalée.....	P44
iii.	L'hémodialyse à domicile.....	P44
iv.	L'autodialyse.....	P45
b.	Les principes de l'hémodialyse.....	P46
c.	Les voies d'abords de l'hémodialyse.....	P47
i.	La fistule artério-veineuse.....	P47
ii.	Le cathéter tunnelisé.....	P48
d.	Le fonctionnement de l'hémodialyse.....	P49
i.	Le générateur d'HD.....	P50
ii.	Le dialysat.....	P50
a)	Composition du dialysat.....	P50
b)	Le dialysat ultrapur.....	P51
c)	Les dialysats au bicarbonate avec acide.....	P51
d)	Les dialysats au bicarbonate sans acide.....	P52
iii.	Le dialyseur.....	P54
a)	Les caractéristiques d'une membrane.....	P55
b)	Les membranes celluloses.....	P56
c)	Les membranes dérivées de la cellulose.....	P56
d)	Les membranes synthétiques.....	P56
e)	Les membranes greffées.....	P57
f)	Tableau des différentes membranes d'hémodialyse.....	P58
2.	La dialyse péritonéale.....	P58
a.	Les principes de la DP.....	P58
b.	Le péritoine.....	P59
c.	Le cathéter de DP.....	P60
d.	Les différentes techniques de DP.....	P61

e.	La composition du dialysat de la DP.....	P61
f.	Avantages et inconvénients de la DP.....	P62
g.	Comparaison entre l'HD et la DP.....	P63
IV.	Etude transversale sur des patients hémodialysés du CHU d'Amiens-Picardie.....	P64
1.	Contexte et objectif.....	P64
2.	Méthodes.....	P64
3.	Résultats.....	P64
a.	Caractéristiques de la population étudiée.....	P64
b.	Les différentes néphropathies initiales retrouvées dans l'étude.....	P67
c.	Les comorbidités cardiovasculaires.....	P68
4.	Discussions.....	P73
a.	Caractéristiques de la population étudiée.....	P73
a.	Les différentes néphropathies initiales retrouvées dans l'étude.....	P74
b.	La place des traitements cardiovasculaires.....	P74
c.	Les comorbidités cardiovasculaires.....	P76
5.	Conclusion.....	P76
	Conclusion générale.....	P77
	Bibliographie.....	P78
	Annexes	P86
	Annexe 1 : Nombres de médicaments contenant ces différentes classes ATC chez les 116 patients.....	P86
	Annexe 2 : Liste des néphropathies initiales chez les 116 patients.....	P86
	Annexe 3 : Tableau des classes de médicaments dans le domaine cardiovasculaire.....	P87
	Annexe 4 : Tableau des classes de médicaments dans le système cardiovasculaire.....	P87
	Annexe 5 : Tableau des médicaments antihypertenseurs prescrits chez les 116 patients.....	P88
	Annexe 6 : Tableau des bêta bloquants prescrits	P88
	Annexe 7 : Les médicaments indiqués chez un patient MRC.....	P89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les stades de la maladie rénale chronique.....	P14
Tableau 2 : La composition des dialysats en fonction des techniques.....	P53
Tableau 3 : Avantages et inconvénients des différents dialysats.....	P54
Tableau 4 : Les différentes membranes d'HD.....	P58
Tableau 5 : Comparaison entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse.....	P63
Tableau 6 : Caractéristiques des patients hémodialysés de notre étude.....	P64
Tableau 7 : Proportions des différentes classes thérapeutiques prescrites du système cardiovasculaire chez les 116 patients.....	P69
Tableau 8 : Proportions des différentes classes thérapeutiques prescrites de la classe sang et organes hématopoïétiques chez les 116 patients.....	P66
Tableau 9 : Proportions des différentes classes de médicaments prescrits chez les patients de notre étude.....	P73

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les mouvements du calcium vers et à partir des liquides extracellulaire.....	P16
Figure 2 : La circulation du phosphore dans l'organisme.....	P17
Figure 3 : La circulation de la vitamine D dans l'organisme.....	P19
Figure 4 : La fistule artério-veineuse.....	P48
Figure 5 : Le circuit de l'hémodialyse	P49
Figure 6 : Le dialyseur.....	P55
Figure 7 : Le fonctionnement de la DP.....	P60
Figure 8 : Les différentes néphropathies initiales rencontrées chez les 116 patients.....	P67
Figure 9 : Les différentes classes médicamenteuses prescrites dans l'étude.....	P68
Figure 10 : Pourcentage de la prescription des médicaments spécifiques dans la MRC chez les 116 patients.....	P70
Figure 11 : Pourcentage des classes thérapeutiques du système cardiovasculaire prescrites chez les 116 patients.....	P71
Figure 12 : Proportion des médicaments antihypertenseurs chez les 116 patients.....	P72

ABRÉVIATIONS

AFB: Biofiltration Sans Acétate

AFBK: AFB with Potassium Profiled Dialysate

ACCOMPLISH: Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

aGLP1 : Agoniste du Glucagon-like Peptide 1

AHT : Antihypertenseur

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AN69 : le PAN-Sodium Méthallylsulfonate

AN69 ST : le PAN-Sodium Méthallylsulfonate contenant des molécules d'héparine non fractionnée

AOMI : Artériopathie Obstructive des Membres Inférieurs

APP : Antiagrégant plaquettaire

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse

ASN : Société Américaine de Néphrologie

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK: Anti-vitamine K

Ca: Calcium

CFU/mL : Unité Formant Colonie par Millilitre

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

Cl : Chlore

CRP : Protéine C Réactive

Da : Daltons

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMP : Dossier Médical Partagé

DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

DP : Dialyse Péritonéale

DPA : Dialyse Péritonéale Automatisée

DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

ECG: Electrocardiogramme

EPO: Erythropoïétine

ESH: European Society of Hypertension

EU/mL : Unité d'Endotoxines par Millilitre

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FA : Fibrillation Auriculaire

FAV : Fistule Artério-Veineuse

g/dl : Gramme par Décilitre

g/m² : Gramme par Mettre Carrée

GR : Globules Rouges

g/ml : Gramme par Millilitre

H⁺ : Hydrogène

Hb : Hémoglobine

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HCO₃⁻ : Ions Bicarbonates

HD : Hémodialyse

HID : Hypertension Intradialytique

HMG CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-CoA Réductase

HPTS : Hyperparathyroïdie Secondaire

HTA : Hypertension Artérielle

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IC : Insuffisance Cardiaque

iDDP4 : Inhibiteurs de la Dipeptidylpeptidase 4

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalised Ratio

IRTT : Insuffisance Rénale Terminale Traitée

IV : Intraveineux

K: Potassium

KDIGO: Kidney disease improving global outcomes

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LDL-cholestérol : Low Density Lipoprotein Cholestérol

L : litre

Mmol/l : Millimole par Litre

Mg²⁺ : Magnésium

MmHg : Millimètre de mercure

MRC : Maladie Rénale Chronique Na : sodium

NEPHRONS-D: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study

Ng/ml : Nanogramme par Millilitre

Nmol/L : Nanomole par Litre

NPC1L1: Niemann-Pick C1-like 1

OAP: Œdème Aigu Pulmonaire

1,25(OH)D₃: 1,25-hydroxy-vitamine D₃

25 OH vitamine D₃: 25-hydroxy-vitamine D₃

ONTAGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PA : Pression Artérielle

PAN : Polyacrylonitrile

PAD : Polyamide

PMMA : le Polyméthacrylate de Méthyle

Pg/mL : Picogramme par Millilitre

PS : le Polysulfone

PTH : Parathormone

PxCA : Produit Phosphocalcique

REIN : Réseau Epidémiologie Information en Néphrologie

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

UDM : Unité de Dialyse Médicalisée

UI : Unité Internationale

UVB : Ultra-violet B

ZS-9 : Cyclosilicate de Zirconium Sodé

INTRODUCTION

La Maladie rénale chronique (MRC) se caractérise par une destruction progressive des néphrons. La MRC est une maladie silencieuse, irréversible et elle peut être estimée à 3 millions de patients en France.

Le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) présentent les deux principales causes de la MRC. Un cas sur deux de la MRC est imputé à ces deux maladies altérant le fonctionnement des reins. Un dépistage précoce permet de ralentir la progression de la MRC.

Le dépistage de la MRC dans la population à risque est nécessaire afin d'éviter ou de retarder le passage au stade de la MRC terminale. A ce stade un traitement de suppléance est mis en place. Celui-ci repose sur une épuration extra rénale fonctionnant grâce aux différentes méthodes de dialyses employées (hémodialyse ou dialyse péritonéale). Pour beaucoup de patient, la dialyse est un traitement contraignant mais indispensable pour vivre. La dialyse permet d'attendre une éventuelle greffe rénale. Celle-ci peut être une solution de traitement de suppléance de la MRC. En 2017, le nombre de patient MRC terminale au niveau national est estimé à 87275 patients, avec 47 985 patients pratiquant la dialyse et 39288 patients portant un greffon (1). En 2017, 3782 patients ont eu recours à une greffe de rein (1).

L'hémodialyse (HD) est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. En effet, le taux de mortalité imputé aux maladies cardiovasculaires chez les patients dialysés est de 10 à 30 fois plus élevé que dans la population générale. Les affections cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients en MRC (2).

Différents moyens thérapeutiques peuvent être mis en place afin de corriger les déficits liés à la MRC, à prévenir les risques associés comme le risque cardiovasculaire. Les médicaments du « système cardiovasculaire » et les médicaments du « sang et organes hématopoïétiques » sont prescrits majoritairement.

Dans cette thèse, dans une première partie seront développés le rein et la maladie rénale, ensuite dans une deuxième partie étudions les risques cardiovasculaires chez le patient dialysé, puis dans une troisième partie seront détaillées les différentes dialyses existantes et finalement dans la dernière partie les résultats d'une étude rétrospective sur les traitements pharmacologiques réalisée au CHU d'Amiens sur 116 patients hémodialysés seront présentés.

I. Le rein et la maladie rénale

1. Les grandes fonctions du rein

Le rein possède trois fonctions essentielles qui sont la fonction excrétrice, la fonction endocrine et la fonction métabolique. En ce qui concerne la fonction excrétrice, le rein permet la filtration du sang. Quand le sang arrive dans le rein par l'artère rénale, il traverse les néphrons où il s'est affranchi des déchets (comme par exemple l'urée et l'acide urique) qui sont éliminés par l'urine. La filtration du sang par le rein permet de réguler les ions (comme le potassium et le sodium) et l'eau contenue dans l'organisme. L'équilibre hydroélectrolytique est ainsi maintenu. L'équilibre hydrique journalier est assuré d'une part par la régulation des apports (provenant de l'alimentation) et d'autre part par l'élimination de l'eau par l'urine. Le rein produit environ 1.5 à 2 L d'urines par jour. Le sang ressort filtré par la veine rénale rejoignant la veine cave inférieure. Les acides en excès provenant de l'alimentation sont éliminés pour maintenir l'équilibre acido-basique dans le sang (3).

Concernant la fonction endocrine, le rein sécrète des hormones comme l'érythropoïétine indispensable à l'érythropoïèse mais également la rénine (enzyme jouant un rôle pour maintenir la pression artérielle). Le rein participe aussi à la synthèse de la vitamine D active (permettant notamment l'absorption du calcium) (4).

Le rein possède une fonction métabolique participant à la production d'ammoniaque.

2. La maladie rénale chronique : définition et épidémiologie

La MRC est définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) en dessous de 60 ml/min/1,73 m² et ou par la présence de marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de trois mois (Tableau 1). Afin de dépister la MRC, les médecins utilisent la formule de la clairance à la créatinine selon Cockcroft – Gault afin d'estimer la fonction rénale. Le stade 3 de la MRC modérée intègre deux niveaux de sévérité (stade 3A et 3B) (5).

La formule est la suivante : $Cl_{créat} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}}{\text{créatinine } (\mu\text{mol/l})} \times K$

- K_{homme} : 1,23
- K_{femme} : 1,04

Tableau 1 : Les stades de la maladie rénale chronique (5)

Stade	DFG (ml/min/1.73m ²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique ¹ avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique ¹ 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 IRCT

¹ avec des marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou des anomalies morphologiques ou encore des marqueurs de dysfonction tubulaire présent plus de 3 mois.

Les marqueurs de l'atteinte rénale peuvent être une hématurie, c'est-à-dire un nombre de globules rouges supérieur à 10/mm³. Il peut s'agir également d'une leucocyturie signifiant que le nombre de globules blancs est supérieur à 10 /mm³ ou 10000/ml en absence d'infection. Il peut aussi s'agir d'une anomalie morphologique visible à l'échographie rénale avec un rein de petite taille, un kyste, une asymétrie de taille (5).

Le médecin confirme le diagnostic sur la persistance de la diminution du DFG sur deux ou trois examens consécutifs positifs effectué dans un trimestre et en utilisant la technique identique de dosage à la créatinémie ; ou sur la persistance d'une albuminurie sur deux ou trois analyses successivement positives et effectuées dans les trois mois (5).

Un cosuivi partagé néphrologue-médecin généraliste est recommandé à partir du stade 3B. Arrivé au stade 4, le néphrologue informe le patient des différents traitements de suppléance existants (5). La MRC est une maladie lentement évolutive, la baisse du DFG s'observe habituellement sur plusieurs années.

Lorsque le patient arrive au stade 5 de la MRC, il est souvent nécessaire de mettre en place un traitement de suppléance. Cela correspond à l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT).

Les différentes modalités de ce traitement sont l'HD (effectué au centre, l'autodialyse, l'hémodialyse à domicile ou en unité de dialyse médicalisé), la dialyse péritonéale (dialyse péritonéale continue ambulatoire ou dialyse péritonéale automatisée) ou encore la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant ou décédé.

De plus en plus de personnes ont une MRC aujourd'hui. Ceci est dû au vieillissement de la population, à l'augmentation du nombre de diabétiques mais aussi à un allongement de la survie globale des malades traités par la dialyse ou la greffe.

Avant d'expliquer toutes les complications cardiovasculaires chez un patient dialysé, intéressons-nous aux différents éléments indispensables jouant un rôle important dans la MRC.

3. Les différents éléments jouant un rôle dans la MRC

a. Le calcium

Le calcium est indispensable à l'organisme, il participe aux réactions enzymatiques, à la coagulation, à la contraction cardiaque, à l'excitabilité neuronale et à la rigidité du squelette (6). La concentration du calcium dans le sang (calcémie) se situe entre 2.2 et 2.6 mmol/L. Le calcium est retrouvé sous 3 formes :

- le calcium ionisé libre
- le calcium lié aux protéines (avec l'albumine)
- le calcium lié aux acides organiques

Les apports calciques recommandés se font en fonction de l'âge : un adolescent comme le sujet âgé ont besoin de 1500 mg de calcium quotidiennement. Chaque jour, les apports de calcium pour un adulte jeune sont de l'ordre de 800 à 1000 mg (7).

Comme nous pouvons le voir dans la Figure 1, un équilibre se fait entre les entrées d'origine alimentaire et osseuse et les sorties d'origine digestive et urinaire. Si 1000 mg de calcium quotidien sont apportés par alimentation, 800 mg sont éliminés par les selles et 200 mg par les urines. Le calcium subit une réabsorption tubulaire de 9800 mg. Le tissu osseux renferme 1000 g de calcium. Quotidiennement 300 mg de calcium servent à la formation de l'os et celui-ci libère 300 mg de calcium. L'intestin sécrète 200 mg et absorbe 400mg de calcium.

Trois organes sont impliqués dans la régulation de la calcémie (Figure 1). L'intestin absorbe le calcium alimentaire. Le squelette est un réservoir et possède 1kg de calcium. L'organe le plus important est le rein, celui-ci élimine le calcium. Pour un kg de calcium alimentaire, 40% sont absorbés, et gagnent le système sanguin afin de participer au remodelage osseux. Le rein permet de réguler cette calcémie. Pour 10 mg de calcium filtrés, 98% de calcium subissent une réabsorption tubulaire (retournent dans l'organisme) (7). Les recommandations KDIGO de 2012 ont rappelé qu'il existe un lien entre une calcémie augmentée et l'élévation de mortalité chez les personnes présentant une MRC (8). De même, une relation associe une calcémie élevée avec la survenue d'évènements cardiovasculaires d'évolution non fatale (8). Les recommandations KDIGO de 2012 suggèrent qu'une concentration de calcium de 1,25mmol/L dans le dialysat crée un équilibre neutre en calcium (8). Ces recommandations préconisent également d'éviter l'hypercalcémie chez les patients MRC à partir du stade 3 (9). A l'inverse, une hypocalcémie est symptomatique ou significative n'est pas reconnue (9). Continuons avec le phosphore, un élément important dans la MRC.

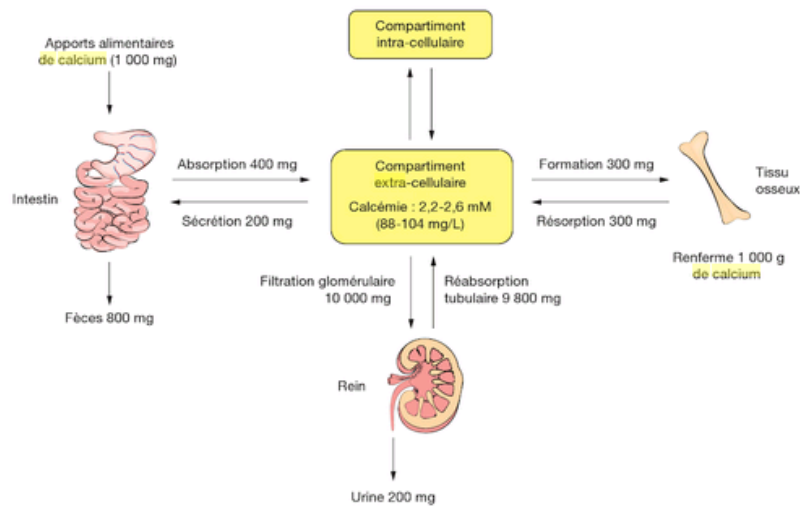


Figure 1 : Les mouvements du calcium vers et à partir des liquides extracellulaires (7)

b. Le phosphore

Un corps humain contient 700 g de phosphore dont 90 % se trouvent dans les os. Indispensable, le phosphore sert à la croissance et au fonctionnement cellulaire (métabolisme énergétique) et il joue un rôle dans la minéralisation du squelette avec le calcium. Le phosphore est un élément important dans l'organisme, il est en quasi-totalité assemblé à l'oxygène et forme ainsi le phosphate (10).

Le phosphate et le calcium sont deux ions indispensables à la vie. Le métabolisme du phosphate et du calcium sont étroitement liés. Le maintien de la calcémie et de la phosphatémie (la concentration du phosphate dans le sang) est contrôlé par des systèmes hormonaux (vitamine D, PTH). Le phosphate a différents rôles clés dans l'organisme tels que la croissance et le fonctionnement cellulaire (métabolisme énergétique cellulaire), la synthèse de l'ADN. C'est un élément fondamental entrant dans la composition des structures cellulaires. La valeur cible de la phosphatémie se situe entre 0.8 et 1.45mmol/L (6). Le phosphate provient de l'alimentation et principalement des protéines animales (œuf, fromage, lait, viande, poissons, fruits à coque). L'apport journalier recommandé est de l'ordre de 800 à 1000 mg (6). Il est présent sous deux formes dans l'organisme :

- Le phosphate inorganique ou minéral représente 85% du phosphate total. Ce phosphate est fortement absorbé par l'intestin. On le retrouve dans les additifs phosphatés servant à acidifier des sodas mais aussi dans des conservateurs ou dans des colorants pour l'élaboration des plats cuisinés (11).
- Le phosphate organique ne représente que 15% du phosphate total. Ce phosphate est faiblement absorbé par l'intestin et est retrouvé dans les protéines animales (11).

Cependant notre consommation augmente depuis quelques années atteignant en moyenne 1500mg quotidiennement. Cette augmentation est due à la présence du phosphate inorganique dans les plats préparés. Aujourd'hui, la consommation des mets préparés est en plein essor et a pour conséquence une majoration de la phosphatémie chez ces personnes (12).

Le phosphate subit une absorption intestinale de 65% et également une élimination rénale. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 2, le phosphore se retrouve dans le sang où il joue un rôle au niveau des os (assure la solidité des os). Il est par la suite excrété par l'urine.

En cas de MRC, le phosphate s'accumule dans l'organisme en parallèle de la progression de la maladie. L'excès de phosphate dans le sang (hyperphosphatémie) est associé à un risque de maladie cardiovasculaire et de décès. L'hyperphosphatémie favorise la calcification des artères, celles-ci deviennent plus rigides (11). Les séances d'HD ne permettent d'épurer que 30% du phosphate (13). Les recommandations de la société Américaine de néphrologie (ASN) en 2016 préconisent la mise en place des chélateurs du phosphate en cas d'hyperphosphatémie confirmée (11). Il est donc préférable la mise en place d'un traitement pharmacologique dès que la phosphatémie dépasse 1.45mmol/L (à jeun et confirmée à deux reprises) (11). A partir du stade 3A au stade 5D, il est préconisé que la phosphatémie soit dans les normes (8). Nous développerons par la suite la parathormone (PTH), hormone importante dans la MRC.

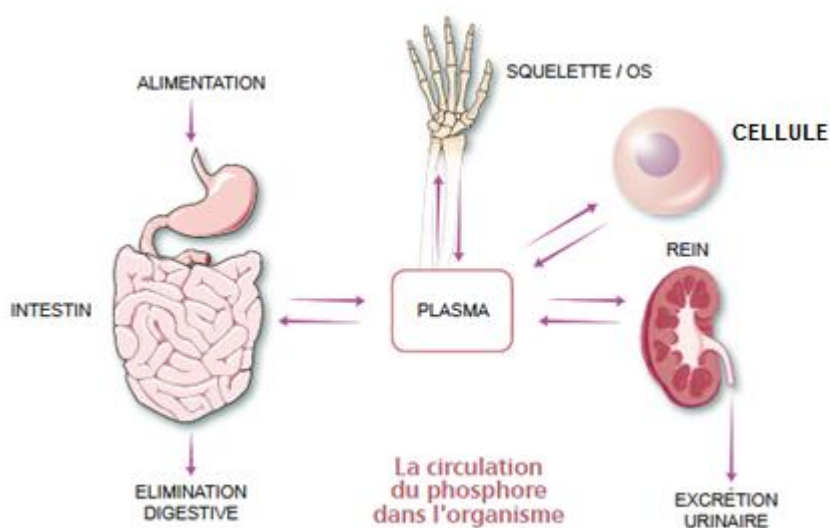


Figure 2 : La circulation du phosphore dans l'organisme (6)

c. La parathormone

La PTH est une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes. Celles-ci sont des glandes situées à proximité de la glande thyroïde. La PTH est formée de 84 acides aminés et joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme phosphocalcique (6). Une diminution de la calcémie entraîne une augmentation de la sécrétion de la PTH. C'est une hormone hypercalcémiantes c'est-à-dire qu'elle augmente la concentration du calcium dans le sang. La régulation de la PTH est liée à la concentration du calcium dans le sang (6). Les effets de la PTH sont :

- Une stimulation de la formation de vitamine D active au niveau du rein ce qui provoque une augmentation de l'absorption intestinale du calcium.
- La stimulation de la réabsorption rénale du calcium et favorise l'élimination rénale du phosphate.
- La stimulation de la libération par l'os de calcium et de phosphate dans le sang.

A plus long terme, une concentration de phosphate dans le sang excessive et une carence en vitamine D vont stimuler la production de PTH chez le patient avec une MRC.

La MRC aboutit à des anomalies de la PTH entraînant (6) :

- Une réduction des capacités d'élimination du phosphate par les reins conduisant à une hyperphosphatémie
- Un abaissement de la capacité de production de vitamine D active par les reins
- Une tendance à l'hypocalcémie
- Une résistance de l'os à l'action de la PTH c'est-à-dire que, malgré l'élévation de la PTH l'os ne libère plus correctement le calcium et le phosphate.

Ces 4 anomalies vont conduire à une augmentation de la production de PTH entraînant ainsi une hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) liée à la MRC. Intéressons-nous maintenant au rôle de la vitamine D.

d. La vitamine D

La vitamine D d'origine alimentaire représente 10 à 20% de la vitamine circulante, le reste provient de la synthèse cutanée (14). Comme le présente la Figure 3, la vitamine D₃ (forme native de la vitamine D) est synthétisée par la peau, à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'influence du soleil (les rayons UVB) (4). Cette vitamine D dite « native » se retrouve dans la circulation sanguine et est transportée dans le foie où elle subit une première hydroxylation par la 25 hydroxylase où elle est transformée en 25-hydroxy-vitamine D₃ (25 OH vitamine D₃) ou calcidiol (14). La 25 OH vitamine D₃ se déplace dans le rein où elle subit une deuxième hydroxylation par la 1 alpha hydroxylase et devient 1,25-hydroxy-vitamine D₃ (1,25(OH)D₃) qui est la «vitamine D active» ou calcitriol. Celle-ci a une longue demi-vie et son dosage reflète le stock vitaminique de l'organisme (14). Le calcitriol agit directement sur l'augmentation de l'absorption intestinale et la

réabsorption tubulaire rénale de calcium. Il majore également la résorption osseuse et inhibe la sécrétion de PTH par effet de feedback négatif quand sa concentration est correcte (14). En cas de diminution du calcitriol, la PTH est activée et accroît la synthèse de vitamine D active. La cible de la concentration sérique en vitamine D est de l'ordre de 30 à 50ng/ml soit 75 à 125 nmol/l (14). Le déficit en 25 OH vitamine D semble être associé à un risque majoré de mortalité chez les patients avec une MRC (14). La vitamine D joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Il est donc primordial de supplémenter en vitamine D un patient ayant une MRC. Les recommandations KDIGO de 2017 préconisent de contrôler le taux plasmatique à partir du stade 3 de la MRC (14). La supplémentation est indiquée quel que soit la concentration sérique de PTH. La concentration en 25(OH)D doit être supérieure à 75nmol/L (ou 30ng/mL) (14).

Les besoins quotidiens en vitamine D sont de l'ordre de 800 à 1000 UI, il est nécessaire d'administrer une ampoule de cholécalférol tous les 2-3 mois en fonction du taux plasmatique de vitamine D (14). Le taux de vitamine D₃ est considéré comme insuffisant lorsqu'il est compris entre 50 et 75nmol/L (ou entre 20-30 ng/mL) (14). Une carence en 25(OH)D sérique est définie par un taux inférieur à 50 nmol/L (ou 20ng/mL) (14).

En cas d'insuffisance en vitamine D, l'absorption intestinale du calcium baisse, entraînant un déclin de la calcémie ionisée, celle-ci étant responsable d'une élévation de la production de la PTH (15).

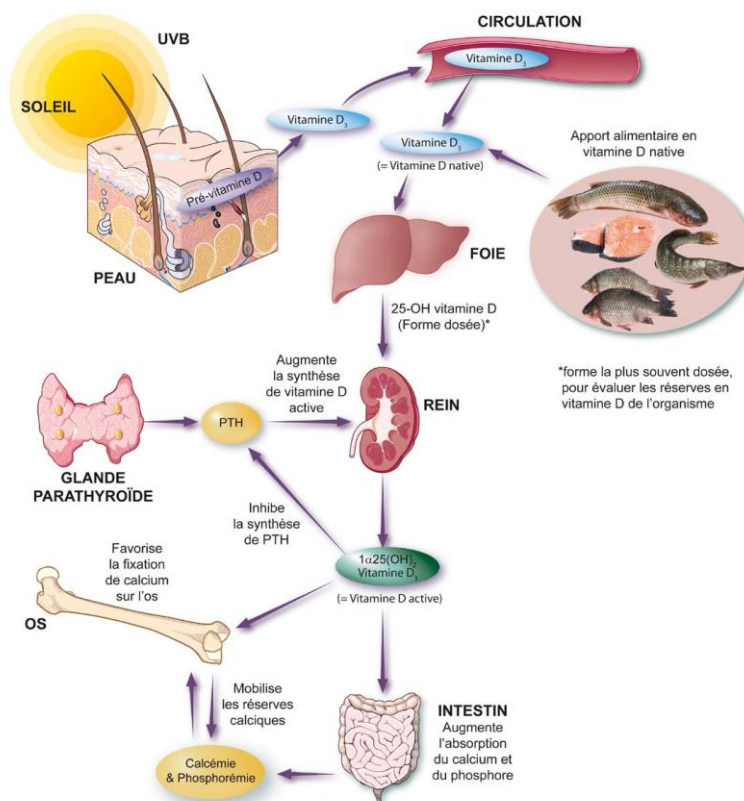


Figure 3 : La circulation de la vitamine D dans l'organisme (6)

Les métabolismes du calcium et du phosphate participent au métabolisme phosphocalcique. L'homéostasie phosphocalcique est maintenue par la mise en place d'un système hormonal (PTH, vitamine D) permettant d'équilibrer la calcémie et le phosphate. Etudions maintenant aux risques cardiovasculaires.

II. Les risques cardiovasculaires

1. Les complications cardiovasculaires

Les patients souffrant d'une MRC présentent le plus souvent des comorbidités comme le diabète, la HTA qui sont des causes de néphropathie. Certains facteurs de risque modifiables tels que le tabac, les dyslipidémies, le stress, l'alcool, la sédentarité peuvent causer des maladies cardiovasculaires. En revanche d'autres facteurs de risque ne sont pas modifiables comme l'âge (supérieur à 50 ans pour les hommes et supérieur à 60 ans chez la femme), le sexe, les antécédents familiaux (accident cardiaque).

Les causes de mortalité chez les nouveaux patients dialysés sont les événements cardiovasculaires avec un pourcentage de 27%, suivis des causes infectieuses et pour finir les cancers avec respectivement 12% et 10% (16).

La première cause de mortalité chez le patient dialysé est l'atteinte cardiaque, notamment, avec les troubles du rythme cardiaque, augmentant le risque de mort subite (17).

a. L'hypertrophie ventriculaire gauche

Chez les patients hémodialysés, l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est un facteur prédictif de mortalité (18). L'HVG occupe une place très importante dans les complications cardiovasculaires. 75 % des patients commençant la dialyse présentent une HVG (19). Celle-ci est un accroissement de la masse du muscle du ventricule gauche avec un index de masse ventriculaire gauche supérieur à 115 g/m² chez l'homme et supérieur à 95 g/m² chez la femme. Cet accroissement entraîne ainsi une augmentation de la cavité ventriculaire. Tout ceci conduit à un dysfonctionnement de la contractilité myocardique, et provoque une réduction de la fraction d'éjection. Un accroissement du travail cardiaque menant à une surcharge de volume et de pression est le résultat de l'épaississement de la paroi. Différents facteurs comme la fistule artério-veineuse (FAV), la rétention hydrosodée, ou encore l'anémie peuvent jouer un rôle dans cette surcharge chez le patient MRC (20). La surcharge de pression entraîne une augmentation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire. L'HTA, la rigidité artérielle sont des facteurs favorisant cette surcharge de pression. Alors que la surcharge de volume conduit à une dilatation du ventricule gauche entraînant par la suite un épaississement de la paroi provoquant une hypertrophie (20).

Une relation existe entre une pression artérielle (PA) pré-dialytique élevée et une HVG (18). Vigan et al. ont mis en évidence qu'un indice de masse corporelle élevé (IMC) était associé à une HVG. Le risque de développer une HVG est 20 fois plus important chez les patients obèses (18). L'anémie semble être un facteur associé à une HVG. En effet, Vigan et al. ont démontré que chaque diminution du taux d'hémoglobine (Hb) de 1g/dl accroît de 42% le risque de dilatation du ventricule gauche et de 28 % de risque de développer une insuffisance cardiaque (IC) (18). Au début de la mise en dialyse un tiers des patients présentera des signes cliniques d'IC (20).

Chez les hémodialysés, la prévalence de l'IC représente 40%. Tandis que les patients ayant recours à la dialyse péritonéale (DP), cette prévalence est plus faible et correspond à 31% (19). L'IC est donc un facteur de risque de mortalité (19). Une FAV proximale à haut débit est connue comme étant un facteur de risque de l'HVG (20). Il existe une relation entre la survenue des troubles de la repolarisation et l'HVG. En effet, Moustapha et al. prouvent qu'une prévalence importante de l'HVG, de l'HTA, du diabète chez un patient hémodialysé est le point de départ d'une maladie cardiovasculaire d'évolution progressive et associée à des troubles de la repolarisation non spécifique sur ECG de repos (21).

b. La fibrillation auriculaire

La prévalence de la fibrillation auriculaire (FA) chez les hémodialysés est plus élevée que dans la population générale et est estimée à 11,6% (22). Les variations de la concentration des différents ions comme l'ion potassium, l'ion bicarbonate au cours de la séance de dialyse peuvent expliquer en partie l'existence d'une FA (22). En effet, avant l'HD, les patients présentent le plus souvent une hyperkaliémie (c'est-à-dire une concentration importante de potassium dans le sang) due à la concentration importante de potassium venant de l'alimentation. De même, la MRC associée à l'acidose métabolique provoquent le passage de l'ion potassium du compartiment intracellulaire vers le compartiment extracellulaire. Pendant l'HD, la suppression brutale de potassium induite par un gradient de concentration est un facteur surajouté favorisant l'apparition de troubles du rythme pendant ou dans les heures qui suivent la séance d'HD (17). Pendant celle-ci, le transfert de bicarbonate du dialysat au plasma contribue à la correction de l'acidose métabolique. Ce transfert participe au retour du potassium du compartiment extra vers le compartiment intracellulaire (17).

La technique de dialyse utilisée et la composition chimique du dialysat influencent sur l'incidence des arythmies. Nowak et al. démontrent que l'utilisation d'un dialysat sans acétate permet de réduire l'incidence des arythmies, de l'intervalle QT et de sa dispersion. La limitation du volume de soustraction liquidienne pendant la dialyse et l'augmentation de la concentration de calcium dans le dialysat constituent d'autres stratégies anti-arythmogènes possibles (17).

De manière significative, les patients ont un risque plus élevé d'arythmie le week-end. L'intervalle entre 2 dialyses est plus long, de ce fait le maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique est caduc (17).

Une étude réalisée en 2011, a été menée en France sur 71 patients hémodialysés afin d'identifier les facteurs favorisant des troubles de la conduction chez les patients hémodialysés. Elle a révélé que 66% des patients participants à l'étude présentaient au moins un type de trouble de la conduction (23). 63 troubles de la conduction ont été vu chez 71 patients (23). Les troubles de la conduction ont été liés à la variation relative de poids avant et après la dialyse, à une hyperkaliémie, à une hyperphosphatémie, à une Hb supérieure à 11,5g/dl, à un accroissement de la différence de pression systolique avant et après la dialyse, ainsi qu'à un antécédent de coronaropathie ou myocardiopathie (23).

La prise en charge de la FA est l'instauration d'un traitement anticoagulant dans la population générale. Chez le patient dialysé, le néphrologue décidera et jugera de la balance bénéfique risque afin d'instaurer ou non un traitement anticoagulant (22).

Dans une étude menée au CHU d'Amiens-Picardie sur 154 patients sur une durée d'un an, la prévalence de la FA accroît le risque de décès chez les patients hémodialysés. Mais dans cette étude, la FA ne serait pas associé à un risque d'AVC ni à un risque d'évènement hémorragique (24).

Une étude a été menée sur 1626 patient dialysés et 204210 patients non dialysés, et a été réalisée à Washington en 2014. Cette étude rétrospective a mis en valeur que l'utilisation de la warfarine (traitement anticoagulant) dans le traitement de la FA est associée à un sur-risque hémorragique chez les patients hémodialysés (25).

c. Le risque thrombotique

Le patient MRC développe des troubles de l'hémostase primaire causés par un thrombopathie fonctionnelle (altération de l'adhésion et de l'agrégation) (26). La MRC amène à une sensibilité importante aux anticoagulants (héparine) du fait d'une plus grande accumulation, et d'une élimination quasiment inexistante (26). Afin d'anticiper la thrombose du circuit extracorporel, une dose de charge d'héparine est introduite pendant la séance d'HD afin d'éviter la coagulation (26). Chez les patients déjà traités sous coumarines et ayant un INR dans une valeur cible (entre 2 et 3), les doses d'héparines doivent être diminuées de moitié (27).

En 2016, Martin et al. rédigent une étude menée sur 502 patients hémodialysés dans un centre de Lorraine, entre 2009 et 2010. Ils ont vérifié la survenue des évènements thrombotiques et hémorragiques ainsi que la prescription des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires (AAP). L'étude a distingué 4 groupes distincts : un groupe dont seuls les APP ont été prescrits chez 44.8% des patients, un deuxième groupe où 13.5% des patients ont été traités par un anticoagulant seul. Un troisième groupe regroupant l'association d'un AAP et d'un anticoagulant et est retrouvée chez 15.9% des patients. Enfin le dernier groupe où 25.9% des patients ne disposaient pas de l'un des deux traitements. 550 évènements ont eu lieu pendant le contrôle des patients dont 454 évènements thrombotiques et 96 incidents hémorragiques (28). L'étude a

mis en valeur que les patients sous AAP sont exposés à davantage d'évènements thrombotiques et hémorragiques que les patients sous anticoagulants. 232 patients ont décrit un événement thrombotique venant le plus souvent de la voie d'abord vasculaire. Un plus grand nombre d'évènements thrombotique ou hémorragique a été retrouvé chez les patients prenant l'association d'un AAP et d'un anticoagulant (28).

En France, deux anticoagulants ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de thrombose de cathéter (la fluindione et la warfarine) (28).

En prévention de la thrombose chez le patient hémodialysé et ayant un cathéter tunnelisé comme voie d'abord vasculaire, un anticoagulant pourrait être prescrit. La cible de l'INR se situerait entre 1,5 et 2 (27). Chez le patient hémodialysé ayant une FAV, une valeur de l'INR comprise entre 2 et 3 serait la bonne option (27).

d. Le risque hémorragique

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe la fibrillation auriculaire, la prévalence de FA est importante chez le patient dialysé. C'est pourquoi la prescription d'APP ou d'anticoagulant représente plus de 20% des prescriptions de ces médicaments chez le patient dialysé dans l'enquête DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) I et II (29). Ces différents médicaments entraînent des complications hémorragiques considérables chez ces patients hémodialysés par rapport à la population générale (29). Les complications hémorragiques sont représentées principalement par les saignements d'origine digestive (29). Le dysfonctionnement des plaquettes mais également les injections d'héparine dans le circuit extracorporel participent au risque hémorragique.

L'adaptation posologique du traitement par anti-vitamine K (AVK) est primordiale, la cible de l'INR doit être comprise entre 2 et 3 selon les recommandations européennes de cardiologie de 2010 (29). Chez le patient MRC, une prise journalière de warfarine est combinée à un déséquilibre de l'INR pouvant entraîner un surdosage de l'AVK (29).

En 2013, Poux et al publient une étude qui a été menée en 2009 sur 12 patients hémodialysés en France. Ces patients ont reçu une dose de warfarine trois fois par semaine à la fin de chaque séance d'HD. La longue demi-vie de la warfarine permet d'espacer les prises chez le patient hémodialysé. Chacun disposait également d'une dose d'héparine afin d'éviter la coagulation dans le circuit extracorporel. La posologie de la warfarine était définie par le néphrologue suivant le résultat de l'INR des séances précédentes. Les résultats de cette étude montrent que 65 % des INR se situaient dans la zone cible (29). Sur 547 mesures d'INR deux étaient supérieurs à 6, sans la présence de saignements majeurs. L'administration trihebdomadaire chez les patients hémodialysés participe à la stabilité de l'INR de la warfarine en diminuant le risque hémorragique (29).

e. L'hypertension artérielle

Une étude a travaillé sur la prévalence et les facteurs de risque de l'HTA chez les patients hémodialysés en se référant sur un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) fondé sur les recommandations de Scribner. Celles-ci reposent sur un traitement non pharmacologique (30).

Cette étude a été réalisée pendant un trimestre d'octobre à décembre 2011 sur 93 patients hémodialysés dans un centre lourd au Maroc (30).

Chaque patient inclus dans l'étude a reçu un entretien individuel afin de parler de sa maladie, de connaître son régime hygiéno-diététique et de vérifier son observance thérapeutique. Un travail de groupe a été ensuite proposé aux patients afin de comprendre davantage la MRC. Avant l'ETP, 57 patients sont hypertendus. Après ce programme, 53 patients avaient une baisse de la PA intra-dialytique. Avec le respect des consignes alimentaires et de l'observance du traitement 92.9% des patients de ce groupe avouaient respecter ces consignes (30).

Un deuxième programme a été mis en place afin de réduire la prévalence de l'HTA chez les HD. Au début de l'étude la prévalence de l'HTA était de 62.3%, après un ETP la prévalence descendait à 52.7% (30).

El Harraqui et al. montrent qu'il existe une prévalence élevée d'HTA en HD et que le contrôle de la PA est difficile à atteindre. Depuis les dernières années, les patients arrivant en dialyse sont plus âgés (30). De plus, les néphropathies vasculaires représentent 35 à 40% des néphropathies causant une MRC (30). Alors que dans les années 1970, ces néphropathies ne représentaient que 5% (30). Ainsi, l'origine de la néphropathie est le plus souvent due à la néphropathie vasculaire causée par l'HTA ou par le diabète de type 2. Par conséquent ces patients ont un diabète et ou une HTA avec des lésions vasculaires et ou endothéliales (30). Ces patients ne corrigent donc pas leur chiffre de la PA même après la dialyse, ils doivent prendre des traitements antihypertenseurs.

Une bonne observance thérapeutique aux traitements antihypertenseurs est essentielle à la stabilité de la PA. Afin d'éviter les complications cardiovasculaires, le contrôle de la PA est essentiel. Une HTA est un des principaux facteurs de risque de morbi-mortalité des complications cardiovasculaires et altère la qualité de vie des patients en MRC (30). La PA est mesurée avant et après chaque séance de dialyse. Au début de celle-ci, la PA est élevée du fait de l'augmentation de pression dans la FAV (30). Chez beaucoup de patients dialysés, la PA diminue au cours de la séance de dialyse ce qui est liée à l'ultrafiltration (31).

Au début de la dialyse, les médecins déterminent le poids sec. Celui-ci est le poids idéal que le patient doit atteindre à la fin de la séance de dialyse afin d'obtenir un volume d'eau et de sel normalisé. Ce poids sec tient compte des besoins d'épuration et des paramètres cliniques. Une HTA ou encore un essoufflement doivent amener à une baisse de la valeur du poids sec. Au

contraire une fatigue, des crampes, des vomissements doivent ramener la valeur du poids sec à la hausse (30).

La société européenne d'hypertension recommande une PA inférieure à 140/90mmHg chez le patient souffrant d'une MRC. Les recommandations KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) de 2012 sont les suivantes (5) : chez un patient atteint de la MRC et présentant une albuminurie inférieure à 30 mg/24h, la PA doit être inférieure à 140/90mmHg. En revanche, un patient présentant une MRC avec une albuminurie supérieure à 30 mg/24h, la PA ne doit pas dépasser 130/80 mmHg (32).

Les recommandations ESH (European Society of Hypertension) datant de 2013 sont différentes et sont indépendantes de la valeur de la protéinurie (32). En ce qui concerne un patient hypertendu et diabétique, la PA ne doit pas dépasser 140/85 mmHg. Chez un patient hypertendu non diabétique, la PA doit être inférieure à 140/90mmHg.

En 2014, Vakilzadeh et al. mettent en valeur qu'une PA de 130/80 mmHg serait en théorie favorable pour les patients ayant une protéinurie importante (supérieure à 3g/24h) (32). En absence de consensus clairement établi, le médecin adaptera les valeurs de la PA cible pour chaque patient en fonction des comorbidités (32).

L'hypertension intradialytique (HID) est la mesure de la PA en dehors des séances de dialyse, elle repose sur trois critères qui sont l'augmentation au cours de la séance de dialyse d'une PA supérieure à la PA mesurée en début de la séance, la persistance de cette augmentation à la fin de la séance (PA supérieur à 130/80mmHg) et la répétition de cette augmentation sur plusieurs séances de dialyse (31). Des chercheurs ont défini le profil des patients souffrant d'une HID. Ces patients sont plus âgés, ont un poids sec plus bas, un nombre de médicaments antihypertenseurs plus élevés et une créatininémie pré-dialytique plus basse. De plus, les patients d'origine africaine sont plus sensibles à une HID (31). Touam et al. mettent en évidence qu'il existe un risque accru de décès lorsque la PA après la dialyse (post-dialytique) est supérieure à 180/90mmHg (31).

f. Les calcifications artérielles

En 2016, Bennis et al. ont mis en valeur que la présence de calcifications multiplie par un facteur de 3 à 4 le risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires (33). La diminution du nombre de néphrons entraîne la réabsorption des phosphates car le rein ne joue pas son rôle d'excréteur du phosphate entraînant ainsi une hyperphosphatémie. Nous avons vu également que la MRC entraîne une hypovitaminose D conduisant une hypocalcémie. Ces trois complications aboutissent à une HPTS.

Une hyperphosphatémie et une augmentation du produit phosphocalcique (PxCa) jouent un rôle central dans l'apparition de calcifications vasculaires et cardiaques et sont associées à une élévation du risque de mortalité cardiaque (34).

Il existe deux types de calcifications artérielles chez les patients avec une MRC :

- L'athérosclérose est une affection de la paroi artérielle avec un remaniement de la partie la plus interne des vaisseaux (intima). Ce processus débute par une augmentation de la perméabilité et de l'adhérence dans la paroi des vaisseaux sanguins entraînant une dysfonction endothéliale. Ce processus inflammatoire va entraîner la formation d'un noyau lipidique qui est l'athérome.
- L'artériosclérose, est un processus très complexe, et est une calcification au niveau de la couche médiane des artères (média). L'HTA, le diabète, la MRC, l'âge sont des facteurs de risque de cette artériosclérose (35).

Les calcifications de l'aorte abdominale peuvent être mesurées entre autre selon le score semi quantitatif de Kauppila grâce à une radiographie de profil (36).

Les calcifications entraînent une perte de l'élasticité des parois ce qui provoque une élévation de la PA. L'artériosclérose peut occasionner une baisse de la quantité d'oxygène et peut donc favoriser les événements cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde (35). La sténose aortique est une conséquence fréquente des processus de calcifications en augmentant la postcharge cardiaque contribuant à l'HVG (35). En 2018, Cozzolino et al. ont mis en évidence qu'un degré de calcifications cardiovasculaires était associé à un risque important de mortalité et que le nombre de valves cardiaques calcifiées était corrélé au risque de mortalité (35).

Les calcifications sont associées à l'âge, à l'ancienneté de la dialyse, à l'IMC, au produit phosphocalcique. Des chercheurs ont mis en relief que les dépôts de calcium sont retrouvés dans une grande proportion des lésions d'athérosclérose (35). Les taux de PTH sont plus élevés chez les sujets porteurs de calcifications de la média (35).

Des études ont été menées sur l'évaluation de la mortalité cardiovasculaire chez des patients hémodialysés présentant des scores de calcifications. Une balance se crée entre les inducteurs (phosphore, calcium, toxines urémiques) et les inhibiteurs de calcifications vasculaires (33). L'organisme dispose d'un système de défense dans le but de contrer ces calcifications vasculaires.

De plus, Bennis et al. mettent en relief un lien entre les calcifications artérielles et les AVK (33). La mise en place d'un traitement par un anticoagulant entraîne l'apparition de calcifications vasculaires (33). Certains patients atteints de la MRC développent une pathologie très rare mais grave qui est la calciphylaxie ou artériopathie urémique calcifiante. Celle-ci existe sous forme de calcification diffuse de la média des artérioles (33). Cette calciphylaxie entraîne une mortalité

chez 60 à 80% des patients qui en sont atteints (33). Le traitement par AVK est un facteur de risque de calciphylaxie. Une étude japonaise a démontré que ce risque était multiplié par 11 dû à la prise de la warfarine (33).

Les recommandations KDIGO de 2017 préconisent d'effectuer une radiographie abdominale afin de déceler la présence ou l'absence de calcifications vasculaires à partir du stade 3A au 5D de la MRC (37).

A partir d'une MRC modérée, les patients présentant des calcifications vasculaires, doivent être estimés comme des patients à risques cardiovasculaires élevés d'après les recommandations KDIGO de 2017 (8).

Après avoir développées les complications cardiovasculaires analysons les différents facteurs de risques de complications cardiovasculaires.

2. Les facteurs de risques de complications cardiovasculaires

a. L'anémie

L'anémie est définie par une diminution du taux de l'Hb dans le sang et apparaît dès le stade 4 de la MRC. On parle d'anémie lorsque l'Hb est inférieure à 13 g/dl chez l'homme et inférieure à 12 g/dl chez la femme (5). Du fait de l'atteinte de la fonction rénale, le rein n'exerce plus l'une de ses fonctions endocrines (38). Cette altération entraîne une diminution de la synthèse de l'érythropoïétine effectuée par le rein, indispensable à la fabrication des globules rouges (GR). Le fer intervient également dans la structure de l'Hb (transporteur d'oxygène). Les facteurs associés à l'anémie chez le patient atteint de la MRC sont la carence en fer liée ou non à des pertes sanguines d'autant plus importantes chez le patient dialysé. La carence peut être également associée à des états inflammatoires mais aussi à une carence en folates ou en vitamine B12. Il est donc important de corriger cette anémie en supplémentant le patient.

L'anémie associée à une MRC entraînent une augmentation du débit cardiaque, une dilatation des cavités ventriculaires suivie d'une hypertrophie compensatrice et une dysfonction systolique avec une IC (38). L'élévation du risque d'IC est de 28% à chaque réduction du taux d'Hb de 1g/100ml chez le patient dialysé (2). Le traitement de l'anémie chez ces personnes permet de diminuer la mortalité (par évènements cardiovasculaires), d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie (39).

Les recommandations KDIGO datant de 2012 préconisent une prescription de fer intra veineux chez les patients en HD (40). En pré-dialyse, les recommandations européennes de 2013 European Renal Best Practice (ERBP) recommandent, en cas d'anémie modérée, l'administration de fer par voie orale en cas de bonne tolérance digestive. La prescription de fer intra veineux est préconisée en cas d'anémie sévère mais aussi en cas de mauvaise tolérance digestive (41). Une étude a mis en relief que les patients ayant reçu du fer intra veineux pendant le stade 4 de la MRC débutent la dialyse avec un meilleur taux de l'Hb (40). De plus, Rottembourg et al. ont

montré également que chez les patients commençant la dialyse dans de bonnes conditions, la fraction d'éjection du ventricule gauche est meilleure. La supplémentation en fer avant l'instauration de la dialyse a permis de diminuer le nombre d'hospitalisations de patients (40).

Un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) va stimuler la production d'érythropoïèse et ainsi va augmenter la production des GR (40). Les transfusions sanguines sont à utiliser en dernière intention en raison du risque d'allo-immunisation (5). Les seules indications à cette transfusion sont les anémies systématiques chez les patients présentant des facteurs de risque associés comme l'aggravation aiguë de l'anémie par hémorragie (5).

En cas d'anémie, un bilan complet est effectué chez le patient MRC (réticulocytes, vitamine B12, acide folique, bilan martial, CRP) (42). Les recommandations KDIGO de 2012 recommandent une valeur de la ferritine supérieure ou égale à 500 ng/mL et un indice de saturation de la transferrine supérieur ou égal à 30% (42). Un contrôle de la ferritine et de l'indice de saturation de la transferrine doivent être effectués quatre fois par an mais aussi à chaque changements des apports martiaux ou en cas d'hémorragie (42).

Les conséquences d'une anémie sont retrouvées sous différents symptômes comme une pâleur, une fatigue importante, une dyspnée (difficulté à la respiration) mais aussi une perte de goût entraînant une baisse d'appétit et une dénutrition (43). Un taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dl doit être trouvé deux fois à 15 jours d'intervalle pour envisager une prescription d'un ASE (5). Le traitement initial d'un ASE est réservé aux médecins hospitaliers et aux médecins exerçant dans des structures de dialyse hors centre (5). En cas aucun, il ne faut viser une Hb supérieure à 13g/dl avec un ASE (43). La prescription n'est plus indiquée lorsque le taux d'Hb est inférieure 12g/dl.

La correction du taux d'Hb doit permettre d'éviter une transfusion sanguine, de limiter les complications cardiovasculaires de l'anémie. Un patient âgé présentant un taux d'Hb plus élevé a une meilleure qualité de vie et un meilleur pronostic (44).

De même des études ont mis en évidence que la mortalité est plus importante lorsque l'hématocrite est inférieure à 30% (40). La valeur cible de l'hématocrite (signifiant le volume occupé par les GR dans le sang par rapport au volume total du sang) se situe entre 42 et 54 % chez l'homme et entre 37 et 47% chez la femme. Rottembourg et al. ont mis en reflet que la mortalité est plus faible dans les structures utilisant le fer en IV chez les patients où l'hématocrite est faible (40). Il a été démontré qu'un taux d'Hb faible avant l'instauration de la dialyse est préjudiciable, il faut absolument éviter l'anémie chez ces patients, il faut donc les supplémenter en fer dès le stade 3 de la MRC afin d'éviter la carence martiale. De même viser des objectifs trop rapidement avec un ASE pourrait avoir un effet délétère (40).

b. Les toxines urémiques

Aujourd'hui, des facteurs urémiques pourraient être impliqués dans la cause des maladies cardiovasculaires chez les patients en HD, étant donné que, la survie cardiovasculaire s'améliore après la greffe de rein même chez les patients à haut risque (35).

L'irrigation sanguine du muscle cardiaque hypertrophié peut être mise en danger par une urémie importante participant à la microangiopathie cardiaque. L'urémie peut intensifier le déséquilibre entre l'approvisionnement et la demande énergétique du myocarde (20).

Les toxines urémiques sont des substances qui ne sont pas éliminées par le rein en cas de dysfonction rénale. Nous pouvons différencier ces toxines urémiques en trois classes :

- Les molécules de faible poids moléculaire (inférieur à 500 Da), ces petites molécules, comme l'urée, sont facilement dialysables (45).
- Les moyennes molécules ayant un poids moléculaire se situant entre 500 Da à 12000 Da, ces molécules sont dialysables grâce à la performance de la dialyse et des membranes utilisées (45).
- Certaines molécules ne sont pas dialysables telles que l'indoxyl sulfate, les métabolites du p-crésol du fait qu'elles sont liées aux protéines (45).

Ces toxines peuvent avoir des effets délétères sur différentes fonctions de l'organisme et notamment sur l'appareil cardiovasculaire. Elles impactent les fonctions des cellules du myocarde et des vaisseaux (plaquettes) (35). Chez les patients hémodialysés, on observe une inhibition de l'activité des leucocytes ce qui pourrait compromettre la réponse à l'infection et déclencher des micro-inflammations (35).

Prenons l'exemple du p-crésol, qui est un produit métabolique des acides aminés aromatiques générés dans l'intestin par dégradation bactérienne de la tyrosine et de la phénylalanine (35). Cette toxine est absorbée par le tractus digestif et est convertie en métabolite : la p-crésylsulfate et la p-crésylglucuronide par le foie. Le rein sain sait éliminer les métabolites du p-crésol, mais en cas de dysfonction rénale celui-ci est accumulé, du fait, d'un défaut d'élimination ou d'une production accrue par modification du microbiote intestinal (35). Les concentrations plasmatiques des métabolites du p-crésol sont élevées, sont fortement associées au risque cardiovasculaire et sont prédictives de la mortalité (35).

Une autre toxine urémique a été mise en valeur : le sulfate d'indoxyle, sa concentration est multipliée par 50 chez les patients avec une MRC par rapport à des patients sans MRC (35). Le sulfate d'indoxyle est issu du métabolisme d'un acide aminé (le tryptophane) et présente une forte liaison à l'albumine ce qui rend difficile son élimination en HD (35). Cette toxine a une activité pro-inflammatoire et pro-oxydante, elle déclenche une réponse immunitaire et favorise la progression de la MRC. Cozzolino et al. ont mis en évidence qu'un taux élevé en sulfate

d'indoxyle est associé à la rigidité vasculaire et à la calcification aortique ainsi qu'à une mortalité cardiovasculaire plus importante (35). Ces deux toxines sont impliquées dans l'athérosclérose (35).

Du fait de l'origine de ces différentes toxines urémiques, certains chercheurs se sont interrogés sur les modifications du microbiote intestinal lors de la dialyse. En cas de néphropathie chronique, le microbiote est altéré, on parle de dysbiose (46). Celle-ci est une modification du microbiote humain entraînant une production de cytokines pro-inflammatoires. Tout ceci engendre une inflammation pouvant induire un stress oxydatif. La rupture de la barrière intestinale peut entraîner un transfert de bactéries et d'endotoxines dans la circulation sanguine provoquant une inflammation. L'HD peut elle-même induire une ischémie intestinale avec une altération de la paroi intestinale. Cozzolino et al. mettent en reflet le changement de la composition du microbiote intestinal dans la MRC (35). En effet, cette étude montre une réduction importante de bifidobactéries (35). Ces changements de la composition du microbiote produisent des quantités excessives de toxines urémiques comme le sulfate d'indoxyle et les métabolites du p-crésol (35).

c. Les marqueurs inflammatoires

Combe et al. ont mis en valeur qu'une augmentation du taux de la protéine C réactive (CRP) (protéine jouant un rôle dans l'inflammation) est un facteur prédictif indépendant d'évènements coronariens dans la population générale. Chez les patients dialysés, on parle de syndrome « MIA » regroupant la malnutrition, l'inflammation chronique et les lésions d'athéroscléroses. La MRC est liée à une réponse immunitaire anormale et peut provoquer un état pro-inflammatoire (47).

Une étude menée à Bordeaux dans un centre d'HD a mis en évidence que 70% des patients hémodialysés avait une CRP supérieure à 5mg/L (correspondant à la norme de la CRP) (47). De plus, l'inflammation est marquée par une progression de la concentration en interleukine 6 chez 94% de ces patients (47). Cette augmentation était supérieure à la norme qui est de 10 pg/mL. Cette étude a révélé que plus de 50% des patients dialysés dans le centre d'HD de Bordeaux était atteints d'une inflammation chronique (47).

Le risque d'évènements cardiovasculaires était de 2,3 fois plus importants chez les patients ayant une concentration de la CRP élevée (47). Celle-ci est associée à une intensification du risque de mortalité cardiovasculaire mais également à un risque de décès important chez les patients dialysés (47).

Le syndrome inflammatoire était lié à un abaissement de la masse maigre et de la concentration des protéines, mais aussi à une élévation de la concentration de la leptine (hormone de satiété) (47). Come et al. ont mis en reflet que l'adiponectine atténuerait la réponse inflammatoire.

L'adiponectine est une molécule produite par le tissu adipeux jouant le rôle de régulateur énergétique (métabolisme des lipides et du glucose) et contient 247 acides aminés. La concentration en adiponectine est plus basse chez la personne obèse. Sa concentration est donc inversement proportionnelle à la quantité de graisse présente dans un organisme. La concentration en adiponectine serait inversement corrélée à l'état nutritionnel et serait prédictive du devenir du patient dialysé (47).

Comme nous l'avons vu auparavant, une injection d'héparine est nécessaire afin d'éviter une coagulation dans le circuit d'hémodialyse au cours de la séance. Massy et al. ont mis en évidence que l'héparine pourrait participer à l'inflammation et ont montré qu'une diminution de 30% des doses d'héparine pourrait permettre une baisse du stress oxydant (48).

Chez le patient dialysé, le risque infectieux est présent au niveau des abords vasculaires (notamment au niveau des cathéters) induisant des micro-inflammations (47). Une ablation de la voie d'abord vasculaire inflammatoire thrombosée a permis une diminution rapide de la CRP et une augmentation de l'albuminémie (47). De même, les patients présentant un état inflammatoire ont une plus grande fréquence de calcifications des valves cardiaques (47).

La prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires chez un patient hémodialysé est essentielle à l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Quel que soit le stade de la MRC, les objectifs des traitements sont de traiter les maladies associées (diabète, HTA), de ralentir la progression de la maladie rénale, de prévenir le risque cardiovasculaire et les complications de la MRC. Développons dans le chapitre suivant les différents traitements pharmacologiques visant à réduire le risque cardiovasculaire.

3. Les traitements spécifiques de la MRC

a. Les traitements antihypertenseurs

Un traitement pharmacologique est prescrit chez 50 à 70% des patients hémodialysés (49). Il est essentiel de traiter une HTA chez le patient atteint d'une MRC, celle-ci peut aggraver la fonction rénale. Le médecin prescrit dans un premier temps, un bloqueur du SRAA (système rénine angiotensine aldostérone) qui est principalement soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en cas d'HTA et ou d'albuminurie (32). En effet, cette classe thérapeutique a démontré pouvoir diminuer la PA, la protéinurie et pourrait limiter la progression de la MRC (32). Les ARA II auraient un effet prophylactique sur l'HVG (50).

En principe, chez le patient dialysé, l'utilisation des différentes classes d'antihypertenseurs est possible (sauf le diurétique anti-aldostérone) (51). Les inhibiteurs calciques diminueraient la mortalité cardiovasculaire chez le patient dialysé (51).

Les IEC sont recommandés en première intention chez le patient diabétique ; en effet les IEC sont néphroprotecteurs. Les IEC sont prescrits chez le patient dialysé quotidiennement sauf 3 fois par semaine pour lisinopril (51). Il est important de noter que l'effet indésirable principal de cette classe médicamenteuse est l'hyperkaliémie (51). Si une HTA est résistante, il est possible d'associer trois médicaments antihypertenseurs.

Une étude ONTAGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a confronté le Telmisartan (ARAI) avec le Ramipril (IEC), et l'association des deux molécules chez une population de 20000 patients à haut risque cardiovasculaire (dont des patients hypertendus et des patients diabétique de type 2). Cette étude a mis en reflet que la combinaison des deux molécules ne baissait pas le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. En revanche, cette association augmente le risque d'hyperkaliémie en comparaison au groupe sous IEC ou ARAII traité seul (32).

Une autre étude NEPHRONS-D (the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Study) a étudié le double bocage du SRAA chez 1148 patients diabétiques. Cette étude a comparé différents groupes : le losartan (ARA II) versus un placebo ou un groupe losartan et lisinopril (IEC). Cette étude a dû être interrompue suite aux effets indésirables importants notamment l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale aiguë (32). L'association de deux médicaments bloquant le SRAA n'est donc pas recommandée chez les patients très hypertendus et ou diabétiques de type 2.

Différentes études ont travaillé sur l'association d'un IEC avec une autre classe thérapeutique comme les inhibiteurs calciques ou encore sur l'association d'un IEC avec un diurétique. L'étude ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) a comparé l'association du bédézépril (IEC) – amlodipine (Inhibiteur calcique) par rapport au bédézépril (IEC) – hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) sur une population de patients hypertendus. Les résultats de cette étude ont montré que l'association bédézépril- amlodipine est supérieure par rapport à la seconde association dans la survenue d'événements cardiovasculaires et dans la détérioration de la fonction rénale (32).

Cependant l'utilisation d'un diurétique (de l'anse de Henlé ou thiazidique) est primordiale chez les patients en MRC afin d'éviter la rétention sodée. Les diurétiques de l'anse de Henlé restreignent indirectement le poids inter-dialytique grâce au maintien d'une excrétion sodée régulière chez le patient dialysé (49). Une autre étude a mis en évidence que l'association d'un bloqueur du SRAA avec l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) associée à un régime hyposodé serait bénéfique pour abaisser la PA et la protéinurie (32).

Concernant le choix du diurétique, les recommandations suggèrent d'utiliser les diurétiques de l'anse de Henlé chez les patients présentant une MRC à partir du stade 4 (32).

En cas d'IC systolique, un traitement par un bêta bloquant peut être instauré chez le patient souffrant d'une MRC hypertendu. En effet une étude a mis en valeur que la mortalité cardiovasculaire serait diminuer sous bêta bloquant chez le patient atteint d'une MRC (32).

Une étude réalisée sur 6500 patients hémodialysés en 2015, à Ontario a mis en valeur que l'utilisation d'un bêta bloquant non ou faiblement dialysable a une survie supérieure par rapport aux bêta bloquants fortement dialysables. En effet, certains bêta bloquants sont plus dialysables que d'autres. Les deux seuls bêta bloquants utilisables chez le patient dialysé sont le bisoprolol (faiblement dialysable) et le carvedilol (non dialysable) (52). Le carvedilol améliore la fonction ventriculaire et réduit la mortalité (51).

Afin de réaliser cette étude, De Seigneux et al. ont différencié 4 groupes de patients distincts. D'une part, un groupe de patients recevant un bêta bloquant fortement dialysable (métoprolol ou aténolol) sur une population de patients non dialysés et sur une population de patients dialysés pour un deuxième groupe. D'autre part, un troisième groupe a reçu un bêta bloquant faiblement dialysable (le bisoprolol) et est constitué d'une population de patients non dialysés, et le dernier groupe, composé d'une population de patients dialysés a reçu également le bisoprolol. Les résultats de cette étude ont mis en reflet un risque relatif supérieur de 40% de décès dans la population de patients dialysés ayant reçu le bêta bloquant fortement dialysable par rapport au groupe de patients dialysés utilisant un bêta bloquant faiblement dialysable (52). Ce résultat n'a pas été retrouvé dans la population de patients non dialysés utilisant un bêta bloquant fortement dialysable (52). La dialyse induirait une diminution rapide de la concentration de certains bêta boquant entraînant une prédisposition à l'arythmie. Il est donc important de privilégier un bêta bloquant non ou très peu dialysable chez le patient dialysé.

b. Les médicaments hypocholestérolémiants

En général, des mesures hygiéno-diététiques doivent accompagner le traitement médicamenteux. La prévention cardiovasculaire justifie la prescription d'hypocholestérolémiants. Des chercheurs ont mis en reflet que les statines diminuent le cholestérol mais elles ont également un effet anti-inflammatoire et néphroprotecteur (53). L'objectif d'un traitement médicamenteux est d'obtenir un LDL-cholestérol inférieur à 1g/L (5). Les statines sont la classe thérapeutique utilisée en première intention dans les hyperlipidémies ou dans la prévention du risque cardiovasculaire. Elles inhibent la HMG CoA réductase (3 hydroxyméthylglutaryl CoA réductase) au niveau hépatique, celle-ci est l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol endogène. L'ézétimibe, molécule plus récente, inhibe l'absorption du cholestérol en agissant sur le transporteur du cholestérol Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), il potentialise donc la baisse du cholestérol.

L'étude SHARP a été réalisée sur 9270 patients souffrant d'une MRC. Les chercheurs ont comparé l'association de la simvastatine (inhibiteur de la HMG CoA réductase) avec l'ézétimibe à une dose respective de 20 mg et de 10 mg versus le placebo. Les résultats ont montré une diminution des événements athérosclérotiques majeurs (54). De même, cette association des deux médicaments diminue le Low Density Lipoprotein (LDL) cholestérol (54). De plus, ce traitement est globalement bien toléré au niveau hépatique et musculaire (55).

L'étude 4D a été réalisée sur 1255 patients diabétiques et hémodialysés depuis 2 ans. Elle a confronté l'atorvastatine à une dose de 20mg versus le placebo (53). Cette étude n'a pas été significative sur le critère composite regroupant la mortalité cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et sur l'infarctus du myocarde. Le nombre de décès par AVC dans le groupe sous statines a été supérieur par rapport au groupe placebo. A l'inverse, la mortalité cardiaque et le nombre d'infarctus du myocarde semblaient être moins importants dans le groupe traité par statines (53).

Une réduction de l'incidence d'hospitalisation pour sepsis a été soulignée dans la littérature chez les patients dialysés sous statines (53).

Plusieurs études ont mis en évidence que l'administration de statines pourrait réduire le taux de la CRP. Une de ces études a mis en valeur qu'un traitement par de l'atorvastatine à une dose journalière de 20mg diminuerait la mortalité cardiovasculaire de 42% (53). Une autre étude réalisée sur des patients hémodialysés, et recevant de la rosuvastatine à une dose quotidienne de 10 mg en prévention primaire, montre une réduction significative de C-LDL et de la CRP par rapport au placebo (53).

c. Le traitement de l'anémie

D'après les recommandations KDIGO 2012, il est nécessaire de contrôler l'Hb une fois par an à partir du stade 3 de la MRC. Le contrôle doit être effectué tous les semestres à partir du stade 4. Les patients dialysés doivent contrôler le taux d'Hb quatre fois par an. Elles préconisent également de débiter un traitement par ASE dès que l'Hb se situe entre 9 et 10 g/dl chez le patient dialysé (43).

Généralement, l'anémie retrouvée dans la MRC est une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative (5). Le premier traitement de la carence martiale est l'administration de fer par voie orale ou par voie injectable. Une étude a mis en évidence que l'association de fer avec un ASE permet de diminuer les doses d'ASE et d'atteindre une valeur cible de l'Hb (40). L'administration de fer est recommandée chez la personne avec une anémie sans traitement antérieur. La substitution de fer devrait toujours être le premier traitement envisagé.

Les spécialités indiquées dans la carence martiale sont :

- Tardyferon® (Sulfate ferreux)
- Fumafer® (Fumarate ferreux)
- Ascofer® (Ascorbate ferreux)
- Vénofer® (Hydroxyde ferrique saccharose) (voie injectable)
- Ferrisat® (Hydroxyde ferrique dextran) (voie injectable)

Les traitements pris par voie orale peuvent entraîner des troubles digestifs mineurs, une coloration des selles en noir et un goût métallique dans la bouche. En ce qui concerne la voie

injectable, les effets indésirables sont liés à l'injection tels que la réaction anaphylactique (retrouvé davantage avec le dextran), une protéinurie transitoire provoquée par le sucrose (présent dans la spécialité Vénofer®) (41). Il est possible également de ressentir une asthénie, des frissons, de la fièvre, des tremblements.

Selon le registre du Réseau Epidémiologie Information en Néphrologie (REIN) de 2016, le taux d'Hb moyenne est de 11.0 ± 1.5 g/dl. Le pourcentage de patients dialysés soignés par un ASE représente 84% (65). Généralement, le traitement par un ASE s'effectue en deux phases qui sont, une phase correctrice où l'hémoglobinémie doit être augmentée de 1 à 2 g/dl par mois et jusqu'à atteindre 12 g/dl, sans dépasser plus de 2g/dl sur une période de 4 semaines. La seconde phase est la phase où le taux d'Hb est mesuré toutes les semaines à l'initiation du traitement puis tous les mois. Les ASE sont administrés par voie IV chez les patients hémodialysés. En pré-dialyse, il est préférable d'utiliser la voie sous cutanée afin de préserver les veines périphériques. Les ASE sont retrouvés dans les spécialités suivantes :

- Eprex® (Epoétine alfa)
- Néorécormon® (Epoétine bêta)
- Aranesp® (Darbépoétine alfa)
- Binocrit® (Epoétine alfa)
- Retacrit® (Epoétine zeta)
- Mircera® (Méthoxypolyéthylène glycol époétine bêta)

La demi-vie des ASE est variable et dépend des spécialités. Eprex® a une demi-vie allant de 6 à 8h en IV, contrairement au Mircera® qui a une demi-vie de 133 h en IV. Une longue demi-vie permet d'espacer les injections (concernant Mircera®, il est préconisé de faire une injection par mois).

Les doses initiales dépendent de la spécialité utilisée. En prenant exemple du Darbépoétine alpha, la dose est de $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}/2$ semaines (42). Pour Méthoxypolyéthylène glycol époétine bêta, la dose prescrite est de $1,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{mois}$ (42). La dose est adaptée en fonction de l'Hb, le médecin augmente ou diminue de 25%. Une Hb haute peut augmenter le risque cardiovasculaire (43). La cible de l'hémoglobine se situe entre 10 et 11 g/dl chez le patient dialysé (42).

En ce qui concerne les effets indésirables des ASE, ceux-ci sont une HTA, un syndrome pseudo-grippal, un phénomène de thrombose. Rostoker et al. affirment qu'il existe un sur-risque d'AVC (dont la valeur de l'Hb est haute) et une prévalence plus importante d'HTA et de thrombose de l'abord vasculaire avec un traitement par ASE (56).

d. Le traitement de la vitamine D

Selon les recommandations Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), la concentration sérique cible de 25 (OH) regroupant D₂ et D₃ est de 30 à 50 ng/ml (75-125nmol/L) (57). Les recommandations internationales KDIGO de 2012 suggèrent de mesurer la 25(OH) D à partir du stade 3 de la MRC. Le but est de maintenir un taux plasmatique supérieur à 75nmol/L ou 30ng/mL (14).

Il existe plusieurs spécialités connues : Ergocalciférol correspond à de la vitamine D₂ existe sous le nom de Sterogyl® disponible sous deux formes soit en ampoule contenant 600000UI (Sterogyl® 15) ou en gouttes (Sterogyl®) (57).

La vitamine D₃ est connue sous le nom de cholécalciférol correspond à l'Uvédose® ou ZymaD® selon son dosage. L'Uvédose® est prescrit en ampoule de 1000000 UI. ZymaD® est disponible selon différents des dosages qui sont 80000 ou 200000 UI (57).

Le calcifédiol (25(OH)D₃) est connu sous le nom de Dédrogyl® et se présente sous forme de gouttes.

Des vitamines D actives 1 alpha-hydroxylées existent, la première est retrouvée sous le nom de Rocaltrol®, la dénomination commune internationale (DCI) correspond au Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) et existe sous forme de capsules. La deuxième vitamine D active est retrouvée sous la spécialité suivante Un Alfa® contenant de l'alfacalcidiol (1 alpha (OH)D₃) et est disponible en gouttes, en ampoules injectables ou en capsules (57). La forme IV permet d'assurer une bonne observance thérapeutique chez certains patients (57). Un alpha® a besoin d'une hydroxylation en 25(OH) au niveau hépatique pour être modifié en 1,25(OH)₂D (57). Ces vitamines D actives 1 alpha-hydroxylées ont une action plus forte que la vitamine D native et agissent essentiellement sur la ralentissement de la PTH (57). La demi-vie des dérivés alpha hydroxylé est plus courte, l'administration est en général quotidienne (pour les formes disponible en capsules) (57). Selon les recommandations KIDGO de 2017, les analogues de la vitamine D et le calcitriol ne doivent pas être prescrit en systématiques chez les patients souffrant d'une MRC à partir du stade 3 au stade 5 non dialysés (9).

La prescription des calcimimétiques, du calcitriol ou des analogues de la vitamine D est réservée aux patients présentant une MRC au stade 5D qui nécessitent un traitement réduisant la PTH (9). Le traitement par les analogues de la vitamine D ou du calcitriol est réservé à l'HTPS sévère et progressive. De plus, il est nécessaire de débiter ce traitement par de faibles doses (9).

Une étude a mis en valeur qu'il n'existe pas de différences entre la vitamine D₂ et D₃ en ce qui concerne les administrations quotidiennes (57). Cependant la vitamine D₂ a une demi-vie plus courte que la vitamine D₃ et nécessite donc des intervalles d'administrations plus rapprochées (57).

Une amélioration de la survie a été observée chez le patient dialysé supplémenté en vitamine D active (14). En cas de carence en 25(OH)D, la supplémentation en vitamine D est indiquée quelle

que soit la concentration sérique de PTH. Deux possibilités existent : soit la prescription d'une ampoule de cholécalférol (Uvédose®) de 100000 UI est mise en place à la posologie d'une ampoule par mois. Soit le calcifédiol (Dédrogyl®) a une posologie de trois gouttes (15mg) par jour ou neuf gouttes (45mg) trois fois par semaine en dialyse.

En cas d'insuffisance en 25(OH)D (valeur comprise entre 20-30ng/ml ou 50-75nmol/L), une ampoule de cholécalférol est à prendre tous les deux mois, ou deux gouttes de calciférol par jour ou quatre gouttes à chaque séance de dialyse sont nécessaires pour pallier ce déficit.

Une étude a mis en évidence que 85% des patients avaient une 1.25 (OH) D sérique était inférieur à 20 pg/mL sans traitement de supplémentation en vitamine D (58).

En pré-dialyse, une étude a montré qu'une concentration de 25(OH)D inférieure à 15ng/mL était associée à la mortalité et à l'avancée vers la MRC terminale et la dialyse (58). De même, une concentration en 25(OH)D diminuée (inférieure à 15ng/L) était liée aux calcifications vasculaires radiologiques (58).

Jean et al. ont mis en valeur qu'une prescription en vitamine D en pré-dialyse abaisse l'incidence de HPTS au début de la dialyse (58). Avec cette supplémentation, le nombre de patients ayant une PTH supérieure à 300 pg/mL est de 15% à la place de 40% sans supplémentation. De même les prescriptions de calcimimétiques diminuent de 40% (58). Cette étude a mis en évidence que la supplémentation de la vitamine D native permet de diminuer la PTH en élevant le 25 (OH)D sérique mais sans augmenter significativement la calcémie et la phosphatémie (58). Les posologies employées sont de 50000 UI/semaine en dose de charge le premier mois. Cette dose est accompagnée d'une dose d'entretien plus faible les mois suivants (58).

Des patients hémodialysés ont reçu pendant six mois une dose de vitamine D native (entre 9000 à 50000 UI/semaine). Cette supplémentation a permis de diminuer la CRP, le nombre d'injections d'ASE (58). La supplémentation en vitamine D est donc indispensable chez le patient hémodialysé.

e. Les traitements de l'hyperparathyroïdie secondaire

Une HPTS se définit par l'association de plusieurs facteurs qui sont le déficit en vitamine D, l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie provoquant des altérations dans la minéralisation et dans le renouvellement osseux (8).

Selon les recommandations KDIGO de 2017, à partir du stade 4, un dosage de la PTH doit être effectué tous les semestres. Elles préconisent également d'effectuer un contrôle tous les 3 à 6 mois chez les patients présentant une MRC au stade 5D et d'administrer un traitement afin de diminuer la PTH si besoin. Chez le patient dialysé, l'arsenal thérapeutique de première intention comporte les calcimimétiques, le calcitriol ou les analogues de la vitamine D (9). La concentration en calcium dans le bain de dialyse aurait un effet sur le taux de la PTH (9). Il est préférable d'utiliser un dialysat avec une concentration en calcium entre 1,25 et 1,50mmol/L (soit 2,5 à 3,0

mEq/L) (9). Il est conseillé de maintenir un taux la PTH dans une fourchette d'environ deux à neuf fois la limite supérieure à la normale (9). En ce qui concerne les patients ayant une MRC à partir du stade 3, le taux idéal de la PTH n'est pas établi (9).

Les objectifs d'un calcimimétique comme le Cinacalcet retrouvé sous la spécialité Mimpara® a pour but de normaliser la calcémie, la phosphatémie, la PTH, la concentration de vitamine D tout en limitant les risques de fractures et de calcifications cardiovasculaires.

Le Cinacalcet est un agent anti-parathyroïdien diminuant directement le taux de PTH et élève la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. Ainsi un abaissement du taux de PTH entraîne une diminution de la calcémie.

f. Le traitement de l'hyperphosphatémie

Selon les recommandations KDIGO de 2017, chez les patient souffrant d'une MRC à partir du stade 3, il est recommandé de maintenir la phosphatémie dans les normes du laboratoire (0.8 à 1.45mmol/L) (9).

Les intervalles de suivi s'effectuent tous les semestres pour le phosphatémie à partir du stade modéré de la MRC. A partir du stade sévère de la MRC, un dosage de la phosphatémie est recommandé tous les trimestres (37). Puis, à partir du stade 5 de la MRC, il est préconisé de contrôler la phosphatémie tous les 1 à 3 mois (37).

Les deux moyens pour diminuer la phosphatémie sont la réduction des apports en phosphate et l'utilisation des chélateurs du phosphate. Il n'est pas recommandé de faire un régime strict en diminuant les apports protéiques, ce qui provoquerait une dénutrition (59). Dans la MRC, la dose recommandée de protéines est de 0,8g/kg/jr (11).

Il existe deux types de chélateurs du phosphate : calciques et non calciques. Les chélateurs du phosphate calciques sont efficaces mais sont associés à une charge importante en calcium freinant l'utilisation de posologie importante (59).

Le chélateur du phosphate calcique exposerait les patients à une mortalité plus importante notamment chez les patients ayant des calcifications vasculaires (59). Les chélateurs du phosphate non calciques permettraient de diminuer le nombre d'hospitalisations et les comorbidités associées. Il est préférable de les utiliser malgré leur coût économique important (11).

A partir du stade modéré de la MRC, il est préférable d'éviter l'utilisation prolongée des chélateurs du phosphate contenant de l'aluminium. Dès le stade 5 de MRC, l'utilisation des chélateurs du phosphate sans aluminium est recommandée afin d'éviter une intoxication à l'aluminium due à la contamination du dialysat par l'aluminium (24).

Les recommandations KDIGO de 2017 suggèrent d'utiliser plutôt les chélateurs du phosphate non calciques qui stopperaient la progression des calcifications vasculaires par rapport aux chélateurs calciques (9). Chez le patient ayant une MRC non dialysé, les recommandations de

2017 suggèrent de n'utiliser les chélateurs du phosphate qu'en cas d'hyperphosphatémie progressive ou persistante et non pour éviter l'hyperphosphatémie (8). Dans les dernières recommandations KDIGO de 2017, une étude a mis en valeur qu'un taux élevé en phosphate ne conduit pas systématiquement à une hyperphosphatémie notamment dans les stades précoces de la MRC (9).

- Les chélateurs du phosphate calciques sont :
 - Le Calcidia® (Carbonate de calcium)
 - Le Phosphosorb® (Acétate de calcium)
- Les chélateurs du phosphate non calciques sont :
 - Le Renagel® ou encore le Renvela® (Sévélamer)
 - Le Fosrenol® (lanthane)
 - Le Velphoro® (oxyhydroxyde sucroferrique)

Les chélateurs du phosphate sans calcium et sans aluminium tels que le Rénagel® (Sévélamer) et le Fosrenol® (lanthane) permettent la chélation du phosphate dans le tractus gastro-intestinal et peuvent entraîner des troubles digestifs. Quotidiennement, le nombre de comprimés prescrits en moyenne est de six pendant le repas afin d'inhiber l'absorption intestinale des phosphates ingérés (présents dans l'alimentation). Le nombre de comprimés est assez conséquent et dépend de la spécialité prescrite (11). L'hyperphosphatémie pourrait favoriser la survie des calcifications artérielles chez le patient dialysé (13). Le chélateur du phosphate sans calcium et sans aluminium, le Sévélamer pourrait ralentir la progression des calcifications vasculaires (13). Ils diminuent également le taux sérique du C-LDL par fixation des acides biliaires (13). Il est indiqué dans l'hyperphosphatémie chez les patients dialysés. En pré-dialyse, seul le Sévélamer est remboursé et est indiqué en cas d'hyperphosphatémie supérieure ou égale à 1.78mmol/L (11).

Un nouveau chélateur du phosphate a été mis sur le marché en 2016, l'oxyhydroxyde sucroferrique sous le nom de Velphoro®. Celui-ci est un chélateur du phosphate dépourvu de calcium (59).

L'étude de ce nouveau médicament a révélé avoir un meilleur contrôle de l'observance chez les patients présentant une MRC par rapport au Sévélamer (59). En effet à la 24^{ème} semaine de traitement, le nombre moyen de comprimés prescrit est de 8.1 sous le Sévélamer contre 3.1 comprimés sous oxyhydroxyde sucroferrique à prendre chaque jour (59). L'observance thérapeutique sera meilleure sous Velphoro®. Toutefois ce médicament est moins bien toléré au niveau digestif par rapport au Sévélamer. Ses effets secondaires ont provoqué des arrêts de traitement (59).

D'après des données publiées en 2016, la phosphatémie reste le paramètre difficile à contrôler en dialyse. La phosphatémie est supérieure à la valeur cible chez 55.1% des patients dialysés (59). Plusieurs explications sont possibles telles que le non-respect des consignes alimentaires, l'inobservance (59).

Globalement plus le nombre unités de prise est important moins l'observance est bonne. Le médecin devra donc prendre en compte les différents paramètres pour mettre en place un traitement adapté.

Il existe une autre alternative aux chélateurs du phosphate qui est le nicotinamide. Celui-ci est une vitamine hydrosoluble dérivée l'acide nicotinique (niacine ou vitamine B3). L'étude NICOREN a été réalisée en France sur 100 patients hémodialysés sur une période de janvier 2010 à juillet 2014. L'objectif de cette étude était d'examiner la non-infériorité et l'innocuité du nicotinamide par rapport au Sévéramer dans le contrôle de l'hyperphosphatémie. Cette étude a affirmé l'effet du nicotinamide dans le contrôle et la réduction de la phosphatémie chez les patients dialysés (60). Le nicotinamide a été globalement moins bien toléré par rapport au Sévéramer. Les effets indésirables constatés sont des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une thrombocytopenie. De plus, le nombre de comprimés journaliers est diminué par rapport au Sévéramer permettant une meilleure observance du traitement (60).

g. Le traitement des troubles hydro-électrolytiques

i. L'acidose métabolique

Une acidose se définit par une concentration en bicarbonates plasmatiques (HCO_3^-) inférieure à 23 mmol/L (5). La mise en place du traitement repose sur la prise de 3 à 6 g de bicarbonate de sodium quotidiennement en l'absence de surcharge sodée. L'objectif du traitement est de maintenir la concentration des bicarbonates plasmatiques entre 23 à 27mmol/L (5).

ii. Le traitement de l'hyperkaliémie

L'hyperkaliémie se définit par une kaliémie supérieure à 5.5 mmol/L. La prise de sang doit être réalisée sans garrot et doit être faite au laboratoire. Un prélèvement réalisé à poing fermé peut accroître la kaliémie de 0.2 à 0.3 mmol/L (41). La pose d'un garrot veineux trop serré, un temps de prélèvement important peut induire une lyse cellulaire et ainsi peut entraîner une libération de potassium intracellulaire faussant le résultat (5). La prise en charge de l'hyperkaliémie repose sur la recherche de la prise de traitements médicamenteux hyperkaliémiants (IEC, ARAII), la mise en place d'un programme de nutrition afin d'éviter les aliments riches en potassium (chocolat, fruits secs....), ainsi que la mise en place d'un traitement pharmacologique par des résines d'échanges d'ions. Les médicaments disponibles sont le Kayexalate[®] (Polystyrène sulfonate de sodium) et le Résikali[®] (Polystyrène sulfonate de calcium) (5). Une hyperkaliémie aggrave le risque de mort subite (34).

En 2018, Hannedouche et al. réalisent une étude sur 35 patients atteints d'une MRC et comparent les valeurs de la kaliémie du valsartan (ARAII) et du lisinopril (IEC) à une dose respectivement de 80 mg et de 10mg. Les résultats de cette étude montrent que la kaliémie est plus basse avec le valsartan par rapport au lisinopril (41). Le valsartan présente une demi-vie

courte, ceci entraîne un échappement au blocage de l'aldostérone et ainsi un effet kaliurétique plus important. Une molécule du bloquant du SRAA avec une longue demi-vie entraîne une hypoaldostéronisme permanent majorant le risque d'hyperkaliémie (41).

Un nouveau polymère synthétique, le patiromer a été analysé sur une population de patients MRC dans le monde et recevant un inhibiteur du SRAA. Cette étude a comparé deux groupes de patients : les patients présentant une hyperkaliémie légère ($5.1 > \text{kaliémie} < 5.5 \text{ mmol/L}$) et un groupe de patients avec une hyperkaliémie importante ($5.5 > \text{kaliémie} \leq 6.5 \text{ mmol/L}$) par rapport à un groupe placebo. Le premier groupe de patients reçoit 4.2 g de patiromer deux fois par jour (61). La prescription pour le second groupe est de 8.4 g deux fois par jour. Le patiromer se présente sous la forme de suspension buvable à prendre au petit déjeuner et au dîner (61). Les patients devaient également limiter la consommation des aliments riches en potassium. Après 4 semaines de traitement, 76% des patients de l'étude présentent une concentration en potassium dans les normes (entre 3.8 et 5.1 mmol/L) (61). Après ces 4 semaines de traitement, certains patients (les patients ayant eu au départ une hyperkaliémie modérée à sévère et dont la concentration se normalise après le traitement) ont reçu soit le placebo ou soit le médicament. Au cours de la phase initiale, les doses quotidiennes moyennes de patiromer prescrites étaient de 12.8 g chez les patients présentant une hyperkaliémie légère et 21.4 g chez les patients ayant une hyperkaliémie modérée à sévère (61). Les ajustements posologiques ont été effectués suivant la concentration de la kaliémie durant l'étude. Les effets indésirables retrouvés sont des troubles gastro-intestinaux tels que la constipation, des nausées (61).

Ce traitement permet de normaliser la concentration de la kaliémie par rapport au placebo. Après le traitement de 4 semaines par le patiromer, l'incidence de l'hyperkaliémie récidivante était 4 fois plus importante dans le groupe placebo par rapport au groupe traité par patiromer (61). Chez les patients MRC, prenant un bloqueur du SRAA et souffrant d'hyperkaliémie, le traitement par patiromer a été associé à une réduction de la concentration du potassium ainsi qu'au maintien de la concentration dans la valeur cible (61).

Une autre étude a analysé le patiromer dans une population de patients souffrant d'une MRC du stade modéré au stade terminal et présentant un diabète de type 2. Les résultats de l'étude a mis en évidence que le patiromer présente une bonne efficacité et une bonne tolérance du traitement. Une baisse de la concentration de la kaliémie continue pendant toute la durée de l'étude mais augmente à l'arrêt du traitement (41).

De plus, un nouveau médicament est en cours de développement dans le traitement de l'hyperkaliémie chez le patient présentant une MRC modérée, ce médicament est le cyclosilicate de zirconium sodé (ZS-9) (62). Celui-ci est un échangeur de cation sélectif oral qui piège le potassium dans le tractus gastro-intestinal. Des patients souffrant d'une MRC et présentant une hyperkaliémie (entre 5-6 mEq/L) ont reçu le ZS-9 pendant deux jours (62). L'étude a été réalisée sur 90 patients dont 30 patients ont reçu le placebo, 12 patients ont eu une prescription de 0.3g, 24 patients ont reçu 3g et 10 g ont été administrés au 24 derniers patients à une posologie de

trois fois par jour pendant deux jours. R.Ash et al. ont mis en valeur une diminution de la concentration de la kaliémie dans les premières 48 heures dans les groupes ayant reçus 3g et 10g de ZS-9 (62). A court terme aucun effet indésirable majeur n'a été rencontré, hormis une constipation qui a été retrouvée dans le groupe recevant 3 g de ZS-9. R.Ash et al. montrent que le ZS-9 a été globalement bien toléré chez les patients présentant une MRC et une hyperkaliémie. Ce traitement induit une diminution rapide et durable de la kaliémie (62). Des études plus approfondies sont attendues afin de connaître les différentes interactions possibles avec les autres médicaments.

h. Traitement des maladies associées à la MRC

Une bonne observance thérapeutique est nécessaire afin d'assurer un bon suivi de la MRC y compris avec les autres médicaments traitant les diverses pathologies du patient (comme le diabète).

Le contrôle optimal du diabète permet de freiner la progression de la protéinurie. A partir d'une MRC modérée, les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (iDDP4), les agonistes du Glucagon-like Peptide 1 (aGLP1), les sulfamides d'action courte et les inhibiteurs de l'alpha glucosidase sont privilégiés, il est également possible de prescrire de la metformine à demi-dose (63).

A partir du stade 4 de la MRC, les médicaments prescrits sont le répaglinide et les iDDP4. Si les cibles du contrôle de la glycémie ne sont pas satisfaisantes le recours à l'insuline est préconisé quel que soit le stade de la MRC (63).

Les objectifs de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sont adaptés en fonction du patient. Si le diabète est récent (inférieur à 5 ans) et non compliqué, l'HbA1c doit être inférieure à 6.5%. A partir du stade modéré de la MRC, la cible de l'HbA1c doit être inférieure à 7%. L'objectif du traitement à partir du stade 4 de la MRC est d'obtenir une HbA1c inférieure à 8% (63).

Il est important de se faire vacciner contre la grippe quel que soit le stade de la MRC. A partir du stade 3B, une vérification de la sérologie contre l'hépatite B est préconisée (5).

Un arrêt du tabac est fortement recommandé, les substituts nicotiques peuvent être prescrits afin de faciliter le sevrage tabagique (5).

Malgré le panel des traitements pharmacologiques, la MRC progresse et la mise en place d'un traitement de suppléance est pour beaucoup inévitable. Dans la prochaine partie, nous allons principalement développer l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

III. Les différentes dialyses

En France, d'après le registre REIN de 2016, chaque année, 11029 nouveaux patients ont été traités pour une MRC terminale soit une incidence globale de 165 millions d'habitants (64). Le nombre de patient augmente de 2% chaque année (64). En 2016, 10590 patients ont débuté la dialyse en France. L'âge médian des nouveaux patients débutant la dialyse en France est de 71.3 ans (65).

En 2016, le nombre total de patients traités par un traitement de suppléance est de 84683 dont 55% des patients effectuent la dialyse et 45% sont porteurs d'un greffon rénal (65).

Le taux de mortalité est de 10.6% avec 7730 décès en 2015 dû à la MRC terminale (64).

Dans notre région des Hauts de France, le taux d'incidence de patients atteints de la MRC au stade terminal représente 1099 patients dont 311 en Picardie et 788 dans la région Nord –Pas de Calais (65).

Dans l'ensemble le taux d'incidence est plus élevé chez l'homme que chez la femme, cependant le ratio homme femme varie selon les régions (65). En moyenne, le ratio est de 2 hommes sur 3 sont dialysés (65).

Entre 2012 et 2016, l'incidence globale standardisée de l'IRTT augmente de 0,75% chaque année (65). De même, pendant cette période la totalité des patients traités par traitement de suppléance a progressé de 14% (65). 51% des patients prévalents ont moins de 65 ans. L'âge médian des patients prévalents est de 64.7 ans (65). La prévalence de la dialyse augmente avec l'âge.

Selon les recommandations de 2011, dès que le DFG est inférieur à $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ et qu'il existe des signes d'urémie chronique ou une aggravation de l'état nutritionnel, un traitement de suppléance est envisageable.

Des signes d'alerte d'une MRC terminale sont visibles et se présentent sous la forme d'une hypertension ou d'une dyspnée résistante à de nombreux traitements, d'une aggravation de l'anémie (malgré le traitement par érythropoïétine), d'un ralentissement cérébral. Nous retrouvons également des risques de troubles du rythme cardiaque, des troubles digestifs (vomissements), une accentuation de l'anorexie avec amaigrissement par dénutrition, un trouble du sommeil, une altération de la qualité de vie. Tout ceci concourt au syndrome urémique qui est une indication à débiter la dialyse (5).

Dans l'idéal, l'initiation au traitement de suppléance peut être retardé jusqu'à une clairance de $8\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ou jusqu'à l'apparition de signes cliniques (66). Nous allons développer dans un premier temps l'HD.

1. L'hémodialyse

L'hémodialyse est à l'origine d'un mot grec « hemo » signifiant le sang et « dialyse » désigne le fait de séparer.

Tout d'abord il existe différentes méthodes de traitement pour pratiquer l'HD. En France selon le registre REIN de 2016, 58.2% de la totalité des patients hémodialysés est soignée en centre lourd, 17.3% de la totalité des patients est traitée en unité de dialyse médicalisée (UDM), 17.3% des patients hémodialysés ont recours à l'autodialyse, 0.9% des patients utilisent l'HD à domicile et enfin 0.8% des patients réalisent une HD en entraînement (afin d'être formé à la pratique de l'HD à domicile) (65).

a. Les différents centres de traitement de l'HD

i. Le centre lourd

Le centre ambulatoire ou centre lourd est destiné aux patients âgés ou dépendants nécessitant une prise en charge médicale permanente lors de la séance de dialyse (67). En règle générale, la séance dure quatre heures et à raison de trois séances par semaine. Au cours de la séance de dialyse, les patients ont souvent des hypotensions (une baisse de la PA), des auteurs ont mis en valeur qu'un allongement du temps de la dialyse hebdomadaire pourrait diminuer les hypotensions pendant cette dialyse mais aurait également un impact sur la surcharge hydrosodée et l'HTA (48).

ii. L'unité de dialyse médicalisée

L'UDM est un centre de dialyse dans lequel est proposé aux patients qui ne souhaitent pas faire la dialyse à domicile ou en autodialyse. L'équipe médicale n'est pas présente en permanence (67). La durée et le nombre de séances sont les mêmes qu'en centre lourd.

iii. L'hémodialyse à domicile

La dialyse peut être effectuée à domicile après une période de formation du patient. Cette dialyse est proposée aux personnes autonomes et actives, cette méthode permet une meilleure qualité de vie pour les patients. La formation dure entre quatre et huit semaines en fonction de l'autonomie du patient. La dialyse à domicile peut être quotidienne réalisée six jours sur sept, chaque séance dure d'environ deux heures (68). Le débit du dialysat est de 200mL par minute. L'hémodialyse à domicile n'est pas munie d'un générateur de dialyse mais d'un moniteur doté d'une pompe faisant propager le sang et le dialysat dans les tubules jetables à la fin de la séance (69). Le dialysat arrive prêt à l'emploi, il n'est pas élaboré par la machine d'HD (69).

Les hémodialysés et leur néphrologue choisissent ensemble le procédé à utiliser en fonction de la vie quotidienne et professionnelle du patient. Celui-ci est formé au piquage de la fistule, à la manipulation, aux réglages du générateur de dialyse, et à la méthode d'asepsie. Une tierce personne peut être formée afin d'aider le patient lors de la séance (68). L'habitation doit disposer d'une pièce propre pour le stockage des produits pharmaceutiques et du matériel nécessaire à l'hémodialyse, mais également d'une pièce permettant de réaliser les séances de dialyse dans de bonnes conditions d'asepsie (68). En France, une tierce personne doit être présente au domicile du patient pour assurer une sécurité vis-à-vis du patient pendant toute la durée de la séance d'HD (69) .

Chaque mois, le patient retourne au centre afin de vérifier la méthode de dialyse. A chaque instant, le patient peut joindre le médecin néphrologue en cas de soucis (68).

Avec cette méthode de dialyse le patient se sent moins fatigué, la qualité de vie est meilleure (70). La dialyse quotidienne assure une réduction de la morbidité cardiaque, un meilleur contrôle de la PA, un meilleur contrôle électrolytique notamment avec une diminution des hyperkaliémies et des hyperphosphatémies (70) .

iv. L'autodialyse

L'autodialyse peut être simple ou assistée (d'une infirmière spécialisée) et est une alternative à la dialyse à domicile. Cette technique se déroule dans une unité, il s'agit d'une structure moins médicalisée que l'hôpital. Elle est destinée au patient autonome qui ne souhaite pas pratiquer la dialyse à domicile. Une infirmière est constamment présente et prépare les différents actes techniques de la dialyse (préparation du bain de dialyse) (71). Les horaires sont flexibles. Le médecin n'est pas sur place mais peut être joignable à tout moment (67). Le néphrologue rend visite au patient une fois par mois pour les patients ayant recours à l'autodialyse assistée. En ce qui concerne l'autodialyse simple, le néphrologue assure une consultation une fois par trimestre. Un examen médical complet est réalisé une fois par trimestre (72). Le nombre de séance et la durée sont fixés en fonction de la vie du patient.

Certains patients optent pour une hémodialyse longue nocturne effectuée en centre d'autodialyse. Les séances se déroulent trois fois par semaine pendant 7 à 8 h pendant la nuit (73). Cette méthode présente également de nombreux avantages comme l'amélioration de l'anémie, les doses d'ASE sont donc diminuées, une amélioration de l'état nutritionnel, l'épuration des toxines est meilleure du fait que la durée de la séance est plus longue (74). Le nombre de médicaments est ainsi diminué (absence des chélateurs du phosphate dans le traitement). Généralement, un seul médicament antihypertenseur est nécessaire pour stabiliser la PA. Du fait de l'augmentation de la fréquence et de la durée de la séance, une HTA ou une HVG pourrait être corrigée (74). Globalement, la qualité de vie des patients est meilleure. L'échographie cardiaque semble être meilleure chez les patients bénéficiant d'une hémodialyse longue nocturne en comparaison à l'hémodialyse diurne. De plus, les calcifications vasculaires

n'apparaissent pas avec cette dialyse. Cette méthode de dialyse présente des avantages et pourrait ainsi diminuer le risque cardiovasculaire (73).

b. Les principes de l'hémodialyse

Selon le registre REIN de 2016, 93.7% des patients ayant besoin d'un traitement de suppléance ont recours à l'HD (65). Le but de l'HD est de compenser la perte de la fonction rénale du patient en évacuant le sang des déchets et des fluides en excès qu'il contient. Il est nécessaire de réaliser entre douze et quinze heures de dialyse hebdomadaires réparties, le plus souvent, sur 3 séances de dialyse par semaine. Un patient hémodialysé peut mener une vie quasi normale. L'HD est une méthode qui consiste à mettre en contact le sang du patient avec un liquide de dialyse (le dialysat) de composition déterminée et ce, au travers d'une mince membrane semi perméable. Celle-ci fonctionne comme un filtre. Les échanges se font grâce à une voie d'abord vasculaire permettant le branchement au générateur d'HD (75) .

Le principe de l'hémodialyse repose sur un mécanisme d'échange qui est :

- La diffusion correspond à l'hémodialyse. De part et d'autre de la membrane de dialyse, des solutés libres se diffusent en suivant un gradient de concentration allant du milieu le plus concentré vers le moins concentré jusqu'à l'obtention d'un équilibre. Les molécules en excès dans le sang vont passer dans le dialysat et inversement.
- La convection ou encore l'ultrafiltration est le passage de l'eau et des substances qui sont dissoutes au travers d'une membrane poreuse sous l'influence d'une pression. C'est la différence de pression de part et d'autre de la membrane qui est responsable des transferts d'eau et de substances dissoutes. La pression dans le circuit sanguin est moins élevée que dans le bain de dialyse. L'ultrafiltration permet d'éliminer l'excès d'eau chez le patient. La convection correspond à l'hémofiltration.
- L'osmose est le passage de l'eau par la membrane semi perméable.
- L'adsorption concerne les molécules liées aux protéines plasmatiques comme l'albumine. Ceci permet leur extraction du sang.

Il existe différentes méthodes de dialyse en centre :

- L'HD repose sur un échange diffusif suivant un gradient de concentration. Le transfert de l'eau et du sodium est essentiellement convectif. Les petites molécules sont épurées en totalité du fait de leur fort pouvoir de diffusion (76).
- L'hémofiltration repose sur un échange convectif et non diffusif. L'échange s'effectue au travers de la membrane sous l'effet d'un gradient de pression. Cette méthode permet d'éliminer les molécules de tailles moyennes (76).

- L'hémodiafiltration correspond à la diffusion et à la convection. Pendant l'hémodiafiltration, une solution de substitution est réinjectée afin de renouveler l'eau et les électrolytes soustraits. Elle permet d'éliminer les grosses molécules grâce au mode convectif et l'hémodiafiltration extrait des molécules de faibles poids moléculaire grâce à la diffusion (77). Des chercheurs ont conclu qu'une hémodiafiltration permettrait une meilleure épuration des toxines, une diminution de l'inflammation et du stress oxydant et de stabiliser l'Hb (48).

Intéressons-nous aux différentes voies d'abords vasculaires possibles chez le patient hémodialysé.

c. Les voies d'abords vasculaires d'hémodialyse

i. La fistule artério-veineuse

Lorsque la MRC est connue, la FAV est installée 6 mois avant l'initiation de l'HD selon les recommandations K/DOQI datant de 2006 (78). Les veines superficielles situées au niveau de l'avant-bras n'ont pas un débit satisfaisant pour permettre l'HD.

Cette opération nécessite une intervention chirurgicale sous anesthésie locale. Le chirurgien va connecter la veine superficielle de bonne qualité avec une artère proche. Cette opération s'appelle une anastomose. Sous l'effet de la PA, la veine va se dilater, augmenter la résistance et maintenir un débit sanguin suffisant (300 ml/min) (79) (80). Comme le montre la figure 4, la FAV si situe, généralement, au niveau du poignet. Cependant, elle peut être réalisée au niveau de l'avant-bras. La FAV possède certains avantages qui sont une longue durée de vie, un débit sanguin important et une facilité de piquage de la FAV (la voie d'abord vasculaire se trouve au niveau de l'épiderme). Le principal inconvénient de la FAV est que celle-ci est fonctionnelle un mois après sa mise en place (81).

En attendant son fonctionnement, un cathéter tunnelisé est installé afin de débiter la dialyse en cas d'urgence. Selon le rapport REIN de 2016, 32 % des patients hémodialysés ont commencé leur traitement de suppléance en urgence. 57% des patients ont initié leur dialyse sur un cathéter (65).

Il est préférable que la fistule se situe sur le bras non dominant ce qui signifie le bras gauche pour les droitiers. Au moment où le patient touche sa FAV, il peut entendre le « trill » signifiant le passage du sang dans sa FAV (82). Chaque jour, le patient devra surveiller sa FAV en la palpant. Il est nécessaire de vérifier l'absence d'hématome, de rougeur ou d'œdème au niveau de la FAV (82).

Certaines complications peuvent apparaître comme le risque d'hématome, un risque de thrombose, mais aussi un risque infectieux, un risque d'anévrisme, de rupture ou de sténose.

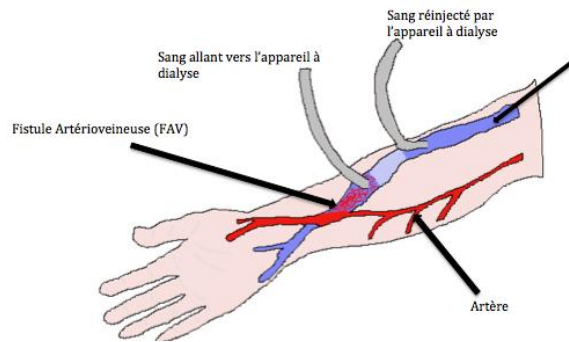


Figure 4 : La fistule artérioveineuse (81)

Les médecins analysent le bon fonctionnement de la FAV grâce à l'écho-doppler, celui-ci est un examen afin de visualiser la fistule et de mesurer le débit sanguin. Il existe également la fistulographie permettant d'observer une sténose ou une thrombose. Les médecins peuvent avoir recours au transonic permettant de contrôler le taux de recirculation et le débit sanguin de la fistule. Cet dernier examen se déroule pendant la séance de dialyse grâce à des capteurs à ultrasons placés sur les lignes du circuit (81).

Une heure avant chaque séance d'HD, des patches anesthésiants de type Emla® doivent être installés au niveau de la FAV afin de faciliter la ponction et d'éviter la douleur au niveau des points de ponction. Celle-ci est réalisée au début de chaque séance d'HD en utilisant deux aiguilles de gros calibre. L'infirmière place l'aiguille « artérielle » au plus bas niveau (proche de l'anastomose) afin d'aspirer le sang à épurer. Elle place ensuite l'aiguille « veineuse » au plus haut niveau afin de réinjecter le sang épuré par la machine de dialyse (81).

Selon le registre REIN 2016, la voie d'abord vasculaire la plus utilisée est la FAV pour 78% des patients en hémodialyse contre 18 % pour le cathéter tunnelisé (65).

ii. Le cathéter tunnelisé

Le cathéter tunnelisé est un cathéter placé dans une veine et dont l'autre extrémité est placée sous la peau. Lebrun montre que l'utilisation d'un cathéter par rapport à la FAV était associée à un risque accru de décès (83). Le cathéter tunnelisé se place le plus souvent au niveau de la veine jugulaire. Quelque fois, il peut se situer au niveau de la veine sous-clavière (au niveau de l'épaule) ou fémorale (au niveau de la cuisse). Le cathéter peut être utilisé de manière provisoire ou permanente (dans certaines conditions précises).

Dans le cas où l'HD doit être réalisée en urgence, un cathéter provisoire sera utilisé pour recourir à une HD. Il est placé de façon temporaire sous la peau, pour une période de 10 jours à 3 semaines. Généralement, le cathéter est mis en urgence pour effectuer une dialyse ou en attente de la création de la FAV (84). Ce cathéter permet d'être utilisé aussitôt après sa mise

en place. Le cathéter ressemble à un tube en plastique creux permettant un accès pour aller piquer dans la veine lors de l'HD. Il existe une surmortalité précoce chez les patients bénéficiant d'une dialyse en cas d'urgence ou grâce à l'utilisation d'un cathéter temporaire comme voie d'abord (65). La probabilité de survie à dix ans est meilleure en cas de dialyse programmée par rapport à la dialyse débutée en urgence (65).

La mise en place du cathéter se fait par anesthésie locale ou générale. Le cathéter est fait à partir de silicone, celui-ci est un matériau très flexible et peu douloureux pour l'endothélium vasculaire. Cependant le cathéter est plus compliqué à placer dans la veine (85). Le débit sanguin du cathéter est très important allant de 200ml/min à 500 ml/min. Le cathéter est mis en place de façon permanente chez les patients présentant des antécédents particuliers comme une hypertension artérielle pulmonaire sévère, une artériopathie exposant au risque d'ischémie distale chez le patient diabétique mais aussi quand la pose de la FAV n'est pas possible (capital veineux en mauvaise état) (79).

d. Le fonctionnement de l'hémodialyse

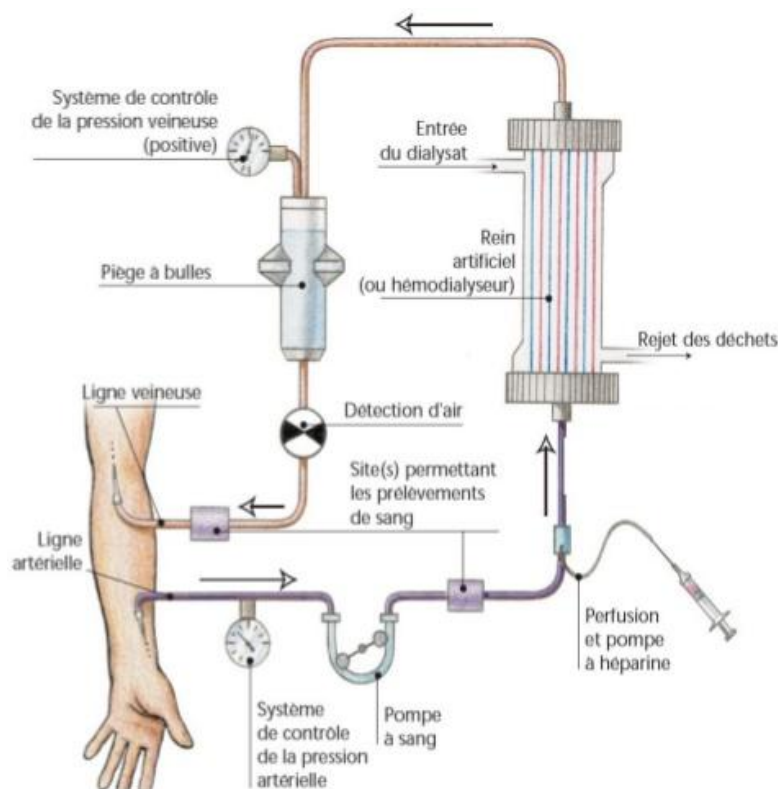


Figure 5 : Le circuit de l'hémodialyse (86)

Pour chaque séance d'HD, l'état physiologique du malade doit être évalué. Le médecin adaptera les différents composants de la prescription afin d'atteindre les différents objectifs. Comme le montre la figure 5, l'appareil d'HD comporte un générateur d'HD, un dialyseur, le dialysat ainsi que des tubulures faisant circuler le sang. Développons par la suite les différents constituants de l'appareil d'HD.

i. Le générateur d'HD

Considéré comme un dispositif médical, le générateur d'HD est une machine permettant le bon déroulement de la séance, il élabore le dialysat, fait cheminer le sang dans le circuit extracorporel et le dialysat dans le dialyseur. Il possède des valves anti-aspiration afin de sécuriser la circulation du dialysat et du sang. Il permet aussi le maintien de l'ensemble du circuit à la température du corps du patient. Il est équipé d'un tensiomètre afin de vérifier les paramètres du patient tout au long de la séance (87) (45). En moyenne 120 L de dialysat est nécessaire pour une dialyse de 4 heures.

ii. Le dialysat

a) Composition du dialysat

Le dialysat appelé aussi, bain de dialyse a une composition bien définie et est préparé extemporanément. Le dialysat est constitué d'eau préalablement traitée et d'électrolytes à une concentration avoisinant celle du sang (calcium, potassium, chlore, magnésium, bicarbonates et de glucose), d'un système tampon et d'un acide afin de stabiliser la solution. L'ensemble permet de maintenir l'équilibre hydro-électrolytique du milieu intérieur. Il contient donc un concentré acide, un concentré basique et de l'eau. Le tout est mélangé dans le générateur d'HD.

Après préparation du dialysat par le générateur de dialyse, la composition du dialysat varie en fonction des besoins du patient et de la technique de dialyse et est composée en moyenne de : (88)

- 138 à 142 mmol/L de sodium
- 2 à 3 mmol/L de potassium
- 1,25 à 1,75 mmol/L de calcium
- 0,5 à 1 mmol/L de magnésium
- 98 à 102 mmol/L de chlore
- 30 à 35 mmol/L de bicarbonate
- 5,5 mmol/L de glucose
- De l'eau
- De l'acétate ou du citrate à une teneur de 1 à 3 mmol/L

Lorsque le sang d'un patient passe par le dialysat au travers de la membrane semi perméable, le transfert de solutés du sang vers le dialysat est très rapide. Au cours de la séance de l'HD, le dialysat est régénéré afin de permettre un transfert maximum de solutés. Le dialysat est préparé et est réchauffé à 37° par le générateur d'HD. L'eau de dialyse est produite par une station de traitement de l'eau. Selon la pharmacopée européenne de 2009, les normes concernant la présence de bactéries ou d'endotoxines (toxine se situant à l'intérieur d'une bactérie) :

- En ce qui concerne le dialysat classique, la présence de bactéries doit être inférieure à 100 CFU/mL et la présence d'endotoxines doit être inférieure à 0,25 EU/mL.
- Concernant le dialysat ultrapur, la norme pour le nombre de bactéries est inférieure à 100 CFU/L et inférieure à 0,25EU/mL pour la présence d'endotoxines (89).

b) Le dialysat ultrapur

Les intérêts d'utiliser un dialysat ultrapur sont (90) :

- Une réduction de la CRP (marqueur de l'inflammation)
- Un abaissement des cytokines pro-inflammatoires
- Une diminution de l'incidence du canal carpien
- Une amélioration de l'anémie et des paramètres nutritionnels
- Une préservation de la fonction rénale résiduelle

Le dialysat ultrapur est en contact avec le sang au travers de la membrane semi perméable. Le dialysat est composé d'une eau très pure combinée à des ions en quantité définie et du bicarbonate de sodium utilisé comme tampon.

Il va permettre les échanges avec le sang en épurant au maximum toutes les molécules en excès comme le phosphate, le potassium mais aussi certaines toxines et il va permettre de réinjecter dans le sang du patient du calcium ou des bicarbonates qui se trouvent diminués chez le patient ayant une MRC (45). Cet échange va permettre de rétablir l'équilibre acido-basique chez le patient. En cas de MRC, le patient présente une acidose métabolique.

Depuis quelques années, la tolérance de la dialyse a nettement augmenté du fait de la biocompatibilité des membranes synthétiques et le fait d'utiliser un dialysat ultrapur. L'utilisation d'un tampon de bicarbonates est primordiale afin de rétablir l'hémodynamie.

c) Les dialysats au bicarbonate avec acide

Il existe des dialysats avec des compositions différentes.

Tout d'abord, il existe le dialysat au bicarbonate avec de l'acide acétique. L'ajout de l'acide permet d'acidifier le dialysat et de prévenir les précipitations (de carbonate de calcium ou de magnésium) (91). Ce dialysat peut entraîner des céphalées, des douleurs abdominales, une asthénie post-dialytique. Ceci est dû aux concentrations plasmatiques en acétates accrues après 4 heures de dialyses retrouvées chez 78 % des patients, malgré une concentration de 3 mmol/L

d'acétate au début de la séance. Aujourd'hui, le plus utilisé est le dialysat ayant une faible concentration d'acide acétique (91).

Le dialysat au bicarbonate avec de l'acide chlorhydrique est également sur le marché. La présence d'ions H^+ et de Cl^- a un pouvoir acidifiant important causant des problèmes de fabrication et d'utilisation nécessitant un coût de production important (88). Le Roy et al. ont remarqué que les acétatémies pré-dialytiques importantes chez certains patients (alcooliques) étaient réduites après une séance d'HD (91).

D'autres recherches ont été effectuées sur un dialysat au bicarbonate avec de l'acide citrique. Celui-ci se transforme en citrate sous l'effet de la présence des bicarbonates. Plusieurs avantages en découlent, notamment, l'acide citrique a une action anticoagulante mineure due à la chélation du calcium ionisé plasmatique avec lequel il forme un complexe. Le calcium ionisé est primordial dans la cascade de coagulation. L'acide citrique présent dans le dialysat permet de réduire la teneur et la concentration en calcium ionisé dans le sang circulant au sein du dialyseur (88). Les doses d'héparine peuvent donc être réduites pendant la séance d'hémodialyse (88). Le Roy et al. ont mis en valeur que 91% des séances d'HD pratiquées sur un dialysat au citrate ont été effectuées sans injection d'héparine pendant une séance de 4 heures (91).

De même, l'épuration est meilleure du fait que les concentrations pré-dialytiques des toxines sont réduites lors du passage dans la membrane de dialyse contenant le citrate. La dialyse est donc plus efficace et épure davantage de toxines (88).

La très faible teneur en acide acétique permet de réduire les effets indésirables de la dialyse comme une HTA. L'hémodynamique est maintenue pendant toute la séance d'HD avec un dialysat au citrate (88).

Récemment certains dialysats font l'objet de polémique, notamment le dialysat au citrate qui serait associé à la mortalité chez le patient hémodialysé (92). Aujourd'hui 15000 patients reçoivent ce dialysat (92). Ces résultats nécessitent cependant une confirmation.

d) Les dialysats au bicarbonate sans acide

L'acidification du dialysat au bicarbonate peut entraîner la formation de dioxyde de carbone (CO_2). Celui-ci est rapidement éliminé par les poumons chez le sujet sain (91). Malheureusement, l'acidification du sang dans le dialysat peut provoquer une coagulation avec certaines membranes de dialyse au début de la séance de l'HD et peut entraîner une réaction allergique (91).

Des chercheurs ont mis au point des nouveaux dialysats sans acide. Cependant ces dialysats ne possèdent pas tous les électrolytes nécessaires. Afin de pallier ce déséquilibre, une réinjection d'une solution spécifique s'effectue à la sortie du dialyseur afin d'alcaliniser la solution (91).

Une nouvelle technique d'HD sans acétate est étudiée chez les anglo-saxons depuis 1989. Le dialysat au bicarbonate sans acétate améliore les qualités de vie des patients. L'absence de l'acétate dans le bain de dialyse chez les sujets âgés et diabétique améliore la stabilité hémodynamique et diminue l'incidence des symptômes intra et interdialytiques. Une autre étude a mis en évidence que l'absence d'acétate diminuait le nombre d'HVG. Cependant, ces études ont été réalisées sur peu de patients et à court terme, il serait préférable de pousser davantage les études et de les réaliser à grande échelle afin de vérifier les bénéfices (17).

Tout d'abord, il existe la biofiltration sans acétate (AFB). Cette technique d'hémodiafiltration sans acétate fonctionne sans tampon dans le dialysat, mais avec une perfusion de bicarbonate insérée en aval du filtre de dialyse. Cette technique fonctionne à bas débit (17). Ce dialysat sans acétate améliore la qualité de vie des patients, la production de cytokines est plus faible de ce fait, la stabilité hémodynamique est meilleure (17). La solution stérile de bicarbonate à 1,4% est réinjectée à un débit aux alentours de 1,5 à 2 L/heure (91).

L'HD sans acétate est une deuxième méthode, réinjectant 2 litres sur 4 heures d'une solution hautement concentrée en bicarbonate de sodium (91).

Une troisième technique existe mais celle-ci est peu employée. La biofiltration sans acétate avec un profil de potassium variable dans le dialysat (AFBK ou AFB with Potassium Profiled Dialysate). Ce dialysat permet de réduire les arythmies cardiaques. Cette méthode est équivalente à la technique AFB mais possède un mécanisme qui réduit la concentration de potassium dans le dialysat. Cette étude doit réaliser d'autres essais afin de confirmer ces résultats (17).

Tableau 2 : La composition des dialysats en fonction des techniques (91)

	<u>Dialyse bicarbonate avec acide</u>			<u>Dialyse bicarbonate sans acide</u>	
	Acétique	Citrique	Chlorhydrique	AFB	HD sans acétate
Na	140	140	140	140	120
K	2	2	2	2	2
Ca	1,5	1,5	1,5	1,5	1,75
Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cl	108	108	111	146	126
Acétate	3	0,3	0	0	0
Bicarbonate	35	35	35	0	0
Citrate	0	0,8	0	0	0
CO2	3	3	3	0	0
Glucose	5,55	5,55	5,55	5,55	5,55
Réinjection	Non	Non	Non	Bicarbonate de sodium (167mmol/L) 1,5 à 2 L/h	Bicarbonate de sodium (595mmol/L) 0,5l/h

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des différents dialysats

<u>Hémodialyse au bicarbonate avec acide</u>			
Les différents dialysats	Avec de l'acide acétique	Avec de l'acide chlorhydrique	Avec de l'acide citrique
Avantages	Bonne tolérance hémodynamique des séances (88)	Maintien des acétatémies dans les valeurs cibles chez certains patients Acide le plus physiologique (93)	Réduction des besoins en héparine Amélioration de l'épuration Meilleure stabilité hémodynamique pendant la séance et une meilleure biocompatibilité
Inconvénients	Augmentation du stress oxydatif, et la production des marqueurs inflammatoires Présence de douleurs après les séances Entraîne une vasodilatation (93)	Pouvoir acidifiant	Augmentation de la mortalité des patients hémodialysés ?
<u>Hémodialyse au bicarbonate sans acide</u>			
	Biofiltration sans acétate	Hémodialyse sans acétate	
Avantages	Meilleure tolérance et une meilleure correction de l'acidose	Dialyse économique	
Inconvénients	Surcoût	Nécessité d'ajuster précisément le débit de réinjection	

iii. Le dialyseur

Le dialyseur appelé « rien artificiel » et est composé d'un compartiment sanguin et d'un compartiment dialysat.

Les deux compartiments sont séparés par une membrane synthétique fine et peu poreuse qui permet les échanges. La plupart des dialyseurs sont constitués de fibres capillaires et creuses, d'autres s'organisent en plaques collées les unes sur les autres (50). Les fibres creuses ont été conçues pour permettre une surcharge d'échange considérable tout en maintenant une résistance infime au flux sanguin. Les échanges se font en permanence entre le sang et le dialysat circulant dans le sens opposé. Comme le présente la Figure 6, le dialyseur se trouve sous la forme d'un cylindre en plastique rigide contenant plusieurs milliers de fibres capillaires. Les membranes ont été conçues en cylindre afin de diminuer la résistance à la circulation (50). Le dialyseur fonctionne comme un filtre, le dialyseur est composé d'une entrée et d'une sortie. Le sang

circule à l'intérieur des fibres et le dialysat se déplace à l'extérieur. Ce passage répété pendant toute la séance de dialyse retire les déchets toxiques du sang, rétablit l'équilibre acido-basique et supprime l'excès d'eau accumulé chez le patient (94). Intéressons-nous aux différentes spécificités d'une membrane d'HD contenue dans le dialyseur.

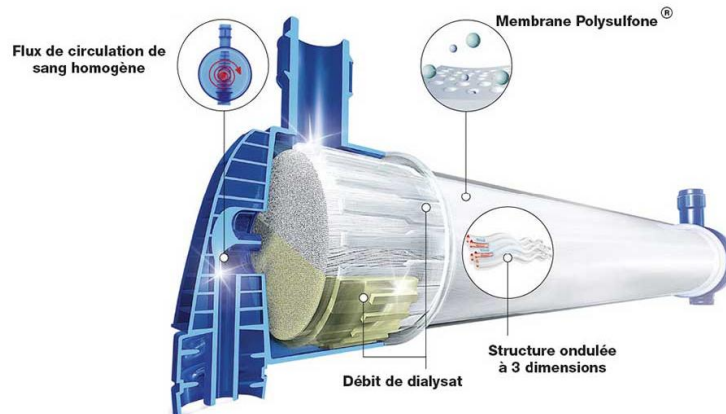


Figure 6 : Le dialyseur (95)

a) Les différentes caractéristiques d'une membrane

Une membrane d'HD se définit par quelques caractéristiques qui sont :

- Le prix (les membranes synthétiques sont plus coûteuses que les membranes dérivées de la cellulose)
- La perméabilité d'une membrane aux solutés est caractérisée par le coefficient de tamisage, celui-ci est défini par le rapport de la concentration du soluté dans l'ultrafiltrat à sa concentration dans le plasma.
- La surface d'échange : facteur de performance du dialyseur
- La géométrie interne et externe
- La capacité d'épurer les déchets
- La biocompatibilité d'une membrane se caractérise par l'absence de réaction néfaste pour le patient
- Le coefficient d'ultrafiltration est indiqué par le coefficient de perméabilité hydraulique d'une membrane (surtout pour l'hémodiafiltration)
- La clairance est déterminée par la quantité de sang épurée d'une substance par unité de temps. La clairance est mesurée avec une ultrafiltration
- Le coefficient de transfert de masse du dialyseur pour un soluté donné (par unité de surface). La confrontation des différents dialyseurs entre eux est justifiée par ce paramètre.

Différentes membranes existent et dépendent de certaines caractéristiques définies.

b) Les membranes cellulosiques

Auparavant il existait les membranes cellulosiques, aujourd'hui elles ne sont plus utilisées. Dans les années 1960, la Cuprophan® était majoritaire, cette membrane était plus fine et plus perméable (96). Cependant, cette membrane active la formation d'anaphylatoxines C3a (marqueur d'activation) et C5a (fragments de protéines qui vont être libérées lors d'une réponse inflammatoire) entraînant une forte réponse inflammatoire. Ces membranes sont aussi à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant une bronchoconstriction (obstruction des bronches) et une vasodilatation (96). De même, des chercheurs avaient mis en valeur que la membrane de Cuprophan® entraînait une libération d'acides aminés et ainsi une dégradation des protéines.

De ce fait, il est préférable d'utiliser une membrane biocompatible n'entraînant pas la libération d'acides aminés (37).

c) Les membranes dérivées de la cellulose

Aujourd'hui, les membranes de cellulose modifiées comme le triacétate de cellulose sont les plus employées. Cette membrane est intéressante pour l'élimination des protéines de bas poids moléculaire. Cependant cette membrane est de perméabilité intermédiaire et présente une biocompatibilité mineure par rapport aux membranes synthétiques (98).

Contrairement aux membranes cellulosiques, elles activent les compléments C3a et C5a dans de très faibles proportions (96).

d) Les membranes synthétiques

Après de multiples recherches, les membranes synthétiques ont vu le jour, celles-ci sont élaborées à partir de polymères synthétiques hydrophobe comme le polyacrylonitrile (PAN), le PAN-sodium méthallylsulfonate (AN69), le polyamide (PAD), le polysulfone (PS), le polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Ces membranes sont biocompatibles, l'activation du complément est faible. De même, la taille des pores étant plus grande, l'élimination des molécules ayant un haut poids moléculaire est importante. Ces membranes sont caractérisées comme étant des membranes de hautes perméabilités (98). Notamment ces membranes présentent une meilleure épuration de la β_2 microglobuline.

Concernant la β_2 microglobuline, celle-ci est un composant des molécules complexes majeur d'histocompatibilité (complexe permettant un système de reconnaissance du soi). La β_2 microglobuline est excrétée par le rein, en cas de dysfonction rénale, la concentration de β_2 microglobuline est augmentée. Cette toxine se dépose dans de nombreux organes et peut entraîner une amylose. Celle-ci est une maladie qui se caractérise par un dépôt de protéines insolubles dans les tissus. Cette amylose peut entraîner le syndrome du canal carpien en touchant le système articulaire. Une concentration de β_2 microglobuline importante est

associée à une mortalité accrue chez le patient dialysé. La présence de $\beta 2$ microglobuline est jusqu'à 60 fois supérieure chez le patient dialysé par rapport à un patient sain (96).

Une étude a mis en valeur que les membranes synthétiques diminueraient la concentration de la $\beta 2$ microglobuline par rapport à la membrane cellulosique (99). Dans la littérature, Dulmer a évoqué que l'utilisation d'une membrane PS à haute perméabilité pendant une année entraîne un meilleur profil lipidique (diminution du cholestérol) que sur l'utilisation de membranes cellulosiques (100).

Une réaction d'hypersensibilité existe avec la membrane AN69 (membrane chargée négativement) et la présence d'un IEC. En effet, l'IEC inhibe la dégradation de la bradykinine, celle-ci doit être dégradée par une cascade de réaction lors du passage du sang sur cette membrane. L'inhibition de la dégradation de la bradykinine entraîne une augmentation de sa concentration plasmatique (98).

Par ailleurs, la membrane synthétique AN69 a permis de diminuer le temps de dialyse car elle épure des dérivés azotés par diffusion mais aussi par convection (99).

Une étude a été menée sur 3 membranes différentes : le Cuprophan[®], la polysulfone et l'AN69. Le résultat observé est une augmentation de la production d'interleukine 1 par les monocytes chez les patients dialysés avec la membrane Cuprophan[®]. Les chercheurs ont également remarqué une élévation de la production d'interleukine 1 avant la dialyse avec les membranes à base de polysulfone et d'AN69. Cette augmentation suggère une stimulation chronique des monocytes. La cause possible est l'activation d'endotoxines d'origine bactérienne traversant le dialysat vers le compartiment sanguin par rétrofiltration (96).

e) Les membranes greffées

Les membranes greffées se sont développées, il s'agit d'une membrane synthétique comme l'AN69 à partir de laquelle a été ajoutée de manière immuable des molécules d'héparine non fractionnée donnant naissance à la membrane AN69 ST. Cette membrane est destinée aux patients présentant un facteur de risque hémorragique (trouble de la coagulation, péricardite hémorragique, AVC) (98).

L'hémocompatibilité a une place importante dans la biocompatibilité des membranes. Sans anticoagulant sur les membranes, celles-ci activent une cascade de coagulation entraînant une thrombose. De ce fait une dose d'héparine est injectée pendant la séance d'hémodialyse afin de prévenir cette coagulation (99)

Cette membrane permet de réduire les doses d'héparines injectées lors des séances de dialyse (98).

f) Tableau des différentes membranes d'HD

Tableau 4 : Les différentes membranes d'HD

<u>Types de membranes</u>	<u>Noms des différentes membranes</u>
Membrane cellulosique	Cuprophan
Membranes dérivées de la cellulose	Diacétate de cellulose Triacétate de cellulose Acétate de cellulose
Membrane synthétiques	<ul style="list-style-type: none">• Polyacrylonitrile (PAN)• PAN-sodium méthallylsulfonate (AN69)• Polyamide (PAD)• Polysulfone (PS)• Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)
Membrane greffée	AN69 - ST

Développons ensuite la seconde méthode de dialyse.

2. La dialyse péritonéale

D'après le registre REIN de 2016, 6.3% de la totalité des patients traités par un traitement de suppléance utilisent la DP (65). Les patients de plus de 70 ans utilisent davantage la DP pour 18 % d'entre eux (101).

Deux méthodes de dialyse péritonéale sont possibles : la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et la dialyse péritonéale automatisée (DPA).

Selon le rapport REIN de 2016, 40.3% des patients en DP utilisent la DPA. Ce taux varie de 26% à 75% selon les différentes régions et varie également en fonction de l'âge (65). Le rapport REIN de 2016 montre que 61% des patients en DP utilisent la DPA chez les moins de 65 ans contre 28% chez les plus de 65 ans (65). Dans un premier temps, nous allons aborder les principes de la DP.

a. Les principes de la DP

La DP repose sur plusieurs principes :

- La diffusion est un mouvement des molécules se déplaçant selon un gradient de concentration du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré afin d'obtenir un équilibre.
- L'osmose est un mouvement des solvants qui se déplacent d'un milieu hypotonique vers un milieu hypertonique grâce à un gradient osmotique (le glucose) pour la dialyse péritonéale.

L'épuration est la différence de concentration entre le sang et le liquide de dialyse péritonéale. Cette différence de concentration va provoquer un passage des déchets du milieu le plus

concentré (sang) vers le milieu le moins concentré (dialysat). Lorsque l'équilibre est atteint, le dialysat est saturé, il faut donc le renouveler.

Le dialysat contient des agents osmotiques (tels que le glucose ou les acides aminés). Ces agents osmotiques vont attirer l'eau du sang vers le dialysat (102). Ce phénomène s'appelle l'ultrafiltration.

Les trois phases de la DP sont donc le drainage correspondant à l'élimination du dialysat hors de la cavité péritonéale, cette phase dure environ 20 à 30 minutes. La deuxième phase est l'injection celle-ci se prolonge pendant 10 minutes et correspond à l'introduction du dialysat dans la cavité péritonéale par gravité. La dernière phase est la stase correspondant à la période pendant laquelle le dialysat reste en place dans la cavité abdominale. Les échanges se font pendant cette période, la stase dure environ quatre heures (45). Dans un second temps, intéressons-nous au péritoine.

b. Le péritoine

La DP est une méthode d'épuration intracorporelle qui épure le sang des toxines, et dispose du péritoine comme la membrane de dialyse (103). Le péritoine est une membrane semi-perméable richement vascularisée qui tapisse la cavité péritonéale. Il est utilisé comme surface d'échange, la mise en contact du dialysat avec le sang des capillaires permet de réaliser des échanges d'eau et de molécules de petites tailles. Le péritoine permet donc d'extraire les déchets organiques et sert à l'équilibre du milieu hydro-électrolytique.

La surface péritonéale correspond plus au moins à la surface corporelle du patient. Elle est déterminée en fonction de la taille et du poids du patient et correspond environ à $1,73\text{m}^2$. A l'initiation de la DP (dans les 15 jours à 2 mois), le péritoine est hyper-perméable (45). En effet, l'introduction du dialysat dans la cavité péritonéale n'est pas physiologique et entraîne une réaction inflammatoire allergique « normale ». Celle-ci entraîne un élargissement des pores du mésothélium (membrane interne du péritoine) et permet ainsi le passage des globules blancs. Les pores ouverts, le péritoine va réabsorber de façon plus importante le dialysat. Le pouvoir osmotique du dialysat est donc diminué (45). La réaction inflammatoire va provoquer une desquamation plus ou moins visible au niveau des poches de drainage du dialysat (45). Des dépôts de fibrine peuvent donc obstruer le cathéter, il est donc important de vérifier son intégrité. Dans ce cas, une injection d'héparine dans les poches de dialysat peut être nécessaire afin d'éviter cette obstruction. En effet, l'héparine ne passe pas la barrière péritonéale. De même le péritoine est le siège de la réaction inflammatoire d'où la présence d'un dialysat trouble. Dans la partie suivante, nous allons développer le cathéter de la DP.

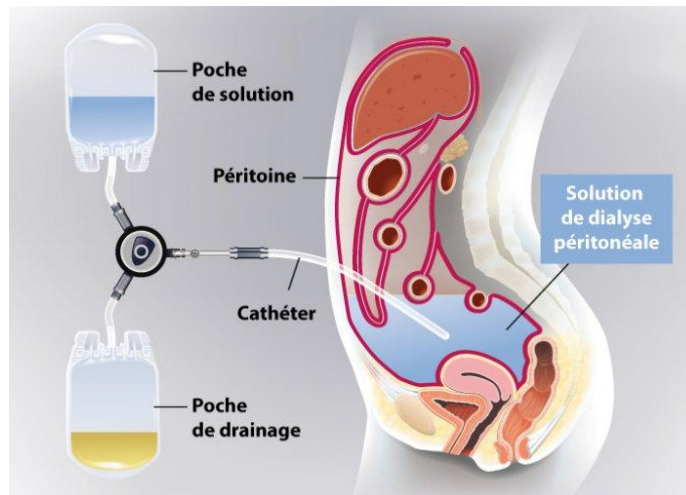


Figure 7 : Le fonctionnement de la DP (104)

c. Le cathéter de DP

Comme le présente la Figure 7, le cathéter de DP est un tuyau souple inséré dans la cavité péritonéale au cours d'une petite intervention chirurgicale sous anesthésie locale en général (105). Le cathéter est le plus souvent en silicone ce qui lui confère des propriétés de biocompatibilité de souplesse et de flexibilité indispensables à la bonne utilisation. Généralement, le cathéter utilisé est le cathéter de Tenckhoff. Celui-ci est composé de 3 parties dont un segment intra-péritonéal droit ou en croce. Son extrémité est située dans le cul de sac de Douglas (102). Il est composé également d'un segment sous cutané, extra-péritonéal souvent compris entre deux manchons d'amarrage (cuff) permettant la fixation du cathéter. Il est enfin constitué d'un segment externe, l'orifice de sortie du cathéter est appelé émergence (102).

Le cathéter est muni d'un liseré radio-opaque permettant de vérifier son positionnement par radiographie. Le choix de la localisation de l'émergence du cathéter est très important (absence de pli cutané), le cathéter doit être visible par le patient il ne doit pas se situer au niveau de la ceinture. De plus il est placé plutôt sur le côté gauche afin de privilégier le côté droit en cas de transplantation.

Le cathéter est fonctionnel 10 à 15 jours après sa pose. Cette précaution permet de réduire les risques de fuite et d'infections au niveau de l'émergence. La perméabilité du cathéter est vérifiée en post-opératoire en effectuant des rinçages de 250mL de dialysat. Le cathéter péritonéal peut rester en place plusieurs années (107). Dans le prochain paragraphe, nous allons exposer les différentes techniques pour effectuer une DP.

d. Les différentes techniques de DP

La DPCA : cette technique nécessite trois à quatre échanges de poche par jour six jours sur sept. Cette méthode est effectuée manuellement par le patient ou par le biais d'une infirmière. Le patient infuse environ deux litres de liquide de dialyse dans la cavité péritonéale par le cathéter (102). Le dialysat stagne dans la cavité péritonéale pendant une durée définie par le médecin. Dès que le dialysat est saturé, il est vidangé puis échangé (108). Une poche peut être rajouté la nuit d'une durée de stase de 6 à 8h en fonction de la nécessité du patient (45).

La DPA : cette méthode est réalisée chaque nuit pendant une durée de 8 à 10 heures. Avant de se coucher, le patient relie son cathéter à un cycleur (machine automatisée de dialyse) qui réalise le programme déterminé par le médecin. L'appareil vérifie les différents paramètres (volume d'injection, le temps de stagnation). Environ, 1 à 2 L de dialysat par cycle sont nécessaire afin d'assurer le remplissage et la vidange de la cavité péritonéale (45). Environ vingt litres d'échanges sont effectués par nuit, le nombre d'échange est déterminé pour chaque patient selon la quantité de l'eau et de toxines à éliminer (102,108). Intéressons-nous à la composition du dialysat de la DP.

e. La composition du dialysat de la DP

Le dialysat contient des agents osmotiques et des électrolytes définis. En ce qui concerne le dialysat, différents agents osmotiques sont disponibles. Le glucose est l'agent osmotique cristalloïde le plus utilisé. Il est retrouvé sous trois concentrations différentes générant des gradients osmotiques (favorisant l'élimination de l'eau de l'organisme de façon plus ou moins importante) et donc à une ultrafiltration d'intensité croissante (102).

Les trois concentrations différentes du glucose sont (102) :

- La concentration de l'agent cristalloïde est de 15g/L et correspond à une solution isotonique.
- La concentration du glucose est de 25g/L : la solution est donc intermédiaire
- La concentration de l'agent cristalloïde est de 40g/L : la solution est hypertonique, l'ultrafiltration sera meilleure.

Chez les personnes diabétiques, l'agent osmotique cristalloïde utilisé est les acides aminés à une concentration de 11g/L (102). La poche d'acides aminés permet de lutter contre la dénutrition. L'agent osmotique colloïde, l'icodextrine (polymère de glucose) est une option parallèle au glucose et aux acides aminés. L'icodextrine a une concentration de 75g/L, a l'avantage d'avoir une ultrafiltration prolongée permettant de longs échanges (102).

Au niveau de la composition en électrolytes, le dialysat est composé de (102) :

- 132 mmol/l de sodium
- 1.25 mmol/L -1,75mmol/L de calcium
- 0.25 mmol/L - 0.75mmol/L de magnésium
- Le dialysat ne comporte pas de potassium ni de phosphore. Les patients effectuant une DP ont donc une très faible prévalence à l'hyperkaliémie (102).

De plus il faut faire attention à la constipation qui pourrait entraîner une migration du cathéter. L'utilisation de laxatifs est fortement recommandée (102).

La DP présente des contre-indications notamment une obésité morbide ($IMC > 45\text{kg/m}^2$), une stomie, des hernies non opérables de la paroi abdominale, un antécédent de chirurgie abdominale majeur (102). Des facteurs psychosociaux peuvent être une contre-indication à la DP comme un habitat insalubre, une infirmière indisponible en cas de patient dépendant, une hygiène insuffisante (109). Passons aux avantages et inconvénients de la DP.

f. Avantages et inconvénients de la DP

La DP présente de nombreux avantages. Tout d'abord le traitement est réalisé à domicile, le patient est donc autonome, la qualité de vie du patient est préservée. Ensuite, la DP offre une meilleure stabilité de la PA et elle s'effectue quotidiennement sans interruption (108,110). De plus, la DP est une alternative thérapeutique en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire aux diurétiques (102). Enfin, le dernier avantage est qu'elle permet de conserver la fonction rénale et de préserver une diurèse.

Les infections péritonéales (comme la péritonite) font partie des inconvénients de la DP. En cas d'infection résistante à un traitement médical, il est possible de faire appel à l'HD de manière provisoire (109). Le transfert en HD sera envisagé, si le patient a déclaré des infections à répétitions après remplacement du cathéter (109). En revanche, le transfert en HD est définitif si le patient a eu plus de trois infections péritonéales dans l'année, à des germes d'origine digestive. L'introduction journalière de dialysat peut entraîner, à terme, une modification de la membrane péritonéale. Une dénutrition peut être visible du fait que le dialysat absorbe les protéines plasmatiques, un suivi diététique est alors primordial (110). Le cathéter reste à demeure, de ce fait un mal être peut s'installer chez le patient (110).

La principale cause d'ablation prématurée du cathéter est l'infection. Le prolongateur (appelé aussi ligne d'extension), comprenant un clamp, est intercalé entre le cathéter de Tenckhoff et les tubulures de poches de dialysat sera changé tous les 6 mois. Selon la HAS de 2007, il existe un risque de développer une infection au niveau de l'orifice chez les patients diabétiques par rapport au patient non diabétiques (111). Faisons une comparaison entre la DP et l'HD.

g. Comparaison entre l'HD et DP

En prenant exemple sur les informations comparatives de la DP et l'HD de la HAS de 2017, nous pourrions faire ce tableau suivant (112) :

Tableau 5 : Comparaison entre la dialyse péritonéale et l'hémodialyse (112)

	<u>Dialyse péritonéale</u>	<u>Hémodialyse</u>
Fonctionnement de la dialyse	Le dialysat est introduit dans le péritoine au moyen d'un cathéter	Les échanges se font grâce au générateur d'hémodialyse. Le dialysat passe à travers le dialyseur afin d'épurer les toxines. Les échanges se font grâce à une voie d'abord vasculaire
Lieu	A domicile	En centre lourd En autodialyse En unité de dialyse médicalisée Hémodialyse à domicile
A quelle fréquence ?	Environ 12 à 14 heures par semaines suivants les différentes techniques utilisées (jusqu'à 24h en hémodialyse longue nocturne)	
Conservation de la diurèse	La diurèse est conservée	Arrêt progressif en quelques semaines ou mois de la diurèse pour l'hémodialyse effectué en centre lourd
Conséquences sur l'alimentation	Alimentation variée Apport en sel, phosphore, potassium contrôlé Apport en protéines afin d'échapper à la dénutrition	Alimentation variée Apport en sel, phosphore, potassium contrôlé Quantité de boisson contrôlée Apport en protéines afin d'échapper à la dénutrition

Les deux techniques de dialyse ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients afin de pallier cette MRC. Un patient peut mener une vie quasi normale en choisissant avec le néphrologue la méthode de dialyse à utiliser en fonction de sa vie professionnelle et personnelle.

IV. Etude transversale sur des patients hémodialysés du CHU d'Amiens-Picardie

1. Contexte et Objectif

Comme précédemment décrit, les patients avec une MRC et en particulier les patients aux stades IRTT par dialyse sont exposés à un risque d'évènements et de mortalité cardiovasculaires accrus. La prise en charge pharmacologique de ce risque cardiovasculaire repose sur l'utilisation de thérapeutique qui a démontré leur efficacité en population générale mais rarement dans la population de patients hémodialysés. Du fait des pathologies cardiovasculaires retrouvées chez les patients dialysés, leur nombre de médicaments spécifiques des pathologies cardiovasculaires est important.

L'objectif du présent travail est de décrire les comorbidités cardiovasculaires et le poids des traitements cardiovasculaires de patients hémodialysés dans un centre lourd.

2. Méthodes

L'étude réalisée est une étude transversale qui a évalué les patients hémodialysés en centre lourd au CHU Amiens-Picardie du 26 décembre 2016 au 30 mars 2017. Un total de 116 patients hémodialysés étaient suivis dans ce centre durant cette période. Un recueil de données a été réalisé portant sur les médicaments et antécédents médicaux, en se focalisant spécifiquement sur les traitements et les pathologies cardiovasculaires.

Une analyse descriptive des données sera réalisée à l'aide des données recueillies sur un tableur excel.

3. Résultats

a. Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 6 : Caractéristiques des patients hémodialysés de l'étude

	Nombre de patients : N (%)
Age (années)	67.2 ± écart type 14.3
Homme	60 (51.7%)
Nombre d'heure de dialyse hebdomadaire :	
3 séances de 4 heures	111 (95.7%)
3 séances de 5 heures	3 (2.6%)
2 séances de 4heures	2 (1.7%)
Antécédents médicaux	

HTA	60 (51.7%)
AVC/AIT	13 (11.2%)
Diabète de type 1	10 (8.6%)
Diabète de type 2	29 (25%)
Rétinopathie diabétique	12 (10.3%)
FA	26 (22.4%)
Angor	3 (2.6%)
Insuffisance mitrale	3 (2.6%)
AOMI	9 (7.8%)
Pose de peace maker	3 (2.6%)
Pose de stents	8 (6.9%)
Stimulateur cardiaque	1 (0.9%)
Décompensation cardiaque	4 (3.5%)
Pontage cardiaque	2 (1.7%)
Insuffisance cardiaque	17 (14.7%)
Différents types de cancers	28 (24.1%)
Artériopathie	7 (6.0%)
Greffes	4 (3.5%)
Rejet du greffon	8 (6.9%)
Hypercalcémie	4 (3.5%)
HTAP	1 (0.9%)
OAP	5 (5.2%)
Anévrisme	4 (3.4%)
Tabac actif	2 (1.7%)
Tabac sevré	5 (4.3%)
Syndrome d'Alport	1 (0.9%)
Ulcère /escarre	10 (8.4%)
Embolie/ thrombose veineuse	6 (5.2%)
Neuropathie	6 (5.2%)
Glaucome /cécité	5 (4.3%)
Endocardite/pneumopathie	5 (4.3%)
IMC (kg/m²)	27.0 ± 6.9
Maigre (entre 16.5-18.5)	8 (6.9%)
IMC correct (18.6-25)	40 (34.5%)
Surpoids (25.1-30)	39 (33.6%)
Obésité modérée (30.1-35)	16 (13.8%)
Obésité élevée (35.1-40)	5 (4.3%)
Obésité morbide (>40)	8 (6.9%)
Nombre de médicaments	
Entre 1-10 médicaments	25 (21,5%)
entre 11 et 16 médicaments	70 (60.3%)
plus de 17 médicaments	21 (18.1%)

HTA : hypertension artérielle, AVC : accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, FA : fibrillation auriculaire, AOMI : artériopathie obstructive des membres inférieurs, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, OAP : œdème aigu pulmonaire, IMC : indice de masse corporelle

Les données numériques sont présentées en moyenne \pm écart type, les données qualitatives sont présentées en nombre (%).

Comme le présente le Tableau 6, les patients hémodialysés en centre lourd au CHU Amiens-Picardie du 26 décembre 2016 au 30 mars 2017 ont un âge moyen de 67.2 ± 14.3 ans, 76 ans séparent le plus jeune patient au plus âgé. Dans l'étude, l'âge médian est de 69.5 ans. L'étude est constituée de 57.7% d'hommes dont le ratio homme/femme est de 1.66.

La majorité des patients (N=111) effectuent trois séances de 4 heures par semaine.

La moyenne de l'IMC est de $27.0 \pm 6,9$ kg/m². 40 patients présentent un IMC correct.

Concernant les antécédents médicaux des patients, l'HTA arrive en tête du classement avec un pourcentage de 51.7% (N=60), 25% (N=29) des patients ont un antécédent de diabète de type 2. Nous pouvons remarquer que 24.1% (N=28) des patients ont été atteints d'un cancer. La FA touche 22.4% (N=26) des patients inclus. L'insuffisance cardiaque est présente chez 14.7% (N=17) des patients de l'étude. Celle-ci est composée de 6.38% patients ayant un antécédent d'embolie pulmonaire, de thrombose ou encore un AVC/AIT. L'étude comporte 6% patients tabagiques dont 1.7% sont des patients tabagiques actifs.

En moyenne, le nombre de spécialités prescrites est de 13.6 ± 3.4 médicaments par patients (allant de 4 à 25) incluant 8.6 médicaments (dans une fourchette de 4-13 spécialités prescrites) par patient spécifique de la MRC.

b. Les différentes néphropathies initiales retrouvées dans l'étude

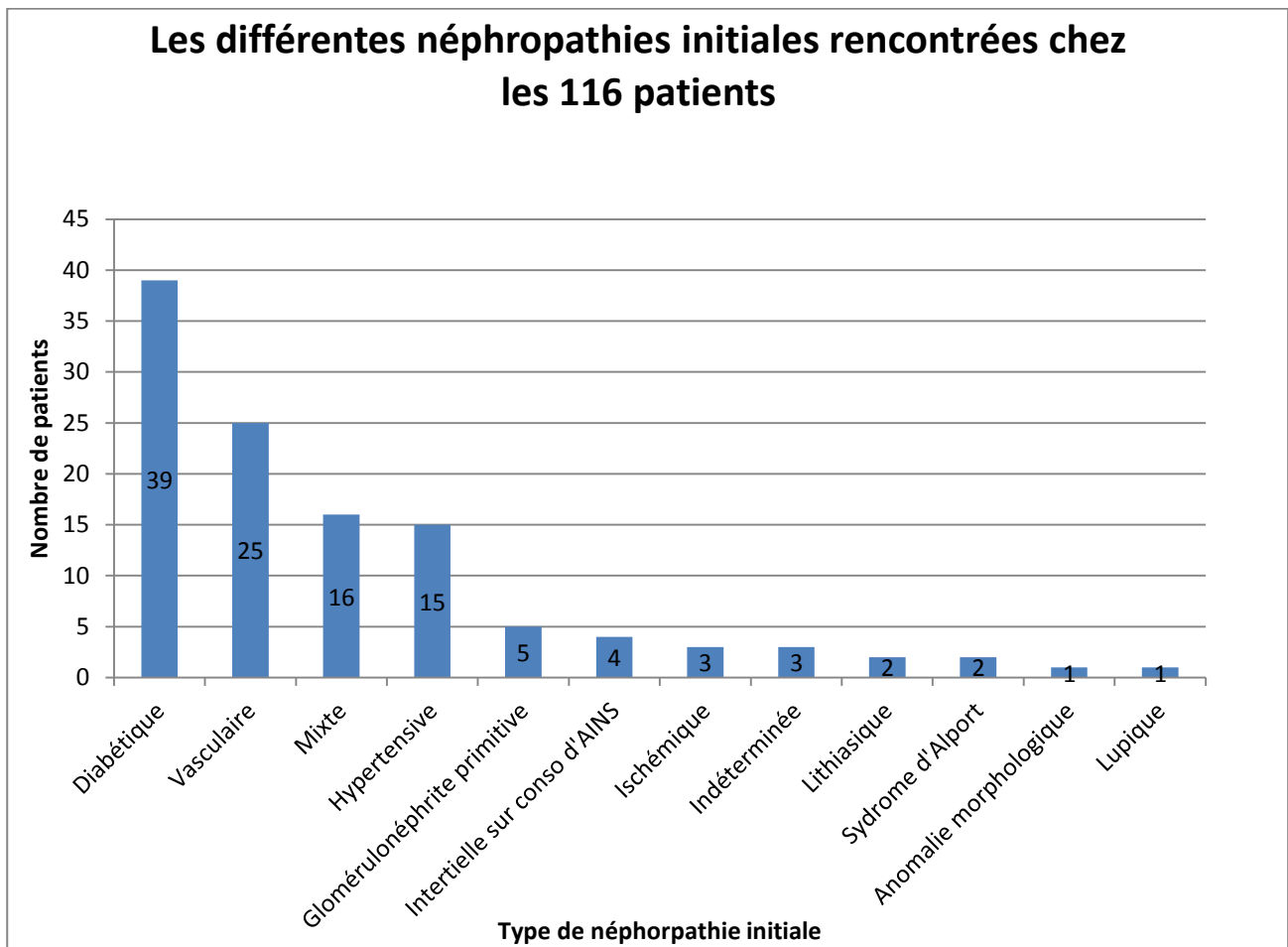


Figure 8 : Les différentes néphropathies initiales rencontrées chez les 116 patients

Comme le montre la Figure 8, la néphropathie diabétique représente 33.6% (N=39) de la néphropathie initiale des patients inclus. Elle est suivie par la néphropathie vasculaire pour 25 patients de l'étude. La troisième place s'adresse à la néphropathie mixte représentant 16 patients. Les néphropathies hypertensives vasculaires représentent à elles deux 34.5%.

c. Les comorbidités cardiovasculaires

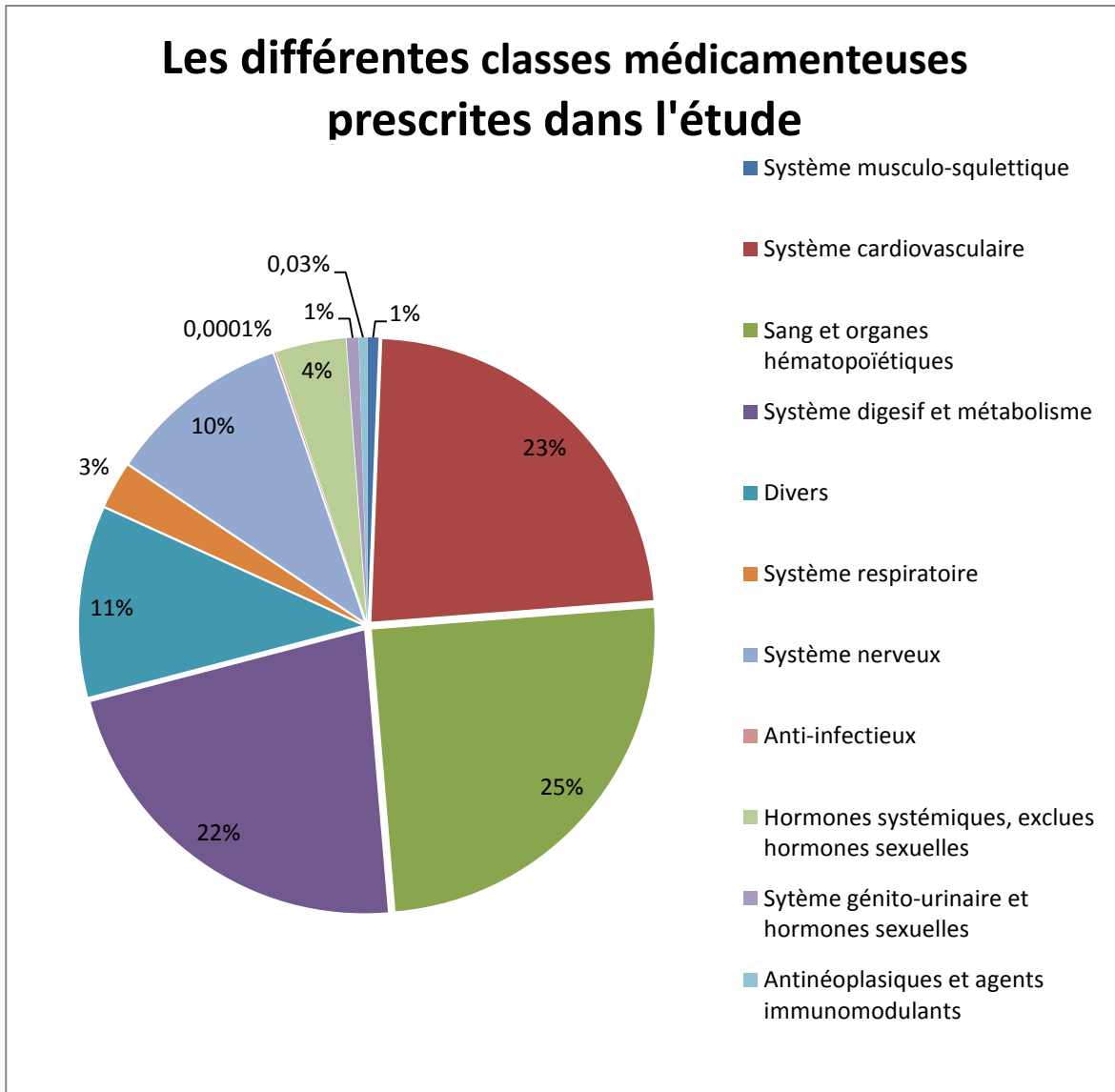


Figure 9 : Les différentes classes médicamenteuses prescrites dans l'étude

Après avoir répertorié chaque médicament prescrit des 116 patients par classe anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), la Figure 9 illustre ce résultat. La classe « sang et organes hématopoïétiques » arrive en tête des médicaments prescrits avec un pourcentage de 25 % dans l'étude. La classe « système cardiovasculaire » arrive en deuxième position avec 23% de médicaments prescrits. La « voie digestive et métaboliques » prend la troisième place. Les classes ATC « système cardiovasculaire » et « sang et organes hématopoïétiques » représentent 48% de la totalité des prescriptions des ordonnances des patients. Focalisons-nous et intéressons-nous davantage aux médicaments spécifiques de la MRC.

En ce qui concerne l'étude, la classe ATC « système cardiovasculaire » regroupe la classe des antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants, les médicaments antiangoreux.

Tableau 7 : Proportion des différentes classes thérapeutiques prescrites du système cardiovasculaire chez les 116 patients

Système cardiovasculaire	
Les antihypertenseurs	
Classes thérapeutiques	Nombre de patients ayant ce traitement sur un total de 116 patients : N (%)
Béta bloquant	87 (75%)
Alpha bloquant	6 (5.2%)
Inhibiteur calcique	20 (17.2%)
Diurétique de l'anse de Henlé	71 (61.2%)
Inhibiteur de l'enzyme de conversion	14 (12.1%)
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	15 (10.3%)
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en association	14 (12.1%)
Antihypertenseur d'action centrale	7 (6.0%)
Association d'un béta bloquant + Inhibiteur calcique	1 (0.9%)
Hypocholestérolémiants	
Statines	64 (55.2%)
Association statines + ézétimibe	3 (2.6%)
Ezétimibe	1 (0.9%)
Fibrates	1 (0.9%)
Médicaments antiangoreux/ trouble du rythme	
Médicament anti-arythmique	12 (10.3%)
Traitement de fond de la crise d'angor	14 (12.0%)
Traitement curatif de la crise d'angor	7 (6.0%)

Comme le présente le Tableau 7, les Béta bloquants ainsi que les diurétiques de l'anse de Henlé ont une place prépondérante dans le traitement de l'HTA chez les patients dialysés. Les béta bloquants sont prescrits majoritairement, en effet, 75% (N=87) des patients hémodialysés ont une prescription d'un Béta bloquant dans leur ordonnance. De plus, les statines sont fortement prescrites dans cette population de patients. La prescription d'une statine concerne 55,2% (N=64). La prescription des médicaments du système cardiovasculaire est importante. Le pourcentage de la prescription des médicaments spécifiques de la MRC a été étudié afin de vérifier la place des médicaments antihypertenseurs au sein du traitement d'une IRTT par dialyse.

Pourcentage de la prescription des médicaments spécifiques dans la MRC chez les 116 patients

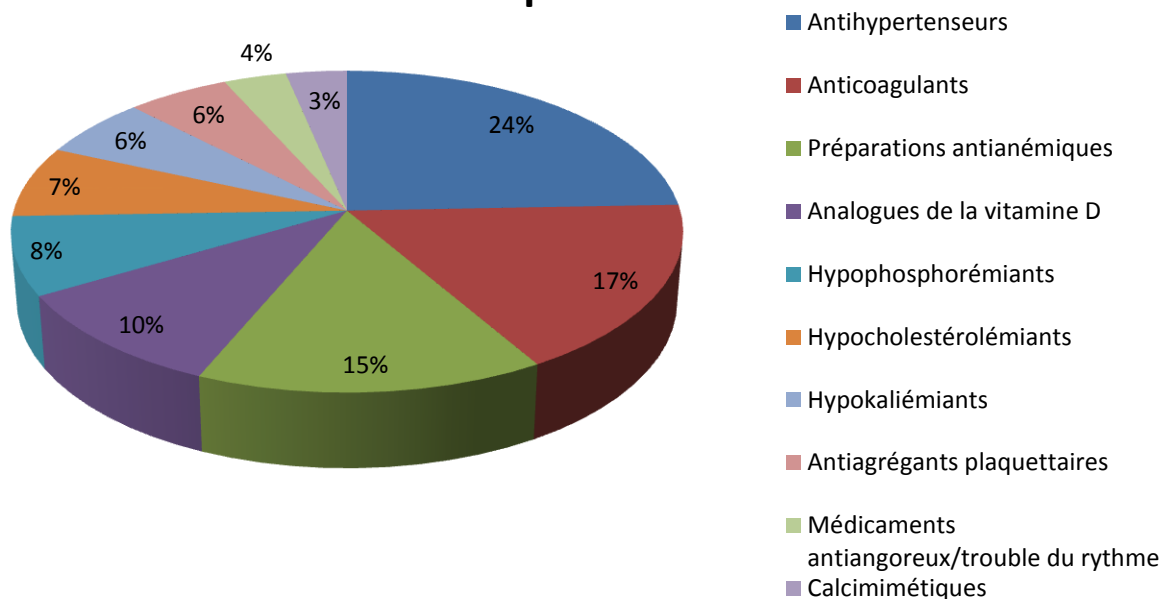


Figure 10 : Pourcentage de la prescription des médicaments spécifiques dans la MRC chez les 116 patients

Grâce à la Figure 10, nous constatons que la classe des antihypertenseurs est la classe de médicaments majoritairement prescrite suivie par les anticoagulants puis les préparations antianémiques.

La proportion de chaque classe thérapeutique du système cardiovasculaire a été étudiée au sein de l'étude.

Pourcentage des médicaments prescrits dans le système cardiovasculaire chez les 116 patients

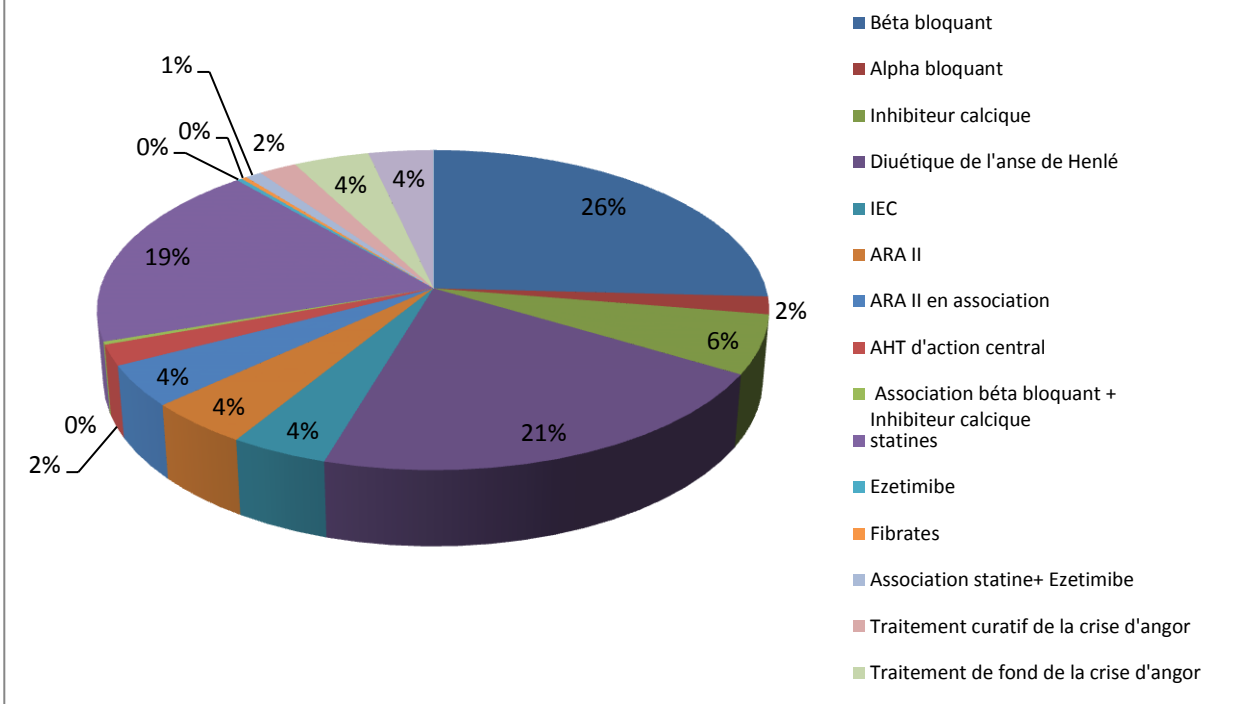


Figure 11 : Pourcentage des classes thérapeutiques du système cardiovasculaire prescrites chez les 116 patients

La Figure 11 présente ci-dessus illustre davantage le pourcentage important de la prescription des médicaments antihypertenseurs dans l'ensemble du système cardiovasculaire. Les médicaments antihypertenseurs regroupent à eux seuls 69% des médicaments prescrits du système cardiovasculaire dans l'étude.

Le pourcentage de chaque classe thérapeutique des médicaments antihypertenseurs a été analysé.

Pourcentage des médicaments antihypertenseurs chez les 116 patients

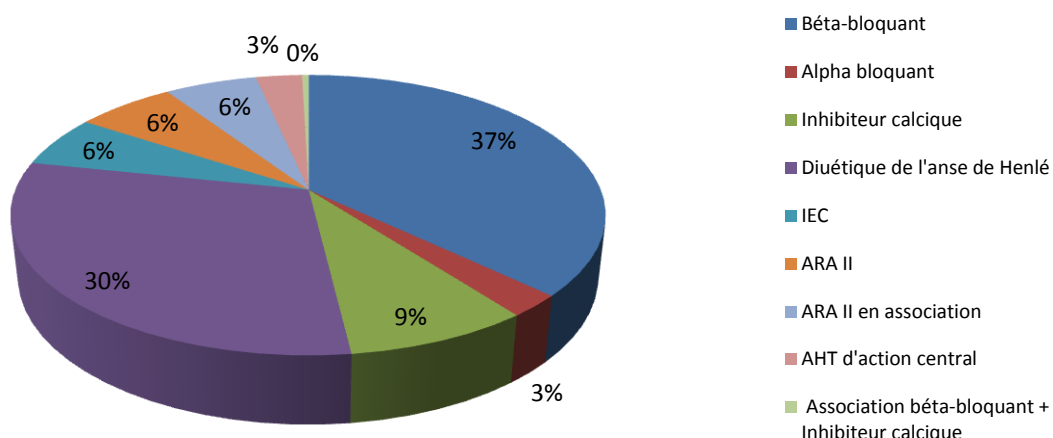


Figure 12 : Proportion des médicaments antihypertenseurs chez les 116 patients

Comme le présente la Figure 12, les Béta bloquants représentent un pourcentage de 37% de la prescription des médicaments antihypertenseurs, suivi des diurétiques de l'anse de Henlé avec un pourcentage de 30%.

Le tableau 8 présente le nombre de patients ayant une prescription des médicaments de la classe ATC « sang et organes hématopoïétiques »

Le tableau 8 : Proportions des différentes classes thérapeutiques prescrites de la classe sang et organes hématopoïétiques chez les 116 patients

Sang et organes hématopoïétiques	
Anticoagulants	
Classes thérapeutiques	Nombre de patients ayant ce traitement sur un total de 116 patients : N (%)
AVK	28 (24.1%)
Héparine	116 (100%)
Fragmine	21 (18.1%)
Préparations antianémiques	
ASE	37 (31.9%)
Fer	16 (13.8%)
Association d'ASE+Fer	55 (47.4%)
Vitamine B12	18 (15.5%)
Acide folique	17 (14.6%)
Antiagrégants plaquettaires	
Aspirine	36 (31.0%)
Clopidogrel	14 (12.1%)
Association aspirine + clopidogrel	4 (3.4%)

Les doses de charge d'héparine administrées pendant la séance d'HD ont été incluses dans l'étude. La totalité des patients reçoivent une dose d'héparine. Pratiquement un patient sur deux soit 47,4% (N = 55) reçoit du fer intraveineux et une injection d'ASE. Les patients traités par ASE seuls représentent 31,9% (N=16) de l'ensemble de l'étude. La totalité des patients ayant une prescription d'une ASE est de 79,3% (N=92). Les antiagrégants plaquettaires sont prescrits chez près de la moitié des patients soit 46,5% (N=54). Les AVK sont prescrits chez 28 patients de l'étude.

Tableau 9 : Proportions des différentes classes de médicaments prescrits chez les patients de notre étude

Classes thérapeutiques	Nombre de patients ayant ce traitement sur un total de 116 patients : N (%)
Les hypokaliémiants	58 (50%)
Les hypophosphorémiants	76 (65.2%)
Agent anti-parathyroïdien	32 (27.6%)
Cholécalciférol	94 (81.0%)
Alfacalcidol	4 (3.4%)

Comme le montre le Tableau 9, les hypophosphorémiants sont prescrits majoritairement pour plus de la moitié des patients 65,2% (N=76). Un patient sur deux a une prescription d'un hypokaliémiant sur son ordonnance. Plus de $\frac{3}{4}$ des patients est supplémenté par des ampoules de vitamine D. Le cinacalcet est prescrit pour 27,6 % (N=32) des patients.

4. Discussions

a. Caractéristiques de la population étudiée

Au niveau national, l'âge médian des patients dialysés est de 70.6 ans variant de 59 à 74 ans selon les différentes régions (65). Dans la région des Hauts de France, l'âge médian est de 70 ans ce qui coïncide avec le résultat retrouvé dans l'étude (69.5 ans).

Selon le registre REIN de 2016, 65% des patients en dialyse ont plus de 65 ans et 40% ont plus de 75 ans (65). Les fumeurs actifs représentent 19 % dont 12% sont des hommes et 7% sont des femmes, 42% des patients sont considérés comme tabagiques (65). Dans l'étude, les patients fumeurs actifs correspondent à 1.7% et 4.3% sont considérés comme des tabagiques passifs. La population de fumeurs actifs est plus faible dans notre échantillon que dans la moyenne nationale.

Concernant l'IMC, celui-ci est d'environ $26.3 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$, d'après le registre national de 2016 (65). Notre étude reflète également ce résultat puisque la moyenne de l'IMC est de $27.0 \pm 6,9 \text{ kg/m}^2$. Le résultat de la moyenne de la valeur de l'IMC montre qu'une forte proportion des patients présente un surpoids.

D'après ce même registre à l'initiation du traitement de suppléance, respectivement 22% des hommes et 30% des femmes sont obèses.

L'IMC recommandé chez un patient dialysé doit être supérieur à 23 kg/m². Au niveau national 69% des patients dialysés ont un IMC supérieur à ce seuil (65). Ce qui est également le cas dans l'étude puisque 75% des patients hémodialysés présentent cette recommandation.

La maigreur est retrouvée chez 5% des patients dialysés selon le registre. Dans l'échantillon 6.9% des patients ont un IMC inférieur à 18.5 kg/m².

En ce qui concerne le nombre de dialyse par semaine, 95.7% des patients hémodialysés au centre lourd effectuent trois séances de dialyse par semaine. Ce pourcentage reflète le nombre de séances à échelle nationale. En effet, 93.1 % des patients sont hémodialysés trois fois par semaine selon le rapport REIN de 2016 (65). Une relation existe entre l'IMC et le nombre d'heures d'hémodialyse hebdomadaire. Effectivement, les patients considérés comme obèses passent 12 heures ou plus en hémodialyse. A l'inverse les patient dénutris effectuent moins de 12 heures de séances par semaine (65).

b. Les différentes néphropathies initiales retrouvées dans l'étude

Concernant l'incidence des néphropathies hypertensive et vasculaire, celle-ci représente 25%, les néphropathies diabétiques correspondent à 23% de l'ensemble des néphropathies initiales selon le registre REIN de 2016. L'ensemble de ces trois néphropathies s'accorde à la moitié des cas de néphropathies (65). Dans l'échantillon, la néphropathie diabétique représente 33.6% de la néphropathie initiale sur nos 116 patients. La néphropathie vasculaire et hypertensive regroupe 34.3%. L'ensemble de ces néphropathies regroupe 67.9 % de la totalité des néphropathies initiales de l'étude.

c. La place des traitements cardiovasculaires

D'après les résultats de l'étude, le nombre moyen de spécialités prescrites s'élève à 13.6 ±3.4 médicaments. Majoritairement, les médicaments sont administrés par voie orale avec 11.9 ± 5.2 médicaments par patient (allant de 2-18) avec pour certains médicaments plusieurs prises par jour (hyperphosphorémiants ou hyperkaliémiants). Ce nombre est assez conséquent, la dialyse ne corrige que partiellement les conséquences de l'IRTT nécessitant des traitements adjuvants. Un patient hémodialysé présente différentes complications comme une anémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie. Diverses pathologies se greffent chez ces patients impliquant l'ajout d'autres médicaments (113). De même, ces patients sont hémodialysés dans un centre lourd signifiant que ces patients présentent des pathologies associées importantes (diabète, HTA).

Le pharmacien a sa place au sein de l'équipe médicale. Il apporte une meilleure compréhension du traitement au patient afin de garantir une bonne observance.

Dans une étude menée par Riemer et al. et réalisée sur 64 patients hémodialysés, le nombre moyen de spécialités prescrites dans le centre hospitalier s'élève à 10.3 ± 3.1 médicaments par patients (113). Dans l'étude les résultats sont légèrement supérieurs.

Comme le présente la Figure 10, la classe des antihypertenseurs est majoritairement prescrite, suivie de la classe des anticoagulants. Afin d'éviter la coagulation du circuit de dialyse, la totalité des patients reçoivent une injection d'héparine à chaque séance. Cette dose est diminuée de moitié quand le patient est traité en parallèle par un AVK.

Dans la littérature, le nombre moyen de médicaments dans le traitement antihypertenseur est de 1.9 ± 0.8 médicaments (115). Dans l'étude, le nombre moyen est également de 1.9 ± 1.1 médicaments. La prescription de ces médicaments a une place très importante chez le patient dialysé.

Les inhibiteurs calciques diminuant la mortalité cardiovasculaire ont leur place dans la prise en charge de l'HTA. Dans l'étude de Reimer et al. 31.3% des patients disposaient d'une prescription d'un inhibiteur calcique (115). Dans l'étude, 17.2% (N=20) des patients sont traités par un inhibiteur calcique.

Dans l'étude de Riemer et al., ceux-ci ont retrouvé que 26.6% des patients étaient traités par un bêta bloquant et 31.3 % des patients disposaient d'une prescription d'un diurétique de l'anse de Henlé (113). En comparaison, à l'étude menée au CHU Amiens-Picardie, la prescription des Bêta bloquants et des diurétiques de l'anse de Henlé est largement supérieure. En effet, les Bêta bloquants pourraient réduire la mortalité cardiovasculaire, comme exposé précédemment, 75% (N=87) des patients ont une prescription d'un Bêta bloquant dans l'étude. Le bisoprolol est majoritairement prescrit à un pourcentage de 73.6% (N=64), en effet, ce Bêta bloquant est faiblement dialysable. De plus, les diurétiques de l'anse de Henlé sont indiqués afin de maintenir une diurèse résiduelle faible, d'éviter une rétention hydrosodée mais ils ont également un rôle dans la régulation de la PA. Au vu de ces indications, les diurétiques de l'anse de Henlé sont majoritairement prescrits dans l'étude avec un pourcentage de 61.2% (N=71).

Du fait du risque d'hyperkaliémie sous IEC ou ARA II, ces médicaments sont prescrits dans une faible proportion dans l'étude. Ils représentent respectivement 12.1% et 10.3%.

Comme exposé auparavant, les statines sont prescrites afin de réduire l'inflammation et le LDL-Cholestérol mais également en prévention primaire ou secondaire dans une population à haut risque cardiovasculaire. Plus d'un patient sur deux présente une prescription de statines dans son ordonnance (N=64).

D'après l'étude, un patient sur deux dispose d'une prescription d'un hypokaliémiant afin de diminuer la kaliémie et d'éviter la mort subite comme démontré dans une étude précédente. Les hypophosphorémiants ont une place importante dans le traitement d'un patient dialysé puisque 76 patients de l'étude présentent une prescription d'un hypophosphorémiant afin de maintenir la phosphatémie dans la norme. Dans l'étude de Reimer et al. 92% des patients dialysés avaient

une prescription d'un hypophosphorémiants. En vérifiant la littérature, les résultats tournent aux alentours de 88 à 93% des patients dialysés ayant ce traitement (115).

Les calcimimétiques ont été prescrits pour 32 patients et sont réservés en cas d'HPTS sévère.

Le cholécalciférol est majoritairement prescrits chez 81% des patients afin d'augmenter la survie.

La classe des préparations antianémiques se situe à la troisième place comme le présente la Figure 10. Dans l'étude, 47.4% des patients reçoivent du fer intraveineux et une injection d'ASE afin d'augmenter la valeur de l'Hb. La proportion de patients traités par ASE est de 79.3%.

La date de l'instauration du traitement par ASE n'est pas définie, ni la concentration de l'Hb des patients de l'étude. Dans la littérature, le traitement antianémique est retrouvé chez 89 % des patients (115). Au niveau national le pourcentage de patients dialysés soigné par une ASE est de 48% (65).

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude sont conformes et coïncident avec les résultats retrouvés dans la littérature.

d. Les comorbidités associées

D'après la littérature, 70 à 80% des patients dialysés souffrent d'HTA (114). Dans l'étude, le résultat est inférieur puisque 51.7% des patients présentent un antécédent d'HTA.

Près de six patients sur dix présentent au moins une comorbidité cardiovasculaire (antécédent AVC ou AIT, trouble du rythme, ou insuffisance cardiaque) à l'initiation du traitement de suppléance. Les deux comorbidités arrivant en tête sont la pathologie coronaire et l'insuffisance cardiaque qui représentent respectivement 27% et 25% (65). La troisième place est détenue par les AOMI avec 21.3%. En regroupant les différents troubles de rythme dans l'étude (FA et angor), le pourcentage de comorbidités des troubles du rythme rassemble 25%, reflétant un résultat identique par rapport à l'échelle nationale. Cependant au niveau de l'insuffisance cardiaque (17.2%) et au niveau de l'AOMI (7.8%), ces résultats sont minorés dus au faible nombre de patients inclus dans l'étude.

5. Conclusion

Les patients présentent diverses comorbidités avant et pendant la dialyse. Le poids des traitements médicamenteux est lourd pour ces patients avec des prises répétées jusqu'à trois fois par jour. Il est parfois difficile de garantir l'observance du traitement. Les traitements cardiovasculaires sont majoritairement prescrits afin de pallier les différents risques que pourraient entraîner l'HD chez des personnes ayant déjà des comorbidités importantes. L'accompagnement de ces patients est donc important afin de les aider dans la compréhension de la pathologie.

CONCLUSION

Les différentes méthodes de dialyse ou encore la greffe rénale sont les seules méthodes qui existent afin de pallier le déficit de la fonction rénale. Le risque cardiovasculaire chez le patient dialysé est présent continuellement au niveau de l'hémodialyse (membrane de dialyse, dialysat...). Les différents traitements médicamenteux sont indispensables, de même une observance médicamenteuse rigoureuse est essentielle afin de prévenir la mortalité. Des recherches sont toujours en cours afin d'améliorer les performances d'épuration des toxines mais aussi dans la prévention du risque cardiovasculaire.

L'eau étant considérée comme un médicament, le pharmacien hospitalier est responsable de l'eau de dialyse, le pharmacien effectue les analyses bactériologiques et chimiques, et ainsi il en vérifie la conformité de l'eau de dialyse.

Le pharmacien occupe un rôle central dans la prise en charge du patient dialysé à l'officine, il améliore la compréhension de sa MRC ainsi que de son traitement permettant une optimisation de son observance. Le pharmacien contrôle l'absence de contre-indication du médicament et l'absence d'interaction médicamenteuse présente dans l'ordonnance. Le pharmacien occupe un rôle complémentaire avec le néphrologue.

A chaque médicament délivré, le pharmacien devra vérifier la pharmacocinétique du médicament. Au vu de l'absence d'élimination des médicaments au niveau rénale, le pharmacien veillera à réaliser une adaptation de la posologie de certains médicaments si besoin. Ceci permettra d'éviter l'accumulation des médicaments et donc minimiser le risque d'effets indésirables doses-dépendants. Certains médicaments sont administrés après la séance de dialyse afin que le médicament soit distribué dans l'organisme et que l'efficacité soit maximale. La prescription de certains médicaments dépend de son élimination lors de la dialyse.

Il serait judicieux que le pharmacien d'officine puisse lire également le dossier médical partagé (DMP) afin de vérifier les résultats biologiques du patient pour s'assurer de la bonne posologie du traitement. Chez ces patients MRC, il serait intéressant de doser le taux sérique de certains antibiotiques néphrotoxiques (comme les aminosides) afin de s'assurer que les taux sériques soient compris dans la zone efficace. De plus l'utilisation du site GPR spécifique au patient MRC permet d'adapter au plus proche la posologie d'un médicament en fonction de la clairance rénale du patient.

En premier recours, le patient se tournera vers le pharmacien d'officine afin d'obtenir des explications sur un ressenti suite à l'initiation d'un traitement. Dans le cadre de nouvelles missions autorisées par le pharmacien, la réalisation d'un bilan de médication partagé chez un patient dialysé permettrait de vérifier les connaissances du patient sur son traitement et de lui rappeler les règles hygiéno-diététiques à respecter afin de garantir une meilleure qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Comprendre la maladie rénale chronique. 17 avril 2019
2. Madore F. Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. médecine/sciences. déc 2004;20(12):1100-3.
3. Magnin E. Rein - Anatomie, pathologies et traitements. juillet 2017
4. Les fonctions du rein [Internet]. La FNAIR. France REIN
5. Guide parcours de soins maladie rénale chronique. 2012
6. Jean G. Dossier médical : Troubles du métabolisme minéral dans la Maladie Rénale Chronique. FNAIR. 2011;
7. Geneviève BJ-L DURAND. Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives (2e ed.). Lavoisier; 2011. 643 p.
8. Kettler M.; A.Block G.; Evenepoel P.; Fukagawa M.,A. Herzog C.; McCann L.; M.Moe S.; Shroff R.; A.Tonelli M.; D.Toussaint N., G.Vervloet M., B.Leonard M. Résumé des recommandations KDGI 2017 révisées sur la prise en charge des troubles minéraux et osseux associés aux maladies rénales chroniques (TMO-MRC) ; quels sont les changements et pourquoi sont-ils importants ? 2017;92(1):26-36.
9. French_2017-CKD-MBD-Update.pdf . Disponible sur: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/French_2017-CKD-MBD-Update.pdf
10. Lewis J.L. Présentation du rôle du phosphate dans l'organisme - Troubles hormonaux et métaboliques. Manuels MSD pour le grand public.
11. Bouajila I.A., Martin P.-Y. De Seigneux S. Chélateurs du phosphate: quelles sont les dernières évidences ? Rev Médicale Suisse. 22 févr 2017;13:468-72.
12. Phosphore - Rôles, besoins et sources alimentaires [Internet]. Doctissimo. Disponible sur: http://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/phosphore.htm
13. Van Overmeire L. Delanaye P. Krzesinski J.-M. Nouveautés dans la prise en charge médicale des anomalies du bilan phosphocalcique chez le patient hémodialysé [Internet]. Revue Médicale Suisse 2005;1
14. Ernandez T., Stoemann-Chopard C. Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. Revue Médicale Suisse 7 novembre 2012;8:2140-5
15. Utilité clinique du dosage de la Vitamine D. Note de cadrage. 2013;42.
16. Chantel F.; de Cornelissen F.; Deloumeaux J.; Lange C.. Lassalle M. Survie et mortalité des patients en IRCT. 2013. 9:127-38.

17. Nowak G., El Housseini Y., Tataw Ashu J., Teta D. Prévention des troubles du rythme cardiaque en hémodialyse : quels sont les facteurs modulables ? Revue Médicale Suisse. 25 février 2015;11 : 505-10
18. Vigan J, Ahoui S, Hounsou D, Goudoté ACK, Vehounkpe Sacca J. Hypertrophie ventriculaire gauche chez les hémodialysés chroniques du CNHU-HKM de Cotonou. Néphrologie Thérapeutique. 1 févr 2018;14(1):29-34.
19. Kessler M. Pathologie cardiovasculaire de l'insuffisance rénale chronique terminale - aspect épidémiologiques. 2002;23(7):359-63.
20. Wheeler D.C. Cardiomyopathie urémique. Actual Néphrologiques. 2002;238-50.
21. Moustapha CM, Tall LA, Maria F, Khodia F, Moustapha F, Fary KEH, et al. Evaluation des complications cardiaques chez les hémodialysés chroniques de Dakar. Pan Afr Med J . 15 févr 2016 ;23.
22. Delanaye P, Bouquegneau A, Dubois BE, Sprynger M, Mariat C, Krzesinski J-M, et al. Fibrillation auriculaire et anticoagulation chez le patient hémodialysé : une décision difficile. Néphrologie Thérapeutique. 1 avr 2017;13(2):59-66.
23. Savel H, Sacher F, Combe C, Bastol B, Rondeau V, Bénard A. Identification des facteurs favorisant les troubles de la conduction et du rythme cardiaque chez des patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (étude RYTHMODIAL, PHRC-N 2011). Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 mai 2016;64:S159.
24. Fotsing Motsebo J-R, Renou M, Najeh E-E, Choukroun G. Fibrillation atriale chez les patients hémodialysés du CHU d'Amiens à propos de 154 cas : aspect épidémiologique clinique et association avec le traitement antithrombotique. Néphrologie Thérapeutique. 1 sept 2014;10(5):296-7.
25. Fibrillation atriale : pas d'avantage et un risque hémorragique accru avec la warfarine chez les patients sous dialyse - Dépêches - Actualités - Cardio Online. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Fibrillation-atriale-pas-d-avantage-et-un-risque-hemorragique-accru-avec-la-warfarine-chez-les-patients-sous-dialyse>
26. Canaud B. Insuffisance rénale chronique et limites de l'anticoagulation. Journal des Maladies Vasculaires. 4 mars 2009; 34 (2): 121-122
27. Nilksic L, Saudan P, Boehlen F. Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. Revue Médicale Suisse. 2006; 2
28. Martin A, Thilly N, Ayav C, Clerc-Urmes I, Held P, Frimat L, et al. Étude T2HD. Anticoagulants oraux et antiagrégants plaquettaires : pratiques, bénéfices et risques chez l'hémodialysé chronique. Données observationnelles. Néphrologie Thérapeutique. 1 juin 2016;12(3):156-65.

29. Poux J-M, Dardim K, Nguyen QT, Arnaud G, Rouby M-PN, Manescu M. Administration tri-hebdomadaire de la warfarine en hémodialyse chronique. Résultats chez 12 patients. *Néphrologie Thérapeutique*. nov 2013;9(6):426-32.
30. El Harraqui R, Naima A, Yassamine B, Haddiya I. Stratégie de prise en charge de l'hypertension artérielle en hémodialyse chronique: un modèle appliqué d'éducation thérapeutique des patients (ETP). *Pan Afr Med J [Internet]*. 25 sept 2014 [cité 20 janv 2019];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4335281/>
31. Touam M; Joly D; Bobrie G. Hypertension artérielle intradialytique. 2011;266-78.
32. Vakilzadeh N, Phan O, Forni O, Burnier M. Nouveaux aspects de la prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique. *Rev Médicale Suisse*. 10 sept 2014;10:1668-72.
33. Bennis Y, Vengadessane S, Bodeau S, Gras V, Bricca G, Kamel S, et al. Les calcifications vasculaires sous anti-vitamines K : un effet indésirable méconnu. *Thérapie*. sept 2016;71(4):355-63.
34. Meier P, Saudan M, Burnier M, Martin P-Y. Comorbidité et facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'insuffisance rénale chronique. *Rev Médicale Suisse [Internet]*. 2003 ;1. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2426/22862>
35. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1 oct 2018;33(suppl_3):iii28-34.
36. Zemraoui N, Amrani M, Maoujoud O, Belarbi M, Elkharras A, Asserraji M. Les calcifications de l'aorte abdominale chez le dialysé chronique : Prévalence et facteurs de risque. *Res Fr* . 22 févr 2015 ;2(1317). I
37. CKD-MBD_French.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2019]. Disponible sur: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/CKD-MBD_French.pdf
38. Lévy M., Zannier A.M. Risque cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale chronique. *Rev Médicale Suisse [Internet]*. 2003;1. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2427/22836>
39. Ruedin P. Nouvelles recommandations du traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Rev Médicale Suisse [Internet]*. 2001;3. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2336/21181>
40. Rottembourg J, Sonigo Y, Dansaert A, Diaconita M, Guerin A. La prise en charge de l'anémie et de ses conséquences chez les patients débutant l'hémodialyse : importance du fer intraveineux en pré-dialyse. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2013;9(7):486-93.
41. Hannedouche T, Fouque D, Joly D. Complications métaboliques en insuffisance rénale chronique : hyperphosphatémie, hyperkaliémie et anémie. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 nov 2018;14(6, Supplement):6S17-25.

42. kdigo.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2012/11/kdigo.pdf>
43. Gianella P Marin P-Y, Stucker F. Prise en charge de l'anémie rénale en 2013. *Revue Médicale Suisse*. 27 février 2013; 9: 462-7
44. Villain C, Ecochard R, Bouchet J-L, Daugas E, Drueke TB, Hannedouche T, et al. Relative prognostic impact of nutrition, anaemia, bone metabolism and cardiovascular comorbidities in elderly haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 8 sept 2018;
45. Bourry E., Venditto M., Szumilak D., Montseny J.J. Présentation générale des deux principales méthodes de dialyse. 4 déc 2011;30:215-21.
46. Dysbiose. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dysbiose&oldid=155900156>
47. Combe Ch., Cazin M.-C., Vendrely, F, Bocquetin F., Chauveau Ph. les marqueurs inflammatoires chez les dialysés : données épidémiologiques. *Néphrologie*. 2003;24(7):343-6.
48. Massy Z.A, Bowry S, Le Roy F, Potier J. Gérer le risque cardiovasculaire chez les patients hémodialysés : nouvelles approches. *Néphrologie Thérapeutique*. 2012;7-14.
49. Hannedouche T, Krummel T, Benaïche A, Bazin D Traitement pharmacologique de l'HTA en hémodialyse. *Néphrologie Thérapeutique*. 2007;(3):185-90.
50. Akroun F., Zaouzaou L. Evaluation de l'HTA chez les patients en hémodialyse chronique au CHU de Bejaia. [République Algérienne Démocratique et Populaire]: Université de Béjaia; 2017.
51. REINQ_2014-10-10.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.reinq.org/wp-content/uploads/2018/06/REINQ_2014-10-10.pdf
52. Saudan P., Martin P.-Y. *Néphrologie*. *Revue Médicale Suisse*. 11 janvier 2012;8:41-5
53. Ponte B., Bourquin V., Stoermann-Chopard C. Statines : quelle place dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique ? *Revue Médicale Suisse*. 25 février 2009;5 : 463-8
54. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 juin 2011;377(9784):2181-92.
55. SHARP Résultats des Q&R [Internet]. [cité 8 mars 2019]. Disponible sur: http://www.sharpinfo.org/QandA_results_fr.htm#1results_show

56. Rostoker G, Hummel A, Chantrel F, Ryckelynck J-P. Actualités sur la prise en charge de l'anémie et de la carence martiale du dialysé. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 juill 2014;10(4):221-7.
57. Jean G, Lafage-Proust M-H, Massy ZA, Drüeke TB. La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 nov 2009;5(6):520-32.
58. Jean G, Chazot C. La vitamine D et l'insuffisance rénale chronique : les douze points essentiels. *Médecine Nucl*. 1 oct 2015;39(5):420-5.
59. Bataille P, Delattre V, Daroux M. Oxyhydroxyde sucroferrique, un nouveau chélateur des phosphates à base de fer. Quelle utilisation chez le patient dialysé ? *Néphrologie Thérapeutique*. 1 avr 2017;13:S103-8.
60. L'hyperphosphatémie du dialysé sous nicotinamide [Internet]. L'hyperphosphatémie du dialysé sous nicotinamide | Univadis. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/l-hyperphosphatemie-du-dialyse-sous-nicotinamide-527885>
61. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors
62. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient | Elsevier Enhanced Reader
63. Circulation-Métabolisme. In: *Insuffisance rénale et maladies rénales chroniques*. 8^e éd. p. 237-62.
64. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
65. *Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique*. 2016.
66. Quand doit-on débiter la dialyse - Renaloo [Internet]. Disponible sur: <http://www.renalloo.com/infos-sante2/la-dialyse/quand-doit-on-debuter-la-dialyse>
67. AGDUC - Différents types de dialyse [Internet]. [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.agduc.com/index.php/maladie-renale-chronique/differents-types-de-dialyse>
68. L'hémodialyse à domicile | AURA Poitou-Charentes - Vos unités de dialyse en Poitou-Charentes [Internet].. Disponible sur: <http://www.aurapc.asso.fr/l-hemodialyse>
69. Bunet P. La dialyse au domicile des patients : L'autonomie des patients vis à vis d'un organe artificiel est-elle possible ? *Néphrologie Thérapeutique*. 6 mars 2018;202(3-4):549-58.

70. Les bénéfiques de l'hémodialyse quotidienne à domicile [Internet]. PHYSIDIA. Disponible sur: <https://www.physidia.com/professionnels/benefices-hemodialyse-quotidienne-a-domicile-professionnels/>
71. L'autodialyse: pour qui et pourquoi? [Internet]. Medipedia. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/insuffisance-renale-news/laautodialyse-pour-qui-et-pourquoi>
72. Bulletin Officiel n°2002-39 [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-39/a0393148.htm>
73. L'hémodialyse longue nocturne : une modalité méconnue - Renaloo [Internet]. Disponible sur: <http://www.renaloo.com/infos-sante2/la-dialyse/l-hemodialyse-longue-nocturne-une-modalite-meconnue>
74. Jean G. L'hémodialyse nocturne. Centre de Rein Artificiel, Nephrocare; 2009.
75. Canaud B. Principes et modalités d'application de l'hémodialyse au traitement de l'insuffisance rénale chronique. Néphrologie Thérapeutique. 1 juin 2009;5(3):218-38.
76. Vinsonneau C. Hémodifiltration vs Hémodialyse intermittente. Société Réanimation Lang Fr. 2005;14(6):491-8.
77. Bourquin V. DV. Principes épuration extrarénale. 2015.
78. Adedjouma A. Cause de retard à la création de fistule artério-veineuse lors de l'initiation de l'hémodialyse chronique. [Faculté de médecine de Creteil]: Paris 12 Val-de-Marne; 2014.
79. Cuny M. Comparaison de deux cathéters d'hémodialyse : Cathéters de type « Canaud » versus Palindrome, dysfonctions mécanique et infections : une étude pilote observationnelle prospective. [TOULOUSE III]: Paul SABATIER; 2015.
80. Qu'est-ce que la dialyse ?. Disponible sur: <http://www.fondation-du-rein.org/comprendre-votre-maladie/quest-ce-que-la-dialyse.html>
81. Admin. Hémodialyse – ENTRAIDE ESI IDE [Internet]. Disponible sur: <http://entraide-esi-ide.com/hemodialyse/>
82. La fistule - L'insuffisance rénale - Service de néphrologie à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch/nephrologie/fistule>
83. Lebrun G. CATHÉTER DE DIALYSE POUR LES PLUS DE 85 ANS YES WE CATH! :31.
84. Le cathéter veineux central - Insuffisance rénale - Service de néphrologie à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch/nephrologie/catheter-veineux-central>
85. 34-16.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/memoires/e_memoires/34-16.pdf

86. Alain Birbes. Bases de la dialyse ab 2013 [Internet]. Santé & Médecine présenté à; 14:26:19 UTC [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/birbes/bases-de-la-dialyse-ab-2013>
87. Hémodialyse. In: Wikipédia [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9modialyse&oldid=149878925>
88. Hebmann D. Dialysat au citrate : effets cliniques et variations des paramètres phosphocalciques. Etude observationnelle. Université de Bordeaux; 2017.
89. Ragon A., L'HDF en ligne et les contraintes réglementaires : quelle stratégie mettre en oeuvre [Internet]. Disponible sur: <http://www.dialyse.asso.fr/journaux/mars12/article4.htm>
90. Document sans nom [Internet]. Disponible sur: http://www.dialyse.asso.fr/journaux/juin11/article_4.htm
91. Le Roy F., Hanoy M. Quel acide dans le concentré pour hémodialyse ?
92. Utilisation du dialysat au citrate : Point d'étape avec l'ensemble des parties prenantes sur les actions engagées - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Utilisation-du-dialysat-au-citrate-Point-d-etape-avec-l-ensemble-des-parties-prenantes-sur-les-actions-engagees-Communiqué>
93. Petitclerc T. Principes de l'hémodialyse. 2013.
94. Comment fonctionne une hémodialyse ? | Ramsay Générale de Santé - Nos offres [Internet].
95. Nos dialyseurs FX - Fresenius Medical Care SMAD. Disponible sur: <http://www.fmc-smad.com/content/20-nos-dialyseurs-fx>
96. Juillard L. La Biocompatibilité : Pourquoi ? Quels en sont les avantages ?. Disponible sur: http://www.dialyse.asso.fr/journaux/juin11/article_4.htm
97. Guitierrez. Protein catabolism in maintenance haemodialysis: the influence of the dialysis membrane. 1996. 11:108-11.
98. Husson M.C. Membranes greffées : place dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Echos du CNHIM. 2011;
99. Chanard J. Biocompatibilité des membranes de dialyse : le rôle de l'adsorption. Néphrologie. 2003;24(7):359-65.
100. De Precigout V. Influence des membranes de dialyse sur les paramètres lipidiques. Néphrologie. 2000;21(7):359-60.

101. Rouveure A-C, Bonnefoy M, Laville M. Traitement conservateur, hémodialyse ou dialyse péritonéale chez le sujet âgé : le choix du traitement ne modifie pas la survie Néphrologie & Thérapeutique. 10 février 2016;12 (1):32-37
102. Laperrousaz S., Jotterand Drepper V. Tour d'horizon de la dialyse péritonéale. Rev Médicale Suisse. 24 févr 2016;12:408-12.
103. Da Graca S., Saudran P. Initiation d'un traitement de dialyse chez le patient très âgé : un dilemme clinique ? Rev Médicale Suisse. 22 févr 2017;13(8):446-8.
104. Dialyse péritonéale | Ramsay Générale de Santé - Nos offres [
105. La dialyse péritonéale - Renaloo [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.renaloo.com/infos-sante2/la-dialyse/la-dialyse-peritoneale?showall=1>
106. Livret-Dialyse-peritoneale-mars-2012.pdf.pdf [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.epicura.be/getattachment/Nos-brochures-liens/Dialyse/Livret-Dialyse-peritoneale-mars-2012.pdf.aspx>
107. CHHF. La dialyse péritonéale : Fiches conseils réalisées par le service de Dialyse du Centre Hospitalier EpiCURA juin 2008
108. Les deux méthodes de dialyse péritonéale [Internet]. NEPHROHUG. 2015. Disponible sur: <https://www.nephrohug.ch/2015/09/04/les-deux-methodes-de-dialyse-peritoneale/>
109. HAS. Indications et non-indications de la dialyse péritoénaale chronique chez l'adulte. 2007.
110. Dialyse péritonéale. In: Wikipédia. 2019.
111. Dialyse péritonéale chronique chez l'adulte - Recommandations. 2007;19.
112. Dialyse péritonéale et hémodialyse : informations comparatives. HAS; 2017.
113. Riemer E, Werling E, Kribs M, Hamman De Compte A, Dimitrov Y. Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse. Néphrologie Thérapeutique. oct 2005;1(4):234-40.
114. Afidtn. Chapitre 3 - Hémodialyse. In: Afidtn, éditeur. L'infirmier(e) en néphrologie (Quatrième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 24 mai 2019]. p. 49-118. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743634000030>
115. Riemer E, Werling E, Kribs M, Hamman De Compte A, Dimitrov Y. Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse. Néphrologie Thérapeutique. 1 oct 2005;1(4):234-40.

ANNEXES

Annexe 1 : Nombres de médicaments contenant ces différentes classes ATC chez les 116 patients

Les différentes classes ATC présentent dans notre étude	Nombres de médicaments qui contiennent ces classes ATC chez les 116 patients (N)
Sang et organes hématopoïétiques	362
Système cardiovasculaire	337
Système digestif et métabolisme	324
Divers	158
Système nerveux	151
Hormones systémiques, exclues hormones sexuelles	58
Système respiratoire	38
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	10
Système musculo-squelettique	9
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	7
Anti-infectieux	1

Annexe 2 : Liste des néphropathies initiales chez les 116 patients

Néphropathies initiales	Nombre de patients (N)
Diabétique	39
Vasculaire	25
Mixte	16
Hypertensive	15
Gloméulonéphrite primitive	5
Intertituelle sur consommation d'AINS	4
Ischémique	3
Indéterminée	3
Lithiasique	2
Syndrome d'Alport	2
Anomalie morphologique	1
Lupique	1

Annexe 3 : Tableau des classes de médicaments dans le domaine cardiovasculaire

Classe des médicaments	Nombre de médicaments prescrits dans ces différentes classes thérapeutiques
Antihypertenseurs	235
Anticoagulants	165
Préparations antianémiques	143
Analogues de la vitamine D	98
Hypophosphorémiants	76
Hypocholestérolémiants	69
Hypokaliémiants	58
Antiagrégants plaquettaires	54
Médicaments antiangoreux /Trouble du rythme	33
Calcimimétiques	32

Annexe 4 : Tableau des classes de médicaments dans le système cardiovasculaire

Classe des médicaments dans le domaine cardiovasculaire	Nombre de patients ayant ces médicaments
Béta-bloquant	87
Diurétique de l'anse	71
Statines	64
Inhibiteur calcique	20
Traitement de fond de la crise d'angor	14
ARA II	15
IEC	14
ARA II en association	14
Traitement anti-arythmique	12
Traitement de fond de la crise d'angor	7
AHT d'action central	7
Alpha bloquant	6
Association statines +ézétimibe	1
Ezétimibe	1
Fibrates	1
Association Béta-bloquant +Inhibiteur calcique	1

Annexe 5 : Tableau des médicaments antihypertenseurs prescrits chez les 116 patients

Médicaments antihypertenseurs	Nombres de patients ayant ce traitement (N)
Béta-bloquant	87
Diurétique de l'anse	71
Inhibiteur calcique	20
ARA II	15
IEC	14
ARA II en association	14
AHT d'action central	7
Alpha bloquant	6
Association Béta-bloquant +Inhibiteur calcique	1

Annexe 6 : Tableau des béta bloquants prescrits

DCI du Béta bloquants prescrits	Nombres de patients ayant ce traitement (N)
Bisoprolol	64
Nébivolol	8
Carvédilol	8
Aténolol	5
Acébutolol	2

Annexe 7 : Les médicaments indiqués chez un patient MRC

Les antianémiques					
Spécialités / DCI	Mode d'administration	Posologies	Indications	Effets indésirables	Contre-indications
Tardyféron® Sulfate ferreux	comprimés	Traitement curatif : 100 à 200mg/jour Traitement préventif : 60mg/jour	Traitement curatif et préventif de l'anémie	Douleurs abdominales nausées, constipation ou diarrhées, coloration des selles en noires, goût métallique dans la bouche	Hémochromatose Surcharge martiale
Fumafer® Fumarate ferreux					
Ascofer® Hydroxyde ferrique	Gélules				
Venofer® Hydroxyde ferrique saccharose	Solution injectable	Perfusion IV lente : 100 à 300 mg/injection	Traitement de l'anémie par carence martiale chez le patient insuffisant rénal chronique dialysé	Possibilité de réactions anaphylactique Risque d'hypersensibilité	Hémochromatose Surcharge martiale Anémie non liée à une carence martiale

Erythropoïétine humaine recombinante

Spécialités	DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Eprex®	Epoétine alfa	Anémie des insuffisants rénaux chroniques	Phase de correction : 50 UI/kg 3 × /semaine, puis adaptation de 25UI/kg Phase d'entretien : injection à la dose requise : entre 75-300 UI/kg/1 ou 2 semaines	HTA dose dépendante, syndrome pseudo-grippal, risque accru de manifestation thrombo-embolique Douleurs au niveau de l'injection en SC Réaction allergique	HTA non contrôlée, allergie aux divers produits
Binocrit®			5000-6000UI/semaine (20-50UI/kg 3fois/semaine)		
Neorecormon®			Epoétine bêta		
Retacrit®	Epoétine zeta		Phase de correction : Injection 50UI/kg 3 fois par semaine puis adaptation par pallier mensuels de 25UI/kg jusqu'à un taux de l'Hb entre 10-12g/dl Phase d'entretien injection de la dose requise (entre 75-300UI/kg par 1 ou 2 semaines)		
Erythropoïétine humaine recombinante à demi-vie longue					
Aranesp®	Darbépoétine alfa	Anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques	0.75µg/kg/2 semaines	HTA dose dépendante, syndrome pseudo-grippal, risque accru de manifestation thrombo-	HTA non contrôlée, allergie aux divers produits

Mircera®	Epoétine Bêta	Anémie des insuffisants rénaux chroniques	Une seule injection par mois : 1,2ug/kg/mois	embolique Douleurs au niveau de l'injection en SC Réaction allergique	
----------	---------------	---	---	---	--

Les hypophosphorémiants

Spécialités /DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Calcidia ® Carbonate de calcium	Ostéodystrophie rénale Prévention de l'ostéodystrophie rénale dû à l'hyperparathyroïdie secondaire	1 sachet 2 à 3 fois par jour au cours des repas à dissoudre dans un verre d'eau	Trouble gastro-intestinales	Hypercalcémie (≥105mg/l soit 2.6 mmol/L) Hyperphosphorémie initiale >65mg/l soit 2.2mmol/L. Lithiase urinaire calcique
Phosphosorb ® Acétate de calcium	Hyperphosphatémie des patients dialysés	2 cp 3 × /jour Puis augmentation si besoin jusqu'à 3 à 4 cp à chaque repas	Risque d'hypercalcémie plus ou moins élevé Troubles gastro-intestinaux	Hypersensibilité à l'acétate de calcium Hypophosphatémie, hypercalcémie
Renagel ® Sévélamer	Hyperphosphatémie chez les patients hémodialysés ou effectuant le dialyse péritonéale	1 à 2 cp 3× /jour jusque 5 cp à chaque repas	Constipation ou diarrhée, douleurs abdominales, crampes musculaires Risque d'hyperchlorémie, risque d'ostéomalacie, prurit, toux, occlusion intestinale	Hypersensibilité au Sévélamer ou à l'un des excipients, hypophosphorémie
Renvela ® Sévélamer		Posologie initiale à 1 à 2 sachets au cours des repas à distance des autres médicaments		
Fosrenol ® Lanthane	Hyperphosphatémie chez les patients hémodialysés ou effectuant la DPCA IRC chez les patients non dialysés si la phosphorémie ≥ 1.78mmol/L	Posologie en fonction du taux de phosphate entre 1.8 et 2.4mmol/L : 750mg/jour Entre 2.4 -2.9 mmol/L : 1500 mg ≥2.9mmol/L : 2250mg/jour A prendre au cours ou immédiatement après un repas	Douleurs abdominales, Constipation, diarrhée, dyspepsie. Les effets peuvent être diminués si les comprimés sont pris au cours des repas	Hypersensibilité à l'un des composants
Velphoro ® Oxyhydroxyde sucro-ferrique	Contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique sous hémodialyse ou sous DP	3 cp /jour au cours des repas max 5 /jour	Coloration des selles en noires (contient du fer), goût anormal des aliments au début du traitement, diarrhées	Hémochromatose

Agent antiparathyroïdiens : Calcimimétiques

Spécialité/DCI	Indication	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication
Mimpara® Cinacalcet	Traitement de HPTS chez les patients dialysés (en association avec les analogues de la vitamine D et ou les chélateurs de phosphate)	Dose initiale : 30 mg/jour au cours des repas. Posologie adaptée toutes les 2 à 4 semaines en fonction du taux de la PTH. Valeur cible de la PTH entre 150-300pg/mL	Nausées, vomissements, vertiges, étourdissements, asthénie, crampes, hypocalcémie,	IRC non dialysé

Vitamine D

Cholécalciférol ou Vitamine D₃ naturelle

Spécialités /DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Zyma D® 50000 UI/mL	Traitement de l'ostéomalacie Prophylaxie des carences de vitamine D	1 ampoule par mois	Prurit, éruption cutanée, érythème œdème	Hypercalcémie (>105mg/L soit 2.6mmol/L), lithiase urinaire calcique, Hypercalcémie
Zyma D® 80000 UI/mL		1 ampoule toutes les 1 à 2 mois		
Zyma D® 200000 UI/mL		1 ampoule toutes les 3 à 6 mois		
Uvédose® 100000 UI/mL Cholécalciférol		1 ampoule toutes les 1 à 2 mois		
Vitamine D ₂ : Ergocalciférol				
Stérogyl® 400 UI (gouttes)	Traitement de l'ostéomalacie Prophylaxie des carences de vitamine D	800-2000UI/jour	Prurit, éruption cutanée, érythème œdème	Hypercalcémie (>105mg/L soit 2.6mmol/L), lithiase urinaire calcique, Hypercalcémie
Stérogyl® 15 : 600000UI (ampoule)		1 ampoule 1 à 2 fois/an		

Vitamine D : Dérivés hydroxylés de la Vitamine D

Spécialités/ DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Dédrogyl® Calcifédiol	Ostéodystrophie rénale et hémodialyse prolongée	A dose progressive : 10 à 25 gouttes par jour	Prurit, éruption cutanée, érythème œdème	Hypercalcémie (>105mg/L soit 2.6mmol/L), lithiase urinaire calcique, Hypercalcémie
Rocaltrol® Calcitriol	Ostéodystrophie rénale	A dose progressive : 0.5µg/jour puis jusqu'à 2 µg/jr		
Un Alfa® Alfacalcidol	Ostéodystrophie rénale, prévention de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire	A dose progressive : 0.5µg/jour puis jusqu'à 6 µg/jr		

Hypokaliémiants

Spécilités/DCI	Indication	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Kayexalate® Polystyrène sulfonate de sodium	Hyperkaliémie en particulier chez les insuffisants rénaux oligo-anurique ou dialysés chroniques	Par VO : 15g 1 à 4 fois/jour en suspension dans un peu d'eau Traitement d'attaque : 0.5g/kg/jr Par voie rectale : lavement à garder pendant 4 à 10 h et à répéter si besoin 2 à 3 fois/jr	Constipation fréquente, nausées, irritations gastrique, vomissements	Kaliémie inférieure ou égale à 5mmol/L, association au sorbitol (risque de nécrose colique), pathologie intestinale obstructive
Resikali® Sulfonate de polystyrène calcique		1 à 3 cuillères- mesures/ jour en 3 prises dans de l'eau au cours du repas Lavement : 40g dans 150 mL 1 à 3 fois /jr à retenir 6 h après un lavement rectal	Constipation fréquente, nausées, irritations gastrique, vomissements, hypercalcémie	Kaliémie inférieure ou égale à 5mmol/L, association au sorbitol (risque de nécrose colique), pathologie intestinale obstructive, pathologie avec l'hypercalcémie

Les diurétiques

Diurétique de l'anse

Spécialités /DCI	Indications	posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Lasilix® Furosémide	Indiqué chez les personnes présentant une hypertension, un œdème, une insuffisance cardiaque, ou une insuffisance rénale	Chez le patient hémodialysé avec diurèse résiduelle faible : 250 à 500mg per os la veille ou l'avant-veille de dialyse Chez le patient MRC stade 4 : 80 à 500mg/jr per os	Hypotension orthostatique, hyponatrémie, hypokaliémie, déshydratation, hyperglycémie, hyperurémie	Hypersensibilité connue aux sulfamides, encéphalite hépatique, obstacle des voies urinaires, hypovolémie
Burinex® Bumétamide		1 à 15 mg/jour		

Diurétique thiazidique

Spécialités /DCI	Indications	Posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Esidrex® Hydrochlorothiazide			Hypokaliémie, hyponatrémie, réactions d'hypersensibilité, hypercalcémie, hyperuricémie, hyperglycémie	Hypokaliémie, hypersensibilité aux sulfamides,

Les IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion)

Spécialités/DCI	Indications	Posologie	Effets indésirables	Contre-indications
Renitec® : Enalapril	HTA, réduction de la protéinurie	Si CI inférieure à 10ml/min : la posologie est de 2.5mg le jour de la dialyse	Hyperkaliémie Hypotension orthostatique, insuffisance rénale, fatigue, toux sèche persistante, flush, œdème	Déplétion hydro-sodée excessive, sténose serrée des artères rénales ou sur rein fonctionnellement unique, ATCD d'œdème, ou de choc anaphylactique liés ou non à un IEC
Coversyl® : Périndopril	HTA, insuffisance cardiaque	A dose progressive 2.5 à 5 mg/jour en dehors des repas		
Triatec® : Ramipril	Néphropathie glomérulaire diabétique, néphropathie glomérulaire non diabétique avec protéinurie ≥ 3g/jour	A dose progressive : 1.25 à 10 mg/jour		
Briem® : Bénazépril	HTA, Ralentissement de la	A dose progressive : 5 à		

	progression de l'IR d'origine glomérulaire avec hypertension et protéinurie	10mg/jour		
Zestril® : Lisinopril	Néphropathie diabétique du patient hypertendu et diabétique non insulino-dépendant	A dose progressive : 5 à 20 mg/jour		
Lopril® : Captopril	Néphropathie diabétique macro-protéinurie du diabète insulino-dépendant	A dose progressive : 50 à 100mg/jour en 2 à 3 prises		

Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II				
Spécialités/DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Cozaar® : Losartan	Insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 2 avec protéinurie $\geq 0.5g/jr$	50mg/jour en une prise	Hyperkaliémie, Hypotension orthostatique, insuffisance rénale, vertiges, céphalées, diarrhées	Hyperkaliémie, sténose des artères bilatérales ou unilatérale sur rein fonctionnellement unique, insuffisance hépatique sévère
Aprovel® : Irbésartan	Insuffisance rénale chez les patients hypertendus et diabétiques de type 2	75 à 150 mg/jour en une prise		
Tareg® : Valsartan	HTA	40 à 80mg/jour à jeun		
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en association				
Coaprovel® Irbésartan + hydrochlorothiazide ARA II+ diurétique thiazidique	HTA en particulier lorsqu'un contrôle satisfaisant n'est pas obtenu par une monothérapie	Débuter à 75 mg/jour chez le patient hémodialysé	Hypotension orthostatique, insuffisance rénale, vertiges, céphalées, hyponatrémie, hyperglycémie, hyperuricémie	Hypersensibilité à l'un des constituants, cirrhose biliaire, hypercalcémie, hyponatrémie
Exforge® : valsartan+amlodipine ARA II+ inhibiteur calcique		1 comprimé par jour		

Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques dihydropyrimidiques

Spécialités/ DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Amlor[®] : Amlodipine	HTA	5 mg/jour puis si besoin jusqu'à 10mg/jour en une prise le matin	Œdème des membres inférieurs, céphalées, rougeur de la face, hypotension, tachycardie	Angor instable, infarctus myocardique de moins de 1 mois, insuffisance hépatique
Loxen[®] : Nicardipine		100 mg /jour en 2 prises avant les repas		

Les inhibiteurs calcique non dihydropyrimidiques

Spécialités/DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Isoptine[®] : Vérapamil	HTA	240 à 360mg /jour	Œdème périphérique, asthénie transitoires, constipation, hypotension	Insuffisance cardiaque, dysfonction systolique de ventricule gauche, infarctus myocardique en phase aiguë
Tildiem[®] : Diltiazem	Traitement préventif de la crise d'angor	60 mg trois fois par jour jusqu'à 360 mg /jour au début des repas	Œdème périphérique, asthénie transitoires, céphalées, vertiges, constipation, hypotension	Insuffisance ventriculaire gauche, bradycardie sévère, dysfonction sinusale

Les Béta bloquants

Les bêta bloquants cardioselectifs sans ASI

Spécialités	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Cardensiel® : Bisoprolol	Indiqué dans l'insuffisance cardiaque systolique chronique	A dose progressive, réduction de la moitié de la posologie dans la MRC stade 4	Hypotension bradycardie, vasoconstriction, cauchemar, insomnie fatigue, impuissance	Asthme, BPCO, bradycardie, phénomène de Raynaud
Lopressor® Métoprolol		100 à 200mg par jour en 2 à 3 prises		
Ténormine® : Aténolol	HTA	A dose progressive, réduction de la moitié de la posologie dans la MRC stade 4		

Les bêta-bloquants non cardio-sélectifs sans ASI

Avlocardyl® : Propranolol	Réduction ou prévention du rythme cardiaque	80 à 160 mg/jr en une prise le matin	Hypotension bradycardie, vasoconstriction, cauchemar, insomnie fatigue, impuissance	Asthme, BPCO, bradycardie, syndrome de Raynaud,
Corgard® : Nadolol		Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale		

Les bêta-bloquants non cardio-sélectifs

Kredex® : Carvédilol	Indiqué dans l'insuffisance cardiaque systolique chronique HTA	Ingérer au cours des repas en 2 prises quotidiennes	Asthénie transitoire, bradycardie, vasoconstriction, fatigue, hypotension	Asthme, BPCO, bradycardie, syndrome de Raynaud,
--------------------------------	---	---	---	---

Les bêta-bloquants cardio-sélectifs

Témérit® Néбиволол	Indiqué dans l'insuffisance cardiaque systolique chronique HTA	5 à 10mg le matin dans l'HTA 1,25mg puis posologie doublée toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale tolérée de 10mg/jr	Asthénie transitoire, bradycardie, vasoconstriction, fatigue, hypotension	Asthme, BPCO, bradycardie, syndrome de Raynaud,
------------------------------	---	---	---	---

Les alphabloquants

Spécialités/DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Alpress® : prazosine	HTA en seconde intention, manifestation fonctionnelle de l'adénome prostatique	A dose très progressive 2.5mg le soir puis jusqu'à 10 mg en une prise	Fatigue, vertiges tachycardie réflexe, flush facial, hypotension,	Association aux autres alphas 1 bloquant, œdème pulmonaire pare sténose aortique ou mitrale, angor non contrôlé
Eupressyl® : Urapidil	HTA en seconde intention	60 à 120 mg par jour en 2 prises	Nausées, vertiges, céphalées, tachycardie	Hypersensibilité connues à l'urapidil

Les antihypertenseurs d'action centrale

Spécialités /DCI	Indication	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Catapressan® : Clonidine	HTA en seconde intention	A dose progressive 0.15 mg le soir jusqu'à 0.30 -0.60mg par jour en 2 prises	Bouche sèche, somnolence, asthénie, hypotension, syndrome dépressif	Etat dépressif grave, insuffisance cardiaque sévère,
Physiotens® : Monoxidine		0.2mg/jour puis si besoin 0.4mg en 1 ou 2 prises		
Hyperium® : Rilménidine		1 cp en une prise ou 2 /jour si besoin		

Les hypocholestérolémiants

Statines				
Spécialités/DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Crestor® : Rosuvastatine	Hypercholestérolémie essentielle pure, hyperlipidémie mixtes, prévention des risques cardiovasculaires	5 à 10 mg au début du traitement jusqu' à 40mg/jour maximum	Troubles digestifs : constipation, nausées, vomissements, douleurs musculaires, élévations des transaminases, myalgie	Affection hépatique sévère, myopathie, polynévrites, insuffisance rénale sévère
Lescol® : Fluvastatine		20mg à l'initiation du traitement l'initiation jusqu'à 80mg/jour		
Vasten® / Elisor® : Pravastatine		10mg/jour jusqu' à 40mg/jour maximum		
Tahor® : Atorvastatine		10 mg à l'initiation jusqu'à 80mg/jour		
Zocor® : Simvastatine		10mg /jour jusqu'à 80 mg en deux prises		
Ezétimibe				
Ezetrol® Ezétimibe	Hypercholestérolémie essentielle pure, traitement de seconde intention, en monothérapie en cas d'intolérance aux statines	10 mg/jour en une prise pendant ou en dehors du repas	Céphalées, gastralgies, douleurs abdominales, constipations, rhabdomyolyse, élévation des transaminases	Affection hépatique sévère, hypersensibilité à l'un des composants
Statines en association				
Inegy® : Simvastatine+ Ezétimibe	Hypercholestérolémie familiale homozygote en association à une statine	1 cp /jour	Céphalées, gastralgies, douleurs abdominales, constipations, rhabdomyolyse, élévation des transaminases	Affection hépatique sévère, hypersensibilité à l'un des composants

Les fibrates

Befizal® Bézafibrate	Hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de cholestérol HDL Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée	La posologie chez le patient dialysé est de 200mg tous les 3jours	Troubles gastro-intestinaux, faiblesse musculaire, élévation du taux sanguin de la créatinine phosphokinase	Hypersensibilité au bézafibrate, à un de ses composants mentionnés, réaction de photosensibilité ou de photoallergie connues aux fibrates, affection de la vésicule biliaire avec ou sans cholélithiase
-------------------------	---	---	---	---

Calcium

Spécialités	Indications	Posologies	EI	CI
Calcidose®	Traitement d'appoint de l'ostéoporose	1 cp deux fois par jour en dehors des repas	Troubles gastro-intestinales (tendance à la constipation)	Traitement digitalique, hypercalcémie (>105mg/L soit 2,6mmol/L), lithiase urinaire calcique, néphrocalcinose
Cacit®		1 cp /jour en dehors des repas		
Calciforte® 500mg				

Calcium associé à la vitamine D

Spécialités	Indications	Posologies	EI	CI
Cacit vitamine D3	Correction des carences vitamino-calcique chez le sujet âgé	1 sachet/jour	Troubles gastro-intestinales (tendance à la constipation)	hypercalcémie (>105mg/L soit 2,6mmol/L), lithiase urinaire calcique, néphrocalcinose
Calcidose vitamine D3		1 sachet deux fois/jour en dehors des repas		
Orocal D3		1 cp deux fois/jour en dehors des repas		

Les antiagrégants plaquettaires

Spécialités /DCI	Indications	Posologies	Effets indésirables	Contre-indications
Kardégic® ou Aspirine Protect® Acétylsalicylate de Lysine	Réduction des événements thromboemboliques	75 – 325mg /jour	Hémorragies digestives, ecchymoses, purpura épistaxis, douleurs abdominales, constipations, diarrhées,	Lésion hémorragique évolutive, insuffisance hépatique sévère
Plavix® Clopidogrel	Indiqué dans le syndrome coronarien	75mg par jour au cours ou en dehors des repas		
Duoplavin® Clopidogrel + Acide acétylsalicylique	Prévention des événements liés à l'athérosclérose	1 comprimé par jour	Saignements, troubles hématologiques, céphalées, vertiges, douleurs digestives	Hypersensibilité liée à la substance active, hypersensibilité aux AINS, insuffisance hépatique sévère

VILLAIN Audrey
Le risque cardiovasculaire chez le patient dialysé

Université de Picardie Jules Verne
UFR de Pharmacie – Amiens
Année Universitaire 2018/2019

MOTS CLÉS : risque cardiovasculaire – dialyse – hémodialyse – dialyse péritonéale – fistule artério-veineuse – risque cardiaque

La MRC (maladie rénale chronique) se caractérise par une destruction progressive et silencieuse des néphrons. Elle se définit par une diminution du débit de filtration glomérulaire persistant plus de trois mois et ou par la présence de marqueurs de l'atteinte rénale. A partir du stade 5 de la MRC, une épuration extra-rénale doit être mise en place comme l'hémodialyse (HD) ou la dialyse péritonéale afin d'éliminer les déchets et les toxines de l'organisme. Les premières causes de mortalité chez le patient dialysé sont les événements cardiovasculaires. En effet, le patient souffrant de MRC présente diverses pathologies associées. Ces patients présentent des complications cardiovasculaires comme une hypertrophie ventriculaire gauche (qui est un facteur prédictif de mortalité), une hypertension artérielle (HTA), une fibrillation auriculaire. Ces patients présentent également des risques hémorragiques et thrombotiques majorés. Un traitement pharmacologique est mis en place quel que soit le stade de la MRC afin de prévenir le risque cardiovasculaire et les complications. Certains traitements adjuvants sont indispensables afin de pallier les déficits causés par la MRC mais aussi certains traitements permettent de réguler les concentrations du potassium afin d'éviter leur accumulation. Une étude a été réalisée sur 116 patients hémodialysés au CHU d'Amiens-Picardie. L'objectif de ce travail était de décrire les comorbidités cardiovasculaires et le poids des traitements cardiovasculaires des patients hémodialysés suivis dans un centre lourd. Les comorbidités retrouvées le plus fréquemment sont une HTA, une insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire, un diabète de type 2. Le nombre moyen de spécialités prescrites est de 14 ± 3 médicaments par patients dont 2 ± 1 médicaments prescrits dans le traitement de l'hypertension artérielle. Cette étude met en évidence que les patients arrivant au stade de la dialyse ont diverses comorbidités et un nombre important de médicaments notamment à visée cardiovasculaires. Le pharmacien d'officine possède un rôle central dans la prise en charge du patient dialysé au comptoir, il doit veiller à la bonne compréhension de son traitement.

JURY:

Président: Mr **KAMEL** Saïd, PU-PH, Docteur en pharmacie

Directrice de thèse : Mme **LIABEU-ESTEBANEZ** Sophie, MCU-PH, Docteur en pharmacie

Membre extérieur : Mme **TROMELIN** Sylvie, Docteur en pharmacie d'officine