

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 mai 2019

Par

Matthieu PENOT

Né le 24 novembre 1994, à Limoges (87)

**Prise en charge et accompagnement du patient dialysé à l'officine,
adaptations posologiques et conseils associés**

Thèse dirigée par Mr Karim DARDIM

Examineurs :

M. Serge BATTU, Professeur des Universités
M. Karim DARDIM, Docteur en pharmacie
M. Pascal LABROUSSE, Maître de conférence des Universités
M. Jean-Christophe AUDOUSSET, Docteur en pharmacie

Président
Directeur
Juge
Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 mai 2019

Par

Matthieu PENOT

Né(e) le 24 novembre 1994, à Limoges (87)

**Prise en charge et accompagnement du patient dialysé à l'officine,
adaptations posologiques et conseils associés**

Thèse dirigée par Mr Karim DARDIM

Examineurs :

M. Serge BATTU, Professeur des Universités
M. Karim DARDIM, Docteur en pharmacie
M. Pascal LABROUSSE, Maître de conférence des Universités
M. Jean-Christophe AUDOUSSET, Docteur en pharmacie

Président
Directeur
Juge
Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien PHARMACOLOGIE
(01.10.2016 au 31.08.2018)

LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)
PHARMACIE GALENIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian (1^{er} janvier 2017 - 1^{er} janvier 2019)

Remerciements

À Monsieur le Professeur Serge Battu, professeur de chimie analytique,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, et la confiance dont vous m'avez fait part pour la réalisation de ce projet,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Karim Dardim, pharmacien à l'ALURAD,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse,

Merci pour ton soutien et pour ces nombreuses heures passées à discuter avec toi,

Tu es un monstre de savoir ! Merci à toi pour ce bref chemin parcouru à tes côtés.

À Monsieur le Docteur Labrousse Pascal, Maître de conférence en botanique et cryptogamie,

Pour ces nombreuses heures de botaniques enseignées à la faculté et les très attendues sorties champignons qui nous ont permis de concocter de bonnes omelettes,

Merci pour votre aide dans la rédaction de ce travail qui n'aurait pas vu le jour sans vous,

Pour le plaisir que vous me faites d'accepter de faire partie de mon jury.

À Monsieur le Docteur Jean-Christophe Audousset, titulaire de la pharmacie de la Mazelle,

Pour m'avoir enseigné et fait confiance durant toutes ces années dans votre officine, aujourd'hui un peu comme ma seconde maison,

C'est un immense honneur que vous me faites aujourd'hui, de clôturer à mes côtés la fin de ma vie étudiante.

À l'ensemble des enseignants de la Faculté de médecine et pharmacie de Limoges,

Pour le savoir et la transmission de vos connaissances,

Puissent-elles me permettre d'exercer mon métier comme mes pairs l'ont fait avant moi.

À ma famille,

À mes grands-parents,

Pépé, merci pour toutes ses parties de pêches, j'espère pouvoir y retourner très bientôt.

Mame et Papy durant toutes ses années vous avez répondu présent et su nous transmettre les vraies valeurs de la vie. Merci pour votre courage, merci de nous avoir donné la chance de faire de si belles études. Merci, Mame, d'être une femme si forte. Merci, Papy, d'avoir joué le rôle du père dont nous avons besoin.

À ma maman,

Merci d'être celle que tu es, ma petite maman si l'on en est là aujourd'hui avec Thibault, c'est grâce à ton courage, ta détermination et ta patience. Tu es un modèle pour nous. Malgré tous nos malheurs, tu es restée forte pour nous épauler dans notre vie. Toute mon admiration t'est destinée.

À mon frère,

Quel chemin parcouru depuis notre plus jeune âge, mon grand frère, mon modèle. Merci d'avoir joué ton rôle sans jamais baisser les bras. Ne change rien, tu seras un médecin exemplaire.

À toi et à Olivia, je vous adresse tous mes vœux de bonheur dans votre vie à venir.

À mes cousins et cousines,

Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés, nous avons encore de beaux moments à passer tous ensemble.

À ma belle-famille,

Brigitte, cela fait déjà quelques années qu'on se connaît, merci pour votre soutien au cours de mes études, merci d'avoir répondu présente quand nous en avons besoin. Delphine, Dédé, ne change rien tu es parfaite comme ça je te souhaite tout le bonheur du monde, tu as l'air d'être en bonne voie, je suis content pour toi.

Merci à vous de m'accompagner chaque jour de ma vie, je vous aime.

À mes collègues de travail,

Je ne suis pas passé par de nombreuses pharmacies au cours de mes études, probablement car j'ai eu la chance de tomber sur des perles rares.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe de la **pharmacie Bouchardon** à la Souterraine (23), chez qui j'ai fait mes premiers pas. Chantal merci pour ta bonne humeur, Nadège merci pour m'avoir pris sous ton aile dans mes débuts maladroits, Danièle pour ton sourire indestructible, Bernard pour ta joie de vivre, Jean-Charles, allez Guingamp !

Il est très important pour moi de remercier l'ensemble de l'équipe de la **pharmacie de la Mazelle** à Rilhac Rancon (87), un lieu exceptionnel où j'ai eu la chance d'apprendre mon métier accompagné d'une équipe formidable. Merci à eux, Danielle, Eric pour ton charme légendaire, Didier pour tes enseignements si précieux, Stéphanie merci d'être celle que tu es, Frédérique et Mélanie vous m'avez tant appris et épaulé je vous en suis très reconnaissant, Sandra pour ta bonne humeur, Grégoire mon « Billy » ne change rien, Hadja la petite nouvelle, courage pour la fin tu tiens le bon bout, Zach mon « poto de la street ».

Jean Christophe et Catherine, merci de m'avoir accueilli les bras grands ouverts il y a maintenant 5 ans. On ne peut rêver mieux comme lieu d'apprentissage, vous avez créé un espace formidable de travail. Merci à vous de m'avoir fait confiance durant toutes ces années. Merci pour vos conseils et votre humanité. Je vous en suis très reconnaissant. Que l'aventure continue !

À mes années de fac et mes amis, merci

À la belle et grande ACEMPL, merci pour la Fête, les voyages aux quatre coins de la France, plus qu'une asso étudiante un incubateur de plaisir.

Aux associations étudiantes de la faculté, Humanilim, LOU CRITOU, la faluche pour ses moments et ses nuits passés à vos côtés toutes ses années.

À Fafa, notre deuxième maman de la corpo pour avoir veillé sur nous ces dernières années et pour l'impression de mon travail.

À mes amis potards et carabs, pour ces nombreux moments prévus et imprévus dans la vie d'un étudiant qui nous conduisaient souvent à se coucher tôt le matin.

Amélie, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance tu es formidable on a passé de bons moments ensemble, parfois même un peu chargé par ta faute.

Bastien et Guillaume, merci les gars, on a commencé ensemble et pourtant je finis bien avant vous, c'est long de devenir spécialiste.

Guigui et pikou, merci de m'avoir épaulé pour rentrer dans la famille.

À nos vieux Limougeauds, qui ont su très vite nous mettre sur la voie de la Fête.

Fred merci pour tes desserts dignes des plus grands chefs concoctés avec amour souvent tard le soir.

Jean-Charles, merci pour ton incapacité à dire non. T'es de loin le pire d'entre nous !

Manon la reine de la réception et **Simon** le diable merci pour votre gentillesse inégalée, c'est toujours un plaisir de vous retrouver.

Théophile, merci pour ton humour, toujours imité mais jamais égalé.

Jean, Gluco, Denis, Juliette, Catha... merci à vous pour ses quelques soirées hors du commun, on en fait plus des comme ça.

À mes amis de toujours, avec qui on a usé les bancs de la fac, mais surtout les comptoirs,

Alexis, ta bêtise ne te quittera jamais, les années passent, mais tu redoubles de génie pour en faire toujours plus.

Damien, on a tous un ami portugais, pour moi tu avais l'étoffe d'un héros, mais on a vite compris que c'était une façade, finalement on te brise comme on veut.

Thibault, a.k.a Joe la brise, on en aura vu quelques-unes ensemble, t'es si fragile et pourtant pleins de bonnes volontés. On ne pouvait pas rêver de meilleur acolyte.

Marjo et Justine, les deux filles qui sont arrivées à nous supporter toutes ses années et veiller sur nous dans les bons et les mauvais moments. Merci d'avoir été mes secrétaires à temps plein ça m'a évité bien des soucis.

Hugues, notre champion, ne change rien surtout.

Ludovic, que de souvenirs, j'ai cru que tu avais les épaules jusqu'à ce qu'une d'entre elles lâche, tu es bien meilleur en magie.

Leslie, tu arrives toujours à trouver ce qui est beau chez une personne même si elle est détestable, autant dire que tu es exceptionnelle.

Enzo, mon gros nounours, merci pour tous ces abus de nourriture et ses courses sur les bords de vienne, si on a limité la prise de poids c'est grâce à toi.

Pierre Marie, mon petit stagiaire je me demande encore si on a bien fait de t'entraîner là-dedans, merci Poney Mignon Couleur.

Arthur, je nous revois encore au lycée à rêver de la fac ; et dire qu'on arrive enfin au bout. Je n'aurais pas imaginé passer ce moment sans ta compagnie.

Quentin merci à toi d'avoir tenu bon avec Lou Critou, et merci pour les traductions en anglais je n'y serais pas arrivé seul. Quand tu veux pour boire une bière.

Vincent, le chef des chefs, merci pour toutes ces soirées foot, le canard de chez toi, concernant nos plans d'investissements à long terme on en reparle dans vingt ans.

Arnaud, que dire sur toi, merci d'avoir été là toutes ses années je pense qu'on emmènera quelques beaux souvenirs avec nous. Merci mon pote pour les voyages, la coloc et les petites sauteries. On en a bien profité !

J'aurais tellement à dire sur chacun de vous, mais je ne vais pas me relancer dans une seconde thèse. Alors merci, merci à chacun d'entre vous d'avoir rendus ces années merveilleuses en votre compagnie.

Aux petits jeunes, Simon, Valentin, Marie, Thomas, Delphine, je pense qu'on peut dormir tranquille maintenant. Merci à vous vous êtes formidables.

Un grand merci au **Roi du Couscous**, Morand mon ami t'es le Roi !

À Pauline,

Merci à toi de me supporter depuis maintenant sept années. Je te remercie pour ta patience, ton courage même si je pense qu'on te le dit assez souvent me concernant.

Merci d'avoir toujours su trouver les mots dans les bons et les mauvais moments, merci d'être là à mes côtés, car sans toi ce travail n'aurait pas vu le jour.

Un chapitre se clos un autre s'ouvre, mais toujours avec toi à mes côtés.

À mon Papa, ce travail est pour toi, j'espère que là où tu es tu es fière de moi.

Le bonheur n'est réel que partagé.

Christopher McCandless

La vraie puissance, ce n'est pas de faire porter l'effort partout tout le temps, mais de savoir où et quand l'appliquer.

Norman Mc Clean

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	25
I. Première partie : physiologie rénale	26
I.1. Organisation générale.....	26
I.2. Localisation et anatomie du système rénal (1–3)	26
I.2.1. Le rein (3).....	26
I.2.2. Les voies urinaires (3)	28
I.2.3. Organisation du tube urinaire	28
I.2.3.1. Les néphrons (2,3).....	29
I.2.3.1.1. Le corpuscule rénal	29
I.2.3.1.1.1. La capsule de Bowman.....	29
I.2.3.1.1.2. Le glomérule	30
I.2.3.1.2. Le tubule rénal.....	31
I.2.3.1.2.1. Le tubule proximal.....	31
I.2.3.1.2.2. Le tubule intermédiaire.....	32
I.2.3.1.2.3. Le tubule distal.....	32
I.2.3.2. Les conduits collecteurs.....	33
I.2.4. La vascularisation rénale (2,3).....	34
I.3. Élaboration de l'urine, fonction exocrine.....	37
I.3.1. Physiologie de l'élaboration de l'urine.....	37
I.3.1.1. Débit sanguin rénal (2).....	37
I.3.1.2. Composition de l'urine (8)	37
I.3.1.3. La filtration glomérulaire (2,8, 9).....	37
I.3.1.4. Régulation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire (9).....	39
I.3.2. Physiologie des échanges tubulaires.....	41
I.3.2.1. La traversée tubulaire	41
I.3.2.2. Organisation du tubule rénal (3).....	41
I.3.2.3. L'équilibre entre réabsorption et sécrétion.....	41
I.3.2.4. Formation de l'urine définitive	41
I.3.2.4.1. Le tubule contourné proximal (8,9)	41
I.3.2.4.2. L'anse de Henlé (8,9)	43
I.3.2.4.3. La réabsorption dans le tubule contourné distale (2,8, 9).....	44
I.3.2.4.4. La réabsorption dans le canal collecteur (2,8)	45
I.3.2.5. Composition de l'urine définitive.....	46
I.4. Les fonctions endocrines du système rénal.....	48
I.4.1. Introduction	48
I.4.2. Le métabolisme phosphocalcique (2,9, 11)	48
I.4.2.1. La parathormone.....	48
I.4.2.2. La calcitonine.....	48
I.4.2.3. La vitamine D (9,12).....	48
I.4.3. L'homéostasie calcique (2,9, 11).....	50
I.4.3.1. Introduction	50
I.4.3.2. Sources et apports en calcium	50
I.4.3.3. Évolution du calcium dans l'organisme.....	50
I.4.3.4. Synthèse sur la régulation de la calcémie en fonction du nycthémère.....	51
I.4.4. L'homéostasie des phosphates (2,9, 11)	52

I.4.4.1. Introduction	52
I.4.4.2. Les sources de phosphate	52
I.4.4.3. Évolution des phosphates dans l'organisme.....	52
I.4.5. L'érythropoïétine (13,14)	54
I.4.5.1. Introduction	54
I.4.5.2. Utilisation de l'EPO	54
I.4.6. Le système rénine angiotensine aldostérone (3,8)	54
I.4.6.1. Composition du système	54
I.4.6.2. Physiologie	55
I.5. Les fonctions de régulation du système rénal	57
I.5.1. Introduction (8)	57
I.5.2. La régulation du bilan hydrique (2)	57
I.5.2.1. Le segment de dilution (2,9).....	58
I.5.2.2. Les variations osmotiques et hydriques (2,9)	58
I.5.2.3. Régulation par l'hormone anti diurétique (ADH) (2,9).....	59
I.5.2.3.1. Augmentation de l'osmolarité > 290 mOsmol/L.....	59
I.5.2.3.2. Diminution de l'osmolarité < 280 mOsmol/L.....	60
I.5.3. Régulation du bilan sodique (2,8, 9)	60
I.5.3.1. Généralités	60
I.5.3.2. Les voies de régulations	61
I.5.3.2.1. Le système rénine angiotensine aldostérone.....	61
I.5.3.2.2. Le bras de contre régulation – ANF	61
I.5.3.3. Synthèse.....	61
I.5.4. La régulation du bilan potassique (2,9).....	62
I.5.4.1. Généralités	62
I.5.4.2. Les voies de régulation (2,8).....	63
I.5.5. Régulation du bilan acido-basique (11,15).....	64
I.5.5.1. Généralités	64
I.5.5.2. Régulation.....	64
I.5.6. La créatinine (8)	65
I.5.6.1. Généralités	65
I.5.6.2. Estimation du DFG.....	65
I.5.6.3. Mesure du DFG	66
I.5.7. L'urée	66
II. Physiopathologie rénale et insuffisance rénale chronique terminal (IRCT)	67
II.1. La maladie rénale chronique (16).....	67
II.1.1. Épidémiologie (8,17).....	67
II.1.2. Le diagnostic de la MRC	67
II.1.2.1. Première étape : Affirmer la maladie rénale chronique.....	67
II.1.2.2. Deuxième étape : Préciser le stade de la MRC	68
II.1.2.3. Troisième étape : Établir le diagnostic étiologique.....	69
II.1.2.4. Quatrième étape : Évaluer et prendre en charge les facteurs de progression.....	70
II.1.2.5. Cinquième étape : Rechercher les facteurs de risques cardio-vasculaires	70
II.1.3. Complication de la maladie rénale chronique et sa prise en charge (8,16)	71
II.1.3.1. Les troubles cardio-vasculaires.....	71
II.1.3.2. Les troubles phosphocalciques	71
II.1.3.3. Les troubles acido-basiques.....	71
II.1.3.4. Les troubles métaboliques et nutritionnels	72

II.1.3.5. Les troubles hématologiques	72
II.1.3.6. Les troubles hydroélectrolytiques	72
II.1.3.7. Le traitement de suppléance (8,16).....	72
II.2. Les pathologies rénales (8).....	74
II.3. L'hypertension artérielle et la néphroangiosclérose (8)	74
II.3.1. Épidémiologie.....	74
II.3.2. Définition de l'hypertension artérielle	74
II.3.3. Évaluation du patient hypertendu	75
II.3.4. Le plan de soin initial au cours des six premiers mois	75
II.3.5. Le plan de soin à long terme après six mois de traitement	77
II.3.6. L'hypertension secondaire.....	77
II.3.7. La néphroangiosclérose	77
II.3.8. Les médicaments antihypertenseurs (8,20–22)	77
II.3.8.1. Les diurétiques.....	77
II.3.8.2. Les bêtabloquants.....	78
II.3.8.3. Les inhibiteurs calciques	78
II.3.8.4. Les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone	78
II.3.8.5. Les autres antihypertenseurs	79
II.4. La néphropathie diabétique (8)	80
II.4.1. Épidémiologie.....	80
II.4.2. Évolution de la néphropathie chez le diabétique.....	80
II.4.3. Diagnostic de la néphropathie diabétique	80
II.4.4. Classification des néphropathies diabétiques	81
II.4.5. Physiopathologie de la maladie	81
II.4.6. Traitement de la maladie	81
II.5. Les glomérulopathies (8).....	82
II.5.1. Le diagnostic de la maladie	82
II.5.2. Principales néphropathies glomérulaires	83
II.5.2.1. Le syndrome néphrotique.....	83
II.5.2.2. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM)	84
II.5.2.3. La glomérulopathie extramembraneuse (GEM).....	84
II.5.2.4. La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA.....	84
II.5.2.5. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP).....	85
II.5.2.6. Les autres glomérulopathies	86
II.6. La polykystose rénale (8).....	86
II.6.1. Épidémiologie.....	86
II.6.2. Diagnostic	86
II.6.3. Physiopathologie de la maladie et complications.....	87
II.6.4. Prise en charge de la maladie	87
II.7. La néphropathie tubulo – interstitielle (8,24, 25).....	87
II.7.1. Étiologies.....	88
III. Traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale	90
III.1. Introduction	90
III.2. La dialyse péritonéale	90
III.2.1. Origine et structure du péritoine (14,26, 27).....	90
III.2.1.1. Histologie du péritoine.....	91
III.2.1.2. Vascularisation du péritoine	91
III.2.1.3. Dynamique et échanges péritonéaux.....	92

III.2.2. Échanges physiques et système trois pores (14,29, 30).....	92
III.2.3. Principe de la dialyse péritonéale (9,32, 33).....	94
III.2.3.1. La dialyse péritonéale continue ambulatoire	96
III.2.3.1.1. L'infusion	96
III.2.3.1.2. La stase.....	96
III.2.3.1.3. Le drainage	97
III.2.3.1.4. La déconnexion	97
III.2.3.1.5. Cycles des échanges quotidiens en DPCA.....	97
III.2.3.2. La dialyse péritonéale automatisée	98
III.2.3.3. Surveillance des paramètres vitaux du patient (32,33).....	99
III.2.3.4. Complications de la dialyse péritonéale (32,33).....	99
III.2.3.5. Avantages et inconvénients (33,35).....	100
III.3. L'hémodialyse.....	101
III.3.1. Historique (36).....	101
III.3.2. Diffusion et ultrafiltration (30).....	103
III.3.3. Épuration sanguine et Kt/V (39).....	103
III.3.4. Le matériel et les produits nécessaires à la dialyse (14).....	104
III.3.4.1. Le générateur de dialyse.....	104
III.3.4.2. Les dialyseurs (14,41).....	105
III.3.4.2.1. Le dialyseur en plaque.....	105
III.3.4.2.2. Dialyseur à fibres creuses	105
III.3.4.2.3. La membrane de dialyse (14,41)	106
III.3.4.2.3.1. Structure chimique	106
III.3.4.2.3.2. Caractéristiques de perméabilité	106
III.3.4.2.3.3. Volume sanguin résiduel	106
III.3.4.2.3.4. Prévention de la coagulation	106
III.3.4.3. Le dialysat (14)	107
III.3.4.3.1. Les systèmes tampons.....	108
III.3.4.3.2. Le sodium.....	108
III.3.4.3.3. Le potassium.....	108
III.3.4.3.4. Le calcium	108
III.3.4.3.5. Le magnésium.....	108
III.3.4.3.6. Le chlore.....	109
III.3.4.3.7. Le glucose	109
III.3.4.4. L'eau de dialyse (14,42, 43).....	109
III.3.4.4.1. Le circuit de traitement de l'eau	109
III.3.4.4.2. La désinfection	110
III.3.5. L'hémodialyse, technique et mise en œuvre (8,44).....	111
III.3.5.1. Le principe de l'hémodialyse	112
III.3.5.2. La séance de dialyse	112
III.3.5.3. Les voies d'abord vasculaires	113
III.3.5.3.1. La fistule artérioveineuse.....	113
III.3.5.3.2. Le cathéter central.....	114
III.3.5.4. La séance suite.....	115
III.3.5.5. Complication de la dialyse.....	115
III.3.5.5.1. Complications aiguës de la dialyse.....	115
III.3.5.5.2. Complications chroniques de l'hémodialyse	116
III.4. La transplantation d'organe.....	118

III.4.1. Cadre légal (8).....	118
III.4.2. Compatibilité entre le donneur et le receveur (8,49)	119
III.4.2.1. Mécanisme de la réponse allo-immune (8,49).....	119
III.4.3. Les traitements immunosuppresseurs (8,50, 51)	121
III.4.3.1. Les anticorps polyclonaux anti - lymphocytaires.....	122
III.4.3.2. Les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire.....	122
III.4.3.2.1. Les anti calcineurines	122
III.4.3.2.2. Les inhibiteurs du signal de co-stimulation (22)	123
III.4.3.3. Les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	123
III.4.3.3.1. Les inhibiteurs du signal 3	123
III.4.3.3.2. Les inhibiteurs des bases puriques.....	123
III.4.3.4. Les anti-inflammatoires	124
III.4.4. La greffe rénale (8,49).....	124
III.4.4.1. Bilan pré greffe.....	124
III.4.4.2. Suivi du greffon et complications.....	125
III.4.4.3. Protocoles d'immunosuppression.....	126
IV. La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale à l'officine.....	128
IV.1. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France et en Limousin.....	128
IV.1.1. Définition.....	128
IV.1.2. Épidémiologie en France (17)	128
IV.1.3. Épidémiologie en Limousin (17).....	129
IV.2. Présentation de l'ALURAD (45)	130
IV.2.1. Missions de l'ALURAD	130
IV.2.2. L'offre de soins.....	130
IV.2.3. Le rôle du pharmacien à l'ALURAD.....	132
IV.3. Détection du patient insuffisant rénal chronique terminal au comptoir.....	132
IV.3.1. Patient muni d'une ordonnance.....	132
IV.3.2. Patient non muni d'une ordonnance.....	134
IV.4. Les médicaments du patient dialysé.....	136
IV.4.1. Le traitement de l'anémie (14,56–58).....	136
IV.4.1.1. Le fer	136
IV.4.1.2. Les vitamines.....	136
IV.4.1.3. L'érythropoïétine.....	137
IV.4.2. Le traitement des troubles phosphocalciques (56,57)	137
IV.4.2.1. Le phosphore (59)	138
IV.4.2.1.1. Les chélateurs calciques (22,59).....	138
IV.4.2.1.2. Les chélateurs ferriques (22,59).....	138
IV.4.2.1.3. Les autres chélateurs (22,59).....	138
IV.4.2.2. Le calcium (22,56, 57,60)	140
IV.4.2.2.1. Apports calciques.....	140
IV.4.2.2.2. Contrôle hormonal de la parathormone	140
IV.4.3. Le traitement de l'hyperkaliémie (22,57).....	140
IV.4.4. Le traitement antihypertenseur.....	141
IV.4.4.1. Stratégie thérapeutique (58,59)	141
IV.4.4.1.1. Première intention	141
IV.4.4.1.2. Seconde intention	141
IV.4.4.1.3. Troisième intention.....	142
IV.4.5. Le traitement de l'acidose	142

IV.4.6. Les autres traitements (56,57, 60).....	142
IV.4.6.1. Les désordres métaboliques.....	142
IV.4.6.2. Les infections virales et bactériennes	142
IV.4.6.3. Les douleurs chroniques.....	143
IV.5. L'adaptation posologique des traitements chez le patient dialysé.....	143
IV.5.1. Modification pharmacocinétique chez le patient dialysé (62).....	143
IV.5.1.1. Rappel pharmacocinétique et modification des étapes ADME	143
IV.5.1.2. Paramètres de prises en charge et adaptation pharmacologique chez le patient dialysé.....	144
IV.5.2. Les traitements cardiaques	145
IV.5.2.1. Première intention : les bêta bloquants (58,59, 63).....	145
IV.5.2.2. Seconde intention : les IEC et ARA II (58,59)	146
IV.5.2.3. Dernière intention : les inhibiteurs calciques (58,59).....	146
IV.5.3. L'antibiothérapie.....	148
IV.5.3.1. Introduction (8,65).....	148
IV.5.3.2. Complications de la dialyse	148
IV.5.3.2.1. La péritonite (65).....	148
IV.5.3.2.2. Bactériémies des voies d'abord (65)	149
IV.5.3.3. Paramètres décisionnels pour le choix de l'antibiotique (67).....	149
IV.5.3.3.1. Caractéristiques chimiques (67)	149
IV.5.3.3.2. Caractéristiques pharmacocinétiques (66,69)	151
IV.5.3.4. Adaptation et choix de l'antibiothérapie chez le patient dialysé.....	151
IV.5.4. Les antidiabétiques	153
IV.5.4.1. Le patient en dialyse péritonéale (71).....	153
IV.5.4.2. Le patient hémodialysé.....	153
IV.5.4.3. Traitements du patient dialysé (58,62, 72).....	154
IV.5.4.3.1. Les biguanides.....	154
IV.5.4.3.2. Les sulfamides hypoglycémiantes.....	154
IV.5.4.3.3. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases	154
IV.5.4.3.4. Les glinides	154
IV.5.4.3.5. Les incrétinomimétiques.....	155
IV.5.4.3.6. Inhibiteurs du SGLT2	155
IV.5.4.3.7. Les insulines	155
IV.5.4.3.8. Adaptation et choix de l'antidiabétique chez le patient dialysé.....	156
IV.5.4.4. Mesure glycémique du patient dialysé (74).....	157
IV.5.5. Les hypolipémiants	157
IV.5.5.1. Les fibrates (22,75).....	158
IV.5.5.2. Les statines (22,75).....	159
IV.5.5.3. L'ézétimibe	161
IV.5.5.4. La colestyramine	161
IV.5.5.5. Discussion concernant l'utilisation des hypolipémiants chez les patients dialysés	162
IV.5.6. Les antalgiques.....	163
IV.5.6.1. Introduction.....	163
IV.5.6.2. Antalgie du patient dialysé.....	163
IV.5.6.2.1. Antalgiques de palier I (83,84).....	163
IV.5.6.2.2. Antalgique de palier II (83–85)	164
IV.5.6.3. Antalgique de palier III (83–85).....	164

IV.5.6.4. Évaluation et prise en charge de la douleur (60,62, 83).....	166
IV.5.6.5. Les douleurs neuropathiques.....	167
IV.5.6.6. Traitement de la crise de goutte (22,60)	168
IV.6. Conseils hygiéno-diététiques du patient dialysé.....	169
IV.6.1. Dialyse et dénutrition.....	169
IV.6.2. Évaluation des apports et bilans nutritionnels (87,88)	169
IV.6.2.1. Le bilan nutritionnel.....	169
IV.6.2.1.1. L'albumine.....	169
IV.6.2.1.2. Le cholestérol.....	170
IV.6.2.1.3. Le phosphore	170
IV.6.2.1.4. L'urée et la créatinine	170
IV.6.3. Conseils et prise en charge nutritionnelle.....	170
IV.6.3.1. Les besoins caloriques et protéiques (87–89).....	170
IV.6.3.2. Les besoins hydriques, sodiques et potassiques	171
IV.6.3.2.1. Les besoins hydriques (89,90)	171
IV.6.3.2.2. Les besoins sodiques (89,90).....	172
IV.6.3.2.3. Les besoins potassiques (89,90).....	172
IV.6.3.3. Les besoins en calcium en phosphore et en vitamine D (87,88, 92)	173
IV.6.3.4. Les apports glucidiques et lipidiques (89,93)	174
IV.6.3.5. Les vitamines (88)	175
IV.6.3.6. Différences entre l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.....	175
IV.6.3.6.1. Le patient hémodialysé	175
IV.6.3.6.2. Le patient en dialyse péritonéale.....	176
IV.7. Voyage et dialyse (94,95).....	177
IV.8. Automédication du patient dialysé	178
IV.8.1. Atteinte de la sphère digestive	178
IV.8.1.1. Douleurs abdominales et ballonnements (22,87)	178
IV.8.1.2. Les nausées et les vomissements (22,96)	179
IV.8.1.3. Les diarrhées (22,87, 96).....	179
IV.8.1.4. La constipation (21,22)	180
IV.8.1.5. Les brûlures d'estomac et les troubles digestifs.....	181
IV.8.2. Les affections ORL (21,22, 87).....	182
IV.8.2.1. Le rhume	182
IV.8.2.2. La toux.....	183
IV.8.3. Les troubles anxio-gènes (22,87, 96)	184
IV.8.3.1. L'asthénie	184
IV.8.3.2. Le stress et l'anxiété	184
IV.8.3.3. Les troubles du sommeil.....	185
IV.8.4. Conclusion	186
IV.9. Fiches comptoir	186
Conclusion	189
Références bibliographiques	190
Serment De Galien.....	195

Table des illustrations

Figure 1 : Localisation anatomique de l'appareil urinaire	26
Figure 2 : Structure et divisions anatomiques du rein	27
Figure 3 : Représentation des voies urinaires excrétrices hautes	28
Figure 4 : Représentation d'un corpuscule de Malpighi composé de sa capsule et de son glomérule	29
Figure 5 : Représentation des podocytes qui constituent les fentes de filtration nécessaires à la constitution de l'urine	30
Figure 6 : Représentation du système tubulaire rénal.....	31
Figure 7 : Représentation des sites de localisation des corpuscules rénaux.....	32
Figure 8 : Représentation de la vascularisation rénale	34
Figure 9 : Représentation de la microcirculation capillaire rénale	35
Figure 10 : Diagramme représentant la vascularisation rénale	36
Figure 11 : L'hémodynamique rénale en présence des forces qui conditionnent le processus d'ultrafiltration et la synthèse de l'urine	38
Figure 12 : Régulation du DFG par le réflexe du tonus myogénique.....	39
Figure 13 : Régulation du DFG par la balance tubulo – glomérulaire.....	39
Figure 14 : Processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale.....	42
Figure 15 : Processus de réabsorption dans l'anse large ascendante de Henlé	44
Figure 16 : Processus de réabsorption dans le tube contourné distal.....	45
Figure 17 : Processus de réabsorption d'une cellule principale dans le canal collecteur.....	46
Figure 18 : Processus du métabolisme de la vitamine D	49
Figure 19 : Répartitions et échanges du pool calcique au sein de l'organisme	51
Figure 20 : Répartitions et échanges des phosphates au sein de l'organisme.....	52
Figure 21 : Processus de régulation du métabolisme phosphocalcique au sein de l'organisme	53
Figure 22 : Histologie de l'appareil juxta – glomérulaire.....	55
Figure 23 : Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA).....	56
Figure 24 : Répartition hydrique dans les secteurs intracellulaire et extracellulaire.....	57
Figure 25 : Représentation des sites de réabsorption du sodium au niveau du tubule rénal.....	58
Figure 26 : Distribution du potassium au sein de l'organisme	62
Figure 27 : Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif de progression vers une IRT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m ²) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine)	69

Figure 28 : Recommandations du Vidal pour la prise en charge thérapeutique du patient hypertendu	76
Figure 29 : Représentation des sites d'action des diurétiques	78
Figure 30 : Représentation des lieux d'action des médicaments interférant avec le Système Rénine Angiotensine Aldostérone	79
Figure 31 : Coupe anatomique représentant le péritoine viscéral et pariétal chez l'homme ..	90
Figure 32 : La diffusion (à gauche) représentation du transfert à travers une membrane semi-perméable ; (à droite) le résultat obtenu après diffusion des solutés de part et d'autre de la membrane	93
Figure 33 : La convection (à gauche) représentation du transfert à travers une membrane semi-perméable ; (à droite) le résultat obtenu après convection des solutés de part et d'autre de la membrane	93
Figure 34 : Représentation du système trois pores.....	94
Figure 35 : Site d'implantation du cathéter pour la dialyse péritonéale.....	95
Figure 36 : Principe de réalisation la dialyse péritonéale	97
Figure 37 : La dialyse péritonéale continue ambulatoire, représentation des échanges réalisés au cours de la journée chez un patient.....	98
Figure 38 : La dialyse péritonéale automatisée, représentation des échanges réalisés au cours de la journée chez un patient.....	99
Figure 39 : Photographie d'un rein artificiel de Kolf – Birgham.....	101
Figure 40 : Photographie d'un shunt de Scribner.....	102
Figure 41 : Schématisation d'un dialyseur à fibres creuses (à gauche) et d'un dialyseur à plaques (à droite)	105
Figure 42 : Schématisation d'un circuit de dialyse avec administration de l'anticoagulant en prévention du risque thrombogène	107
Figure 43 : Schématisation des flux d'électrolytes et des composés apportés et soustraits au sang du patient dialysé.....	107
Figure 44 : Bilan des échanges ioniques et des composés à travers la membrane du dialyseur lors de la séance de dialyse	109
Figure 45 : Schéma de traitement des eaux pour obtenir une « eau de dialyse »	110
Figure 46 : Étapes de formation du biofilm	111
Figure 47 : Schématisation du processus d'hémodialyse.....	113
Figure 48 : Représentation d'une fistule artério – veineuse	114
Figure 49 : Représentation de l'implantation d'un cathéter central en dialyse.....	115
Figure 50 : Reconnaissance par un lymphocyte T d'un peptide viral présenté par le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA).....	119
Figure 51 : Représentation des mécanismes de la réponse allo-immune ainsi que les molécules inhibant spécifiquement chaque étape de la stimulation	120

Figure 52 : Principe de réalisation d'un Cross-Match.....	125
Figure 53 : Localisation du greffon après la transplantation rénale	127
Figure 54 : Diagramme présentant la synthèse du rapport du bilan Rein 2016 concernant l'évolution l'insuffisance rénale chronique terminale en France	129
Figure 55 : Répartition des centres de dialyse de l'ALURAD sur le Limousin	131
Figure 56 : Diagramme décisionnel pour la prise en charge d'un patient en IRCT au comptoir sur présentation d'une ordonnance	133
Figure 57 : Diagramme décisionnel pour la prise en charge d'un patient en IRCT au comptoir sur présentation d'une ordonnance	135
Figure 58 : Représentation simplifiée des étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination des substances dans l'organisme	143
Figure 59 : Sieving coefficient pour quelques molécules antibiotiques.....	150
Figure 60 : Mode d'action des analogues des GLP-1 et des IDPP4.....	155
Figure 61 : Mode d'action pharmacologique des « Fibrates »	158
Figure 62 : Mode d'action pharmacologique des « Statines »	160
Figure 63 : Aliments sources de protéines pour 100 grammes	171

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste des médiateurs vaso - actifs sur les mécanismes d'adaptation des artéioles afférentes et efférentes rénales	40
Tableau 2 : Bilan des principaux composants de l'urine avant et après la filtration urinaire ..	47
Tableau 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique, et conduite à tenir au stade d'insuffisance	68
Tableau 4 : Principales différences entre les mutations des gènes PKD ₁ et PKD ₂	86
Tableau 5 : Liste des médicaments néphrotoxiques et mécanisme physiologique impliqué .	89
Tableau 6 : Composition et intérêt de l'utilisation des différentes poches de dialyse.....	96
Tableau 7 : Listes des avantages et des inconvénients de la dialyse péritonéale	100
Tableau 8 : Synthèse générale des différents types de dialyse, du mode de vie du patient et de sa prise en charge	118
Tableau 9 : Le mode d'action des principaux immunosuppresseurs	121
Tableau 10 : Liste des principales substances impliquées dans les phénomènes d'inductions et d'inhibitions enzymatiques.....	122
Tableau 11 : Liste des principaux effets indésirables des immunosuppresseurs utilisés dans la greffe rénale	124
Tableau 12 : Pourcentage de patients incidents et prévalents en fonction de la maladie rénale initiale en Limousin	130
Tableau 13 : Liste des principales EPO disponibles pour le traitement de l'anémie	137
Tableau 14 : Liste des chélateurs utilisés chez le patient dialysé pour abaisser la phosphatémie.....	139
Tableau 15 : Adaptation posologique des médicaments bêta bloquants chez les patients dialysés	146
Tableau 16 : Adaptation posologique des principaux médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des inhibiteurs calciques et des antihypertenseurs à action centrale chez les patients dialysés	147
Tableau 17 : Adaptation posologique des médicaments antibactériens chez les patients dialysés	153
Tableau 18 : Adaptation posologique des médicaments antidiabétiques chez les patients dialysés	157
Tableau 19 : Adaptation posologique des médicaments hypolipémiants, classe des fibrates chez les patients dialysés.....	159
Tableau 20 : Adaptation posologique des autres médicaments hypolipémiants, classe des statines, des résines chez les patients dialysés.....	162
Tableau 21 : Adaptation posologique des principaux médicaments antalgiques, chez les patients dialysés.....	166

Tableau 22 : Adaptation posologique des autres médicaments antalgiques, chez les patients dialysés	167
Tableau 23 : Liste des aliments riches en potassium.....	173
Tableau 24 : Liste des aliments riches en phosphore	174

Introduction

Le rein est un organe essentiel de l'organisme aux fonctions multiples. Il entre en jeu dans les processus de régulation physiologique, endocrinologique de l'organisme et synthétise l'urine, liquide stérile qui permet de laver le corps de ses « toxines ».

Une atteinte rénale conduit au dérèglement du bon fonctionnement de ce système pouvant entraîner à terme, le décès du patient. Il existe de nombreuses causes qui peuvent conduire à l'altération du système rénale comme la prise de substances toxiques, la découverte de maladie auto-immune, ainsi que des pathologies très fréquemment rencontrées dans notre population que sont le diabète et l'hypertension artérielle.

C'est pourquoi la détection et la prise en charge de ces différentes atteintes doivent être réalisées le plus tôt possible et dans les meilleures conditions afin de limiter l'altération rénale. D'autre part, le suivi dans le temps permet de protéger et de limiter la dégradation de l'état physiologique et physique du patient.

L'insuffisance rénale une fois installée n'est pas rétrograde, le déficit acquis est permanent. Le stade d'atteinte permet d'apprécier l'état du patient et de mettre en place les stratégies thérapeutiques afin de préserver son état de santé. Dès lors que le déficit rénal met en jeu le pronostic vital du patient, celui-ci est placé sous dialyse en attendant, si son état le permet, une transplantation rénale.

Le patient dialysé est souvent polymédiqué, en effet il possède un traitement chronique relatif à son déficit ainsi que des traitements aigus, ponctuels, dépendants de son état de santé quotidien, tel que des infections, des troubles anxieux, digestifs...

Le pharmacien d'officine se retrouve au centre d'un carrefour de prescriptions réalisées par différents prescripteurs et doit alors vérifier la bonne compatibilité des différentes molécules et alerter les prescripteurs en cas de problème. C'est pourquoi il est important pour lui et notamment dans le cadre de ses nouvelles missions d'être alerte et à l'écoute des troubles de son patient afin de l'aiguiller correctement sur sa santé.

En effet, il doit délivrer les traitements tout en dispensant les conseils de prises appropriés, mais aussi éduquer le patient quant à ses habitudes quotidiennes et notamment sur les règles hygiéno-diététiques. Bien que cette population assez spécifique ne représente qu'un très faible pourcentage de la patientèle d'une officine, il est très important que le pharmacien soit formé et qu'il dispense une prise en charge optimale à son patient.

Nous verrons dans un premier temps la physiologie rénale et les mécanismes de régulation du système rénal. Puis nous étudierons la physiopathologie rénale et l'atteinte rénale chronique conduisant à la mise sous dialyse. La troisième partie est consacrée au principe de la dialyse rénale, sa mise en place, ses conditions de réalisations... La dernière partie se rapporte à la prise en charge du patient dialysé à l'officine, la détection d'interactions et l'adaptation des posologies devant être proposées, les conseils hygiéno-diététiques ainsi que l'automédication du patient dialysé.

I. Première partie : physiologie rénale

I.1. Organisation générale

L'appareil urinaire est constitué de deux reins qui sécrètent l'urine, de canaux excréteurs, les calices, le bassinet et l'uretère et d'un réservoir musculo-membraneux, la vessie prolongée de son canal évacuateur, l'urètre.

I.2. Localisation et anatomie du système rénal (1–3)

Les reins sont pairs et situés dans la cavité abdominale, en position rétropéritonéale, de part et d'autre de la colonne vertébrale lombaire, de la vertèbre TH 11 à la vertèbre L 3. Le rein droit est décalé d'une demi-vertèbre vers le bas par rapport au rein gauche, celui-ci étant placé sous le foie.

Ils ont une forme de « haricot », et sont de couleur rouge brun. Leur taille est en moyenne de 12 cm de haut, 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur et pèsent environ 140 grammes.

Chacun présente un bord externe convexe et un bord interne concave. C'est au milieu du bord interne que se situe le hile rénal où passent les nerfs, les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques ainsi que les voies urinaires excrétrices.

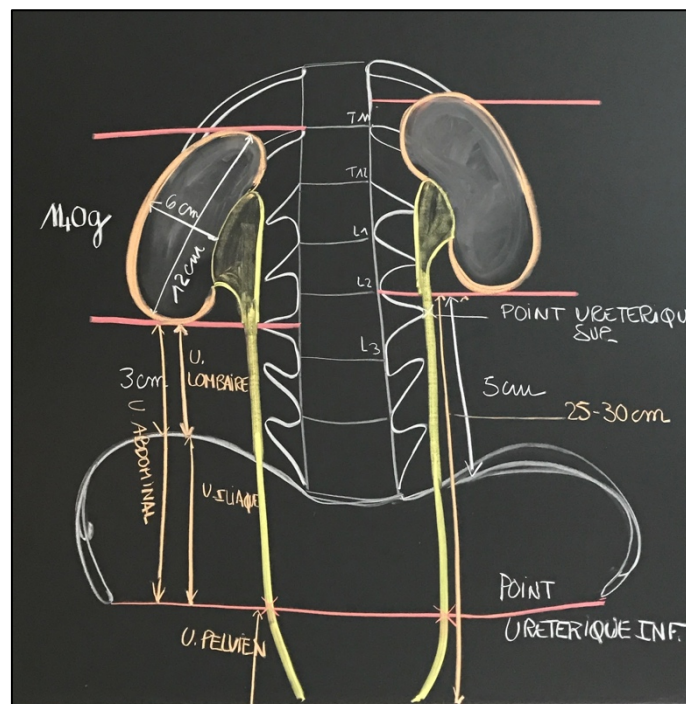


Figure 1 : Localisation anatomique de l'appareil urinaire

Source : (1)

I.2.1. Le rein (3)

Le rein est composé de trois zones qui sont, la capsule rénale, le cortex et la médullaire.

- La capsule rénale est la plus externe, elle entoure le rein et limite les variations de volume lors d'une élévation de la pression sanguine.
- Le cortex se situe sous la capsule, il est divisé en trois régions distinctes,

- Le cortex corticis, c'est une région peu épaisse située sous la capsule et dépourvue de corpuscules rénaux.
- Le labyrinthe, situé dans la partie externe du cortex, est retrouvé en dehors et entre les pyramides de Ferrein.
- Les colonnes de Bertin, situées dans la partie interne du cortex, sont disposées de façon radiaire entre les pyramides de Malpighi, et atteignent le sinus rénal.
- La médullaire est composée des pyramides de Malpighi et des pyramides de Ferrein.
 - Les pyramides de Malpighi sont situées dans la partie interne du rein et divisent la médullaire en 7 à 9 pyramides. Leur sommet (interne) fait saillie dans les calices mineurs au niveau de la papille. Cette zone est percée de nombreux orifices appelés « area cribosa » où s'abouchent les tubes urinaires, ce sont des conduits qui permettent à l'urine de se déverser dans les calices.
 - Les pyramides de Ferrein sont des extensions de la médullaire dans le cortex. Il s'agit en fait du prolongement de la base externe des pyramides de Malpighi. Elles forment des « rayons médullaires » situés dans le labyrinthe. On dénombre environ 500 pyramides par rein.

Le rein peut être divisé en lobe et en lobules rénaux. Ainsi, un lobe rénal est constitué d'une pyramide de Malpighi et de son parenchyme adjacent.

Le lobule rénal est quant à lui constitué d'une pyramide de Ferrein et de son parenchyme adjacent. On distingue ainsi 9 lobes et 500 lobules rénaux.

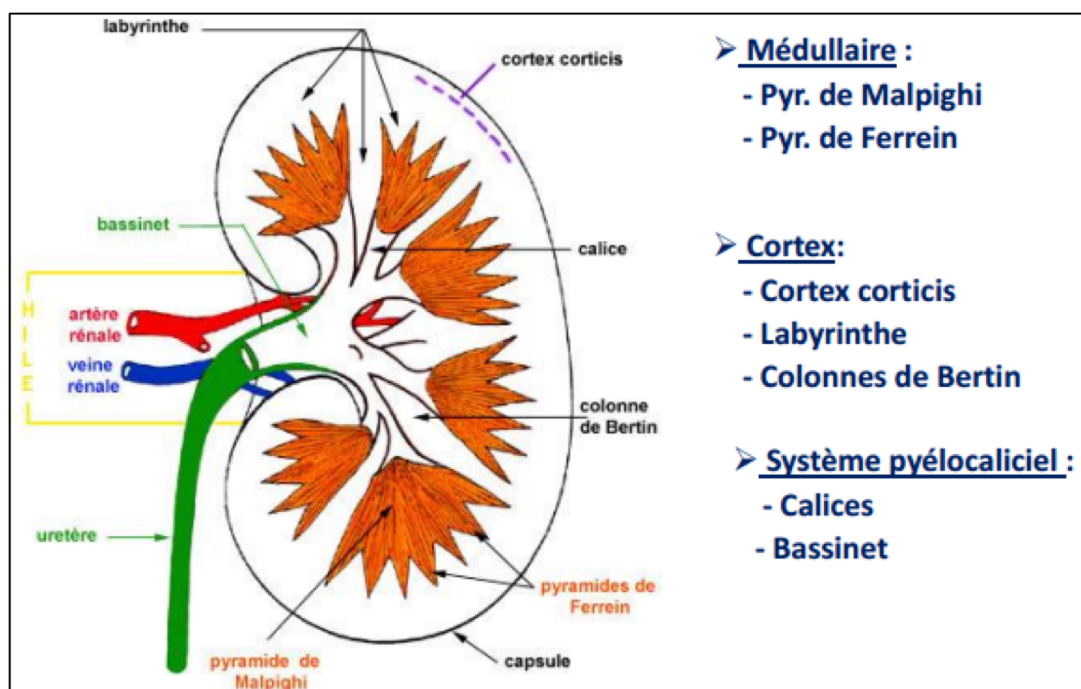


Figure 2 : Structure et divisions anatomiques du rein

Source : (3)

I.2.2. Les voies urinaires (3)

Les voies urinaires prennent naissance au niveau des calices mineurs, qui mesurent 1 cm et qui sont au nombre de 15 à 20 par rein. La réunion de 2 à 5 de ces calices mineurs permet la formation des calices majeurs, au nombre de 3 par rein. Les calices supérieurs, moyens et inférieurs confluent vers le bassinet.

Le bassinet ressemble à un entonnoir au bout duquel se trouve l'uretère, il s'agit de la jonction pyélo-urétérale.

L'uretère est un conduit musculaire de 25 cm de long et de 3 à 5 mm de diamètre, qui permet à l'urine d'atteindre la vessie. Il abouche au niveau du trigone vésical.

La vessie est un organe musculaire creux qui a pour but de récolter l'urine, elle a une capacité de 150 à 500 cc.

L'urètre est le canal excréteur de la vessie qui prend naissance au niveau du col vésical pour aboucher au méat urétral. Ce conduit est plus court chez la femme que chez l'homme.

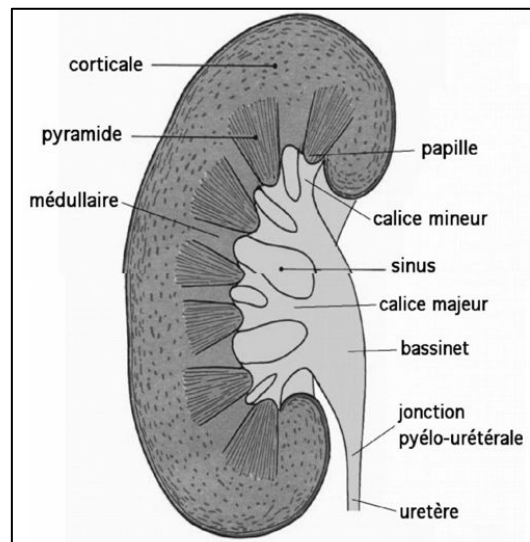


Figure 3 : Représentation des voies urinaires excrétrices hautes

Source : (3)

I.2.3. Organisation du tube urinaire

Le parenchyme rénal est composé des néphrons et des conduits collecteurs, l'ensemble formé constitue le tube urinaire.

Le néphron est l'unité anatomique et fonctionnelle du rein, il correspond à la partie filtrante, c'est le lieu de formation de l'urine primitive. Le rein est composé d'environ 1 à 4 millions de néphrons.

Ceux-ci possèdent deux parties distinctes : le corpuscule rénal et le tubule rénal.

Les conduits collecteurs font suite aux tubules du néphron, ils se déversent dans les calices mineurs au niveau de « l'area cribosa » qui est située au sommet des pyramides de Malpighi.

I.2.3.1. Les néphrons (2,3)

I.2.3.1.1. Le corpuscule rénal

Le corpuscule rénal également appelé corpuscule de Malpighi est une vésicule mesurant 200 µm de diamètre. C'est le lieu de filtration du plasma sanguin qui permet la synthèse de l'urine primitive également appelée ultrafiltrat.

Les corpuscules ont la particularité d'être tous polarisés, ils présentent un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et d'où sort l'artériole efférente, ainsi qu'un pôle urinaire où débute le tubule proximal.

Chacun de ces corpuscules est formé de deux parties :

- Une partie épithéliale appelée, la capsule de Bowman
- Une partie vasculaire appelée, le glomérule qui s'enfonce dans la capsule de Bowman

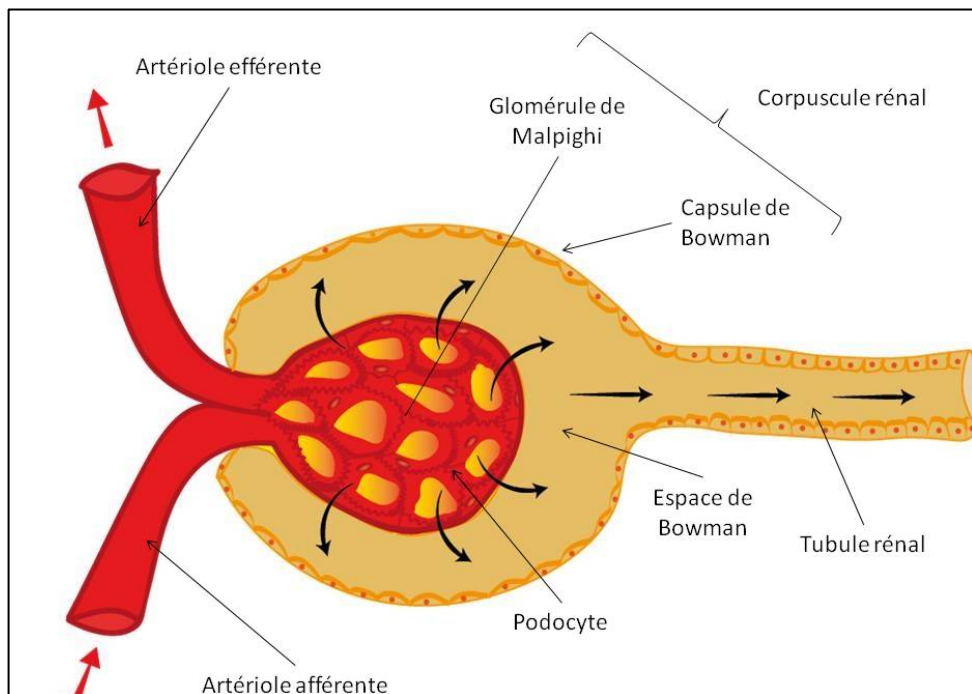


Figure 4 : Représentation d'un corpuscule de Malpighi composé de sa capsule et de son glomérule

Source : (4)

I.2.3.1.1.1. La capsule de Bowman

La capsule de Bowman est une invagination renflée et borgne d'une extrémité du néphron. Elle est composée de deux feuillets épithéliaux, le feuillet pariétal externe et le feuillet viscéral interne. L'espace situé entre ces deux feuillets correspond à la chambre glomérulaire (espace de Bowman) occupée par l'ultrafiltrat.

- Le feuillet pariétal est localisé au niveau du pôle urinaire il est en continuité avec l'épithélium du tubule proximal.

- Le feuillet viscéral est situé au niveau du pôle vasculaire et possède une structure cellulaire particulière. Il est formé de volumineuses cellules étoilées appelées podocytes.

Les prolongements primaires de ces cellules donnent naissance à des ramifications secondaires appelées pédicelles, qui entourent les capillaires du glomérule.

Les pédicelles s'entremêlent avec les pédicelles voisins pour former une fente de filtration (mesurant 20 à 30 nm). Celle-ci est recouverte d'une membrane protéique appelée diaphragme qui est dotée de pores (2 à 5 nm de diamètre).

Ces fentes de filtration jouent un rôle important dans la formation de l'urine primitive collectée dans la chambre glomérulaire.

I.2.3.1.1.2. Le glomérule

Également appelé flocculus ou peloton capillaire glomérulaire, le glomérule correspond à un réseau de capillaires compris entre deux artérioles, afférentes et efférentes.

L'artériole afférente pénètre par le pôle vasculaire pour se diviser en 4 à 6 branches qui vont donner les capillaires glomérulaires. Ils restent groupés par 3 ou 4 pour former les anses glomérulaires bordées par les pédicelles. Ces anses glomérulaires se rassemblent pour former l'artériole efférente qui quitte le glomérule par le pôle vasculaire.

Les capillaires glomérulaires reposent sur une lame basale et possèdent un épithélium fenestré qui permet la filtration du plasma. Ils sont entourés d'un tissu interstitiel, le mésangium qui régule la filtration glomérulaire en adaptant le débit sanguin rénal grâce aux contractions des cellules mésangiales.

La lame basale est le résultat de la fusion des lames basales des podocytes et de l'endothélium capillaires. Elle est composée de 3 couches, une couche centrale la lamina densa, une couche interne la lamina rara (endothélium) et la lamina rara externe (podocytes). Elle joue un rôle dans la sélectivité de la filtration glomérulaire notamment dans la filtration protéique en constituant une barrière physique et électrique.

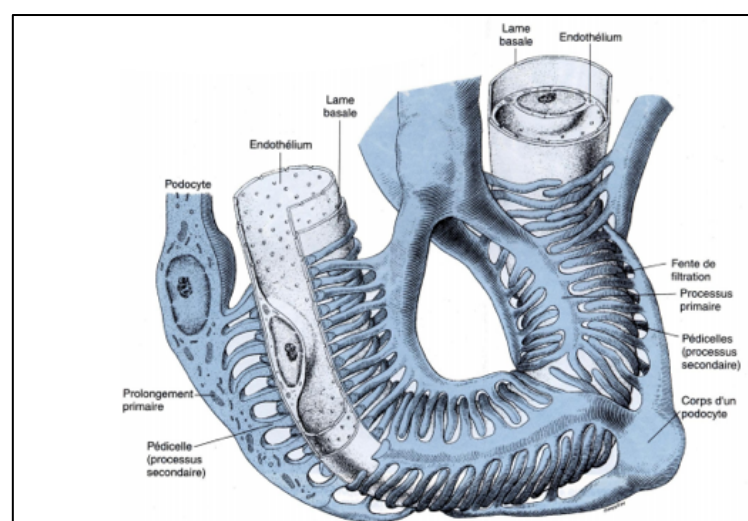


Figure 5 : Représentation des podocytes qui constituent les fentes de filtration nécessaires à la constitution de l'urine

Source : (3)

La barrière de filtration glomérulaire est formée par les structures vues ci-dessus, l'endothélium fenestré des capillaires, la lame basale et les fentes de filtration des pédicelles. Elle permet ainsi le processus de filtration du plasma sanguin, ou ultrafiltration aboutissant à la constitution de l'urine primitive contenue dans la chambre glomérulaire.

I.2.3.1.2. Le tubule rénal

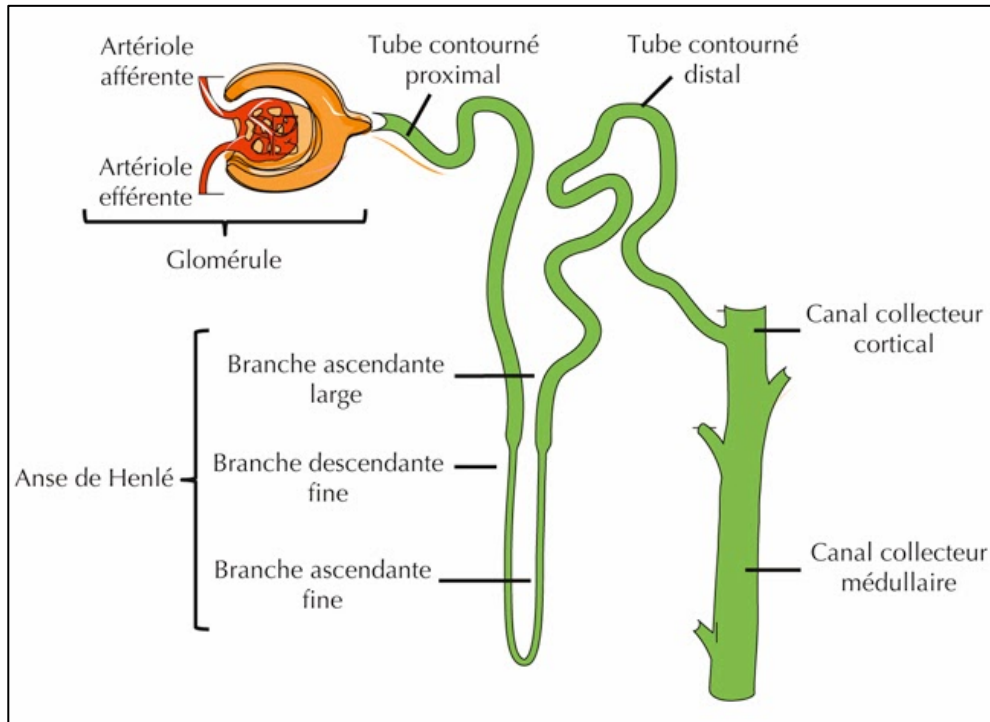


Figure 6 : Représentation du système tubulaire rénal

Source : (5)

I.2.3.1.2.1. Le tubule proximal

Il fait suite au feuillet pariétal au niveau du pôle urinaire. Il est composé de deux segments, un segment contourné, le Tube Contourné Proximal (TCP) et un segment rectiligne le Tube Droit Proximal (TDP).

Le diamètre est assez large, mais la lumière est relativement étroite. Il a un rôle important quant à la réabsorption des substances de l'urine primitive. En effet, c'est le lieu de réabsorption de 70 % de l'eau et du sodium. C'est à cet endroit que sont sécrétés certains métabolites et composés du plasma.

Les cellules des tubules sont polarisées. Le sommet apical est au contact de l'urine et le pôle basal au contact des capillaires sanguins. Le pôle apical est riche en microvillosités qui augmentent la surface de réabsorption des composants du filtrat glomérulaire. Le pôle basal est pourvu de pompes Na^+/K^+ ATPase et de mitochondries. La cohésion entre les cellules voisines est assurée par des jonctions serrées.

I.2.3.1.2.2. Le tubule intermédiaire

Le tubule intermédiaire ou anse de Henlé grêle fait suite au tubule proximal. Il est formé d'un segment descendant et d'un segment ascendant. Le diamètre est étroit et la lumière relativement large. La longueur du tubule sera dépendant de la localisation des corpuscules rénaux :

- Corpuscules juxtamédullaires : les néphrons présentent un tubule intermédiaire long descendant jusqu'au sommet des pyramides de Malpighi. Ils représentent 10 à 20 % des néphrons.
- Corpuscules corticaux : les néphrons présentent un tubule intermédiaire court. Ils représentent 80 à 90 % des néphrons.

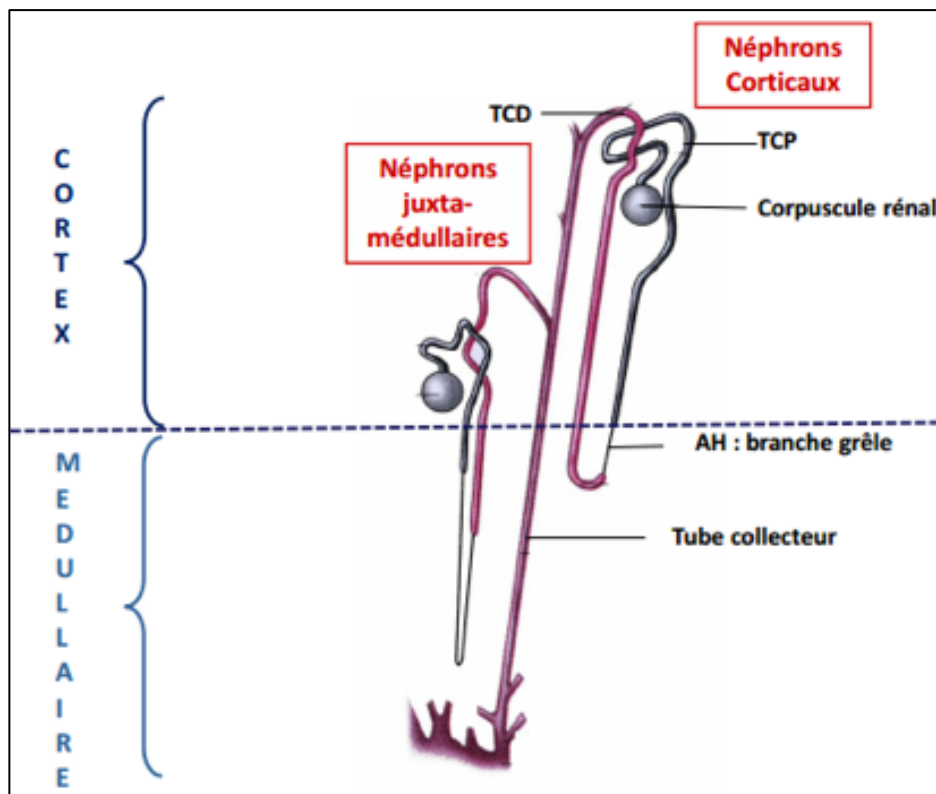


Figure 7 : Représentation des sites de localisation des corpuscules rénaux

Source : (3)

La branche descendante de l'anse de Henlé est le lieu de réabsorption de l'eau et des électrolytes, à l'inverse la branche ascendante est imperméable à l'eau et n'absorbe que les électrolytes. Elle joue un rôle important dans la constitution d'un gradient électrochimique.

I.2.3.1.2.3. Le tubule distal

Il est composé d'un segment rectiligne, la branche ascendante large de l'anse de Henlé (BALH) et d'un segment contourné, le Tubule contourné distal (TCD).

Le diamètre est moyen et la lumière plus large que celle du tubule proximal. Il n'y a qu'une faible réabsorption d'eau à ce niveau du néphron.

Le tubule contourné distal a la particularité d'être en contact avec l'artériole afférente. À cet endroit, les cellules se modifient et les noyaux se regroupent pour former une zone plus sombre appelée « la macula densa » de l'appareil juxta glomérulaire.

I.2.3.2. Les conduits collecteurs

Le conduit collecteur reçoit plusieurs tubules rénaux. Ceux-ci descendent de façon rectiligne dans les pyramides de Malpighi et augmentent progressivement de diamètre. Au niveau de la partie interne de la pyramide, plusieurs tubes confluent pour donner les conduits papillaires qui s'abouchent au niveau de « l'area cribosa » de la papille.

Deux types cellulaires ont leur importance au niveau des tubes collecteurs,

- Les cellules intercalaires, qui jouent un rôle dans l'équilibre acido-basique.
- Les cellules principales, qui jouent un rôle dans l'équilibre hydroélectrolytique sous l'action de l'ADH et de l'aldostérone.

I.2.4. La vascularisation rénale (2,3)

Le rein reçoit du sang par l'artère rénale qui naît latéralement de l'aorte abdominale au niveau de L1.

Les artères rénales donnent naissance aux artères segmentaires qui se divisent en artères interlobaires et montent dans les colonnes de Bertin entre deux pyramides de Malpighi.

À la jonction cortico-médullaire qui se trouve à la base des pyramides de Malpighi, les artères interlobaires donnent naissance aux artères arciformes ou arquées, qui circulent au niveau de la jonction cortico médullaire, parallèlement à la capsule.

Les artères arciformes donnent naissance à angle droit aux artères interlobulaires qui parcourent le cortex au niveau du labyrinthe, entre les pyramides de Ferrein. De ces dernières naissent les artéριοles afférentes glomérulaires.

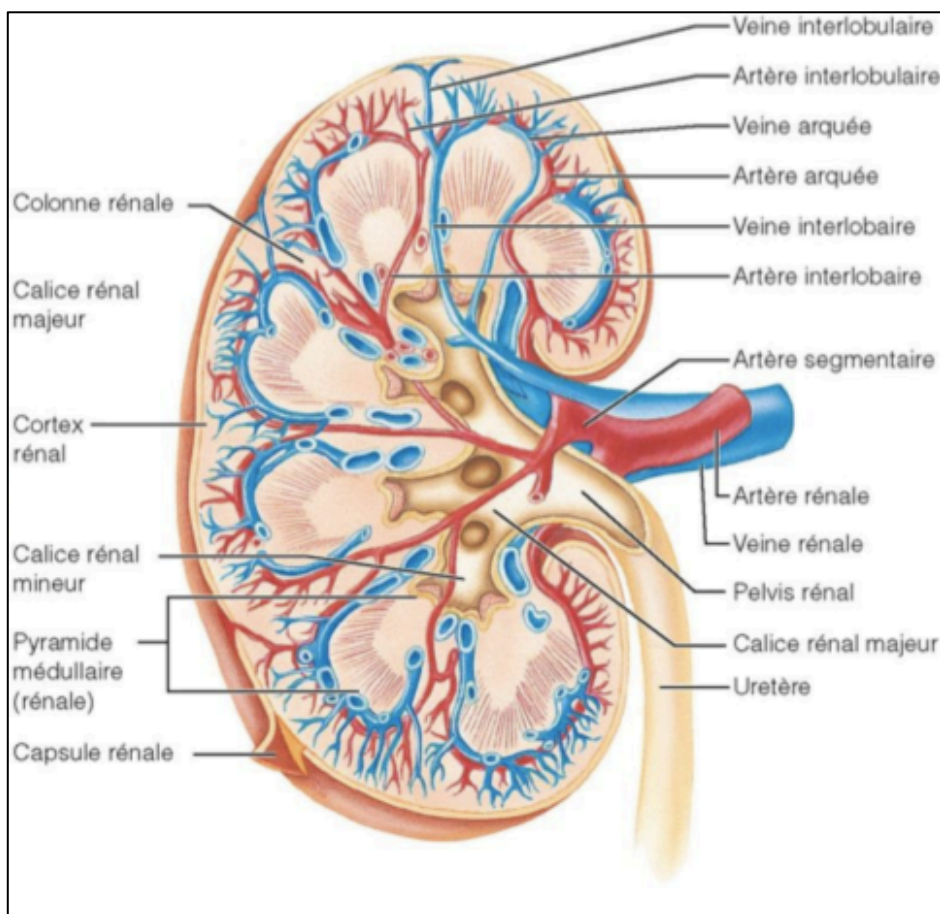


Figure 8 : Représentation de la vascularisation rénale

Source : (6)

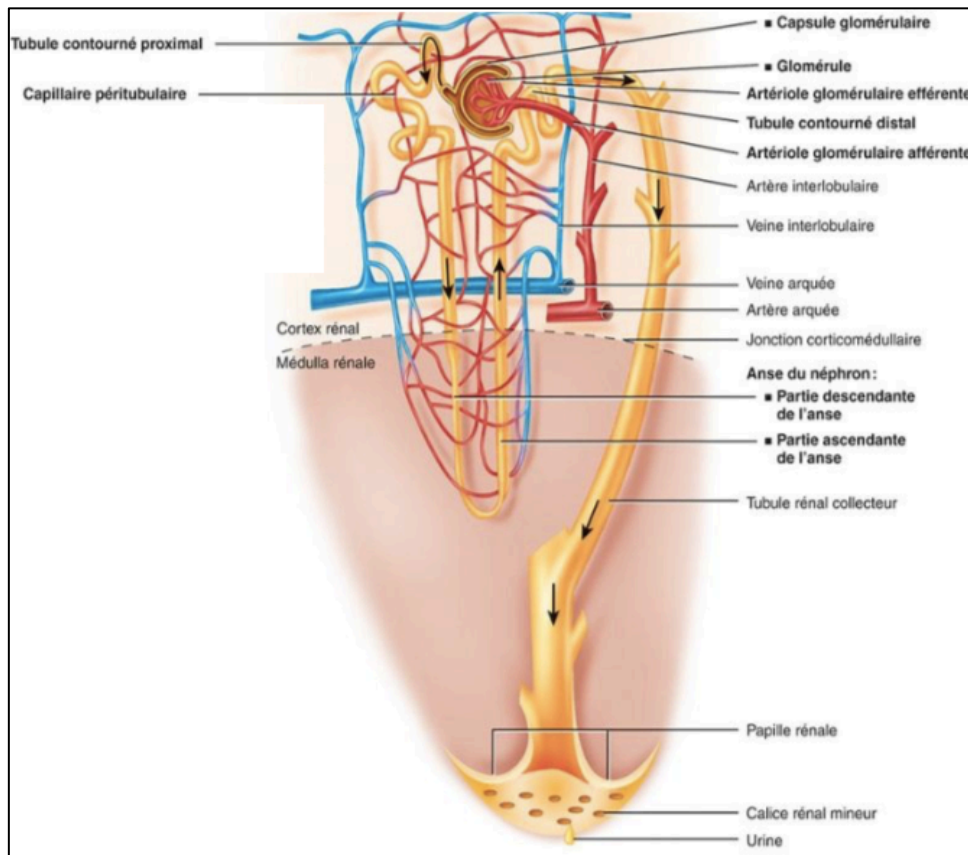


Figure 9 : Représentation de la microcirculation capillaire rénale
Source : (6)

En règle générale, dans la plupart des organes, le réseau capillaire s'étend entre la partie terminale du système artère-artériole et la partie initiale du système veinule-veine. Le système capillaire rénal est très particulier.

La microcirculation rénale comporte deux systèmes capillaires, le réseau des capillaires glomérulaires et le réseau des capillaires péri-tubulaires, concomitants au segment tubulaire.

- Le réseau des capillaires glomérulaires : les artérioles afférentes pénètrent la capsule de Bowman et se divisent en un réseau de capillaires glomérulaires. Ce réseau est le lieu de la filtration du plasma sanguin et se termine en rejoignant les artérioles efférentes.
- Le réseau des capillaires péri-tubulaires et des vasa recta : il émane des artérioles efférentes, il est lié aux fonctions de réabsorption, de sécrétion, et apporte le sang oxygéné au système tubulaire.

On distingue plusieurs réseaux de capillaires péri-tubulaires dépendants de la position corticale des corpuscules rénaux.

- Les corpuscules moyens et superficiels à anse courte, l'artériole efférente se résout en un réseau de capillaires péri-tubulaires du cortex. Le sang rejoint ensuite les veines interlobulaires puis arciformes.

- Les corpuscules corticaux juxtamédullaires à anse longue, l'artériole efférente descend dans la médullaire et se divise en vaisseaux droits pour former les vasa recta descendants qui alimentent des réseaux capillaires situés à différents niveaux dans la médullaire. Ces réseaux alimentent les vasa recta ascendants qui confluent dans les veines interlobulaires ou les veines arciformes. Ce système joue un rôle majeur dans le maintien du gradient de pression osmotique de la médullaire.

Le sang passe des veines interlobulaires aux veines arciformes, rejoint ensuite les veines interlobaires pour aboucher dans la veine rénale qui lui permet de quitter le rein et rejoindre la veine cave inférieure.

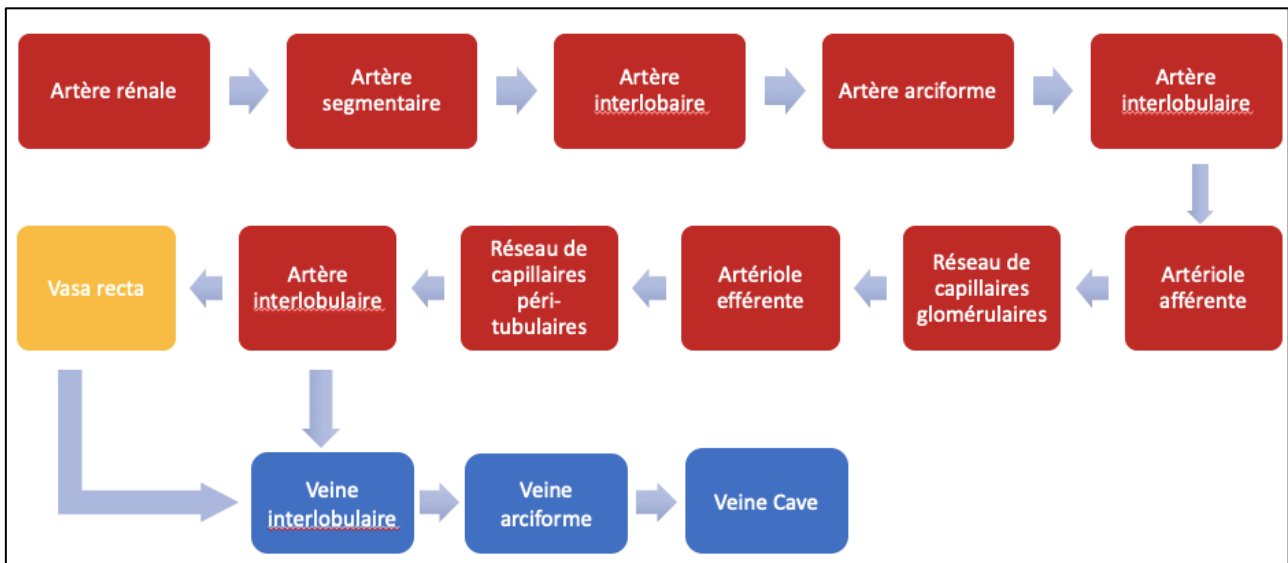


Figure 10 : Diagramme représentant la vascularisation rénale
Source : (7)

I.3. Élaboration de l'urine, fonction exocrine

Le rein a pour mission principale d'élaborer l'urine, elle permet de réguler l'état d'hydratation du patient et de rejeter les déchets et les métabolites de l'organisme. Cette régulation met en jeu des processus d'ultrafiltration, de filtration et de réabsorption qui sont dépendants de l'état physique et physiologique de l'individu.

I.3.1. Physiologie de l'élaboration de l'urine

I.3.1.1. Débit sanguin rénal (2)

Le débit cardiaque chez un homme au repos est de $5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. 20 % à 25 % de ce débit cardiaque correspondent au débit sanguin rénal, ce qui représente $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

Le plasma est la partie qui est filtrée par le rein, ce qui représente un débit de $600 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Pour son fonctionnement, le rein n'a besoin que de 10 % de ce débit, l'excès est donc utilisé pour permettre le processus de filtration glomérulaire.

Le capillaire glomérulaire filtre un cinquième du volume plasmatique, ce qui correspond à un débit de $120 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ pour une surface corporelle de $1,73 \text{ m}^2$. Cela représente environ une filtration de 180 L par jour, qui correspond au débit de filtration glomérulaire (DFG).

La diurèse quotidienne est de l'ordre de 1 L à 2 L, ce qui montre que l'extrême majorité du débit filtré est réabsorbé par le système rénal.

I.3.1.2. Composition de l'urine (8)

L'ultrafiltrat glomérulaire ou urine primitive est le résultat d'un phénomène mixte de convection appliqué majoritairement aux électrolytes, et de diffusion qui concerne les molécules de taille intermédiaire.

La filtration des substances dissoutes dépend en partie de leur taille et de leur charge, ainsi une molécule de petite taille, et chargée positivement diffusera d'autant mieux à travers la barrière de filtration glomérulaire. Les gradients de pression qui règnent de part et d'autre de la barrière vont impacter la filtration glomérulaire. Les molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 68 000 Da ne passent pas la barrière et ne sont donc pas retrouvées dans les urines en situation normale.

I.3.1.3. La filtration glomérulaire (2,8, 9)

Ce mécanisme correspond à l'élaboration de l'urine primitive au niveau du corpuscule rénal. L'eau et les électrolytes diffusent mécaniquement à travers le glomérule, à l'inverse les éléments figurés du sang et les protéines sont retenus dans les vaisseaux. Il se crée alors une différence de pression entre les différents secteurs conduisant à la formation de l'urine.

Les deux déterminants physiques de la filtration glomérulaire sont la perméabilité de la barrière glomérulaire et la force motrice de pression qui règne de part et d'autre de la barrière glomérulaire.

Les forces présentes de part et d'autre des capillaires glomérulaires et tubulaires sont la pression hydrostatique et la pression oncotique.

Le débit de filtration glomérulaire est obtenu par la formule suivante :

$$DFG = K_f \times P_{UF}$$

DFG = Débit de filtration glomérulaire

K_f = Coefficient de filtration (dépend de l'espèce et de la modulation des cellules mésangiales)

P_{UF} = Pression d'ultrafiltration

La Pression d'ultrafiltration dépend :

De la différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire (P_{CG} = 45 mmHg) et la chambre urinaire glomérulaire (P_U = 10 mmHg).

De la différence de pression oncotique entre le capillaire glomérulaire (Π_{CG} environ 25 mmHg) et la chambre urinaire (Π_U nulle à l'état normal).

$$P_{UF} = (P_{CG} - P_U) - (\Pi_{CG} - \Pi_U) \rightarrow P_{UF} = \Delta P - \Delta \Pi$$

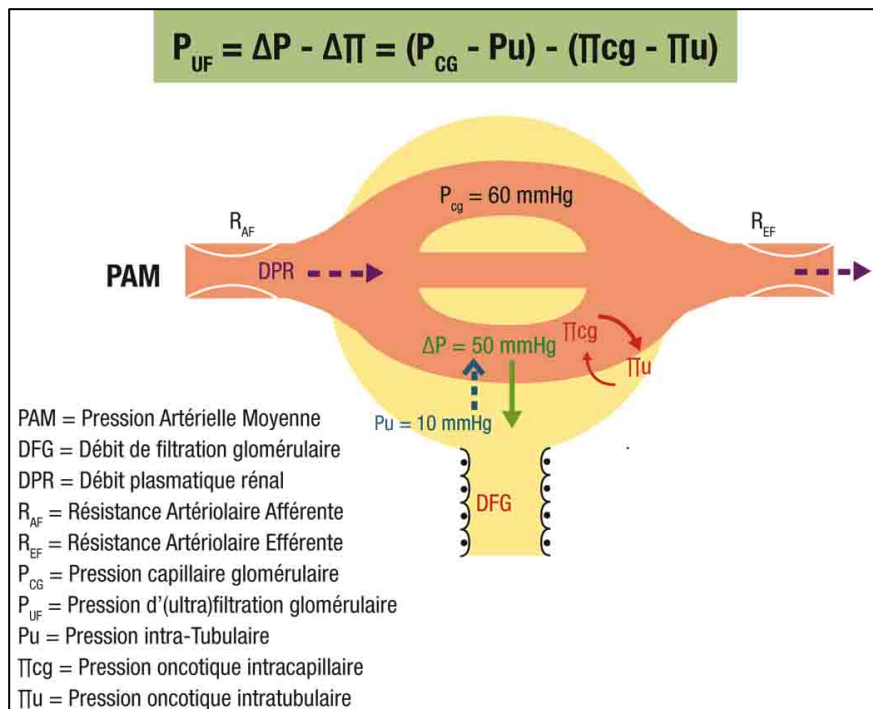


Figure 11 : L'hémodynamique rénale en présence des forces qui conditionnent le processus d'ultrafiltration et la synthèse de l'urine

Source : (8)

La pression hydrostatique qui règne dans les vaisseaux est supérieure à la pression qui règne dans l'interstitium, l'eau peut traverser et s'équilibrer du capillaire vers l'interstitium. Au fur et à mesure que l'on avance le long du capillaire et que l'on perd en volume, la pression hydrostatique va baisser.

Les grosses protéines ne peuvent pas passer et restent à l'intérieur du vaisseau. L'eau diffuse ce qui conduit à l'augmentation de la concentration des protéines et donc à l'augmentation de la pression oncotique. Il se produit alors une inversion du régime de pression qui tend à ramener le fluide vers le capillaire, et permet d'équilibrer le système.

Ce processus permet au fluide de se « laver de ses toxines » qui seront évacuées par le rein dans l'urine, tout en maintenant un volume constant.

1.3.1.4. Régulation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire (9)

Le rein doit s'adapter et maintenir constant le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire notamment lors de variation du débit cardiaque ou de la pression artérielle.

L'autorégulation rénale maintient constants le débit sanguin rénal (DSR) et la filtration glomérulaire (FG) lors des variations de pression de 70 à 140 mmHg.

Cette autorégulation est dépendante de deux mécanismes, le tonus myogénique lors d'une élévation de pression qui entraîne la contraction de l'artériole afférente.

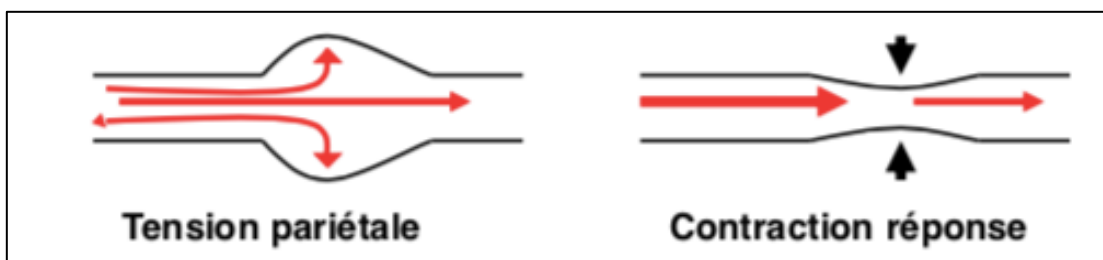


Figure 12 : Régulation du DFG par le réflexe du tonus myogénique
Source : (10)

La balance tubulo - glomérulaire qui conduit à la contraction de l'artériole afférente en réponse à une augmentation du débit de sodium dans le tubule faisant suite par exemple à une élévation du débit de filtration glomérulaire.

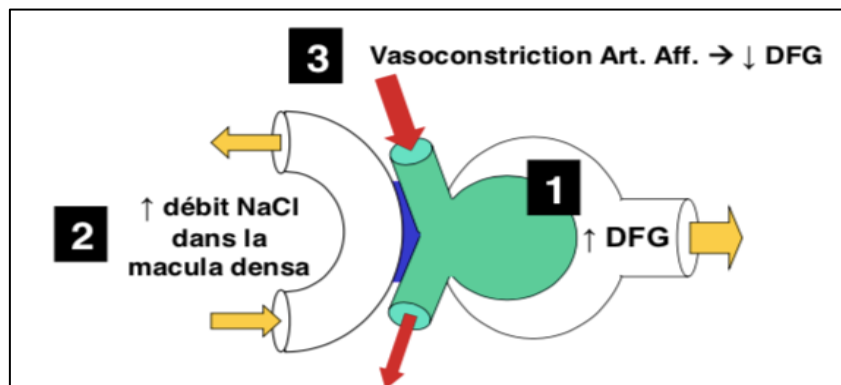


Figure 13 : Régulation du DFG par la balance tubulo – glomérulaire
Source : (10)

D'autres acteurs permettent la régulation du débit de filtration glomérulaire, on peut citer le système rénine angiotensine aldostérone, il s'agit d'un système hormonal circulant qui permet la synthèse d'Angiotensine II qui conduit à une rétention hydrique et à une vasoconstriction des artérioles afférentes et efférentes.

D'autres facteurs vaso – actifs comme les prostaglandines vasodilatatrices que sont la PGE2 et la PGI2 ainsi que la dopamine, l'acétylcholine, le monoxyde d'azote vont modifier le tonus artériolaire.

	Action sur l'artériole afférente	Action sur l'artériole efférente
Acétylcholine	Relaxation	Relaxation
Monoxyde d'azote	Relaxation ++	Relaxation
Dopamine	Relaxation	Relaxation
Bradykinine	Relaxation ++	Relaxation
Prostaglandine E2	Relaxation	Pas d'effet
Prostaglandine I2	Relaxation	Relaxation
Angiotensine II	Constriction ++	Constriction ++
Endothéline	Constriction	Constriction
Thromboxane	Constriction	Constriction
Vasopressine	Pas d'effet	Constriction

Tableau 1 : Liste des médiateurs vaso - actifs sur les mécanismes d'adaptation des artérioles afférentes et efférentes rénales

Source : (9)

Différents facteurs vont moduler la filtration glomérulaire, ils sont corrigés par le système d'autorégulation du DFG, on retrouve parmi ces facteurs :

- L'équilibre des pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomérulaire
- La pression hydrostatique intratubulaire qui augmente en cas d'obstacle
- Le débit sanguin qui traverse le glomérule
- La perméabilité et la surface glomérulaire pouvant varier sous l'influence de l'angiotensine
- Le tonus artériolaire

I.3.2. Physiologie des échanges tubulaires

I.3.2.1. La traversée tubulaire

Une fois l'urine primitive formée, le système tubulaire permet la réabsorption et la sécrétion des composés nécessaires pour maintenir l'organisme à l'équilibre. Il se produit à ce niveau, la réabsorption de plus de 99 % de l'eau, du sodium, des bicarbonates du chlore et du glucose.

I.3.2.2. Organisation du tubule rénal (3)

Le tubule rénal est composé de cellules spécialisées qui présentent des différences en fonction de leur localisation, mais ont toutes en commun de façon plus ou moins développée :

- Un pôle apical pourvu de microvillosités qui ralentissent le fluide filtré et augmentent les échanges.
- Des jonctions serrées
- Un pôle baso-latéral composé de pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ nécessaire à la constitution d'un gradient chimique

Ces cellules permettent de réaliser des échanges entre le fluide filtré et le sang délesté de ses métabolites. Il existe différents types de transports cellulaires.

Les échanges réalisés par les voies transcellulaire et paracellulaire fonctionnent grâce aux gradients chimiques et électriques générés par la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$.

Le rein consomme de l'oxygène pour fonctionner, cela lui permet de réabsorber le sodium tout au long des tubules. La réabsorption du sodium génère une « force motrice » nécessaire à la réabsorption et la sécrétion des autres électrolytes ou substances présentes dans les fluides.

I.3.2.3. L'équilibre entre réabsorption et sécrétion

Il n'existe pas de valeur définie d'élimination d'une substance, d'un électrolyte ou d'un déchet fixé par le système rénal qui doit être éliminée lors de la filtration glomérulaire. L'élimination d'une substance est dépendante de sa concentration basale retrouvée pour assurer un homéostasie stable de l'organisme.

Ainsi les entrées et les sorties d'une substance sont dépendantes d'une valeur fixée par l'organisme, les phénomènes de sécrétion et de réabsorption tubulaire affinent les concentrations tout au long des tubules pour retrouver cette valeur cible. Certaines substances sont sous la dépendance d'un contrôle hormonal spécifique qui module ainsi leur variation interne, par exemple l'aldostérone et le sodium, l'ADH et l'eau.

I.3.2.4. Formation de l'urine définitive

I.3.2.4.1. Le tubule contourné proximal (8,9)

C'est à ce niveau que la majeure partie des composés sont réabsorbés. L'eau et le sodium filtré par le glomérule sont réabsorbés en proportion soit environ 70 %, cela conditionne le caractère iso-osmotique de la réabsorption hydro sodée du tube contourné proximal. Le fluide qui rejoint l'anse de Henlé est par conséquent iso-osmotique.

La réabsorption des composés est initiée par l'action de la Na-K ATPase qui conditionne la sortie du sodium de la cellule et l'entrée de potassium. Le gradient ainsi constitué favorise l'entrée du sodium dans la cellule au pôle apical.

Le transport des substances dissoutes est couplé au transport du sodium et réalisé par des protéines de transport spécifiques. Les cotransporteurs sont des protéines qui vont dans le sens de la réabsorption, à l'inverse les contre transporteurs vont dans le sens de la sécrétion.

La réabsorption des substances induit l'apparition d'un gradient osmotique faible entre les milieux intracellulaires et extracellulaires, ce qui conditionne la réabsorption de l'eau.

Le glucose est entièrement réabsorbé grâce à un co-transporteur Sodium-glucose. Cependant, le transporteur du glucose est « saturable », c'est-à-dire qu'au-dessus d'une certaine concentration (10 mmol/L) en glucose dans le fluide urinaire la réabsorption n'est plus possible et l'excédent se retrouve dans les urines.

Les bicarbonates sont entièrement réabsorbés à ce niveau du tube. La réabsorption est un peu particulière, le CO_2 présent dans le fluide urinaire diffuse à travers la paroi cellulaire, il est associé à l'eau réabsorbée pour fabriquer de l'acide carbonique (H_2CO_3) grâce à l'anhydrase carbonique. L'acide carbonique se dissocie en un proton H^+ et en ions bicarbonates HCO_3^- . Le proton est rejeté dans le fluide urinaire alors que l'ion bicarbonate est relâché dans la circulation sanguine afin d'équilibrer le bilan acido-basique de l'organisme. Le transporteur du bicarbonate est comme le glucose saturable au-dessus d'une valeur seuil de 27 mmol/L.

Tout comme le glucose, les phosphates et les acides aminés sont réabsorbés à l'aide du co-transporteur du sodium. Une régulation fine du phosphore est dépendante de l'hormone parathyroïdienne.

La réabsorption du calcium à ce niveau représente environ 65 % du calcium précédemment filtré, elle se fait de manière passive comme l'eau et le sodium.

À ce niveau du tube rénal, on note une grande réabsorption des composés filtrés, d'autres substances comme l'acide urique ou d'autres composés organiques sont réabsorbés. Une modification de leur concentration sanguine ou urinaire doit être interprétée avec intérêt, car il peut s'agir d'une altération du segment ou un dysfonctionnement des mécanismes de régulation.

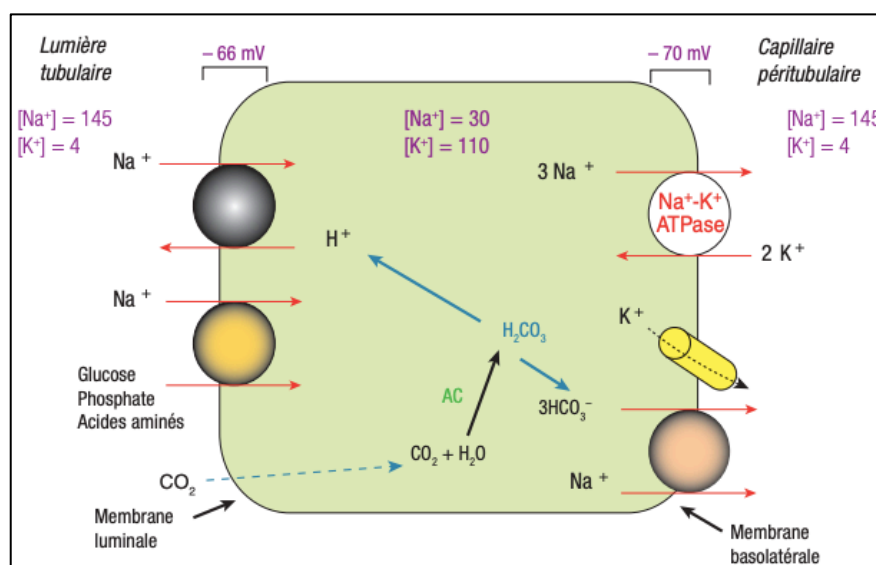


Figure 14 : Processus de réabsorption dans la cellule tubulaire proximale

Source : (8)

En thérapie, on utilise des diurétiques, ce sont des médicaments qui permettent d'excréter le sodium et donc par iso-osmose de l'eau. Le DIAMOX[®], acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il agit en s'opposant à la réabsorption du sodium et par conséquent à celle de l'eau.

Son utilisation est cantonnée principalement au secteur ophtalmologique, il possède une indication dans le traitement du glaucome.

1.3.2.4.2. L'anse de Henlé (8,9)

L'anse de Henlé est composée d'une partie descendante faisant suite au tube contourné proximal qui est perméable à l'eau grâce à la présence d'aquaporines au niveau du pôle apical des cellules tubulaires et imperméable au passage du sodium.

La partie ascendante de l'anse de Henlé est imperméable au phénomène de réabsorption de l'eau, mais laisse passer le sodium.

Cette propriété est importante, car elle permet de créer un gradient de concentration cortico papillaire interstitiel.

Les cellules de la branche ascendante sont composées de différents transporteurs.

La pompe NaK₂Cl est un système électro neutre, il permet l'absorption d'un ion sodique (Na⁺), d'un ion potassique (K⁺) et de deux ions chlorures (Cl⁻).

Cette réabsorption permet une accumulation du NaCl non réabsorbé en amont dans le secteur interstitiel, qui abaisse par conséquent l'osmolalité du liquide tubulaire.

Les osmoles réabsorbées rejoignent le secteur interstitiel et participent à l'élaboration du gradient de concentration cortico papillaire responsable du phénomène de dilution des urines.

Le canal potassique le ROMK (Renal Outer Medullary Channel) permet de maintenir une concentration en potassium nécessaire au fonctionnement de la pompe NaK₂Cl. Le retour de l'ion potassique dans le tubule rénal via le canal ROMK génère une différence de potentiel au sein de la cellule qui est responsable de la réabsorption du calcium et du magnésium via une diffusion paracellulaire.

À la fin de l'anse de Henlé, 25 % du sodium et de l'eau sont réabsorbés et 20 % du calcium et du magnésium sont réabsorbés par voie paracellulaire.

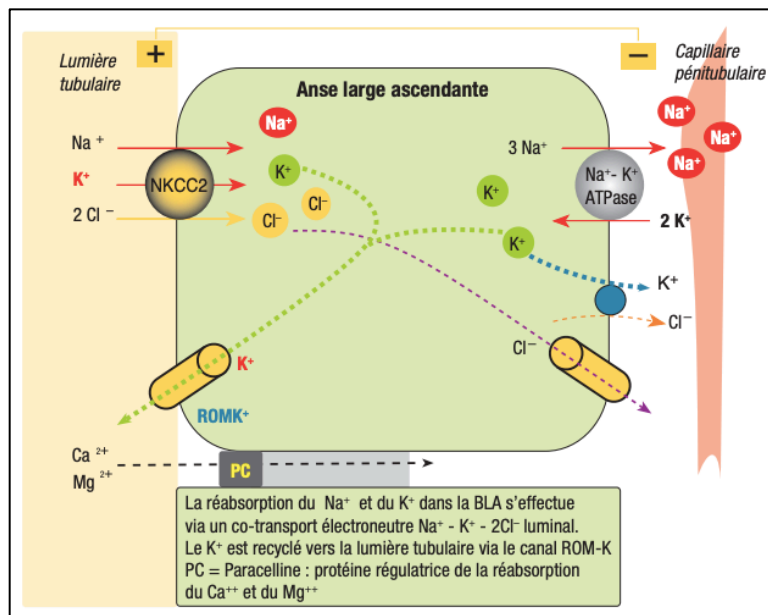


Figure 15 : Processus de réabsorption dans l'anse large ascendante de Henlé

Source : (8)

En thérapie, l'emploi des diurétiques de l'anse tel que le LASILIX[®], furosémide agit en bloquant la pompe NaK2Cl. Cela conduit à un blocage de la réabsorption du sodium, du chlore et du potassium et diminue par conséquent la réabsorption du magnésium et du calcium. Son utilisation conduit à une hypokaliémie, une hypocalcémie et une hypomagnésémie.

I.3.2.4.3. La réabsorption dans le tubule contourné distal (2,8, 9)

À son arrivée dans le tube contourné distal, le fluide est isotonique au plasma. Le tube est imperméable au passage de l'eau, le sodium est quant à lui réabsorbé à hauteur de 15 % le long de ce segment, ce qui entraîne une dilution des urines.

Deux types de transporteurs régulent les échanges à ce niveau du tube. Le cotransporteur électro-neutre Na⁺/Cl⁻ (NCCT) qui permet la réabsorption du sodium et du chlore depuis le fluide urinaire.

Le canal ionique ECaC ou TRPV5 qui permet la réabsorption de façon active du calcium par voie transcellulaire. Le calcium est ensuite stocké dans la cellule avant d'être relâché dans la circulation sanguine via un échangeur Ca/Na.

Toutefois, la réabsorption du chlorure de sodium est inversement proportionnelle à celle du calcium, ainsi si le cotransporteur est actif, alors le canal ionique est inactif et inversement. Cela est important, car lors de l'emploi de médicament agissant sur cette portion les concentrations du calcium, du chlore et du sodium peuvent varier.

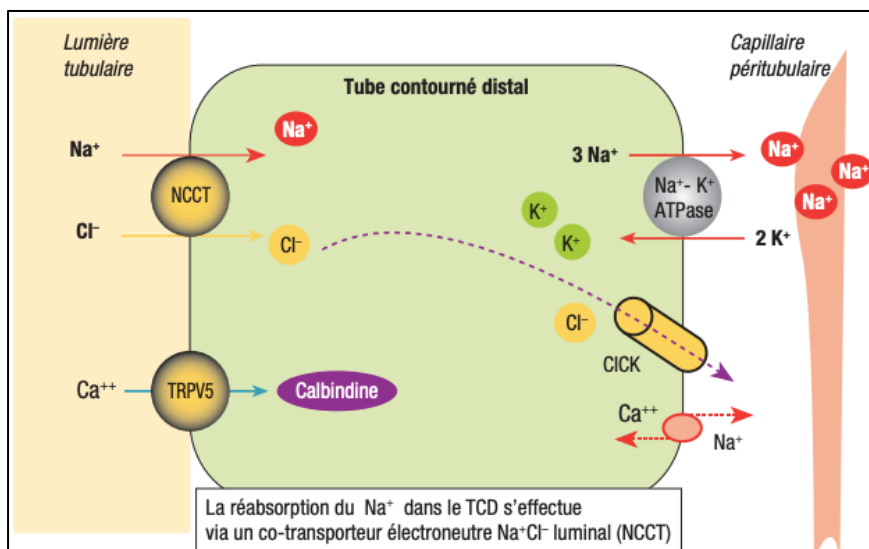


Figure 16 : Processus de réabsorption dans le tube contourné distal

Source : (8)

En thérapie, on utilise des diurétiques thiazidiques, le chef de file est l'ESIDREX[®], l'hydrochlorothiazide, c'est un antagoniste du co-transporteur Na⁺/Cl⁻.

Il stimule par conséquent la réabsorption de calcium et diminue la calciurie.

1.3.2.4.4. La réabsorption dans le canal collecteur (2,8)

Il est formé de 3 types cellulaires différents, les cellules principales qui ont pour rôle la régulation fine de la réabsorption du sodium et accessoirement du potassium, ainsi que les cellules intercalaires de type A et B qui ont pour rôle la régulation des protons et de l'équilibre acido-basique.

La réabsorption du sodium est qualitative et fine à ce niveau, elle est conditionnée par les canaux ENAC (Epithelium sodique canal), sensible à l'aldostérone, hormone qui aura pour rôle d'augmenter leurs nombres dans la membrane. Le canal ENAC permet entre autres de compenser le manque de réabsorption du sodium dans les segments proximaux. L'entrée de sodium est couplée à une sortie de potassium via le canal ROMK.

Les cellules intercalaires de type A expriment une proton-ATPase au pôle apical, cette pompe envoie un proton intracellulaire vers le fluide tubulaire. La présence d'une H-K ATPase permet la sortie d'un proton et l'entrée d'un ion potassique, l'expression de cette pompe est cependant minoritaire.

Le proton excrété dans le fluide provient de l'équilibre entre une molécule d'eau et une molécule de dioxyde de carbone, dès lors qu'un proton se génère, un bicarbonate se retrouve célibataire et sera réabsorbé au pôle basal grâce à l'échangeur chlore/bicarbonate.

Les cellules de type B sont moins exprimées chez l'homme et sont le miroir des cellules A, elles sont plus répandues chez le lapin qui possèdent une alimentation basique à l'inverse de l'homme qui s'expose à une alimentation plus acide. Elles seront par conséquent actives chez l'homme en cas d'alcalose.

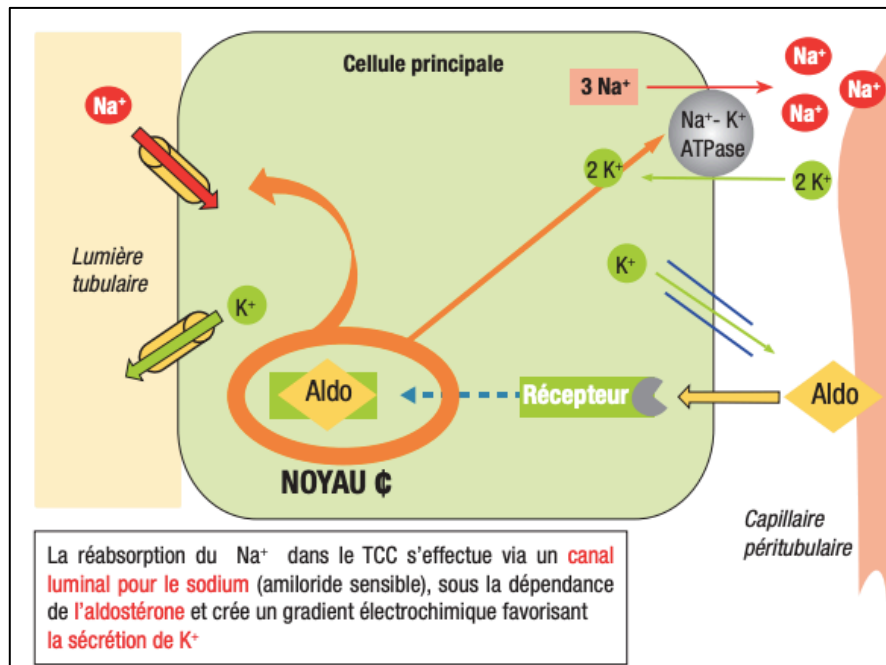


Figure 17 : Processus de réabsorption d'une cellule principale dans le canal collecteur

Source : (8)

En thérapie, on utilise l'amiloride qui est un bloqueur de la réabsorption du sodium par le canal ENAC, il augmente donc l'excrétion urinaire du sodium et diminue l'excrétion du potassium.

Le spironolactone, est un antagoniste de l'aldostérone en bloquant sa stimulation il empêche la réabsorption du sodium.

Ils agissent en bloquant la réabsorption du sodium et conduisent à la diminution de l'excrétion du potassium, ce sont des diurétiques « épargneurs de potassium ».

Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse empêchent la réabsorption du sodium, ce qui conduit à une augmentation de la concentration du sodium au niveau du canal collecteur. Cela conduit à l'augmentation de la réabsorption du sodium par les canaux ENAC et une plus grande excrétion du potassium, ils ont un double effet hypokaliémiant.

I.3.2.5. Composition de l'urine définitive

L'urine définitive est alors dépendante de l'alimentation de l'individu, des médicaments et des pathologies auxquels il est confronté ainsi qu'à son exposition environnementale.

Elle est composée en majorité à 95 % d'eau, les 5 % restants sont composés d'urée (issue du catabolisme protéique) et de chlorure de sodium.

D'autres composés sont présents sous forme de traces, parmi eux des composés organiques tels que l'acide urique issus du catabolisme des acides nucléiques, la créatinine issue du catabolisme musculaire et des métabolites issus des médicaments pris par le patient.

Mais aussi des composés minéraux non réabsorbés par l'organisme comme le chlore, le sodium, le phosphore, des sulfates...

Les urines sont totalement stériles, si l'on détecte la présence d'une bactérie alors le patient doit être traité par l'administration d'antibiotiques.

Concernant le bilan final, la majeure partie de ce qui est filtré est réabsorbée en dehors des quelques substances dont le corps se débarrasse pour réguler son homéostasie.

	Quantité filtrée par jour	Quantité réabsorbée par jour
Eau	180 litres	179 litres
Sodium	25 200 mEq (1 kilogramme)	25 100 mEq (99,5 %)
Glucose	150 grammes	150 grammes
Bicarbonates	3 600 mEq	3 600 mEq

Tableau 2 : Bilan des principaux composants de l'urine avant et après la filtration urinaire

Source : (8)

I.4. Les fonctions endocrines du système rénal

I.4.1. Introduction

De nombreuses substances biologiques produites par le rein ou actives à son contact sont présentes dans l'organisme. Elles jouent un rôle fondamental dans certaines voies de régulation du métabolisme phosphocalcique, mais aussi sur l'hématopoïèse via la production d'érythropoïétine (EPO) ainsi que sur la régulation de la tension artérielle via l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

I.4.2. Le métabolisme phosphocalcique (2,9, 11)

L'homéostasie du calcium et des phosphates est intimement liée dans l'organisme. Différentes substances agissent pour réguler leur concentration, on retrouve des hormones comme la parathormone et la calcitonine, des vitamines telles que la vitamine D.

Les tissus cibles de ces acteurs sont l'os, l'intestin et le rein. Tout cela conduit à une régulation complexe de ce métabolisme.

I.4.2.1. La parathormone

C'est un polypeptide de 84 acides aminés produit par les glandes parathyroïdes, son rôle consiste à réguler le taux de calcium et de phosphore dans le sang.

La concentration de calcium dans le sang est de l'ordre de 2,4 mmol/L, la concentration de calcium ionisée est de 1,2 mmol/L. La sécrétion de ce peptide est régulée par le taux de calcium ionisé libre et par le calcitriol.

La parathormone possède un effet hypercalcémiant. Au niveau rénal, elle favorise la réabsorption du calcium pour le remettre dans la circulation sanguine.

Au niveau osseux, elle favorise l'ostéolyse et par conséquent la libération du calcium squelettique dans le sang.

Elle agit également au niveau du métabolisme du phosphore en inhibant sa réabsorption par les reins, ce qui conduit à la diminution de sa concentration sanguine.

Les valeurs de la parathormone sont comprises entre 10 et 65 ng/L. L'augmentation de cette valeur peut faire suspecter une défaillance rénale, une carence en vitamine D. Une valeur inférieure peut être le résultat d'une intervention chirurgicale.

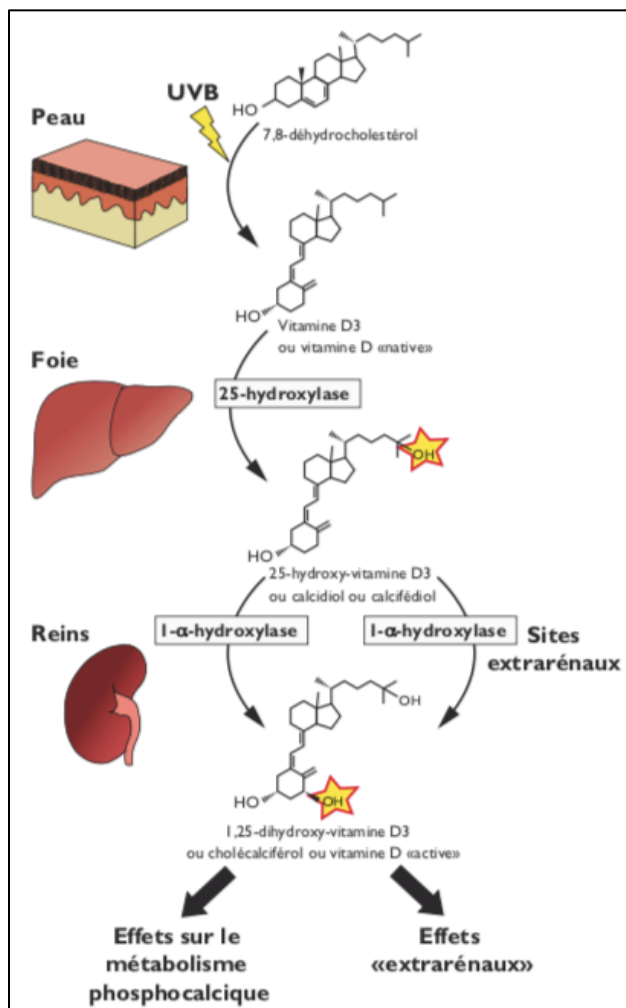
I.4.2.2. La calcitonine

C'est un polypeptide de 32 acides aminés sécrété par les cellules C, parafolliculaires de la thyroïde.

La sécrétion de la calcitonine est stimulée par une augmentation de la calcémie. Elle s'oppose à l'action de la parathormone (PTH) sur son action sur la régulation de la calcémie. La calcitonine aurait un rôle dans l'inhibition ostéoclastique.

I.4.2.3. La vitamine D (9,12)

La vitamine D est un précurseur inactif pouvant provenir de deux sources distinctes :



- Au niveau de la peau, à partir de la 7 - déshydrocholestérol et sous l'action des UV-B, la réaction permet d'obtenir la vitamine D3 (cholécalférol).

- À partir de l'alimentation sous forme de vitamine D3 dans le lait, le beurre, le jaune d'œuf, les poissons...

La vitamine D3 ou cholécalférol subit ensuite un métabolisme pour être actif,

- Au niveau hépatique, elle subit un hydroxylation par une 25 -hydroxylase pour former le 25-hydroxycholécalférol.

- Au niveau rénal, le 25 -hydroxycholécalférol subit une deuxième hydroxylation par une 1-alpha-hydroxylase dans le TCP pour former le 1-25 -dihydroxycholécalférol ou calcitriol.

- Au niveau rénal, une 24 -hydroxylase conduit à l'hydroxylation de la molécule active au niveau du TCP pour donner de la 24-25 -dihydroxycholécalférol physiologiquement inactive.

Figure 18 : Processus du métabolisme de la vitamine D

Source : (12)

Les enzymes permettant l'activation et l'inactivation de la vitamine D active sont dépendantes de l'état physiologique du patient, c'est pourquoi :

- L'1 -alpha-hydroxylase est activé lors d'une hypocalcémie, d'une hypophosphatémie et par la PTH.
- La 24 -hydroxylase est activé lors d'une hypercalcémie et inactivé par la PTH.

Le calcitriol freine la sécrétion de la PTH. Il augmente l'absorption digestive et rénale du calcium et l'absorption intestinale des phosphates, mais inhibe la réabsorption proximale du phosphate. Au niveau du tissu osseux, il stimule la résorption ostéoclastique et l'activité ostéoblastique.

La régulation du calcium entraîne nécessairement une modification du bilan des phosphates. Cependant, l'absorption intestinale des phosphates est augmentée par le calcitriol et sa réabsorption rénale est inhibée par la PTH et le calcitriol conduisant à un bilan quasi nul.

I.4.3. L'homéostasie calcique (2,9, 11)

I.4.3.1. Introduction

La plus grande partie du calcium est stockée dans le squelette qui contient environ un kilo de calcium soit 25 000 mmol.

Les liquides extracellulaires ne contiennent qu'un gramme de calcium et la concentration intracellulaire est maintenue à 10^{-8} et 10^{-9} gramme afin de réguler les voies de signalisation intracellulaire.

La concentration plasmatique chez l'homme est de 2,4 mmol/L, elle est étroitement régulée.

Le calcium circule sous trois formes :

- Une forme liée à l'albumine, qui représente une concentration d'1 mmol/L
- Une partie ultra filtrable, qui représente une concentration d'1,4 mmol/L et existant sous 2 composantes :
 - Le calcium ionisé qui représente une concentration d'1,2 mmol/L
 - Le calcium complexé à du phosphate ou à du carbonate qui représente une concentration de 0,2 mmol/L

La grandeur qui est régulée est la concentration plasmatique de calcium ionisée, c'est cette fraction qui est physiologiquement active lors des échanges, les valeurs normales chez l'adulte étant de 1,14 à 1,32 mmol/L qui représente 2,28 à 2,64 mEq/L.

I.4.3.2. Sources et apports en calcium

Les apports journaliers moyens de calcium sont d'un gramme. Il est retrouvé en majorité dans les produits laitiers soit environ 70 % des apports. Les sources de calcium non laitier sont retrouvées dans certains aliments comme les choux, les épinards, le persil, les fruits secs, mais aussi dans certaines eaux minérales.

En situation normale c'est-à-dire en dehors d'une grossesse, de la croissance et de l'allaitement, l'excrétion rénale de calcium est égale à l'absorption intestinale.

Le transfert du calcium entre le secteur extracellulaire et les os est nul sur une journée. Après une prise alimentaire, la concentration de calcium augmente, ce pool va aller se stocker dans l'os puis sera redistribué à l'organisme. Au même moment, le stock de calcium de l'organisme est filtré par le rein et éliminé par le système intestinal ou encore mobilisé pour participer à l'architecture osseuse.

I.4.3.3. Évolution du calcium dans l'organisme

L'absorption nette du calcium correspond à la différence entre le calcium ingéré et celui excrété dans les fèces, elle correspond à la résultante de deux flux :

- À jeun, un flux passif correspondant à un flux de sécrétion de 3 mmol/24 heures.
- En postprandial, un flux actif correspondant à un flux d'absorption de 10 mmol/24 heures (soit environ 400 mg) pour des apports d'un gramme/jour.

Si les apports en calcium sont inférieurs à 400 mg par jour alors le bilan d'absorption est négatif, le maintien de la calcémie sera alors dépendant des réserves osseuses.

En cas d'apports trop conséquents, l'excrétion urinaire augmente conduisant dans certains cas à la formation de lithiase urinaires.

Le flux actif d'absorption est sous le contrôle du calcitriol produit par le rein. La diminution des apports en calcium stimule la production de calcitriol conduisant à l'augmentation de son absorption intestinale, inversement l'augmentation des apports en calcium conduit à une diminution de la sécrétion du calcitriol.

Le calcium existe sous une forme complexée à du phosphate, dans le tube digestif, sa complexation aux phosphates diminue son absorption. Ce phénomène est important, car chez l'insuffisant rénal, l'apport de calcium permet de complexer les phosphates qui ne sont pas éliminés par le rein et qui peuvent être toxiques.

Le transfert du calcium entre le liquide interstitiel et l'os est nul est égal à 7 mmol/jour. Ainsi il existe un flux net d'accrétion compensé par un flux net de résorption qui sont égaux et opposés. La parathormone augmente l'ostéolyse ostéocytaire et permet une élévation de la calcémie à partir des réserves osseuses. La calcitonine quant à elle inhibe cette résorption osseuse.

L'élimination du calcium se fait par les urines à hauteur de 5 mmol/jour. La parathormone et le calcitriol permettent de stimuler la réabsorption tubulaire du calcium diminuant ainsi la calciurie.

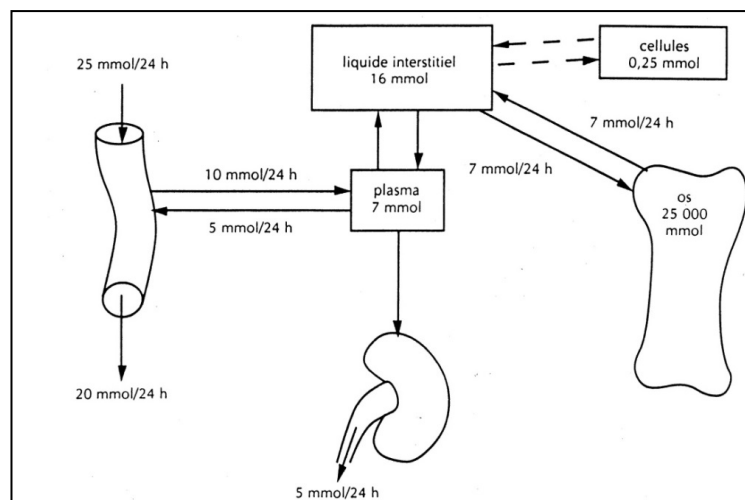


Figure 19 : Répartitions et échanges du pool calcique au sein de l'organisme

Source : (2)

I.4.3.4. Synthèse sur la régulation de la calcémie en fonction du nyctémère

À jeun, l'absorption digestive est nulle, l'excrétion urinaire et le flux passif digestif d'excrétion sont constants ce qui tend à faire baisser la calcémie. La baisse du calcium ionisé stimule la production de la parathormone qui stimule la production de calcitriol, l'ostéolyse et freine l'excrétion rénale de calcium. Cela permet de maintenir une calcémie à une valeur seuil acceptable.

En période post prandial, l'augmentation des apports et la sécrétion de calcitriol favorisent l'absorption digestive nette permettant d'accroître la concentration en calcium ionisé. Cette augmentation freine la sécrétion de parathormone, qui favorise ainsi l'accrétion osseuse, et d'autre part la calcitonine bloque la résorption ostéoclastique.

En cas de carence d'apports calciques prolongés, la calcémie reste normale grâce à la libération de calcium de l'os sous l'effet de la parathormone.

I.4.4. L'homéostasie des phosphates (2,9, 11)

I.4.4.1. Introduction

Le pool de phosphate dans l'organisme est de 700 grammes, soit 23 000 mmol. Ils sont présents dans l'organisme sous forme de cristaux d'hydroxyapatite pour 90 % contenus dans le squelette, 9 % sont stockés dans les tissus mous et 1 % dans le secteur extracellulaire.

Dans le plasma, le phosphate circule sous forme organique et inorganique, c'est la forme inorganique qui est physiologiquement régulée. La concentration varie dans la journée autour de 0,77 à 1,45 mmol/L soit 1,4 à 2,5 meq/L.

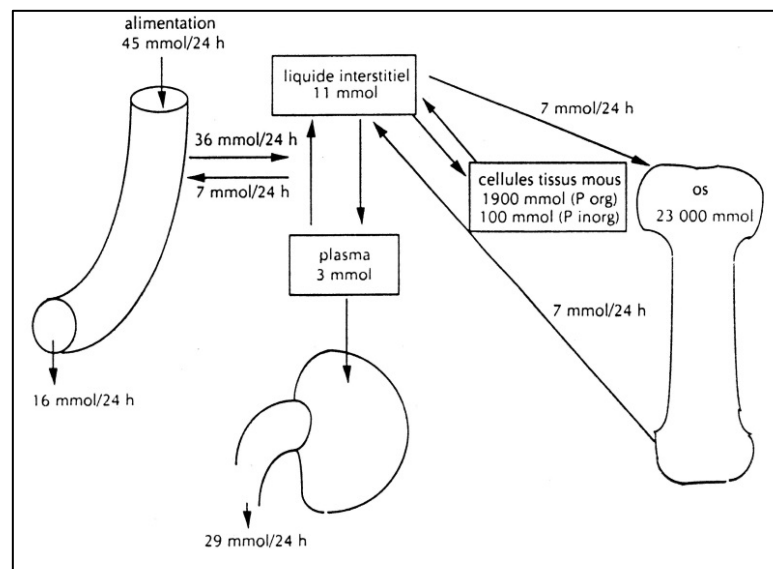


Figure 20 : Répartitions et échanges des phosphates au sein de l'organisme

Source : (2)

I.4.4.2. Les sources de phosphate

Le phosphate est apporté à l'organisme par l'alimentation pour des valeurs journalières 0,8 à 2 grammes. Les sources de phosphate sont les produits laitiers, la viande, les œufs... ce qui couvre largement les besoins. On retrouve une forte concentration de phosphates dans les plats prés cuisinés que l'on peut acheter en grande surface.

I.4.4.3. Évolution des phosphates dans l'organisme

L'absorption nette digestive est de l'ordre de 65 %. À l'état stationnaire, l'absorption est égale à l'excrétion urinaire. D'autre part, plus les apports sont importants, plus l'absorption sera importante.

L'absorption digestive est moins bien régulée que le calcium et possède un flux passif d'absorption non saturable. L'absorption active sera dépendante de la production de calcitriol et stimulée en cas de restriction d'apport. La complexation du calcium avec le phosphate diminue l'absorption intestinale.

Le transfert des phosphates à partir de l'os est semblable à celui du calcium avec un flux net nul sur 24 heures.

La régulation de l'excrétion urinaire des phosphates est dépendante d'un seuil maximal à partir duquel les phosphates ne sont plus réabsorbés par la partie initiale du tubule proximal. Il s'agit d'un transporteur maximal (TM), qui fixe une valeur seuil de 1 mmol/L.

Au-delà de ce seuil, les phosphates sont excrétés dans les urines. Un apport trop important à l'organisme ne sera donc pas mobilisé par l'organisme, mais excrété.

En cas de restriction d'apports, la phosphatémie reste constante, l'excrétion urinaire devient quasi nulle.

En cas d'augmentation des apports, la parathormone abaisse le seuil du TM permettant de diminuer la réabsorption et de potentialiser son excrétion.

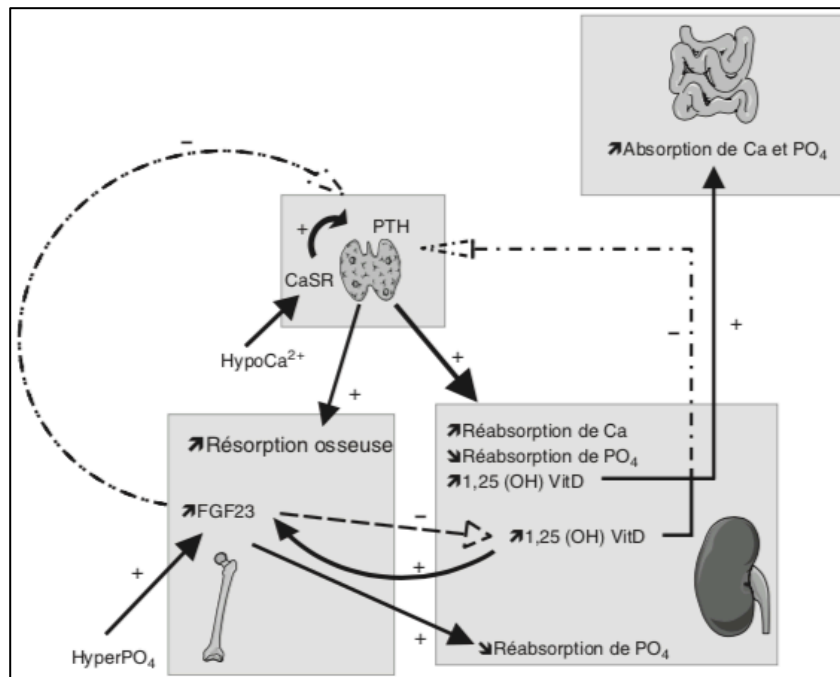


Figure 21 : Processus de régulation du métabolisme phosphocalcique au sein de l'organisme

Source : (11)

I.4.5. L'érythropoïétine (13,14)

I.4.5.1. Introduction

L'érythropoïétine est une hormone naturelle de nature glycoprotéique composée de 165 acides aminés. C'est un facteur de croissance pour les cellules précurseurs des globules rouges au sein de la moelle osseuse.

L'EPO est produite en majorité par le cortex rénal environ 80 à 90 %, en réponse à une hypoxie, les 10 à 20 % restant étant produit principalement par le foie.

De nos jours, il existe de nouvelles sources d'EPO obtenue par recombinaison en introduisant le gène responsable au sein d'une cellule animale produisant la molécule active.

I.4.5.2. Utilisation de l'EPO

L'EPO est largement utilisée dans le domaine médical notamment lors d'insuffisance rénale chronique ou le rein est incapable de produire une quantité suffisante pour maintenir une oxygénation optimale de l'organisme.

Elle est aussi utilisée lors d'anémies chroniques et lors de chimiothérapies aplasiantes. Au cours d'intervention chirurgicale et dès qu'il y a une perte importante de sang, une injection d'EPO peut être recommandée.

La surconsommation d'EPO peut induire chez l'individu une HTA, des symptômes fébriles, mais surtout la survenue de thrombose, car le sang devient plus visqueux, sa circulation est ralentie et la survenue d'un AVC ischémique, d'infarctus et d'embolie pulmonaire n'est pas rare.

Les globules rouges ont pour rôle le transport de l'oxygène aux organes et aux tissus de l'organisme en se liant à l'hémoglobine. Ils ont une durée de vie de 120 jours, chaque jour 200 milliards de GR sont produits par la moelle osseuse pour en assurer le renouvellement.

L'érythropoïèse correspond au processus de production des GR dans la moelle osseuse à partir des cellules pluripotentes. Ces cellules évoluent et forment des érythroblastes sous l'action de l'EPO. À l'issue d'une semaine, les érythroblastes forment des GR. Grâce à l'injection d'EPO, cette durée peut être raccourcie.

La régulation de l'érythropoïèse est dépendante de l'oxygénation, ainsi lors d'une hypoxie le corps réagit en augmentant la synthèse rénale d'EPO endogène. Celle-ci stimule la prolifération des cellules souches précurseurs de GR au niveau de la moelle osseuse qui fabrique davantage de GR. La capacité de transport de l'oxygène augmente permettant ainsi de rétablir l'oxygénation sanguine.

L'insuffisance rénale conduit donc à la diminution de la production d'EPO, c'est pourquoi il est nécessaire de suppléer le patient insuffisant rénal chronique pour maintenir un fonctionnement adéquat de l'organisme.

I.4.6. Le système rénine angiotensine aldostérone (3,8)

I.4.6.1. Composition du système

Ce système est impliqué dans la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique, de la pression sanguine et du volume plasmatique. À son origine, la synthèse de la rénine qui est une

protéase sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire, et sensible à des variations de volume, de concentration...

L'appareil juxtaglomérulaire est formé par l'association au pôle vasculaire du corpuscule rénal de 3 structures cellulaires :

- Une partie des artérioles afférentes et efférentes.
- La Macula densa du tubule contourné distale, zone sombre formée par le regroupement des noyaux des cellules.
- Le Lacis, zone triangulaire délimitée par les deux artérioles et le TCD.

Au niveau du TCD, les cellules de la macula densa jouent le rôle de chémorécepteurs sensibles aux variations de la concentration de sodium urinaire.

Au niveau de l'artériole afférente, les cellules de la média se modifient et forment des cellules arrondies contractiles, appelées cellules myoépithélioïdes de Ruyter ou cellules granuleuses. Elles présentent à la fois des propriétés contractiles et sécrétrices. Ce sont elles qui sécrètent la rénine.

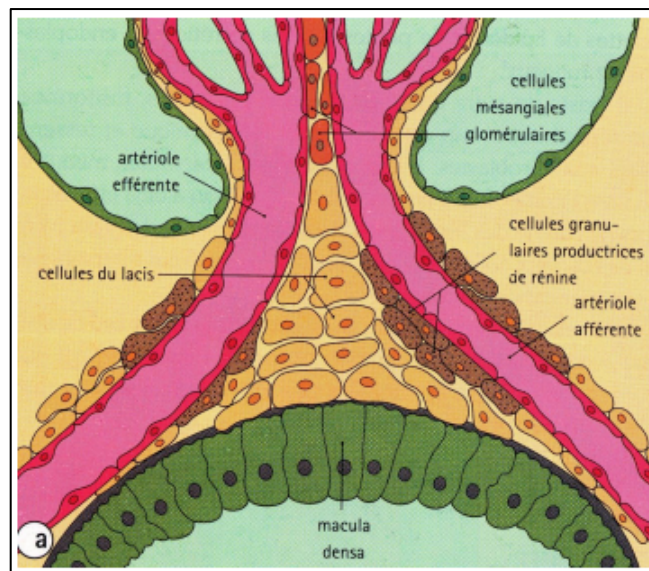


Figure 22 : Histologie de l'appareil juxta – glomérulaire

Source : (3)

I.4.6.2. Physiologie

La sécrétion de rénine est stimulée par la diminution de la pression dans l'artériole afférente. Il existe des barorécepteurs présents qui vont détecter une modification de la pression sanguine. La rénine est sécrétée dès lors qu'une diminution de la concentration sodique urinaire est détectée par les chémorécepteurs de la macula densa.

La rénine qui est une protéase va alors cliver l'angiotensinogène, protéine plasmatique sécrétée par le foie en angiotensine I. L'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion produite par les cellules pulmonaires.

L'angiotensine II possède une action vasoconstrictrice immédiate qui permet de maintenir la pression artérielle malgré la chute du débit cardiaque provoqué par la contraction du VEC.

L'angiotensine II se fixe sur les récepteurs AT1 des cellules du tubule proximal et permet d'augmenter la réabsorption du sodium.

L'angiotensine II stimule la production d'aldostérone par la cortico surrénale. L'aldostérone accroît la réabsorption des ions sodiums au niveau du canal collecteur en stimulant la translocation des canaux ENAC au pôle apical.

Au niveau du tubule contourné distal l'aldostérone stimule la réabsorption du sodium par le biais du cotransporteur sodium chlore.

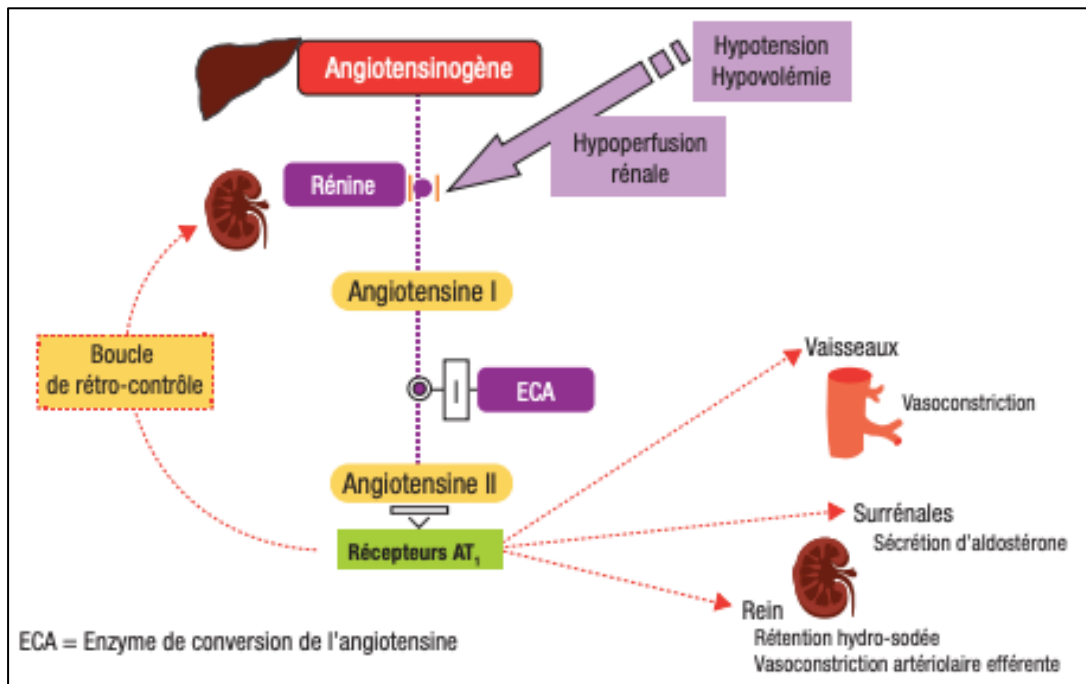


Figure 23 : Physiologie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA)

Source : (8)

I.5. Les fonctions de régulation du système rénal

I.5.1. Introduction (8)

Chez un individu normal, 60 % du poids du corps est représenté par de l'eau répartie en un secteur intracellulaire et extracellulaire.

Le secteur intracellulaire (SIC) est représenté par un volume d'eau intracellulaire correspondant à 40 % du poids corporel. Ce secteur est régulé par le « bilan de l'eau ».

Le secteur extracellulaire (SEC) est représenté par un volume d'eau extracellulaire correspondant à 20 % du poids corporel. Ce secteur est subdivisé en un secteur plasmatique, qui représente un tiers du SEC et le liquide interstitiel représentant deux tiers du SEC. Ce secteur est régulé par « le bilan du sodium ».

Ces deux secteurs SEC et SIC sont séparés par la membrane cellulaire.

L'osmolarité définie par le nombre de particules osmotiquement active par litre de solution est une valeur importante au sein de l'organisme, car elle permet de réguler les transferts d'eau entre les différents secteurs. L'équilibre entre les secteurs intracellulaire et extracellulaire est obligatoire et instantané. Chez l'homme, l'osmolarité du plasma est de 285 mOsmole/kg.

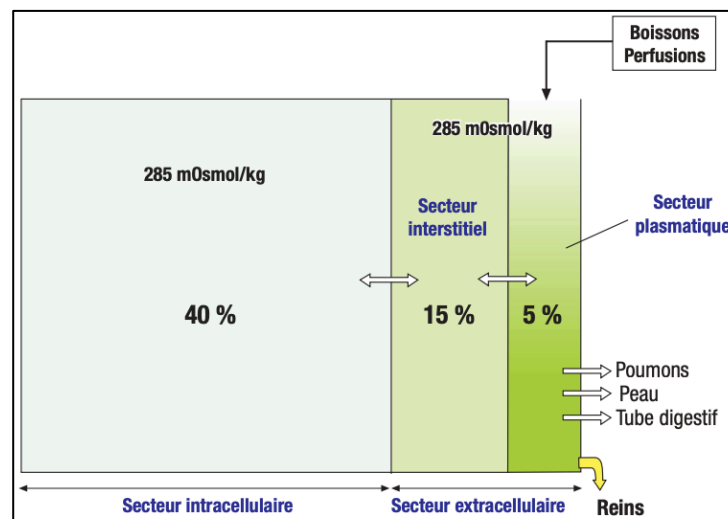


Figure 24 : Répartition hydrique dans les secteurs intracellulaire et extracellulaire

Sources : (8)

I.5.2. La régulation du bilan hydrique (2)

L'eau qui compose l'ultrafiltrat est réabsorbée au niveau des tubules. Sa réabsorption est liée à celle du sodium au niveau du tubule proximal, il s'agit d'une réabsorption iso-osmotique hydro sodée.

Au niveau de l'anse descendante de Henlé, la réabsorption de l'eau est indépendante du sodium. Elle est rendue possible par la présence des aquaporines, ces protéines membranaires constituent des « pores » dans la membrane qui permettent le passage de l'eau.

Inversement au niveau de la branche ascendante de Henlé et du tubule distale, les cellules sont imperméables à l'eau, il n'y a pas de réabsorption hydrique à ce niveau.

Le canal collecteur possède une perméabilité variable à l'eau et dépendant de la présence d'hormones circulantes que sont l'ADH et l'angiotensine II.

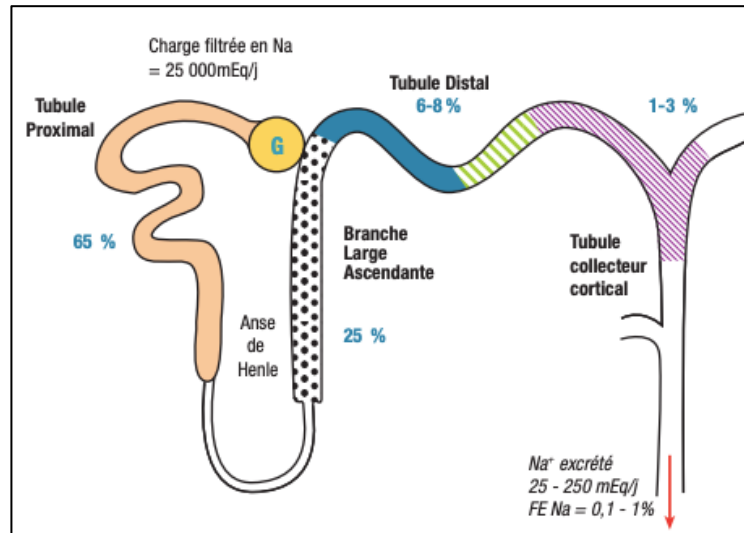


Figure 25 : Représentation des sites de réabsorption du sodium au niveau du tubule rénal

Sources : (8)

I.5.2.1. Le segment de dilution (2,9)

Ce processus est très important, il conditionne la réabsorption des électrolytes en formant un gradient de concentration cortico-médullaire croissant et permet de réguler la quantité d'urine excrétée.

L'osmolarité urinaire qui aborde l'anse descendante est de 300 mOsmole/L. L'osmolarité du fluide va augmenter le long de l'anse pour atteindre un maximum d'environ 1200 mOsmole/L à la pointe de la papille.

L'augmentation de cette concentration est liée à la réabsorption hydrique exclusive à ce niveau de l'anse.

Le long de l'anse ascendante, l'osmolarité du fluide va diminuer pour atteindre une valeur de 300 mOsmole/L, cette concentration est obtenue par la réabsorption exclusive des électrolytes.

La création de ce gradient est rendue possible grâce aux phénomènes de réabsorptions des différentes entités, ainsi qu'aux vasas rectas qui permettent de maintenir le gradient de concentration dans l'interstitium grâce à sa structure anatomique similaire.

I.5.2.2. Les variations osmotiques et hydriques (2,9)

Différents effecteurs entrent en jeu pour réguler le bilan hydrique. Les récepteurs des variations hydriques et osmotiques détectent une hausse ou une baisse du volume hydrique, de la pression artérielle ou de l'osmolarité et enclenchent la cascade de réaction conduisant à la régulation du volume hydrique.

- Les osmorécepteurs sont situés au niveau des noyaux paraventriculaires et supra-optiques. Le volume de ces neurones va varier en fonction de l'état d'hydratation intracellulaire, ils sont sensibles à l'osmolarité du fluide plasmatique.

Ils vont stimuler les neurones post-hypophysaires qui entraînent la libération de l'hormone antidiurétique (ADH).

L'ADH ou vasopressine est une hormone synthétisée par les noyaux paraventriculaires et supra-optiques de l'hypothalamus et libérée par la neurohypophyse.

- Les barorécepteurs sont sensibles à des variations de volume ou de pression artérielle. Ils sont situés au niveau des sinus carotidiens et de l'artériole afférente, ils mesurent en permanence la pression artérielle et peuvent si besoin stimuler la synthèse de l'ADH.
- Les centres de la soif détectent le besoin de s'hydrater ou à l'inverse de ne pas consommer d'eau. En cas d'hyper osmolarité, le corps aura besoin de « diluer » et par conséquent stimulera le besoin de boire. Inversement, en cas d'hypo osmolarité, le besoin de s'hydrater diminuera.

I.5.2.3. Régulation par l'hormone anti diurétique (ADH) (2,9)

L'ADH est une hormone sécrétée par la post-hypophyse. Elle a pour cibles deux récepteurs :

- V1, présent au niveau vasculaire et plaquettaire qui possède une action vasoconstrictrice et hémostatique.
- V2, situé au pôle basolatéral des cellules du canal collecteur permet la réabsorption d'eau en augmentant le nombre d'aquaporines (AQP2) au niveau apical.

Les récepteurs osmotiques sont sensibles à une très faible variation (1 %) de l'osmolalité plasmatique. Quand celle-ci augmente, il se produit en réaction une sécrétion d'ADH. On détermine un intervalle (280 – 290 mOsmol/kg eau) où le corps n'a pas besoin d'être régulé.

Les récepteurs volémiques sont sensibles à des variations de 5 à 10 % du volume sanguin ou de la pression artérielle. Toute diminution conduit à la sécrétion d'ADH afin de réguler les variations.

D'autres médiateurs comme l'angiotensine agissent sur les voies de sécrétion de l'ADH.

I.5.2.3.1. Augmentation de l'osmolarité > 290 mOsmol/L

Les récepteurs détectent une hausse de l'osmolarité conduisant à une variation du volume et de la concentration osmotique.

En réaction le corps sécrète de l'ADH, qui stimule la pompe NaK2Cl. Elle permet de réabsorber les électrolytes au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

D'autre part, l'ADH conduit à la réabsorption de l'eau au niveau du tubule collecteur par l'augmentation du nombre d'aquaporines au pôle baso-latéral, le collecteur devient perméable à l'eau.

En cas de pertes hydriques, l'augmentation de l'osmolarité conduit à l'élimination d'urines très concentrées.

I.5.2.3.2. Diminution de l'osmolarité < 280 mOsmol/L

En réaction, le corps ne va pas sécréter d'ADH. Le canal collecteur est imperméable à l'eau ce qui augmente ainsi la taille du segment de dilution. Les électrolytes continuent d'être pompés par les transporteurs.

En cas de gain hydrique, l'osmolarité diminue et conduit à l'élimination d'urines très diluées.

I.5.3. Régulation du bilan sodique (2,8, 9)

I.5.3.1. Généralités

Le sodium est présent dans l'organisme sous deux formes :

- Un tiers du sodium est présent sous la forme d'un minéral osseux, il n'est donc pas rapidement disponible
- Les deux tiers restants correspondent à la forme échangeable du sodium.

La concentration du sodium dans le liquide interstitiel est faible, et ne représente que 10 % de ce stock échangeable.

À l'inverse, sa concentration dans le liquide extracellulaire est importante, en effet cela représente 90 % qui sont maintenus grâce au fonctionnement de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase.

On comprend donc que la régulation du bilan sodé est synonyme de régulation du volume extracellulaire. Une augmentation de la quantité de sel dans l'organisme conduit alors à l'augmentation du volume extracellulaire et inversement une diminution conduit à la contraction du volume extracellulaire.

Il est important de différencier la régulation du bilan hydrique dépendante de la concentration sodique ; de la régulation du bilan sodique qui est dépendante de la quantité de sodium dans l'organisme.

En effet, les variations de sa quantité conduisent à des modifications de volume du secteur extracellulaire et par conséquent des variations de la volémie. Ces variations modifient alors les fréquences cardiaques et la pression artérielle.

Les apports sodés sont de l'ordre de 9,5 grammes par jour ce qui représente environ 160 mmol de Na. Tout le sodium ingéré est absorbé par l'épithélium intestinal. Les pertes cutanées sodiques sont très faibles et le maintien constant du capital sodique repose sur la capacité du rein à éliminer une quantité égale à celle ingérée.

Ainsi la natriurèse est approximativement égale à l'ingestion sodique quotidienne.

À la différence du bilan de l'eau, le bilan sodé ne présente pas une régulation fixée à une valeur basale. L'excrétion du sodium est régulée pour être égale aux apports, les apports sodés déterminent par conséquent le volume extracellulaire.

La pression artérielle est directement dépendante de la quantité de sodium présente dans l'organisme. D'après la formule suivante, on remarque que :

$$\text{Pression Artérielle} = \text{Débit} \times \text{Résistances vasculaires}$$

$$\text{Débit} = f(\text{retour veineux}) = f(\text{VEC}) = f(\text{stock sodé})$$

La pression artérielle est intimement liée aux variations du stock sodé.

- Une baisse de la pression artérielle est perçue par l'organisme comme une contraction du volume extracellulaire conduisant à l'augmentation de la réabsorption sodique.
- Une augmentation de la pression artérielle est perçue par l'organisme comme une augmentation du volume extracellulaire conduisant à une augmentation de l'excrétion du sodium.

I.5.3.2. Les voies de régulations

I.5.3.2.1. Le système rénine angiotensine aldostérone

La régulation du système rénine angiotensine aldostérone est détaillée dans la partie 1.4.6 ci-dessus.

I.5.3.2.2. Le bras de contre régulation – ANF

Lorsque le volume extracellulaire augmente, la pression artérielle augmente et conduit à une distension de la paroi de l'oreillette.

En réponse à cette dilatation, l'oreillette gauche sécrète le facteur atrial natriurétique (ANF). C'est une hormone de contre régulation qui inhibe les effets de l'angiotensine II et bloque les sites d'actions du SRAA sur la réabsorption proximale et distale.

Le facteur atrial natriurétique entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente responsable d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire et de la fraction filtrée.

Il inhibe la stimulation de la réabsorption du sodium induite par l'angiotensine II dans le tubule proximal et inhibe de façon puissante la réabsorption d'eau et de sodium dans le canal collecteur cortical et médullaire en s'opposant à l'effet de l'ADH.

Ces effets directs sont complétés par ses effets endocriniens en inhibant la libération de la rénine et de l'aldostérone.

L'ensemble de ces mécanismes induit une augmentation de l'excrétion rénale d'eau et de sodium.

I.5.3.3. Synthèse

Une baisse de la pression artérielle est détectée par les barorécepteurs carotidiens, par les nerfs rénaux et par la diminution de la pression dans l'artériole afférente, qui stimule la production de rénine active.

En cas de baisse franche, type hémorragie, le volume extracellulaire va être très contracté et la pression artérielle baisse, les barorécepteurs sont stimulés de façon majeure pour mettre en œuvre les mécanismes de protection qui la maintiennent.

Lors d'une régulation des apports sodés, on n'a pas de grosses variations de la pression artérielle c'est la perception du volume extracellulaire par l'hémodynamique intra rénale et la perfusion de l'artériole efférente qui le stimulent.

La sécrétion de rénine conduit à la formation d'angiotensine II qui entraîne une vasoconstriction des vaisseaux, une hausse des résistances périphériques et par conséquent l'élévation de la pression artérielle. Elle stimule aussi la production d'aldostérone qui en concomitance avec l'angiotensine II permet d'augmenter la réabsorption du sodium.

À l'inverse les volorécepteurs perçoivent une expansion du volume extracellulaire et vont freiner le système rénine angiotensine aldostérone. Le facteur anti natriurétique va diminuer la réabsorption du sodium afin de diminuer le sodium en excès.

I.5.4. La régulation du bilan potassique (2,9)

I.5.4.1. Généralités

Le potassium est le principal cation des liquides intracellulaires (> 95 %), sa concentration varie de 100 à 140 mEq/L. Chez un homme de 70 kg il représente un stock d'environ 3 600 mmol.

Le pool principal est contenu au sein des cellules musculaires qui représentent 2 700 mEq de potassium. Les apports normaux sont de 7 grammes soit 90 mEq/jour.

Elles permettent ainsi une régulation immédiate du potassium apporté à l'organisme. La régulation rénale est plus longue et plus tardive, celle-ci se déroule sur 24 heures.

Le potassium est peu abondant dans le compartiment extracellulaire, moins de 2 % du potassium total et sa concentration plasmatique sont très finement régulés. Il possède en effet un rôle important dans l'excitabilité myocardique et les potentiels de membrane.

Les valeurs normales plasmatiques se situent entre 3,5 et 5,0 mmol/L.

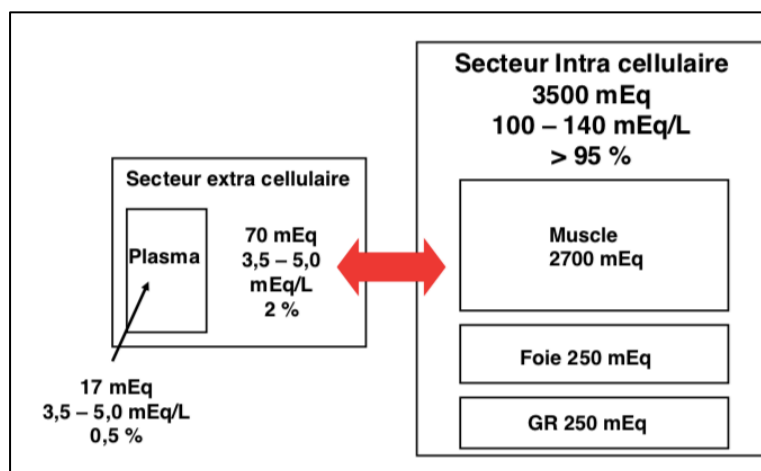


Figure 26 : Distribution du potassium au sein de l'organisme

Sources : (10)

I.5.4.2. Les voies de régulation (2,8)

La régulation fine de la kaliémie passe par des systèmes régulateurs internes liés à l'activité de la Na-K-ATPase et externes par le rein, les surrénales, le tube digestif...

Les systèmes internes qui régulent le transfert intracellulaire du potassium via l'activité de la Na-K-ATPase sont :

- L'insuline, elle stimule la pompe et permet de faire rentrer le potassium dans les cellules. Il diffuse donc du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire, le secteur vasculaire ne voit que « passer » le potassium.
- Les catécholamines bêta adrénérgiques qui stimulent l'entrée du potassium dans les cellules.
- L'état acido-basique, en cas d'acidose métabolique la pompe Na-K-ATPase est bloquée et l'entrée cellulaire du potassium ne se fait plus, elle augmente aussi la fuite de potassium vers le secteur extra cellulaire.

Les systèmes externes qui régulent le transfert intracellulaire agissent différemment :

- Le système rénal surrénal, via la production d'aldostérone est le majoritaire. Cette hormone est stimulée lors d'une hyperkaliémie. En réaction, elle agit sur le canal collecteur pour favoriser l'excrétion du potassium via la ROMK dans les urines et abaisser ainsi le stock potassique.
- Le système « feet forward » positif ou réflexe kaliurétique est indépendant de l'aldostérone. Il est régulé par des capteurs situés dans l'intestin, le tronc porte et le foie qui détectent l'apport potassique au moment du repas. Ce système anticipe une élévation de la kaliémie et induit l'effet kaliurétique en transmettant un médiateur encore inconnu via la glande pituitaire qui permettrait de réguler la kaliémie.
- Le système circadien, auto régule l'expression de gènes de certains transporteurs et canaux potassiques. Il apparaît un pic maximal à midi et un minimal à minuit.

La régulation du pool potassique est majoritairement évacuée par le système rénal à hauteur de 90 %, contre 10 % par le tube digestif.

Le rein filtre 600 à 850 mmol par jour de potassium, 95 % sont réabsorbées par le tubule proximal et l'anse de Henlé. La régulation de l'excrétion urinaire est donc uniquement dépendante des 5 % arrivant au niveau du tube distal et du collecteur.

À l'inverse du sodium, le potassium est réabsorbé et éliminé en fin de course. L'aldostérone en cas d'hyperkaliémie peut éliminer jusqu'à 300 % de la quantité filtrée dans les urines. L'excrétion pourra donc être modifiée en fonction du régime potassique individuel.

Pour conclure, le potassium est régulé par des tampons immédiats qui sont les catécholamines et l'insuline via la pompe Na-K-ATPase.

Le rein éliminera les entrées de potassium via l'excrétion distale pouvant devenir très supérieure à la quantité filtrée.

I.5.5. Régulation du bilan acido-basique (11,15)

I.5.5.1. Généralités

Le pH artériel sanguin est étroitement régulé à la valeur de 7,4 plus ou moins 0,02, ses variations pouvant compromettre le pronostic vital. Cette grandeur est régulée par des systèmes tampons dont les stocks doivent être continuellement reconstitués. Cette fonction est assurée par le système pulmonaire et rénal.

Les anomalies rencontrées sont des acidoses, il s'agit d'une acidification du pH ou des alcaloses, correspondant à une augmentation du pH.

En cas de modification du pH, le système pulmonaire entraîne une adaptation instantanée. Les variations ainsi détectées, modification du pH, modification des bicarbonates et du CO₂ sont perçues par les cellules chémoréceptrices des centres bulbaires de la respiration.

Quant à lui, le rein constitue un système d'action plus long qui est cependant plus durable dans le temps.

Les acidoses métaboliques sont liées à la baisse des bicarbonates, ou à l'augmentation de la PCO₂, on parle d'acidose respiratoire.

Les alcaloses métaboliques sont liées à l'augmentation des bicarbonates, la diminution de la PCO₂ entraîne une alcalose respiratoire.

Les reins vont être chargés de réguler la réabsorption et la régénération des bicarbonates grâce à l'excrétion des protons en cas d'acidose, ou bien d'éliminer l'excès de bicarbonates et de produire des protons en cas d'alcalose.

La source principale de variation est l'alimentation qui amène une charge acide double :

- Les acides volatiles qui sont très importants quantitativement de l'ordre de 20 000 mmol/jour et génèrent du CO₂ qui sera éliminé par la respiration.
- Les acides fixes qui ne seront pas éliminés en CO₂. Leur quantité est faible de l'ordre de 1 mmol/kg soit environ 80 mmol/jour, mais ils sont qualitativement importants. Ils sont éliminés par le rein et permettent de régénérer les stocks de bicarbonates.

I.5.5.2. Régulation

La régulation physiologique se situe à différents étages du rein. Pour simplifier, on peut considérer qu'uriner un proton revient à récupérer un bicarbonate, via le processus de réabsorption. Mais cette réabsorption ne permet pas de restituer le stock tampon consommé par la charge acide, cette production se fait dans le tube collecteur avec les cellules intercalaires A.

Le rein présente trois rôles principaux dans le maintien de la balance acide base :

La réabsorption des bicarbonates se fait majoritairement à 80 % au niveau du tubule proximal. Chaque proton excrété conduit à la réabsorption d'un bicarbonate dans le sang. Le proton excrété est remplacé par un ion sodium permettant la régénération d'un bicarbonate de sodium (Na⁺ + HCO₃⁻) qui diffuse librement.

Dans le liquide tubulaire, les ions sodiums sont remplacés par un proton qui quitte la cellule. Chaque bicarbonate filtré permet le passage d'un bicarbonate dans le sang qui dépend de la

réabsorption du sodium, et de l'action de l'anhydrase carbonique qui transforme le bicarbonate en dioxyde de carbone et en eau.

L'excrétion des protons par le tubule distal qui sont sécrétés par l'ATPase lors de la réabsorption des bicarbonates. Leurs excrétions se font sous forme d'acide titrable par le phosphate disodique Na_2HPO_4 (premier tampon urinaire) qui fixe les protons sécrétés en échange d'un sodium réabsorbé pour donner du NaH_2PO_4 qui sera excrété.

Par ammoniogenèse et excrétion de l'ammoniaque, et par le système ammoniacque/ammonium (second tampon urinaire). L'azote métabolique est excrété sous forme d'urée. L'ammoniaque est synthétisée dans les cellules tubulaires par désamination de la glutamine lors de l'ammoniogenèse. La sécrétion d'un proton est couplée à la régénération d'un bicarbonate redonnant du bicarbonate de sodium dans le plasma.

L'excrétion d'un proton accepté par les tampons urinaires régénère un bicarbonate qui passe dans le sang. Pendant ce temps, un proton est échangé par un sodium, le rein régénère alors un bicarbonate de sodium.

En résumé, les reins contrôlent l'excès de métabolites acides ainsi que les concentrations de substances alcalines et le renouvellement des tampons.

I.5.6. La créatinine (8)

I.5.6.1. Généralités

La créatinine est le produit terminal du catabolisme musculaire. Pour un individu donné, sa production est stable et dépend essentiellement de sa masse musculaire. Les variations sont liées à son âge, son poids, son sexe, son état nutritionnel et son origine ethnique.

La créatinine est éliminée en majorité par le rein par filtration glomérulaire et un peu par sécrétion tubulaire. L'élimination de la créatinine est donc le reflet du débit de filtration glomérulaire.

La valeur plasmatique de la créatinine est inversement liée au DFG, ainsi plus la fonction rénale est altérée plus la créatininémie augmente. Il s'agit cependant d'un marqueur imparfait de la fonction rénale.

La valeur normale de la créatininémie est chez l'homme de 80 à 115 $\mu\text{mol/L}$ et de 50 à 90 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme.

La créatininémie a permis de mettre au point les formules d'estimation du DFG afin d'estimer le fonctionnement rénal. La mesure du DFG est quant à lui réalisée par d'autres méthodes.

I.5.6.2. Estimation du DFG

L'utilisation de la clairance de la créatinine est largement utilisée et les méthodes de calcul utilisées aujourd'hui se sont améliorées prenant en compte les variations entre les individus.

La baisse du DFG est sous-estimée chez l'insuffisant rénal. En cause, deux phénomènes, la sécrétion tubulaire plus importante et l'augmentation de son élimination digestive.

La formule de Cockcroft-Gault est la première formule proposée, il s'agit d'une estimation de la clairance de la créatinine qui inclut l'âge, le poids, le sexe et la créatininémie. Le résultat

obtenu s'exprime en $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$. Elle n'est cependant plus utilisée, car elle présente des limites notamment au niveau des âges extrêmes, en cas d'obésité et de dénutrition, de grossesse et d'œdèmes.

De nouvelles formules sont utilisées, la formule MDRD et la formule CKD-EPI, elles estiment directement le DFG en fonction de la surface corporelle et n'incluent pas le poids, mais le sexe, l'âge, la créatininémie et l'ethnie. Le résultat ainsi obtenu est donné en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.

Ces nouvelles formules sont plus performantes que celle de Cockcroft Gault mais elles ne font qu'estimer le DFG et ont des limites. Elles seront cependant plus significatives quant à l'estimation chez le patient diabétique, et chez l'insuffisant rénale.

I.5.6.3. Mesure du DFG

La mesure du DFG est réalisée par le calcul de la clairance de substances exogènes filtrées par le rein.

Elles sont réalisées dans des services d'exploration et pour des cas particuliers, notamment le suivi des transplantés et des IRC.

Le principe est simple, il réside dans l'injection d'un traceur éliminé exclusivement par filtration glomérulaire. Différentes substances sont utilisées, on retrouve l'inuline, l'EDTA marqué au chrome 51, le iothalamate radioactif et l'iohexol.

Ainsi l'obtention d'un DFG normal est compris entre 90 et 120 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Un DFG inférieur à 60 $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ indique une insuffisance rénale. Entre ces deux valeurs, il faut prendre en compte la présence d'autres marqueurs de l'altération rénale pouvant évoquer une néphropathie.

I.5.7. L'urée

L'urée est une molécule produite par la dégradation des protéines dans l'organisme. Il s'agit de la forme principale d'élimination des déchets azotés, en effet, l'azote des protéines se combine avec des molécules produites par le foie pour former l'urée.

La mesure des concentrations de l'urée permet d'apprécier le fonctionnement des reins. Les concentrations mesurées sont :

- L'urémie, dosage de l'urée dans le sang qui est compris entre 2 à 8 mmol/L .
- L'uricémie, dosage de l'urée dans les urines qui est compris entre 300 à 500 $\text{mmol}/24$ heures.

L'augmentation de ces concentrations peut évoquer le défaut de fonctionnement des reins ainsi que d'autres troubles comme une infection, des accidents cardio-vasculaires... Seul, ce paramètre n'est pas suffisant pour établir un diagnostic, il est toujours associé à la mesure de la créatininémie.

Autrefois, on se servait pourtant uniquement de cette valeur pour diagnostiquer une insuffisance rénale, les patients étaient alors considérés comme « urémiques ».

II. Physiopathologie rénale et insuffisance rénale chronique terminal (IRCT)

L'insuffisance rénale aiguë est définie par la baisse brutale et importante de la filtration glomérulaire qui est habituellement réversible après l'instauration d'un traitement. Elle est décelée par l'élévation de la créatininémie, une oligoanurie, l'emploi du DFG étant inexploitable.

L'insuffisance rénale chronique correspond à la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (indicateur du bon fonctionnement du rein). Elle est par conséquent la résultante d'une maladie rénale chronique (MRC).

II.1. La maladie rénale chronique (16)

Une MRC se définit par la présence d'une anomalie rénale pouvant être fonctionnelle ou structurelle et, ou une baisse du DFG inférieure à 60 ml par minutes évoluant depuis plus de 3 mois.

La MRC conduit le patient vers une IRCT qui peut être traitée par la transplantation rénale ou l'épuration extrarénale. À défaut d'une prise en charge, le pronostic vital du patient est engagé.

II.1.1. Épidémiologie (8,17)

En France, l'IRCT touche 1 000 patients sur 1 000 000, 500 d'entre eux sont traités par hémodialyse, 40 par dialyse péritonéale et 460 par greffe. Elle touche chaque année 150 nouveaux patients sur 1 000 000 et possède une incidence deux fois plus élevée chez l'homme que chez la femme. Les causes principales de l'IRCT sont :

- Les néphropathies vasculaires et hypertensives (20 %)
- Les néphropathies diabétiques 18 % (30 %, majoritairement chez les DT2)
- Glomérulopathies chronique (12 %)
- Néphropathies héréditaires (8 %) notamment la PKRAD
- Néphropathies interstitielles (moins de 5 %)
- Néphropathies indéterminées (20 %)

Certaines populations sont donc plus à risques de développer une IRCT. Un dépistage annuel est donc mis en place notamment chez les populations de patients hypertendus, les diabétiques et les obèses, les patients âgés de plus de 60 ans, et les patients présentant des infections urinaires récidivantes...

II.1.2. Le diagnostic de la MRC

La démarche du diagnostic de MRC peut s'échelonner en 5 étapes. (8)

II.1.2.1. Première étape : Affirmer la maladie rénale chronique

Pour caractériser la maladie rénale chronique, il faut regarder le rein et son fonctionnement dans son ensemble. Il est nécessaire de connaître le DFG du patient, la présence d'anomalies urinaires (protéinurie, hématurie), mais aussi l'existence d'une anomalie morphologique des reins.

La chronicité est importante, l'ensemble des anomalies doivent évoluer depuis au moins 3 mois pour que la MRC soit mise en avant. La recherche de paramètres modifiés tel qu'une hypocalcémie, une anémie peuvent être des indicateurs du défaut de fonctionnement du rein.

II.1.2.2. Deuxième étape : Préciser le stade de la MRC

Le stade de la MRC se base sur la mesure et l'estimation du DFG qui permet d'obtenir 5 stades énumérés dans le tableau ci-dessous.

Stade	Description	DFG en ml/min	Conduite à tenir
1	Maladie rénale chronique avec fonction rénale normale	> 90	Ralentir la progression en éliminant les facteurs de risques et la prise de substance néphrotoxique.
2	Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale légère	60 – 89	Prise en charge des comorbidités et des facteurs CV
3 A	Insuffisance rénale modérée	45 – 59	Idem stade 1 et 2 et prévenir et diagnostiquer les complications
3 B	Insuffisance rénale modérée	30 – 44	Idem stades antérieurs, préserver le capital veineux et vacciner contre l'Hépatite B
4	Insuffisance rénale sévère	15 – 29	Idem stades antérieurs, préparer au TTT de suppléance
5	Insuffisance rénale terminale	< 15	Inscription sur la liste de transplantation et TTT par dialyse

Tableau 3 : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique, et conduite à tenir au stade d'insuffisance

Sources : (8)

Cependant, la mesure du DFG seule ne permet pas d'apprécier dans sa globalité l'atteinte rénale. L'utilisation du rapport $\frac{\text{Albuminurie}}{\text{Créatininurie}}$ permet de préciser l'importance de l'atteinte rénale. Son interprétation est assez simple, il y a une atteinte si :

- $\frac{\text{Albuminurie}}{\text{Créatininurie}}$ est supérieur à 300 mg/g.
- $\frac{\text{Protéinurie}}{\text{Créatininurie}}$ est supérieur à 500 mg/g.
- **Protéinurie** mesurée sur les urines de 24 heures est supérieure à 0,5 g.

L'appréciation de cette mesure croisée avec l'évolution du DFG permet de déterminer le suivi du patient (nombres de consultations sur l'année) et son orientation vers un néphrologue ou son médecin traitant.

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012 <small>Traduction Perruche en automne</small>				Albuminurie ou <i>protéinurie</i> (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/mn/1,73m ²	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro
	G5	Faillite rénale	<15	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

Figure 27 : Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif de progression vers une IRT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m²) et de l'albuminurie (mg/g de créatinine)

Sources : (18)

II.1.2.3. Troisième étape : Établir le diagnostic étiologique

L'étiologie de la maladie est importante à rechercher, elle conditionne la prise en charge ultérieure de la maladie rénale et son traitement. La recherche passe notamment par l'inspection des antécédents du patient, de ces traitements médicamenteux, de son histoire familiale, mais aussi par la réalisation d'une échographie rénale et la recherche d'artéfacts urinaires (sang, protéines...). Il est nécessaire de rechercher une cause prérénale, rénale ou post rénale.

Les leviers d'actions principaux et évocateurs d'une MRC sont les suivants :

- La recherche d'un obstacle sur les voies rénales pouvant être détectés par échographie
- Une atteinte glomérulaire causée par le diabète, un trouble immunitaire associé à une hématurie et une protéinurie.
- Une atteinte interstitielle liée à des infections répétitives et la prise de médicaments (AINS, Lithium...).
- Une atteinte vasculaire liée à une HTA latente, à la présence de facteurs de risque cardio-vasculaires (tabac, diabète, hypercholestérolémie, antécédents familiaux) ainsi que des antécédents cardio-vasculaires.

- Mais aussi le caractère héréditaire de certaines affections comme la polykystose rénale autosomique dominante.

II.1.2.4. Quatrième étape : Évaluer et prendre en charge les facteurs de progression

Différents facteurs sont à prendre en compte pour contrôler la MRC. Le contrôle de la pression artérielle et de la protéinurie permet d'atténuer la pathologie ainsi que les risques cardio-vasculaires. La pression artérielle doit se trouver dans un intervalle de 130/80 mmHg à 140/80 mmHg et doit être adaptée pour chaque patient (diabétique, protéinurie).

Afin de contrôler ces facteurs, il faut mettre en place diverses stratégies :

- Il faut diminuer les apports sodés au cours de la journée avec une restriction fixée à environ 6 g/jour.
- Une restriction protéique doit être initiée, les valeurs journalières sont de l'ordre de 0,8 à 1 g/kg/jour chez les patients, dont le DFG < 60 ml/min.

Un apport calorique suffisant doit être maintenu afin de prévenir la dénutrition chez ses patients, les recommandations actuelles sont de 35 kcal/kg/jour.

- Le contrôle du diabète chez les sujets diabétiques est primordial afin de préserver la fonction rénale et de limiter la fuite protéique. Il faut pour cela sensibiliser le patient aux valeurs attendues en fonction du stade auquel il se trouve et optimiser l'observance de son traitement. En cas d'IRC modérée (stade 3A et 3B), l'hémoglobine glyquée doit être inférieure ou égale à 7 % ; en cas d'IRC sévère (stade 4 et 5), elle doit être inférieure ou égale à 8 %.
- L'arrêt du tabac est capital, en dehors des effets cardio-vasculaires, il est impliqué dans la progression de la maladie rénale au quotidien.
- L'emploi de médicaments dits bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) sont largement utilisés, car ils permettent de diminuer la Pa et la protéinurie en abaissant la pression capillaire glomérulaire. Leur utilisation doit être minutieuse, car elles peuvent induire chez les patients une hypotension et une hyperkaliémie. Des contrôles biologiques sont réalisés au cours des deux premières semaines qui suivent l'instauration du traitement. L'adaptation des posologies est réalisée toutes les 2 à 4 semaines.

En cas de réussite du traitement, il faut continuer aux doses administrées. Cependant si la pression artérielle et, ou la protéinurie ne sont pas corrigés, il faut dans un premier temps augmenter la dose administrée, puis dans un second temps, en cas d'échec ajouter un diurétique thiazidique (si DFG > 30 ml/min) ou de l'anse (si DFG < 30 ml/min) et compléter par un bêta bloquant ou un inhibiteur calcique en cas de résistance. (8,19)

II.1.2.5. Cinquième étape : Rechercher les facteurs de risques cardio-vasculaires

La prise en charge de ces facteurs est capitale, car les patients atteints d'une maladie rénale chronique sont des patients à très haut risque cardio-vasculaires. Leur risque de mortalité est bien supérieur, il faut contrôler et traiter l'HTA, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, l'absence d'activité physique et l'obésité.

II.1.3. Complication de la maladie rénale chronique et sa prise en charge (8,16)

Le rein assure le rôle d'élimination des toxiques, le maintien de l'homéostasie (bilan acido-basique et hydro électrolytique) ainsi qu'une fonction endocrine (synthèse de rénine, d'EPO et de la vitamine D).

Dès lors que le DFG est supérieur à 60 ml/min, aucun trouble majeur n'apparaît. La diminution du DFG en dessous de cette valeur favorise la survenue d'HTA et de troubles cardio-vasculaires ainsi qu'un dérèglement du bilan acido-basique et l'apparition de troubles phosphocalciques. Mais aussi la survenue d'une hyperkaliémie, d'une anémie et la dénutrition du patient.

II.1.3.1. Les troubles cardio-vasculaires

L'ensemble de ces troubles touchent le système dans sa globalité. L'hypertension, souvent précoce chez ces patients, favorise la progression de l'IRC. Elle est dépendante du volume hydrique de l'organisme et doit être contrôlée par les apports sodiques et l'emploi de bloqueur du SRAA.

L'HTA a par conséquent un retentissement sur les lésions artérielles tout comme le diabète, les dyslipidémies et le tabac qui favorisent la survenue d'accident vasculaire. Les troubles du métabolisme phosphocalcique induit par ce dysfonctionnement entraînent la calcification des vaisseaux, des parois du cœur et du rein. Il apparaît donc que ce système soit autoentretenu par un dysfonctionnement rénal conduisant à son inactivité chronique.

II.1.3.2. Les troubles phosphocalciques

La régulation du calcium et du phosphore sont étroitement liés. Lors d'une insuffisance rénale, on retrouve une hypocalcémie, un déficit de production de la vitamine D active, une hyperphosphatémie et un dérèglement de la glande parathyroïde. La correction de ces troubles est nécessaire pour éviter un retentissement et une toxicité dite « native » sur l'organisme.

L'apport de calcium est réalisé par l'administration de vitamine D (UVEDOSE®) ou de précurseur de sa forme active (UN-ALPHA® - ROCALTROL®).

La correction du pool de phosphore est réalisée en diminuant ses apports alimentaires et en limitant son absorption grâce à des chélateurs. Les chélateurs disponibles sont ceux composés de calcium (OROCAL®, CALCIDIA®...) et les chélateurs non calciques (RNEVELA®, RENAGEL®, FOSRENOL®). Leur utilisation n'est cependant pas nécessaire avant le stade 5 de la maladie. (20,21)

II.1.3.3. Les troubles acido-basiques

Le défaut de fonctionnement du rein entraîne à terme une acidification de l'organisme lié au défaut d'élimination de la charge acide. Elle doit être prise en charge assez rapidement pour éviter tout retentissement sur l'organisme, tel qu'une hyperkaliémie, l'augmentation du catabolisme protéique. Pour cela, il faut s'hydrater avec des eaux minérales riches en bicarbonates (0,5 à 1 L/jour) et délivrer au patient des gélules de bicarbonates de sodium dosées à 0,5 – 1 gramme. (20)

Parmi les eaux minérales riches en bicarbonates, on retrouve l'Hépar®, la Badoit®, la Salvetat®, l'eau de Vichy-Célestin® et l'eau de St-Yorre®.

II.1.3.4. Les troubles métaboliques et nutritionnels

La dénutrition protéino-énergétique est fréquente chez le patient IRC en cause, la diminution des apports alimentaires et l'augmentation du catabolisme protéique en cas d'acidose. Le patient IRC doit suivre un régime hypocalorique et maintenir ses apports à 35 kcal/kg/jour. De nombreux patients sont dénutris au stade terminal, il est important de remédier à ce problème, car le principal marqueur de la dénutrition, l'albumine, est un marqueur prédictif important de la mortalité chez l'IRC.

L'hyperlipidémie se manifeste sous deux formes chez l'IRC, une hypertriglycéridémie liée à la diminution du HDL-cholestérol, et une hypercholestérolémie. Par conséquent, il faut initier un régime hypolipémiant et administrer en prévention des statines. L'emploi des fibrates étant évité à cause de leurs toxicités rénales.

II.1.3.5. Les troubles hématologiques

L'anémie est liée au défaut de production de l'EPO par le rein. Elle entraîne une asthénie et la survenue de troubles cardiaques si elle n'est pas corrigée. Le traitement est envisagé dès lors que l'hémoglobinémie est < 10 g/dl (dépendant de l'âge et du sexe).

L'administration d'EPO recombinée (époïétine) ou d'agents stimulants de l'érythropoïèse modifiée (darbépoïétine, époïétine pégylée) est alors réalisée à raison d'une fois par semaine ou d'une fois par mois en voie sous-cutanée. L'administration de fer par voie IV ou per os peut être associée pour corriger une carence martiale.

L'IRC entraîne aussi l'augmentation du risque hémorragique lié à la diminution de l'agrégation plaquettaire et de l'hématocrite. L'administration de certains médicaments à élimination rénale et notamment d'HBPM doit être proscrite devant un DFG < 30 ml/min.

La mise en place d'une couverture anti grippale et la réalisation de vaccin contre l'hépatite B est réalisée afin de protéger le patient face à la baisse de ses défenses immunitaires.

II.1.3.6. Les troubles hydroélectrolytiques

Ces troubles sont généralement tardifs, car les néphrons peuvent augmenter leur fonction d'excrétions malgré leur diminution. Il est donc important de diminuer les apports hydrosodés.

L'hyperkaliémie en lien à des apports excessif, ou la prise de médicaments tels que les IEC, les ARAII, les AINS et les diurétiques épargneurs de potassium, favorisent la survenue de troubles cardiaques. Il est important d'en limiter les apports, et d'utiliser au besoin des résines échangeuses d'ions comme le KAYEXALATE® (échange le sodium contre le potassium dans la lumière digestive) ou le RESIKALI® (échange le calcium contre le potassium).

D'autres anomalies peuvent survenir et devront faire suspecter une IR déjà évoluée, on retrouve notamment des crampes fréquentes, des troubles du sommeil et des douleurs digestives.

II.1.3.7. Le traitement de suppléance (8,16)

Il existe actuellement deux traitements de suppléance rénale, la greffe rénale et l'épuration extrarénale.

- La greffe si elle est possible est la meilleure solution pour le patient, car elle permet une meilleure qualité de vie, une espérance de vie supérieure et un coût de prise en charge moindre que la dialyse une fois réalisée.

- L'épuration extrarénale est divisée en deux techniques différentes, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

L'hémodialyse est la technique la plus utilisée en France environ 90 % des cas. Elle oblige le patient à « dialyser » 3 fois par semaine pendant 4 à 6 heures. D'autre part, elle nécessite des apports nutritifs limités ; un apport hydrique inférieure à 500 ml/jour, un régime hyposodé et hyperprotéique d'environ 1,2 g/kg/jour et des apports caloriques de 35 kcal/kg/jour.

La dialyse péritonéale est une technique utilisée par 10 % des patients en France. Elle se réalise par des échanges permanents de liquide infusé au niveau du péritoine. Comme l'hémodialyse, elle nécessite des apports nutritifs limités, un apport hydrique moins strict, car la diurèse est maintenue, un régime hyposodé et hyperprotéique d'environ 1,2 g/kg/jour et des apports caloriques de 35 kcal/kg/jour.

La mise sous traitement de suppléance n'est envisagée qu'au stade 4 de la MRC. Il est capital de préserver le réseau veineux et d'effectuer une vaccination contre l'hépatite B dès le stade 3 B. L'inscription sur la liste des transplantations n'est initiée qu'à partir d'un DFG < 20ml/min et si le patient est éligible. La mise sous dialyse est décidée face aux résultats cliniques du patient et à l'évolution de la pathologie.

II.2. Les pathologies rénales (8)

L'altération du système rénal conduit à l'apparition de néphropathies. Ces dernières sont classées en fonction de la lésion initiale et prédominante ainsi que de son évolution dans le temps. On distingue ainsi, les néphropathies glomérulaires, tubulaires, vasculaires et interstitielles à l'origine aiguës, mais qui peuvent devenir chronique.

D'après le rapport rein 2016, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est liée à 20 % à l'hypertension artérielle ainsi qu'aux néphropathies vasculaires (néphroangiosclérose).

Les néphropathies diabétiques sont à la deuxième place du classement et représentent 18 % des cas d'IRCT. À ceux-ci s'ajoutent les néphropathies glomérulaires qui représentent 15 % des cas ainsi que la polykystose 9 %.

II.3. L'hypertension artérielle et la néphroangiosclérose (8)

II.3.1. Épidémiologie

L'hypertension artérielle est le facteur de risque cardio-vasculaire et rénal le plus important. Elle est la première cause de décès chez la femme et seulement la deuxième chez l'homme après les cancers. Grâce à la mise en place des mesures de prévention primaire (arrêt du tabac, traitement de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie) ainsi que secondaire (traitement à visée cardio-vasculaire), la mortalité cardio-vasculaire a diminué au cours de ces dernières années.

La France présente une forte prévalence de la maladie, soit environ 12 millions d'individus. Son incidence augmente avec l'âge, l'hygiène de vie, la consommation d'alcool et de tabac...

En France, 70 % des plus de soixante ans sont traités pour de l'hypertension artérielle, un individu sur deux seulement sait qu'il souffre d'hypertension et 82 % d'entre eux sont traités. L'amélioration de la prise en charge permet de prolonger la vie des patients, mais seulement 51 % des patients traités ont une HTA contrôlée.

L'HTA est le premier motif de consultation en France, cela se manifeste par une quantité des médicaments à visée anti hypertensive représentant 12 % des prescriptions pharmaceutique. Sa prise en charge en fait un objectif économique important d'autant qu'elle est la 3^{ème} source de prise en charge intégrale par la sécurité sociale.

II.3.2. Définition de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est définie (valeur attendue sous la dépendance de la pathologie et de la population) par une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et, ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg, mesurés au cabinet médical et confirmé au minimum par deux mesures au cours de trois consultations sur 3 à 6 mois. Différents grades d'hypertension existent et sont dépendants des mesures effectuées.

Devant toute pression artérielle mesurée au cabinet supérieur à 140/90 mmHg, le praticien doit suspecter une HTA. La prise de la pression sera réalisée en position assise ou couchée et après quelques minutes de repos.

Une fois le diagnostic posé, une mesure en dehors du cabinet sera effectuée selon deux méthodes l'automesure tensionnelle (l'AMT) et la mesure ambulatoire de la Pa (MAPA). L'AMT est une automesure réalisée par le patient en position assise, il doit réaliser trois mesures au petit-déjeuner, trois mesure le soir au coucher et ce pendant trois jours de suite, chacune des

mesures devant être espacée de quelques minutes. La MAPA consiste à mesurer grâce à un appareil automatique la tension du patient sur 24 heures et à intervalle régulier.

II.3.3. Évaluation du patient hypertendu

Cette évaluation permet de dresser le profil du patient, les facteurs auxquels il est exposé qui peut conditionner sa prise en charge.

Dans un premier temps, le praticien réalise un bilan initial complet qui regroupe, une observation clinique composée de la mesure du poids et de la taille, de la Pa, un examen des reins à la palpation, ainsi que la recherche d'une anomalie endocrinienne et des signes de surcharge hydrique.

En complément, la biologie permet d'explorer l'état rénal du patient par la mesure de sa créatininémie et de son DFG, mais aussi la kaliémie, la glycémie et le bilan lipidique (à jeun).

À ce bilan s'ajoute l'évaluation du risque cardio-vasculaire du patient qui se compose du niveau de la Pa, de l'existence de facteurs de risques et son retentissement sur le système rénal et cardiaque.

Les facteurs de risques qui permettent d'estimer le risque cardio-vasculaire sont très importants :

- L'âge, plus de 50 ans chez la femme et 60 ans chez l'homme
- Le tabagisme, en cours ou stoppé depuis moins de 3 ans
- Les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde ou de mort subite chez le père avant ses 55 ans ou chez la mère avant ses 65 ans, la survenue d'un AVC avant 45 ans
- Un diabète de type II
- Une dyslipidémie

L'ensemble de ces paramètres permettent de situer le patient au sein d'une catégorie à risque cardio-vasculaire plus ou moins élevée en fonction de ses facteurs de risques, de sa pathologie et de ses antécédents, ce qui permet par la suite une prise en charge médicale et thérapeutique optimale et spécifique.

II.3.4. Le plan de soin initial au cours des six premiers mois

En dehors de toute hypertension sévère ou la présence de facteurs de risques CV sévères, la prise en charge du patient hypertendu débute par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Ces mesures comprennent l'arrêt du tabac (diminue le risque CV, mais pas la Pa) et la limitation de la consommation d'alcool à 3 verres par jour chez l'homme et 2 chez la femme. D'autre part, le patient doit pratiquer une activité physique régulière d'au moins 30 minutes par jour trois fois par semaine et réduire son poids en cas de surcharge pondérale. Concernant l'alimentation, celle-ci ne doit pas excéder la prise de plus de 6 g par jour de chlorure de sodium. De plus, le patient doit favoriser un régime dit méditerranéen qui est riche en fruit et en légumes, et pauvres en graisses saturées. Ces mesures permettent ainsi une diminution de 5 à 15 mmHg de la PAS et de 3 à 7 mmHg de la PAD.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, il est alors nécessaire d'instaurer un traitement médicamenteux et le patient se rend chez son médecin tous les mois jusqu'à l'obtention d'un objectif cible.

L'emploi des médicaments administrés chez les patients sont dépendants du patient, de ses comorbidités, mais aussi du profil de tolérance et d'efficacité des différentes molécules disponibles.

Les cinq classes d'antihypertenseur utilisées qui présentent un intérêt sur les complications CV chez l'hypertendu sont les β -bloquants, les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs calciques, les IEC et les ARAII. (19,20)

En général, le traitement est initié par la prescription d'IEC ou d'ARAII (si intolérance aux IEC), au bout de 4 à 6 semaines le médecin poursuit ou adapte le traitement en y associant un autre antihypertenseur cité plus haut si le traitement initial à dose optimale n'est pas fonctionnel. L'emploi d'une bithérapie fixe est préféré pour l'observance et l'emploi d'antihypertenseurs centraux ou d'alpha bloquants sont utilisés en dernières intention.

Avec ces traitements, il est important de surveiller la survenue d'effets secondaires réversibles à l'arrêt du traitement. Ainsi la réalisation d'un ionogramme sanguin et la mesure du DFG est nécessaire après l'instauration du traitement.

La prescription de statines ou d'aspirine peut être retrouvée chez certains patients présentant des facteurs de risques CV.

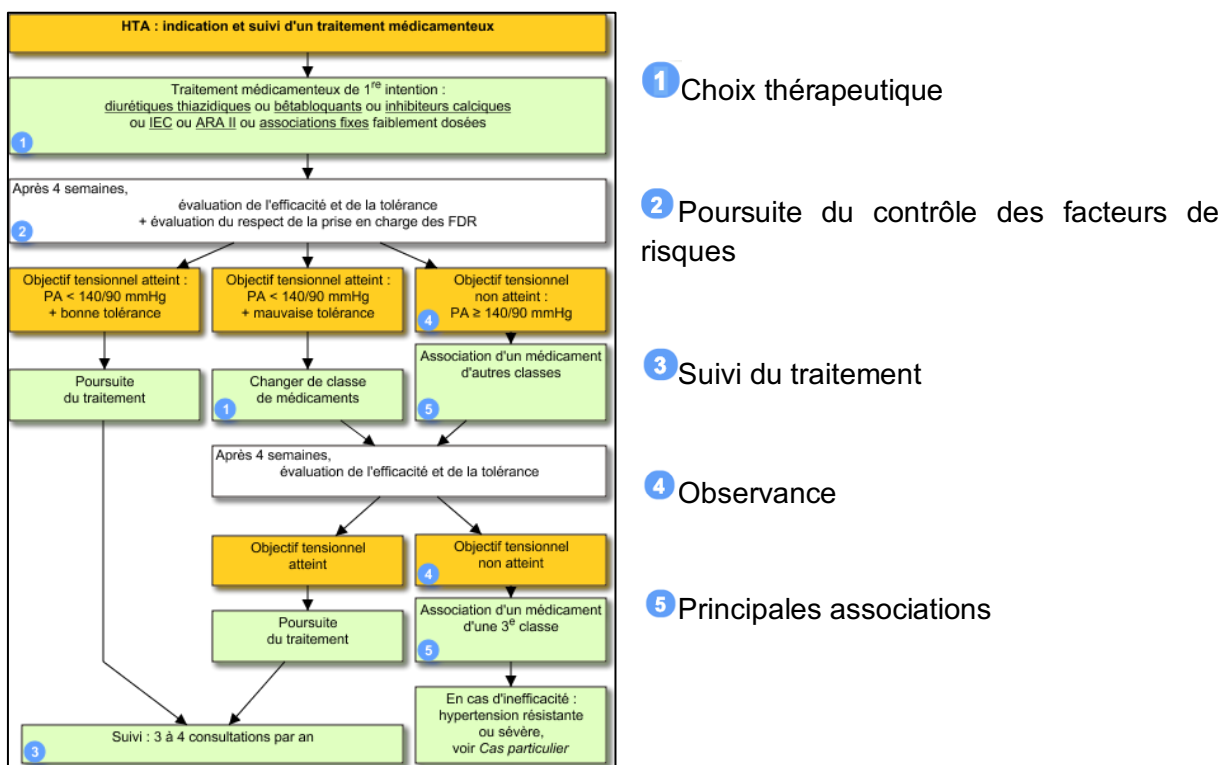


Figure 28 : Recommandations du Vidal pour la prise en charge thérapeutique du patient hypertendu

Sources : (19)

II.3.5. Le plan de soin à long terme après six mois de traitement

L'HTA résistante se définit par une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg malgré la mise en place d'une trithérapie anti hypertensive composée d'un bloqueur du SRAA, d'un antagoniste calcique et d'un diurétique thiazidique et de mesures hygiéno-diététiques. Il faut alors déterminer les facteurs de résistances afin de les corriger. Parmi ces facteurs, on retrouve la mauvaise observance des patients, l'inadéquation du traitement, le non-respect des règles hygiéno-diététiques et la prise de certains médicaments.

En cas d'HTA contrôlée, une visite au cabinet tous les 3 à 6 mois permet de faire le point avec le patient, de réajuster les objectifs personnels et de dépister un diabète latent, une IR des comorbidités en réalisant un examen clinique et biologique annuel.

II.3.6. L'hypertension secondaire

Certains médicaments peuvent induire ou aggraver une HTA, parmi eux on retrouve les contraceptifs oraux qui associés ou non au tabac peuvent augmenter la Pa et constitue chez la femme jeune la cause la plus fréquente d'HTA et d'AVC.

Les glucocorticoïdes, les AINS sont réputés pour interférer avec l'action anti hypertensive des traitements et interférer avec la Pa.

L'emploi de sympathomimétiques (vasoconstricteurs), d'anticalcineurine (tacrolimus et ciclosporine), et d'EPO peuvent eux aussi augmenter la Pa. La glycyrrhizine contenue dans le réglisse, et consommée à forte dose induit un syndrome HTA - hypokaliémiant dangereux pour le patient hypertendu.

L'HTA est fréquente au cours des néphropathies. Sa prévalence augmente avec la diminution du DFG, il apparaît que 85 % des patients souffrent d'HTA une fois leur DFG < 30 ml/min.

II.3.7. La néphroangiosclérose

La néphroangiosclérose est une néphropathie vasculaire, il s'agit de l'atteinte des vaisseaux de petite taille situés au niveau du rein. La cause principale est l'hypertension artérielle insuffisamment contrôlée au cours du temps. L'augmentation de la pression artérielle qui est autoentretenu avec l'induction du système rénine angiotensine conduit à l'altération des vaisseaux, au défaut de fonctionnement du rein et par conséquent à l'insuffisance rénale terminale.

II.3.8. Les médicaments antihypertenseurs (8,20–22)

II.3.8.1. Les diurétiques

Cette classe de médicament est largement utilisée, elle est composée de trois types :

- Les diurétiques thiazidiques
- Les diurétiques de l'anse
- Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes

Les diurétiques thiazidiques sont les seuls à posséder l'AMM dans le traitement de l'HTA. Le chef de file est l'hydrochlorothiazide, une prise unique par jour suffit pour diminuer la Pa. Il est utilisé en association aux antagonistes minéralocorticoïdes dans l'HTA pour diminuer la survenue d'hypokaliémie.

Les diurétiques de l'anse sont indiqués dans le contrôle des œdèmes de l'IR et cardiaque, ils seront utilisés pour traiter l'HTA si le patient présente un DFG < 30 ml/min.

Le chef de file des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes ou diurétiques épargneurs de potassium est le spironolactone, ils possèdent une indication dans l'insuffisance cardiaque.

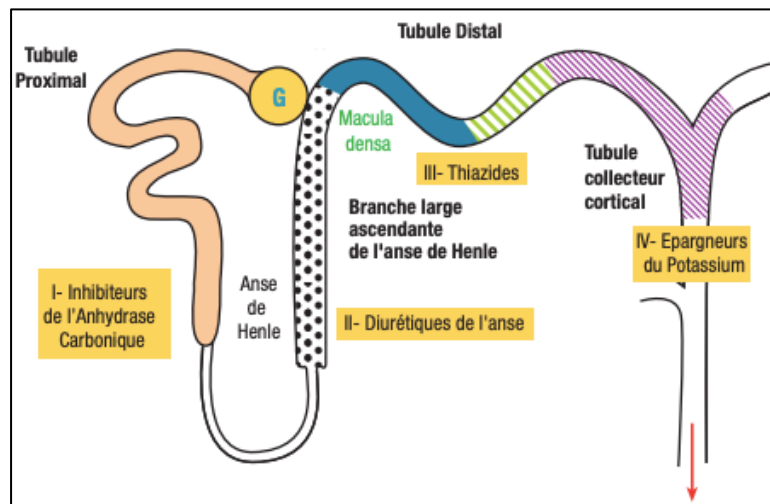


Figure 29 : Représentation des sites d'action des diurétiques
Sources : (8)

II.3.8.2. Les bêtabloquants

Cette classe possède de nombreuses indications et une multitude de molécules plus ou moins spécifiques. L'introduction de ces molécules doit être réalisée avec prudence en vue des contre-indications (bradycardie, BPCO, bloc auriculo-ventriculaire, asthme et syndrome de Raynaud) et des effets indésirables (insomnie, impuissance, asthénie, masquer une hypoglycémie...) qu'ils présentent.

II.3.8.3. Les inhibiteurs calciques

Ces médicaments représentent une classe hétérogène composée des dihydropyridines et des Inhibiteurs calciques (ICa) bradycardisants composés du Vérapamil (ISOPTINE®) et du Diltiazem (TILDIEM®).

Leur mécanisme d'action va bloquer l'action du calcium induisant par conséquent une relaxation de l'épithélium vasculaire qui abaisse ainsi la Pa.

Les ICa bradycardisants ont un effet plus spécifique sur le tissu cardiaque et l'association avec un médicament bradycardisant sera déconseillée. En dehors d'une constipation fréquemment retrouvée avec le vérapamil, l'effet indésirable majoritaire est la formation d'œdèmes des membres inférieures chez les patients traités par ICa.

II.3.8.4. Les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone

Ces médicaments sont composés des IEC et des ARAlI ou sartans. Leur mode d'action est différent, mais converge pour bloquer le système rénine-angiotensine.

Les IEC bloquent la production d'angiotensine II et sont prescrits en première intention chez le patient hypertendu qui présente une insuffisance cardiaque, mais aussi dans la prévention de la progression de l'insuffisance rénale au cours de néphropathies glomérulaires.

Les ARAII sont indiqués en cas d'intolérance aux IEC se manifestant par une toux réactive et, ou un angioedème.

Leur efficacité est renforcée par un régime hypo sodé et l'adjonction d'une bithérapie. Toutefois, l'utilisation du « double blocage », c'est-à-dire IEC plus Sartans n'est aujourd'hui plus recommandé. Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte et une surveillance de l'ionogramme sanguin et de la fonction rénale est réalisée une à deux semaines après une modification de dose.

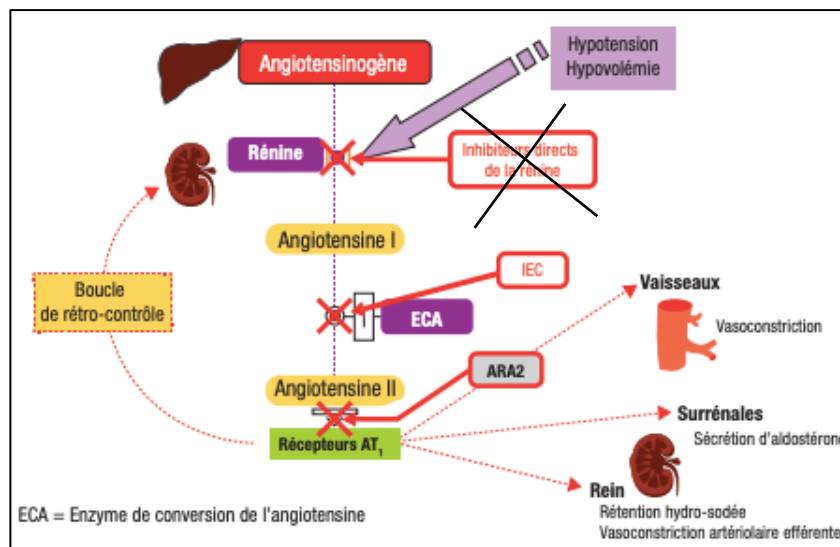


Figure 30 : Représentation des lieux d'action des médicaments interférant avec le Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Sources : (8)

II.3.8.5. Les autres antihypertenseurs

Ces médicaments ont un rôle certain dans la diminution de la PA mais ne présentent pas d'effets quant à la diminution des événements CV. Ils présentent une mauvaise tolérance et des effets indésirables notables.

Les antihypertenseurs centraux sont composés de la rilménidine (HYPERIUM®), de la clonidine (CATAPRESSAN®) de l'alpha méthyl dopa (ALDOMET®). Ils doivent être prescrits avec prudence en vue de leurs effets indésirables entraînant une somnolence, hypotension orthostatique et la sécheresse des muqueuses. L'urapidil (EUPRESSYL®) possède en plus une action alpha bloquante périphérique.

Les α -bloqueurs sont vasodilatateurs de par leur effet α -1-bloqueurs périphérique. Le principal risque est la survenue d'une hypotension orthostatique.

II.4. La néphropathie diabétique (8)

II.4.1. Épidémiologie

Les néphropathies diabétiques font partie des glomérulopathies. Il s'agit en fait d'un dysfonctionnement du glomérule causé par l'excès de sucre dans le sang.

Cette pathologie est la seconde cause d'insuffisance rénale terminale, son incidence ne cesse d'augmenter, car aujourd'hui l'amélioration des conditions de prise en charge des patients atteints de diabète conditionne l'augmentation de leur durée de vie. Il existe globalement deux formes de diabète, de nos jours le diabète non insulino-dépendant, dit diabète de type 2 qui représente 90 % des cas, et le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1.

II.4.2. Évolution de la néphropathie chez le diabétique

La néphropathie diabétique du diabétique de type 1 (DT1) et du diabétique de type 2 (DT2) présente beaucoup d'aspects similaires, cependant ils diffèrent sur quelques points.

Au stade initial du DT1, on note l'apparition d'une hyperfiltration glomérulaire sous la dépendance du contrôle glycémique ainsi que l'augmentation de la taille des reins.

Pendant 5 à 10 ans, la néphropathie reste silencieuse. On remarque à ce terme une microalbuminurie (VU : > 30 mg/24 h) chez 25 % des patients, à ce stade on parle de néphropathie débutante.

Si aucune prise en charge n'est amorcée, le stade de néphropathie avérée est énoncé. Il se caractérise par la présence d'une protéinurie (albuminurie VU : > 300 mg/24 h), décelable grâce aux bandelettes urinaires dans les 5 ans qui suivent l'apparition de la microalbuminurie. Une hausse de la tension artérielle est rencontrée chez 75 % des patients. À ce stade intermédiaire, l'emploi d'antihypertenseur tel que les IEC ou les ARA II, mais aussi l'injection d'insuline permettent de retarder l'entrée au stade de néphropathie avérée.

Au stade avancé, l'absence de prise en charge de la protéinurie et de l'HTA conduisent rapidement le patient au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT), à ce stade les traitements médicamenteux non plus d'effet.

Le patient DT2 possède le même profil que le patient DT1, cependant à la découverte de son diabète, l'hypertension artérielle, la microalbuminurie et, ou la protéinurie ainsi que l'altération rénale peuvent déjà être présente. Le DT1 présentera les signes a posteriori de la découverte de son diabète, le DT2 lui présente déjà les signes à la découverte de son diabète.

II.4.3. Diagnostic de la néphropathie diabétique

Le diagnostic de la néphropathie diabétique repose sur les signes néphrologiques et ceux associés à la pathologie, la durée d'évolution du diabète, ainsi que la réalisation au besoin d'une biopsie rénale. La biopsie rénale est réalisée si le diagnostic de ND n'est pas exclusif, mais qu'une autre affection sous-jacente semble être en cause.

Chez le DT1, les signes se succèdent, découverte de la microalbuminurie, apparition d'une protéinurie et d'hypertension conduisant à l'insuffisance rénale.

Chez le DT2, l'HTA et la microalbuminurie sont bien souvent évocateurs d'une telle pathologie.

La néphropathie diabétique sera retrouvée en moyenne 5 ans après l'évocation du diagnostic de DT1, alors que chez le DT2 le diagnostic du diabète peut être concomitant à celui de la néphropathie.

La recherche d'une ND peut être effectuée dès lors que des troubles associés au diabète sont découverts. La rétinopathie diabétique est très souvent constante chez le DT1 et présente dans plus de 75 % des cas chez le DT2. La survenue de complication cardio-vasculaire touchant les artères de gros calibres, mais aussi des neuropathies et gastro parésies peuvent être le signal d'alarme d'une affection rénale.

II.4.4. Classification des néphropathies diabétiques

Les stades de la ND sont au nombre de cinq, du point de vue histologique, chaque stade est caractérisé par une anomalie.

Le stade 1 et 2 correspond à une hypertrophie glomérulaire, mais sans modulation de la morphologie.

Le stade 3, ou néphropathie débutante, à ce stade les cellules mésangiales gagnent en volume, une microalbuminurie est décelée dans les urines.

Le stade 4, ou néphropathie avérée, à ce stade il se développe plusieurs lésions. Les cellules mésangiales continuent leur expansion et des nodules extra cellulaires apparaissent. La membrane basale s'épaissit et la surface des capillaires diminue.

Le stade 5 ou stade de l'insuffisance rénale terminale se caractérise par une sclérose des glomérules et de l'interstitium conduisant à leur destruction et à celle des tubules.

II.4.5. Physiopathologie de la maladie

Le glucose présent dans le sang se combine avec les molécules pour former des produits de glycations, par exemple l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c). La formation de ces produits est réversible si le contrôle de la glycémie est réalisé conformément à la maladie. En cas d'hyperglycémie constante, la liaison des produits formés est irréversible. Ces produits nouvellement formés sont des substances pro-inflammatoires qui altèrent les cellules et conduisent à l'augmentation de la pression des capillaires glomérulaires.

L'hyperglycémie entraîne une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. L'hyperfiltration associée à l'augmentation de la pression des capillaires glomérulaires conduit à une hypertension intra glomérulaire délétère pour le rein.

Pour contrecarrer l'apparition et l'évolution de la ND il faut dans un premier temps contrôler l'objectif glycémique (HbA1c < 7 %) et utiliser des antihypertenseurs (IEC et ARaII) qui permettent de diminuer la pression intra glomérulaire.

II.4.6. Traitement de la maladie

Le traitement de la ND dépend du stade auquel le patient est présent.

La prévention de la ND consiste à adapter l'objectif glycémique au besoin du patient en utilisant des antidiabétiques oraux (DT2), ainsi que de l'insuline (DT1). L'emploi d'antihypertenseur permet le contrôle tensionnel et de préserver le rein du patient. L'arrêt du tabac est capital.

Au stade de ND débutante, et, ou avérée, l'emploi d'antihypertenseur est obligatoire. En première intention, on utilise les IEC, ou les ARaII (si intolérance au IEC) dès lors que la

microalbuminurie est supérieure à 30 mg/24 h, ils sont aussi utilisés chez le sujet normo tendu. Ce traitement est initié sous contrôle médical (contrôle de la kaliémie, de la créatininémie...) et doit cibler un objectif tensionnel de 130/80 mmHg, ainsi qu'un abaissement de la protéinurie. L'association d'un diurétique permet de potentialiser l'effet antihypertenseur. (8,19)

La restriction sodée à 6 g/jour doit être initiée ainsi qu'une restriction protéique (VU 0,8 g/kg/jour) permettant de limiter la protéinurie. L'ensemble de ces dispositions permet le ralentissement de l'apparition d'une insuffisance rénale terminale.

Au stade terminal, les traitements médicamenteux ne sont d'aucune efficacité. Le recours à la transplantation rénale chez le DT2 et à la double greffe rein-pancréas chez le DT1 ainsi que l'épuration extrarénale par DP ou HD permettent de retrouver un équilibre convenable. Cependant, l'emploi de cette méthode est de bon pronostic, mais les complications cardiovasculaires compliquent a posteriori la vie du patient. C'est pourquoi avant toute initiation de greffe ou de dialyse, l'HTA, les troubles dyslipidémiques, les troubles hydroélectrolytiques, et l'anémie doivent être corrigés.

II.5. Les glomérulopathies (8)

L'atteinte glomérulaire aiguë peut présenter une chronicité dans le temps conduisant au mauvais fonctionnement du rein. Les néphropathies glomérulaires sont parfois secondaires à des maladies sous-jacentes telles que des infections, des maladies auto-immunes ou métaboliques...

Il existe une multitude de glomérulopathie, c'est pourquoi il est important de la diagnostiquer le plus tôt possible pour éviter la destruction du rein et de débiter le plus tôt possible le traitement adéquat.

II.5.1. Le diagnostic de la maladie

Pour réaliser le diagnostic d'une glomérulopathie, il est nécessaire d'identifier la présence d'un syndrome glomérulaire et de rechercher une pathologie sous-jacente. Une biopsie rénale peut être réalisée pour valider le résultat.

Le syndrome glomérulaire est suspecté dès lors que l'on décèle chez un patient une hématurie et, ou une protéinurie. Ces modifications peuvent être accompagnées d'hypertension artérielle, d'œdèmes ou d'une insuffisance rénale aiguë (IRA).

L'analyse de ces paramètres permet d'orienter le médecin sur la suite des examens et des recherches à réaliser.

La recherche d'une pathologie antérieure au trouble évoqué est immédiate dès lors qu'une glomérulopathie est suspectée. Elle se base sur le trépied médical constitué de l'interrogatoire du patient, de l'examen clinique et biologique.

Les principales pathologies rencontrées sont :

- Les infections bactériennes, angines à streptocoques se compliquant d'une glomérulonéphrite aiguë post infectieuse
- Les infections virales, en cause le VIH, les hépatites B et C
- Les maladies métaboliques, rencontrées chez le diabétique et conduisant à des néphropathies diabétiques

- Les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques telles que le lupus ou les SPR et les MICI
- Les maladies génétiques

Le dernier élément à étudier est la ponction-biopsie rénale (PBR). Il s'agit d'un acte invasif pouvant conduire à certaines complications et qui par conséquent ne sera pas systématiquement réalisé. Il est cependant recommandé devant chaque syndrome de néphropathie glomérulaire et permet de poser le diagnostic, d'orienter le choix thérapeutique et renseigne sur le pronostic de l'affection.

L'étude de la ponction permet d'analyser les différentes couches cellulaires qui composent le glomérule. Aujourd'hui, les techniques sont multiples et performantes. L'observation au microscope optique permet la visualisation des différentes couches cellulaires. L'immunofluorescence utilise les réactions anticorps-antigènes afin d'étudier les réactions immunitaires et la microscopie électronique permet l'étude des membranes des différents types cellulaires. Grâce à ces techniques, il est possible d'établir différents types de lésions glomérulaires.

On recense différents types de lésions :

- Elles peuvent toucher tout ou partie du glomérule on parle alors de lésions segmentaires ou globales.
- Elles peuvent s'étendre à une partie des glomérules, ce sont des lésions focales ou s'étendre à l'ensemble, ce sont des lésions diffuses. Les lésions habituellement rencontrées sont classées en différents groupes grâce aux localisations évoquées ci-dessus.
- On retrouve aussi des lésions liées à des dépôts d'immunoglobulines ou à d'autres entités tel que les dépôts hyalins, amyloïdes et protéiques, mais aussi des lésions qui sont liées à la prolifération des cellules du glomérule ou à une sclérose du glomérule en réaction à une destruction de son parenchyme.

II.5.2. Principales néphropathies glomérulaires

II.5.2.1. Le syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique possède une définition strictement biologique qui se base sur une

- Protéinurie > 3 g/24 h et constitué principalement d'albumine
- Hypo albuminémie < 30 g/L

Il est qualifié de pur s'il ne s'accompagne pas d'hématurie, d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale organique et d'impur s'il présente un des signes évoqués.

Le syndrome est la conséquence d'un trouble de la perméabilité de la barrière capillaire glomérulaire lié à des dépôts, à l'altération des cellules, ou à l'altération de la structure... Cela conduit à une fuite de l'albumine dans les urines, sa synthèse hépatique n'est pas suffisante pour compenser le déficit. La protéinurie engendrée conduit au déséquilibre des secteurs interstitiels et plasmatiques. La diminution de la pression oncotique favorise le passage de l'eau vers le secteur interstitiel favorisant la survenue d'œdèmes. (8,23)

II.5.2.2. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM)

Anciennement connu sous le nom de néphrose lipoïdique, il est aujourd'hui communément appelé syndrome néphrotique idiopathique. Il regroupe en son sein le LGM ainsi que la hyalinose segmentaire et focale primitive.

Le syndrome néphrotique idiopathique touche principalement le sexe masculin et se manifeste dans 90 % des cas chez l'enfant. Son installation est brutale et survient souvent après un épisode infectieux. Il est associé à des douleurs abdominales sévères ainsi qu'à un syndrome néphrotique pur.

La prise en charge est symptomatique associée à celui du syndrome néphrotique avec des objectifs tensionnels, une diminution de la protéinurie et un régime hyposodé.

La prise en charge thérapeutique consiste à administrer des corticoïdes à doses variables sur quelques mois, environ 4 à 5 mois.

II.5.2.3. La glomérulopathie extramembraneuse (GEM)

La glomérulopathie extramembraneuse (GEM) touche principalement le sexe masculin et se fait rare chez l'enfant < 5 % des cas. Sa fréquence augmente avec l'âge notamment chez les plus de 60 ans.

Cette pathologie se manifeste par la présence d'un syndrome néphrotique, rencontré dans plus de 85 % des cas et le plus souvent impur. Notons que la GEM est la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte rencontré dans plus de 40 % des cas.

L'origine primitive de la GEM qui représente environ 85 % des cas correspond au dépôt extramembranaire d'IgG qui a pour cible un antigène podocytaire (le récepteur de la PLA2). L'origine secondaire retrouvée dans 15 % des cas est multiple, elle peut être causée par certains cancers solides, des maladies auto-immunes (Lupus), rarement par des infections et la prise de médicaments (AINS).

Le traitement est symptomatique et vise à diminuer la fuite protéique. La mise en place de traitement immunosuppresseur est évoquée devant une affection qui se chronicise dans le temps. Pour les GEM secondaires, il faudra en premier lieu traiter la cause.

II.5.2.4. La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA

La néphropathie à IgA est plus connue sous le nom de maladie de Berger. Il s'agit de la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives observées dans le monde. Elle touche principalement l'adulte jeune de sexe masculin. Les formes symptomatiques présentent une prévalence de 1,5 ‰ habitants. Il s'agit en France de la 5^{ème} cause de mise sous dialyse.

La physiopathologie de la maladie n'est aujourd'hui pas expliquée, il se produit cependant la formation de complexes immuns entre les IgA qui se déposent dans les glomérules et altèrent leur fonctionnement. La maladie progresse très lentement, il apparaît cependant que 30 % des patients atteints développent une IRCT au cours des 20 ans qui suivent le diagnostic.

Le diagnostic est fondé sur la réalisation d'une biopsie rénale qui met en évidence des lésions ainsi que des dépôts au niveau des cellules mésangiales. La recherche de cette pathologie est évoquée devant un tableau clinique mettant en avant un syndrome glomérulaire présentant une hématurie importante.

Le traitement utilisé actuellement est symptomatique, l'administration de néphroprotecteurs est souvent utilisée afin de mobiliser les capacités rénales au maximum. L'emploi de corticoïdes et d'immunosuppresseurs n'est d'aucune utilité. À terme, le patient reçoit s'il est éligible une greffe rénale, greffon qui sera lui aussi altéré.

II.5.2.5. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP)

Les GNRP sont comme leur nom l'indique, d'évolution rapide, de quelques jours à quelques semaines. Elles s'accompagnent d'une hématurie ainsi que d'une protéinurie, mais aussi de signes cliniques spécifiques à chaque forme.

La biopsie rénale doit être réalisée le plus rapidement possible afin de diagnostiquer cette néphropathie. Sur les coupes de biopsie, il apparaît des formes de « croissants extracapillaires » correspondant à la prolifération des cellules épithéliales dans la chambre urinaire accompagnées de dépôts de fibrines et d'un afflux de médiateurs de l'inflammation.

On distingue aujourd'hui trois types de GNRP, chacune possède une physiopathologie différente, cependant, le type 3 diffère des deux premiers, car aucun dépôt n'est présent au niveau glomérulaire.

- GNRP type 1 ou maladie de Goodpasture est rare. Elle se définit par une double atteinte au niveau rénal et pulmonaire.

Les IgG se déposent linéairement au niveau de la membrane basale glomérulaire (MBG) ainsi que sur la membrane alvéolaire pulmonaire conduisant à une hémorragie intra pulmonaire. Les dépôts d'anticorps anti-MBG rendent ainsi inefficaces les glomérules rénaux. Les manifestations physiologiques conduisent à un syndrome pneumorénal caractéristique de la maladie de Goodpasture.

Elle touche principalement le sujet jeune tabagique et le sujet âgé. Le traitement instauré consiste à administrer des corticoïdes par voie IV pendant 6 à 8 semaines et l'emploi de cyclophosphamide.

- GNRP type 2 également appelé GNRP à dépôts de complexes immuns se caractérise par des dépôts glomérulaires endomembranueux d'immunoglobulines et de complément.
- GNRP type 3 où GNRP pauci-immunes se caractérisent par l'absence de dépôts d'immunoglobulines au niveau des glomérules. Les anticorps anticytoplasmes des neutrophiles (ANCA) sont retrouvés dans le sérum et activent les polynucléaires neutrophiles impliqués dans la nécrose des petits vaisseaux. Ils sont retrouvés dans le sérum associés au GNRP type 3 et indiquent l'atteinte rénale d'une vascularite.

Le traitement consiste à administrer des corticoïdes, ou des traitements immunosuppresseurs pendant au moins deux ans. La survie du rein est de 80 % au terme de cinq années.

II.5.2.6. Les autres glomérulopathies

Les néphropathies glomérulaires sont multiples, comme vues ci-dessus, les mécanismes peuvent être divers et variés, mais conduisent tous à un défaut de fonctionnement du glomérule. Parmi les glomérulopathies majeures, il ne faut pas oublier la néphropathie diabétique vue plus haut ainsi que les néphropathies auto-immunes liées au lupus érythémateux.

II.6. La polykystose rénale (8)

II.6.1. Épidémiologie

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique. Il s'agit d'une de la néphropathie génétique héréditaire la plus fréquente qui touche 1 individu sur 1000.

La polykystose se transmet sur le mode autosomique dominant, chaque enfant à 50 % de chance d'être atteint. S'il ne présente pas la maladie, il n'est pas porteur et par conséquent, sa lignée ne le sera pas non plus.

L'existence de deux gènes est impliquée dans le processus de transmission, il s'agit de PKD₁ et PKD₂. Quoi qu'il en soit, les manifestations de la PKRAD seront similaires.

	PKD ₁	PKD ₂
Localisation	Chromosome 16	Chromosome 4
Incidence	85 %	15 %
Protéine mutée	Polycystine 1	Polycystine 2
Âge moyen de l'IRCT	54 ans	69 ans

Tableau 4 : Principales différences entre les mutations des gènes PKD₁ et PKD₂

Sources : (8)

II.6.2. Diagnostic

La recherche d'une polykystose chez un sujet dont la famille est atteinte n'est pas une nécessité et ne sera proposée qu'après 18 ans. En effet en dépit de traitement pour limiter la survenue de la maladie aucun consensus ne recommande le dépistage si ce n'est à la demande du patient.

Cependant, certains signes peuvent être évocateurs de l'atteinte chez un patient, notamment une hypertension du sujet jeune, l'apparition de complications rénales, de type infections du parenchyme, coliques néphrétiques, développement de kystes et une insuffisance rénale.

La découverte de kystes peut être fortuite lors d'une échographie de l'abdomen. Les kystes présents au niveau du foie devront être étudiés avec attention, car ils peuvent révéler une atteinte hépatique de la PKRAD.

Le diagnostic de la PKRAD sera réalisé devant un tableau familial existant, mais aussi la réalisation d'une échographie abdominale révélant la présence de deux gros reins dont les

contours sont déformés. Le développement des kystes augmente avec l'âge du patient, dans 30 à 70 % des cas on retrouve des kystes au niveau hépatiques.

II.6.3. Physiopathologie de la maladie et complications

Les kystes se développent à partir des cellules des tubules. Les kystes sont formés d'une cavité en leur centre où se trouve un liquide sécrété par les cellules tubulaires en périphérie.

Chez le sujet jeune, on ne décèle pas d'altération de la fonction rénale, seulement une hypertension débutante chez l'adulte de 40 ans. À terme, il se produit une insuffisance rénale sans hématurie ni protéinurie. Le débit de filtration glomérulaire chute en moyenne de 5 ml. min^{-1} chaque année conduisant à une IRCT entre 50 et 70 ans.

Les complications rénales se manifestent par des douleurs lombaires liées notamment à l'augmentation du volume rénal ainsi que la survenue d'infections rénales de type pyélonéphrites ou l'infection de kystes.

La survenue de l'IRCT sera dépendante de l'âge du patient, du gène muté ainsi que du volume rénal.

La principale complication extrarénale est l'apparition de kystes hépatiques. Ils sont asymptomatiques et n'entraînent pas d'insuffisance hépatique inversement aux kystes rénaux. Cependant, le bilan biologique peut être perturbé avec l'élévation des marqueurs hépatiques.

II.6.4. Prise en charge de la maladie

La prise en charge de la pathologie est dépendante du stade auquel le patient se trouve.

Avant l'IRCT, il faut expliquer au patient l'intérêt de l'hydratation soit environ 2 litres par jour, qui permettent de prévenir les lithiases et d'éviter les infections. Il est nécessaire de contrôler la tension en prenant pour objectif une pression artérielle de 140/90 mmHg et de l'adapter par l'administration d'IEC ou d'ARAI.

Il existe un traitement spécifique le tolvaptan, JINARC[®], c'est un diurétique antagoniste de la vasopressine qui bloque spécifiquement les récepteurs V2 des tubules distaux du néphron. (22)

Au stade de l'IRCT, il existe deux solutions possibles, la dialyse et la transplantation. Si la transplantation est effectuée, l'ablation d'un rein peut être réalisée afin de libérer de l'espace dans la cavité abdominale.

Concernant la dialyse, l'hémodialyse sera préférée à la dialyse péritonéale, car la surface d'échange et la tolérance au remplissage du péritoine sont réduites.

II.7. La néphropathie tubulo – interstitielle (8,24, 25)

Les néphropathies interstitielles s'accompagnent toujours d'un retentissement tubulaire c'est pourquoi elles sont regroupées sous le nom de néphropathie tubulo-interstitielle. Elles sont la cible de pathologies diverses et variées, mais aussi d'intoxications médicamenteuses et chimiques.

La découverte de cette pathologie se fait sur l'interrogatoire du patient (antécédents, prises médicamenteuses...) et sur la découverte d'une insuffisance rénale chronique d'évolution lente. L'exploration rénale à l'échographie révèle des reins diminués, bosselés et pouvant présenter des calcifications.

II.7.1. Étiologies

Les pathologies rencontrées sont principalement des troubles dysimmunitaires tels que la sarcoïdose et le syndrome de Sjörge, ainsi que des affections hématologiques de type drépanocytose et des maladies métaboliques comme la maladie de Fabry. Des pyélonéphrites et des séquelles de tuberculose peuvent aussi conduire à la survenue de ces néphropathies.

D'autre part, l'emploi de médicaments néphrotoxiques (AINS, antibiotiques, antinéoplasiques...) et de métaux lourds toxiques peut altérer à terme le rein. Certains champignons comme le cortinaire couleur de rocou, *cortinarius orellanus*, est réputé pour son risque de tubulonéphrite.

Médicaments	Physiopathologie
Les anti-infectieux	
Aminosides	Nécrose tubulaire aiguë par toxicité directe
Amphotéricine B	Nécrose tubulaire aiguë par toxicité directe
Céphalosporine et pénicillines	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Vancomycine	Néphrite interstitielle aiguë
Les anti viraux	
Aciclovir, Ganciclovir, Foscarnet	Nécrose tubulaire aiguë
Les anti néoplasiques	
Méthotrexate	Néphropathie obstructive
Les immunosuppresseurs	
Cyclosporine	IRA par diminution du débit rénal
Tacrolimus	Nécrose tubulaire aiguë par toxicité directe
Les autres	
AINS	IRA par diminution du débit rénal, Néphrite interstitielle aiguë qui se chronicise
Allopurinol	Néphrite interstitielle aiguë par hypersensibilité
Lithium	IRA par intoxication
Fluindione	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë
Les inhibiteurs de la pompe à proton	Néphrite interstitielle aiguë

Esoméprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole,	
---	--

Tableau 5 : Liste des médicaments néphrotoxiques et mécanisme physiologique impliqué

Sources : (25)

De nombreux toxiques agissent au niveau tubulaire, il s'agit d'un lieu où le débit sanguin est très élevé, où se produisent des phénomènes de réabsorptions et de sécrétions permanents. Les cellules tubulaires sont composées de CYP 450 permettant de métaboliser les toxiques.

Les aminosides sont connus pour leur néphrototoxicité en induisant une nécrose tubulaire. Ils se fixent sur les bordures en brosses du tubule contourné proximal et entraînent la fuite urinaire des enzymes ainsi que l'altération de la NaK/ ATPase. (24)

Les métaux lourds comme le cadmium, le mercure et le plomb se fixent sur la bordure en brosse du TCP et sont absorbés par la cellule. À terme, ils entraînent la perte de la bordure en brosse ainsi que la destruction des mitochondries nécessaires au métabolisme basal.

L'amphotéricine est responsable quant à elle d'une fuite de potassium. Elle se fixe à la membrane du tube contourné distal et se comporte comme un phospholipide, cela conduit à la perméabilité membranaire et a une fuite passive de potassium.

L'anse de Henlé et le tube collecteur quant à eux sont très sensibles, car ils sont exposés à des concentrations importantes de métabolites de par le phénomène de concentration des urines.

Ces atteintes ne comptent pas parmi les causes majeures d'insuffisances rénales chroniques terminales, mais doivent cependant être analysées avec attention pour éviter toutes complications rénales.

III. Traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale

III.1. Introduction

L'insuffisance rénale chronique terminale ne permet plus au rein d'assurer l'excrétion des substances toxiques ni de réguler l'homéostasie des électrolytes de l'organisme. Il n'est plus capable d'assurer son rôle endocrine impliqué dans la régulation des différents processus.

La mise en place de technique d'épuration extrarénale qu'est la dialyse péritonéale et l'hémodialyse permettent de remplacer les fonctions d'excrétion rénale, ce qui permet au patient de maintenir une filtration sanguine proche de la normale et lui éviter ainsi des graves cas d'intoxications.

Cependant, les techniques de suppléance ne peuvent en aucun cas remplacer les fonctions endocrines du rein, c'est pourquoi en dehors de la greffe rénale, une supplémentation médicamenteuse doit être initiée chez le patient dialysé afin d'assurer les fonctions basales du rein.

III.2. La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est l'une des techniques d'épuration extrarénale la moins utilisée de nos jours soit environ 6 % des patients. La dialyse péritonéale (DP) utilise le péritoine comme membrane de filtration et des poches de solutés comme support de dialyse. Il existe deux types de dialyse péritonéale, la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et la dialyse péritonéale automatisée (DPA).

III.2.1. Origine et structure du péritoine (14,26, 27)

Le péritoine est une fine membrane qui tapisse les parois des cavités abdominales et pelviennes c'est le péritoine pariétal, le péritoine viscéral recouvre les viscères pleins et creux (tube digestif, foie, pancréas, organes génitaux féminins). La surface péritonéale est estimée à environ 2 m² chez l'adulte. Cette surface est constituée à 90 % par le feuillet viscéral et à 10 % par le feuillet pariétal.

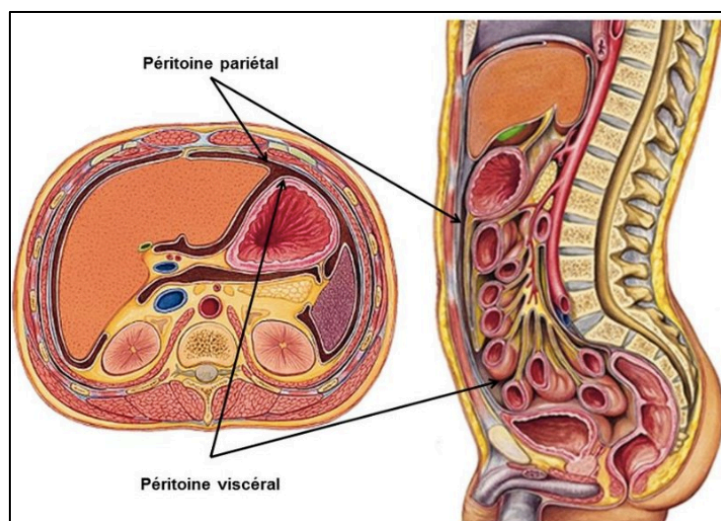


Figure 31 : Coupe anatomique représentant le péritoine viscéral et pariétal chez l'homme

Sources : (28)

III.2.1.1. Histologie du péritoine

À la fin de la troisième semaine de développement, le mésoblaste se creuse de petites cavités intercellulaires qui confluent et forme le coelome interne. La fermeture de la cavité abdominale va piéger une partie du coelome au sein de l'embryon, formant ainsi un vaste espace intra-embryonnaire s'étendant de la région thoracique à la région pelvienne.

Structure cellulaire du péritoine :

La membrane péritonéale est constituée d'un épithélium pavimenteux simple qui repose sur une lame basale et une fine couche de tissu conjonctif qui contient des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs.

Les cellules mésothéliales sont des cellules aplaties qui développent des jonctions serrées et possèdent des microvillosités à leur pôle apical permettant ainsi d'augmenter la surface d'échange. Ces cellules ont pour rôle majeur la production du surfactant qui lubrifie les membranes péritonéales, et permet ainsi aux viscères de glisser les uns contre les autres.

Le mésothélium n'est pas considéré comme une barrière anatomique majeure et permet donc la communication entre la cavité péritonéale et les lymphatiques sous mésothéliaux assurée par la présence de fentes mésothéliales. Cela permet ainsi aux molécules de diffuser et de s'échanger en grande quantité à travers ce tissu.

Les cellules mésothéliales produisent des cytokines, des protéases observées lors de l'altération du péritoine chez le patient traité en dialyse péritonéale (DP). Le CA125 est une glycoprotéine normalement produite par les cellules mésothéliales, son taux augmente lors d'une péritonite qui se manifeste par la nécrose des cellules du péritoine.

L'interstitium correspond au tissu conjonctif sous mésothéliale qui contient peu de cellules, mais des fibroblastes, des mastocytes, des monocytes et des macrophages, ce qui en fait la première ligne de défense face aux infections.

L'interstitium a la structure d'un gel composé de faisceaux de fibres de collagène. Chez les patients traités par DP, il se produit le développement d'une fibrose de collagène qui entraîne une augmentation de l'épaisseur de l'espace sous mésothélial pouvant imiter les phénomènes de diffusion et de transport transmembranaires.

III.2.1.2. Vascularisation du péritoine

La vascularisation du péritoine viscéral se fait par l'intermédiaire des branches de division des artères mésentériques et cœliaques. Le retour veineux est assuré par le système porte.

La membrane basale des capillaires péritonéaux a une épaisseur variable, elle s'épaissit en cas de diabète et chez les patients traités en DP.

Le débit sanguin splanchnique est élevé, environ 25 % du débit cardiaque cependant seuls 25 % des capillaires péritonéaux sont perfusés en situation basale. En situation d'insuffisance cardiaque grave, les paramètres de transports péritonéaux ne sont pas modifiés malgré la baisse du débit local. En revanche, l'augmentation de la surface d'échange vasculaire induite par des vasodilatateurs ou liée à une angiogenèse péritonéale s'accompagne d'une modification des propriétés de transport.

III.2.1.3. Dynamique et échanges péritonéaux

La cavité péritonéale n'est pas statique. Elle subit des déformations liées aux mouvements péristaltiques coliques ainsi qu'aux mouvements diaphragmatiques respiratoires. Les mouvements inspiratoires et expiratoires ont pour effet d'ouvrir et de fermer successivement les canaux lymphatiques diaphragmatiques.

À ce niveau, le liquide intrapéritonéal subit un mouvement unidirectionnel, de la cavité péritonéale vers les canaux lymphatiques. Ce mouvement est favorisé par les pressions négatives intra thoracique et la pression positive intrapéritonéale, et la présence de valves actionnées par les mouvements diaphragmatiques.

L'équilibre péritonéal est assuré, d'une part par le biais de cette voie d'échange active entre le péritoine et la circulation sanguine, mais aussi par des échanges bidirectionnels passifs entre la cavité péritonéale et la circulation générale au travers de la séreuse se comportant comme une membrane semi-perméable.

La cavité péritonéale contient normalement moins de 100 ml d'un liquide formé à partir d'un ultrafiltrat de plasma. Ce liquide est riche en surfactant et prévient la formation d'adhérences grâce à ses propriétés lubrifiantes. Il aurait aussi pour rôle de limiter la fuite protéique vers la cavité péritonéale ainsi que de réduire le risque d'invasion bactérienne. Peu de cellules sont présentes dans ce liquide, c'est pourquoi en cas d'infection, leur nombre augmente du fait de l'afflux de polynucléaires neutrophiles.

III.2.2. Échanges physiques et système trois pores (14,29, 30)

Les échanges ont lieu grâce à 3 principes physiques, la diffusion, l'ultrafiltration et la convection.

- Le transfert d'une substance par diffusion se fait selon son gradient de concentration, il dépend de la perméabilité de la membrane et de la surface d'échange.
- Le transfert par convection accompagne le flux d'eau induit par le gradient osmotique, il sera donc dépendant du volume d'ultrafiltration, de la concentration de la substance et de la résistance que la membrane oppose à son passage.

Il est important de préciser qu'à l'inverse de la membrane glomérulaire, la membrane péritonéale n'exerce pas de sélection suivant la charge électrique de la molécule.

La diffusion est un phénomène de transport passif. Lorsque deux solutions se trouvent de part et d'autre d'une membrane semi-perméable, un transfert des solutés se produit de la solution la plus concentrée vers la moins concentrée, afin d'obtenir un équilibre des concentrations. Si les deux solutions possèdent des solutés différents, le transfert est bidirectionnel.

En DP, les « toxines » diffusent du compartiment plasmatique vers la cavité péritonéale, à l'inverse le glucose du dialysat diffuse vers le compartiment plasmatique. La composition du dialysat est donc d'une grande importance afin d'obtenir les transferts souhaités :

- Extraction des solutés en excès dans le sang (urée, créatinine, potassium...)
- Transfert du dialysat des éléments en défauts (calcium, magnésium, acides aminés...)

La diffusion simple de l'eau est permise grâce à des aquaporines exprimées dans les cellules endothéliales et mésothéliales péritonéales.

L'ultrafiltration fait appel au phénomène d'osmose, le dialysat composé d'agents osmotiques (glucose) va augmenter la tonicité de la solution, conditionnant l'importance de l'ultrafiltration. L'eau du plasma diffuse vers le dialysat afin d'en extraire la surcharge hydrique. Ainsi en ajustant la tonicité du dialysat ou en modulant son temps de contact on retire un certain volume d'eau du corps.

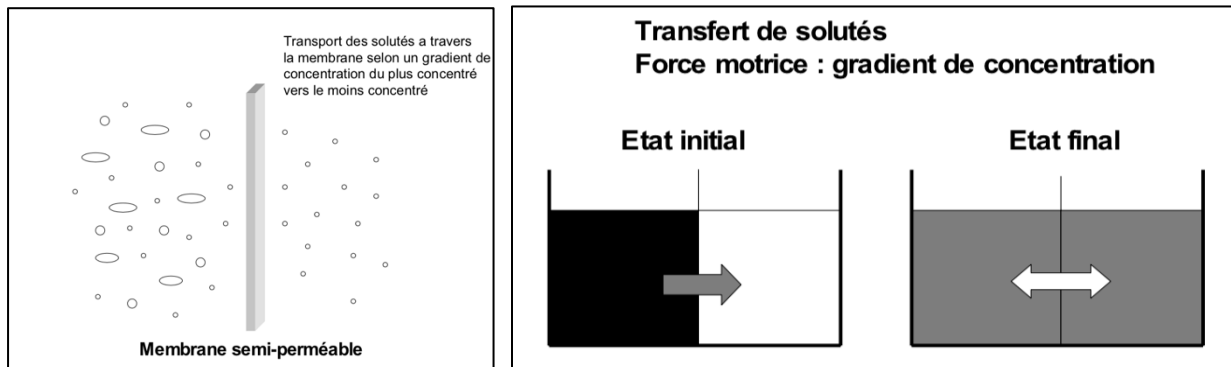


Figure 32 : La diffusion (à gauche) représentation du transfert à travers une membrane semi-perméable ; (à droite) le résultat obtenu après diffusion des solutés de part et d'autre de la membrane

Sources : (30)

La convection résulte d'un différentiel de pression hydrostatique et osmotique régnant de part et d'autre de la membrane.

En dialyse péritonéale, la pression osmotique peut être de deux natures différentes, cristalloïde induite par des petits solutés solubles types glucose, acides aminés ; ou colloïde induite par de gros solutés types icodextrine.

Les transferts seront dépendants du gradient de pression exercée par ces solutés, et les transferts seront réalisés plus rapidement qu'une diffusion pure.

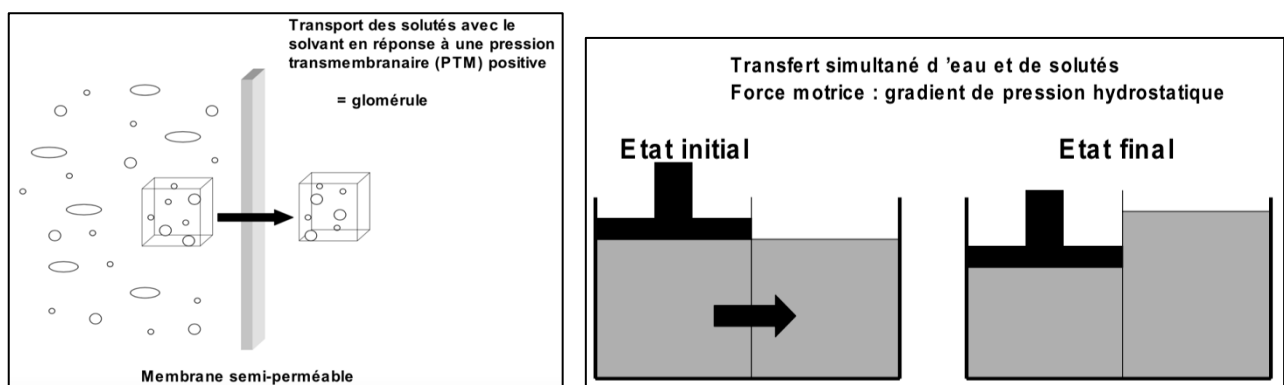


Figure 33 : La convection (à gauche) représentation du transfert à travers une membrane semi-perméable ; (à droite) le résultat obtenu après convection des solutés de part et d'autre de la membrane

Sources : (30)

Le dialysat séjournant dans la cavité péritonéale subit des transferts perpétuels liés à l'ultrafiltration transcapillaire et à la réabsorption lymphatique. La réabsorption lymphatique est constante et indépendante de la composition du dialysat. Ainsi l'ultrafiltration nette est conditionnée par les échanges transcapillaires dépendants de la pression osmotique du dialysat.

L'ultrafiltration nette correspond au volume résultant de l'ultrafiltration transcapillaire (transferts convectifs) diminué de l'ultrafiltration lymphatique.

Le système des trois pores :

La diffusion et l'ultrafiltration sont les moteurs du transfert de l'eau et des solutés à travers le péritoine. La structure de ce dernier va donc affecter les différents transferts, en particulier l'endothélium vasculaire. Selon le modèle des trois pores, trois types de pores de diamètres variables siègent à ce niveau et jouent le rôle de tamis :

- Les petits pores (rayon de 40 à 50 Å) sont constitués par les espaces intercellulaires. Ils laissent passer l'eau et les petits solutés solubles (urée, créatinine, ions, glucose).
- Les grands pores (rayon supérieur à 150 Å) sont peu nombreux et permettent le passage de gros solutés inférieurs à 200 Å comme les protéines.
- Les ultras petits pores (rayons inférieurs à 5 Å), sont perméables à l'eau, ce sont des canaux transmembranaires appelés canaux de l'aquaporine 1.

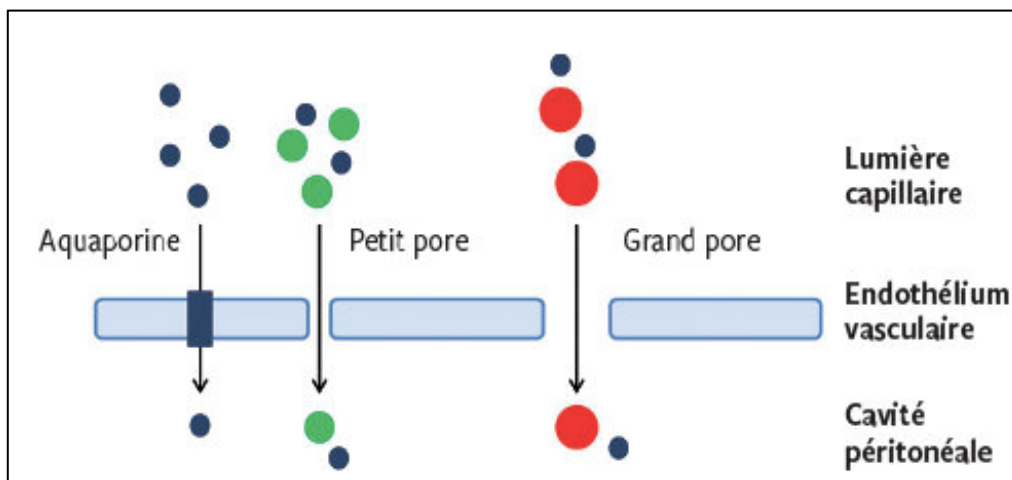


Figure 34 : Représentation du système trois pores

Sources : (31)

III.2.3. Principe de la dialyse péritonéale (9,32, 33)

C'est une technique extrarénale qui utilise comme membrane d'échange le péritoine. Elle est réalisée quotidiennement et nécessite plusieurs échanges pendant la journée.

Deux méthodes de la dialyse péritonéale existent, il s'agit de la dialyse péritonéale continue ambulatoire ou DPCA, ainsi que la dialyse péritonéale automatisée DPA. La DP permet au patient de gérer son traitement à domicile de façon autonome ou en étant assisté.

La dialyse péritonéale utilise donc le péritoine comme membrane d'échange, il permet d'épurer l'organisme des molécules en excès et de diminuer la surcharge hydrique.

Le péritoine est une membrane séreuse de 2 m² composée de deux feuillets et/ou l'afflux sanguin y est très important. La cavité péritonéale est un espace virtuel délimité par les deux feuillets. Dans cette cavité est introduit un cathéter tunnelisé implanté au niveau du cul-de-sac de Douglas pour y amener la solution dialysante, il s'agit d'une portion de 10 cm qui abouche 2 cm environ au-dessus du nombril.

Les échanges entre le liquide péritonéal et le sang permettent ainsi d'éliminer les déchets du métabolisme, de réguler la volémie et la pression artérielle, mais aussi de réguler les concentrations en électrolytes ainsi que le pH sanguin.

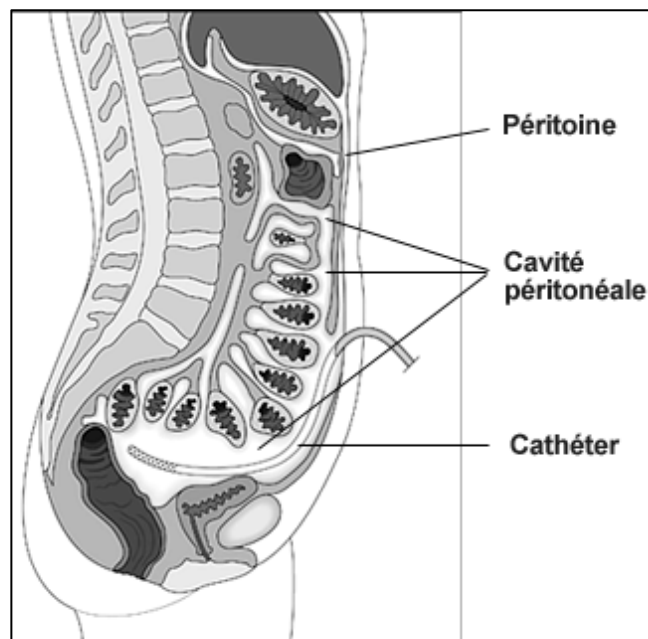


Figure 35 : Site d'implantation du cathéter pour la dialyse péritonéale

Sources : (32)

Il existe différentes solutions de dialyse qui sont toutes stériles, incolores et limpides. Elles sont toutes composées d'électrolytes (Sodium, Chlore, Calcium, Magnésium) en quantités différentes, d'une solution tampon (Lactates et, ou Bicarbonates), d'un agent osmotique et pour certaines d'acides aminés ou d'icodextrine.

- Les solutions les plus utilisées sont composées de glucose anhydre, de bicarbonate, de lactate, de sodium, de calcium, de magnésium et de chlorure.
- Les solutions riches en polymères de glucose (icodextrine) qui permettent une dialyse soutenue pendant les phases de stase longue. À l'inverse des dialysats glucosés, l'icodextrine permet une ultrafiltration supérieure à volume égal.
- Les solutions qui diminuent la charge en glucose

Les solutions riches en glucose altèrent à terme la membrane péritonéale conduisant à une sclérose du péritoine et la diminution de la filtration. C'est pourquoi il est important d'utiliser avec attention les différentes poches de solutés.

Volume des poches		2 Litres – 2,5 Litres – 5 Litres	
Composition des liquides standards			
Électrolytes	Sodium, Chlore, Calcium, Magnésium		
Solution tampon	Lactates – Bicarbonates		
Glucose (agent osmotique)	Isotonique 1,36 %	Faible ultrafiltration, peu irritant	
	Intermédiaire 2,27 %	/	
	Hypertonique 3,86 %	Très forte ultrafiltration, irritant et risque de fibrose	
Autres liquides			
Acides aminés	Rôle nutritionnel → Pas d'ultrafiltration		
Icodextrine	Remplace le glucose pour des longues durées de stase → Très forte ultrafiltration		

Tableau 6 : Composition et intérêt de l'utilisation des différentes poches de dialyse

Sources : (9)

III.2.3.1. La dialyse péritonéale continue ambulatoire

La dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) est une technique qui nécessite l'injection de poches de solutés et leur retrait après un temps de stase dans l'organisme. Elle peut être réalisée par un personnel soignant ou par le patient lui-même dans un centre de soins, mais aussi à son domicile ou au travail. C'est une technique invasive, mais qui permet au patient une certaine indépendance.

III.2.3.1.1. L'infusion

Cette première étape correspond à l'injection via le cathéter de la poche de dialysat dans la cavité péritonéale. Le volume d'une injection est conditionné par la compliancé de la cavité péritonéale, c'est-à-dire à la quantité de liquide qu'elle peut accepter sans entraîner de douleurs, et sans augmentation trop importante de la pression intra péritonéale. À savoir que plus le péritoine accepte de liquide plus la dialyse sera efficace.

Cette étape d'infusion se réalise par gravité, la poche est suspendue au pied à perfusion et s'écoule dans les tubulures jusqu'au cathéter.

III.2.3.1.2. La stase

Cette phase correspond au temps que le dialysat passe au sein de la cavité péritonéale pour réaliser les échanges entre le secteur vasculaire et le dialysat afin d'épurer l'organisme et d'apporter les éléments nécessaires à son homéostasie.

La durée d'une stase est dépendante de la perméabilité péritonéale. Moins une membrane est perméable, plus le temps pour éliminer les déchets sera long et inversement plus elle est perméable, plus l'élimination sera simplifiée.

III.2.3.1.3. Le drainage

Cette étape dure 15 à 20 minutes, elle permet de recueillir le dialysat enrichi des substances rejetées par l'organisme qui sera par la suite éliminé dans les toilettes. Tout comme la phase d'injection, cette étape se réalise par un écoulement lié à la gravité. Après avoir branché au cathéter la poche collectrice, le dialysat s'écoule tout seul.

Il est important de préciser que chaque dialyse débute toujours par une phase de drainage.

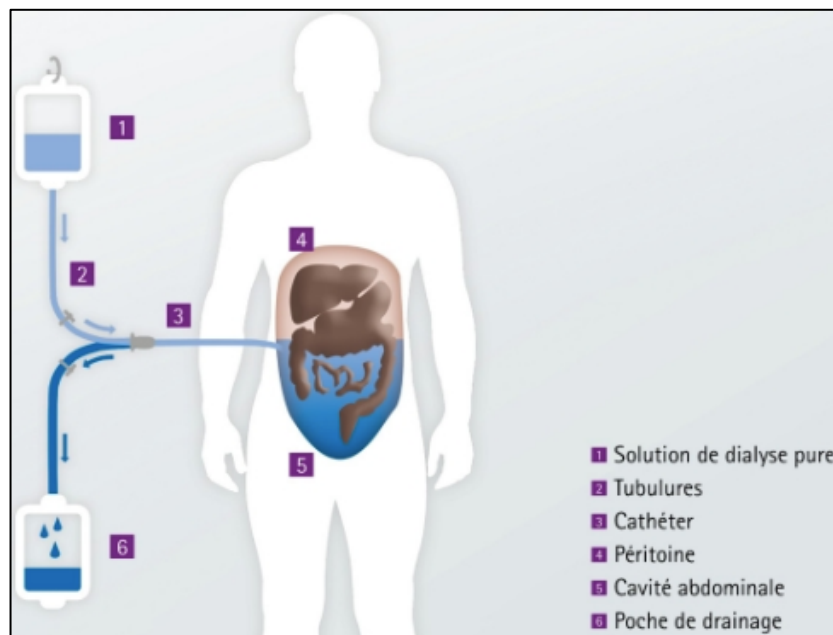


Figure 36 : Principe de réalisation la dialyse péritonéale

Sources : (34)

III.2.3.1.4. La déconnexion

Cette étape consiste à déconnecter le patient des différentes poches et tubulures utilisées pour réaliser le drainage. Le patient doit alors jeter l'ensemble du circuit à la poubelle et ne pas les réutiliser pour éviter tout risque de contamination.

III.2.3.1.5. Cycles des échanges quotidiens en DPCA

Le patient réalise au cours de la journée quatre échanges pour permettre à l'organisme de retrouver un cycle normal. En fonction de la compliance péritonéale, 1,5 à 3 litres sont infusés manuellement pour permettre l'obtention d'une stase continue.

Le dernier échange de la journée se passe avant le coucher du patient, il injecte alors une poche qui restera en place toute la nuit. Ces poches sont généralement moins concentrées en glucose, les échanges sont conditionnés par le temps de présence et non pas la concentration en agent actif.

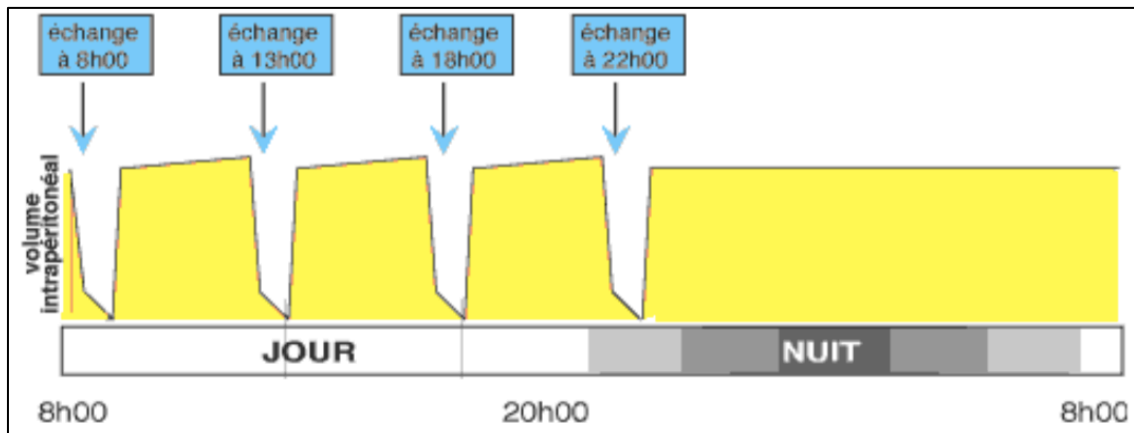


Figure 37 : La dialyse péritonéale continue ambulatoire, représentation des échanges réalisés au cours de la journée chez un patient

Sources : (10)

III.2.3.2. La dialyse péritonéale automatisée

Cette technique se réalise chaque nuit pendant le sommeil par l'intermédiaire d'une machine appelée le cycleur qui assure les 3 phases de dialyse, l'injection, la stase et le drainage, pendant 8 à 10 heures.

Le cycleur est un appareil dans lequel le patient insère une carte pré programmée conditionnant sa séance de dialyse. Il doit au préalable se raccorder via son cathéter à l'appareil à l'aide de tubulures.

Une fois le montage réalisé, la dialyse peut démarrer. Le cycleur débute par un drainage initial devant récupérer au minimum 80 à 85 % du liquide injecté.

Il veille à ce que la valeur de l'ultrafiltration soit satisfaisante afin d'éliminer la quantité d'eau en trop dans l'organisme et surveille la durée de la phase de stagnation pour optimiser au mieux les échanges.

Cette technique oblige le patient à vivre de manière perpétuelle branchée à un cycleur lors de son sommeil, cependant il n'a pas de manipulations à réaliser pendant la journée.

Le choix de la DPCA ou de la DPA est dépendant du débit du cathéter ainsi que des choix du patient et de son mode de vie.

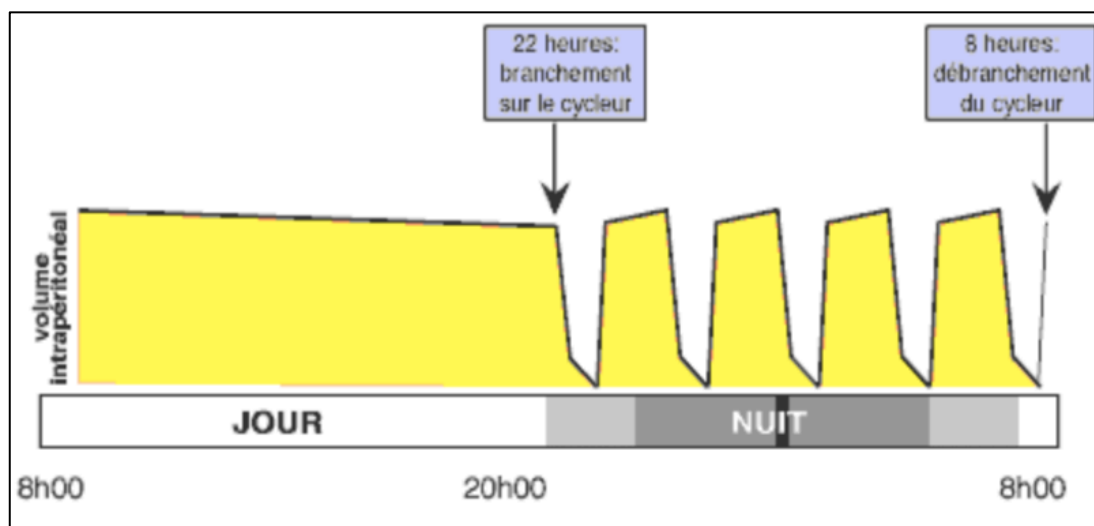


Figure 38 : La dialyse péritonéale automatisée, représentation des échanges réalisés au cours de la journée chez un patient

Sources : (10)

III.2.3.3. Surveillance des paramètres vitaux du patient (32,33)

Il est nécessaire de surveiller certains paramètres vitaux chez le patient pour que les séances de dialyse se déroulent le mieux possible. Ainsi, la pression artérielle et le poids du patient sont significatifs du mauvais déroulement d'une séance de dialyse.

La rétention hydrique conduit à une hausse du poids ainsi que de la Pa. Ils permettent donc de savoir si le patient est sur ou sous dialysé. Ces mesures doivent être prises chaque jour dans les mêmes conditions avant et après la séance.

Les paramètres physiques à surveiller sont la présence d'œdèmes qui se manifestent par les chevilles gonflées, une augmentation du poids ainsi que des difficultés respiratoires.

Mais aussi un état de déshydratation se manifestant par une baisse du poids, de la tension, des vertiges et la sensation de soif.

Une attention particulière doit être portée au transit du patient, car la pression du liquide sur l'abdomen peut entraîner un ralentissement du péristaltisme et conduire à une constipation. La constipation entraîne une pression supplémentaire sur les intestins et par conséquent sur le cathéter pouvant conduire à l'arrêt du drainage.

III.2.3.4. Complications de la dialyse péritonéale (32,33)

L'infection du liquide péritonéal, appelé péritonite est la principale complication en DP. La plupart de ces infections proviennent de contamination par des staphylocoques Gram + présents sur la peau au niveau de « l'exit site » ou d'entérobactéries intestinales Gram – type Escherichia coli, ou des contaminants fongiques.

Cette infection entraîne de la fièvre, des douleurs abdominales et une tension de l'abdomen. Le dialysat est trouble lors du drainage.

Le traitement mis en place consiste en premier lieu à des lavages du péritoine, et à la poursuite des échanges dialytiques en évitant les poches glucosées hypertoniques. L'injection de traitement antibiotique directement dans les poches ou via la circulation systémique est alors

réalisée. En cas d'infection sur cathéter, il devra être retiré et remplacé par la suite. Il est important de préciser qu'en cas d'épisodes répétés de péritonite, la perméabilité de la membrane est altérée pouvant conduire à l'arrêt de cette méthode.

D'autres complications peuvent survenir, une réduction de la capacité ventilatoire, des douleurs dorsales liées à l'augmentation de pression intra-abdominale et la survenue d'hernies. Chez le dialysé, l'absorption de glucose peut conduire à terme à l'altération du péritoine, à l'augmentation de la fuite protéique et chez le diabétique contribuer à des hypertriglycéridémies.

III.2.3.5. Avantages et inconvénients (33,35)

	Avantages	Inconvénients
Médicaux	Maintien de la diurèse Pas d'anticoagulant Meilleure tolérance cardio-vasculaire Si impossibilité de faire de l'HD Pour les enfants et adolescents Variations plus douces de pression et de poids Fluctuation moins importante de la volémie	Risque d'inflammation et d'infection du péritoine Risque d'hypercholestérolémie et d'obésité (glucose dans le dialysat) AG pour implantation du cathéter
Psycho sociaux	Enfant : plus adapté à la croissance, à la vie sociale Adulte : vie de famille et social diminuent les visites à l'hôpital Personnes âgées : traitement au sein de leur milieu de vie Restriction alimentaire sont moindres	Traitement quotidien Image du corps altéré par le cathéter qui sort du corps Stock de matériel important
Autonomie	Préserve autonomie et indépendance Possibilité de se brancher quand il le souhaite	Hygiène stricte et rigoureuse

Tableau 7 : Listes des avantages et des inconvénients de la dialyse péritonéale

Sources : (33,35)

III.3. L'hémodialyse

III.3.1. Historique (36)

Historiquement, la défaillance du système rénal était conditionnée par des symptômes d'urémie conduisant à son intoxication. L'urémie était traitée par des cures de sudation, des bains chauds, des saignées et des lavements. Ces traitements remontent à l'époque de la Rome antique et du Moyen-Âge. De nos jours, ce sont les techniques d'osmose et de diffusion qui sont mises à contribution.

Le père fondateur de la dialyse, Thomas Graham est un chimiste écossais, il illustre les principes de l'osmose dans un ouvrage, le manuscrit de « *bakerian lecture* » parut en 1854. Il met alors en avant la possibilité de séparation des substances en solution ainsi que l'élimination de l'eau dans les solutions à l'aide de membranes semi-perméables.

La première description historique de la dialyse date de 1913. Abel Rowntree et Turner ont réalisé une « dialyse » sur des animaux anesthésiés. Le sang circulait dans des tubes membranaires semi-perméables en collodion (constitué de cellulose). Ce processus est connu sous le terme de dispositif de vividiffusion. Pour réaliser un tel projet, la coagulation sanguine devait être inhibée, c'est pourquoi ils ont utilisé l'hirudine. Cette substance identifiée dans la salive d'une sangsue en 1880 possède des propriétés anticoagulantes, qui étaient cependant à l'origine de réaction allergique grave.

Le premier traitement par dialyse d'un sujet humain est réalisé par un allemand, Geord Hass en 1924. Hass dialysera 6 sujets jusqu'en 1928 dont aucun ne survivra, en cause leur état de santé déjà dégradé. Jusqu'alors Hass utilisait l'hirudine comme anticoagulant, lors de sa dernière expérimentation il emploie l'héparine. Cet anticoagulant entraînait moins de complication, mais il ne réussit pas pour autant à sauver le patient.

En 1945, le néerlandais William Kolff réussit à dialyser un patient de 67 ans admis pour une insuffisance rénale aiguë en utilisant un rein à tambour rotatif. Le rein à tambour rotatif est constitué de tubes membranaires en cellophane enroulés autour du tambour en bois. Pendant la dialyse, le sang s'écoule dans les tubes en cellophane et le tambour tourne dans une solution d'électrolytes appelée « dialysat ». Ainsi lorsque les tubes passaient dans la solution, les toxines urémiques passaient dans le « liquide de lavage ».



Figure 39 : Photographie d'un rein artificiel de Kolf – Birgham

Sources : (37)

Le rein à tambour rotatif de Kolff a ensuite traversé l'atlantique pour rejoindre l'hôpital Peter Brent Brigham de Boston où il a subi quelques améliorations. Le nouveau rein artificiel baptisé « rein de Kolff-Brigham » fut réparti dans 22 hôpitaux à travers le monde entre 1954 et 1962. Ce rein fut mis à disposition pendant la guerre de Corée où le recours à la dialyse permit d'augmenter le taux de survie des soldats en insuffisance rénale post traumatique.

En 1947 le suédois Nils Alwall, publie des travaux scientifiques sur un dialyseur modifié qui combinerait le processus de dialyse et d'ultrafiltration. Les tubes en cellophane étaient exposés à des pressions plus importantes, car ils étaient placés entre deux grilles métalliques. Les membranes se trouvaient dans un cylindre hermétiquement fermé permettant d'utiliser les variations de pressions.

Dans les années qui suivirent ces développements, les scientifiques ont cherché à améliorer les dialyseurs. Les dialyseurs à flux parallèle ont constitué un développement majeur durant cette période, le sang ne circulait plus dans des tubes, mais dans des poches membranaires agencées sur plusieurs niveaux. Les premiers dialyseurs parallèles ont vu le jour en 1948 avec le dialyseur original de Skegg-Leonards pour atteindre leur apogée en 1960 avec le dialyseur de Kill. Ce sont les prédécesseurs de dialyseurs à plaques actuels.

Malgré les avancées techniques, la mise à disposition du sang du patient était encore restreinte. Jusqu'alors, l'abord vasculaire de référence était constitué d'une canule en verre placée chirurgicalement dans un vaisseau sanguin. Mais son maintien dans l'organisme était court ce qui ne permettait pas de soigner les patients insuffisants rénaux chroniques.

En 1960 aux États unis, Scribner met au point une technique permettant un accès plus simple et durable aux vaisseaux. Le « Shunt de Scribner » était constitué de deux canules en téflon disposées dans deux vaisseaux sanguins et se rejoignait sur une plaque en bois fixée sur le bras du patient. En dehors de la dialyse, le shunt était actif, lors de la séance, le shunt était ouvert et connecté au dialyseur. En 1960, Scribner posa un shunt à l'américain Clyde Shields à Seattle, qui fut le premier patient hémodialysé chronique. Il survécut onze ans avant de décéder en 1971 d'une pathologie cardiaque.

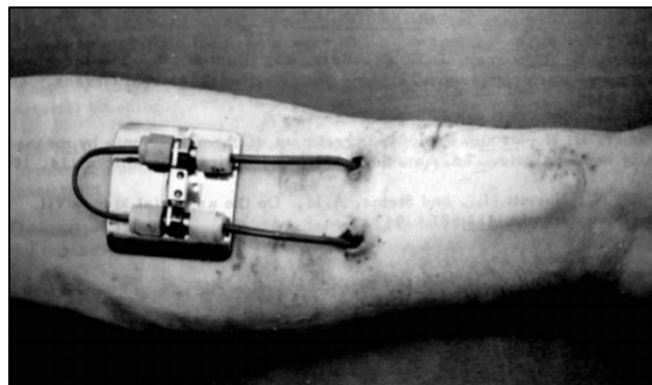


Figure 40 : Photographie d'un shunt de Scribner

Sources : (38)

La naissance de la fistule artério veineuse remonte aux années 1966, Michael Bressica et James Cimino raccordent une artère à une veine créant une augmentation du débit, et à terme la dilatation de la veine. L'abord vasculaire de référence était créé.

Le premier programme d'hémodialyse chronique au monde a été mis en place à Seattle. Une séance durait 12 heures et coûtait cher. Des programmes de dialyse se sont alors succédé à travers le monde.

La création du dialyseur à fibres creuses fut créée en 1964 et constitue une véritable révolution tant au matériel utilisé, qu'aux résultats obtenus. De nos jours, 93 % des patients dialysés sont traités par hémodialyse.

III.3.2. Diffusion et ultrafiltration (30)

L'hémodialyse repose sur des principes physiques similaires à ceux de la dialyse péritonéale. Le but étant d'éliminer des molécules indésirables à leurs concentrations ainsi que de l'eau en excès dans l'organisme. Deux principes physiques règlent ce passage d'eau et de molécules à travers une membrane il s'agit de la diffusion et de l'ultrafiltration.

La diffusion permet le passage des molécules à travers une membrane du côté où leur concentration est la plus forte vers celle où elle est la moins forte. Elle ne permet cependant pas l'élimination d'eau.

L'ultrafiltration permet le passage de l'eau du côté où la pression est la plus forte vers celui où elle est la plus faible. Le passage de l'eau est sous la dépendance de la pression. En hémodialyse, le but est de créer une pression négative dans le dialysat circulant pour « aspirer » l'eau à travers la membrane.

L'hémodialyse consiste à reproduire le travail du rein en ultrafiltrant le sang pour le débarrasser de ses toxines en employant les moyens de diffusion et d'ultrafiltration. Le sang épuré est alors réinjecté au patient en lui sous tirant le surplus hydrique. C'est une technique universelle largement utilisée dans le monde lorsque sa mise en place le permet.

L'hémofiltration est différente de l'hémodialyse classique, car elle emprunte en plus les transports convectifs. De plus, l'ultrafiltrat obtenu est éliminé et l'on réinjecte au patient une solution physiologique pour combler le déficit plasmatique. C'est une technique qui est de plus en plus utilisée de nos jours.

III.3.3. Épuration sanguine et Kt/V (39)

Lors d'une séance d'hémodialyse, on utilise un marqueur le Kt/V pour estimer l'efficacité de la séance. Il s'agit en fait de déterminer la « dose de dialyse » à administrer au patient.

Une « bonne séance » de dialyse où le sang du patient est « bien épuré » correspond en fait à l'épuration de l'urée du sang pendant la séance.

Le kt/V permet donc de définir les paramètres de dialyse à appliquer au cours de la séance. Il n'existe pas de valeur cible à atteindre, car elle doit être spécifiquement adaptée à chaque patient, cependant on estime qu'un Kt/V supérieure à 1,2 permet de dire que la séance est optimale.

Au fil du temps, les médecins ont supposé que plus le Kt/V augmentait meilleure était la séance et par conséquent que l'espérance de vie du patient en serait plus longue. D'après l'étude DOPPS (40) on se rend compte qu'un objectif supérieur à 1,2 est suffisant et qu'il n'est pas nécessaire d'atteindre 1,4 ou plus pour améliorer les conditions de vie du patient.

Le kt/V est donc représentatif de l'épuration de l'urée pendant la séance de dialyse, et chaque grandeur correspond à :

- K , la clairance de l'urée du filtre utilisé pour la séance. Il s'agit en fait de la performance du filtre qui est précisé sur chaque rein artificiel. Il peut donc varier en fonction du fournisseur et des matériaux utilisés.
- t , correspond au temps effectif de la dialyse.
- V , correspond au volume d'eau total de l'organisme représenté par le volume de distribution de l'urée.

Le volume est déterminé grâce à un algorithme de calcul intégré à la machine de dialyse en renseignant le poids sec du patient, sa taille, son sexe et son âge. Si la machine n'est pas capable de le calculer alors celui-ci est réalisé par le médecin à l'aide de « calculatrices intelligentes » basé sur la « formule de Watson » qui surestime cependant de 20 à 25 % le volume. Le volume doit être recalculé à chaque séance, car les paramètres peuvent varier au cours du temps.

Une fois le kt/V déterminé, le patient peut observer son évolution au cours de la séance, cela lui permet de se sentir impliqué dans son traitement malgré les nombreuses heures d'attentes.

Le kt/V est spécifique à chaque patient, cependant une valeur trop faible indique une qualité de dialyse insuffisante. Les différentes origines sont très souvent :

- Un temps de dialyse trop court, souvent expliqué par une trop grande fatigue du patient lors de la séance
- Une difficulté pour accéder à l'abord vasculaire du patient qui limite par conséquent le traitement
- La recirculation de l'accès vasculaire qui est trop importante au cours de la séance, ainsi la fraction épurée est en partie réinjectée
- Un rein artificiel non adéquat à la cible définie par le médecin

Le kt/V est un bon marqueur pour estimer la bonne réalisation de la séance de dialyse, cependant il ne se base que sur l'élimination de l'urée. C'est pourquoi des scientifiques travaillent sur l'évaluation de l'épuration d'autres particules qui pourrait ainsi améliorer la bonne prise en charge du patient dialysé.

III.3.4. Le matériel et les produits nécessaires à la dialyse (14)

La séance d'hémodialyse nécessite un matériel spécifique composé d'un générateur de dialyse, d'un circuit de dialyse, d'un dialyseur, du dialysat et de l'eau de dialyse.

III.3.4.1. Le générateur de dialyse

Le liquide de dialyse est généré à partir de bains de dialyse conditionnés par un appareil qui va réguler la température, la pression, le débit et la concentration des solutés afin de constituer le dialysat adapté au patient. Le dialysat est constitué de sels minéraux et d'eau traitée pour la dialyse. Le générateur va entraîner ce dialysat dans un système de tubulure relié au patient afin de réaliser la dialyse. Un système précis de monitoring et de surveillance est mis en place par l'appareil afin d'assurer les soins en toute sécurité.

Le dialysat est en permanence surveillé par le générateur qui déclenche en cas d'anomalies survenant dans le circuit sanguin ou dans le bain de dialyse une alarme sonore et l'arrêt de la machine. Le dialysat est dérivé vers un court-circuit, les lignes sanguines sont clampées et les alarmes sonores et visuelles permettent d'identifier le problème.

Les moniteurs du circuit sanguin vont permettre de contrôler le débit sanguin, la présence d'air (au niveau du piège à bulle) ainsi que la pression sanguine grâce à des capteurs.

Les moniteurs du circuit de bain de dialyse contrôlent l'osmolalité, la température, le pH du dialysat ainsi que la pression qui règne dans le circuit.

Les appareils permettent aujourd'hui de garder en mémoire les données de la dialyse réalisée pour un patient donné, et de fournir des paramètres permettant le suivi et l'adaptation thérapeutiques du patient. Les moniteurs offrent une prise en charge 2.0 de l'hémodialyse, et assurent une sécurité clinique importante.

III.3.4.2. Les dialyseurs (14,41)

De nos jours, deux types de dialyseurs sont utilisés pour réaliser les séances de dialyse, le dialyseur en plaque et le dialyseur à fibres creuses. Ils sont livrés prêts à l'emploi et pré stérilisé par l'oxyde d'éthylène, les rayons gamma ou la vapeur et sont conçus pour une utilisation unique en France, mais qui peuvent être réutilisés aux Etats-Unis.

III.3.4.2.1. Le dialyseur en plaque

Ils sont composés d'un nombre de compartiments parallèles, rectangulaires qui sont séparés par des structures de soutien rigides sur lesquelles repose la membrane. Le sang circule entre les couches de membranes, alors que le dialysat circule à contre-courant autour des structures de soutien qui augmentent les turbulences du bain de dialyse.

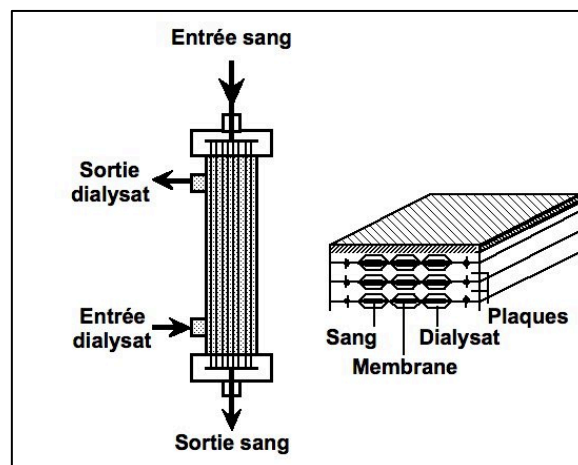


Figure 41 : Schématisation d'un dialyseur à fibres creuses (à gauche) et d'un dialyseur à plaques (à droite)

Sources : (41)

III.3.4.2.2. Dialyseur à fibres creuses

Ils sont constitués par la juxtaposition de 10 à 15 000 fibres creuses, ou capillaires possédant un diamètre de 200 à 300 micromètres ainsi qu'une épaisseur membranaire de 10 à 40 micromètres. Le faisceau de fibre est renfermé dans une gaine rigide munie d'embouts pour

le sang et le liquide de dialyse. Le sang circule à l'intérieur des fibres, tandis que le dialysat s'écoule à contre-courant à l'extérieur des capillaires.

Ce rein artificiel à l'avantage d'être léger et simple d'utilisation. Sa structure lui confère une importante surface d'échange, une absence d'extensibilité ainsi qu'un volume sanguin faible ce qui permet d'augmenter les échanges à travers la membrane. Tout cela explique sa grande utilisation de nos jours.

III.3.4.2.3. La membrane de dialyse (14,41)

III.3.4.2.3.1. Structure chimique

Les membranes de dialyses sont conçues pour reproduire au mieux les caractéristiques de perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

Leur constitution est variable, anciennement constituée de cellulose et pouvant être substituées, ces membranes présentent des propriétés différentes d'hydrophilie.

Des membranes plus récentes constituées de copolymères, les polysulfones qui sont à la fois hydrophiles et hydrophobes augmentant leur capacité de diffusion et d'absorption.

III.3.4.2.3.2. Caractéristiques de perméabilité

Chaque membrane est caractérisée par sa perméabilité hydraulique, sa perméabilité aux solutés, ainsi que sa résistance à la diffusion des solutés.

Grâce aux progrès technologiques, de nouvelles membranes se sont développées. Ces membranes synthétiques présentent un débit d'ultrafiltration modéré et conservent un débit d'extraction des solutés élevé, cela est rendu possible par l'optimisation du nombre et du diamètre des pores.

De plus, la sélectivité des membranes est telle, que des molécules de poids moléculaires importants ne pouvant pas diffuser auparavant le peuvent sans pour autant entraîner une fuite protéique importante.

III.3.4.2.3.3. Volume sanguin résiduel

À l'issue de chaque dialyse, une quantité de sang est perdue. Elle est dépendante du dialyseur utilisé, de sa géométrie ainsi que de sa biocompatibilité membranaire. Afin de minimiser la perte de sang en fin de séance, il faut d'une part choisir le bon dialyseur, mais aussi réaliser une technique d'héparinisation et de restitution correcte de fin de séance.

III.3.4.2.3.4. Prévention de la coagulation

Les dialyseurs et les tubulures sont thrombogènes, et exigent une anticoagulation du patient ou du circuit. En cas d'héparinisation insuffisante, il peut survenir la formation de caillots qui réduisent la surface membranaire et par conséquent vont diminuer la clairance et l'ultrafiltration du dialyseur ainsi qu'une perte des globules rouges du patient.

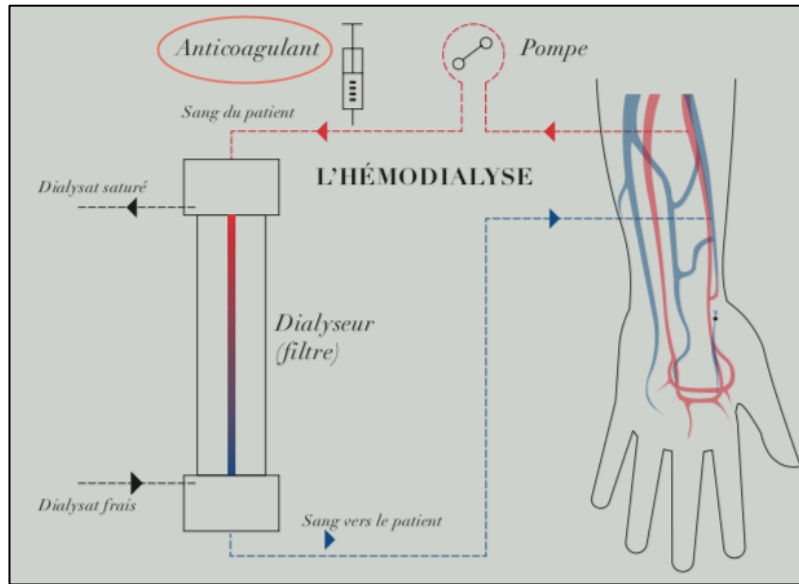


Figure 42 : Schématisation d'un circuit de dialyse avec administration de l'anticoagulant en prévention du risque thrombogène

Sources : (36)

III.3.4.3. Le dialysat (14)

Le bain de dialyse est une solution d'électrolytes dont la composition est proche de celle du liquide extracellulaire. Cependant, sa composition est adaptée afin de corriger les variations du plasma du patient dialysé. Il est dépourvu des produits en excès chez le malade tel que l'urée, la créatinine, le phosphore et le potassium. Mais il présente une concentration adéquate en sodium, en chlore en bicarbonate et en glucose afin d'équilibrer les transferts dans le sens optimal permettant de rétablir l'équilibre plasmatique.

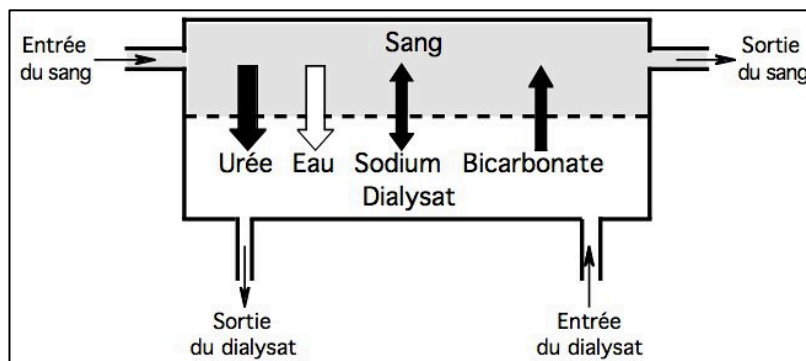


Figure 43 : Schématisation des flux d'électrolytes et des composés apportés et soustraits au sang du patient dialysé

Sources : (41)

III.3.4.3.1. Les systèmes tampons

Le dialysat est constitué à partir de sels de qualité pharmaceutiques dilués dans de l'eau traitée. Deux systèmes de tampons sont utilisés pour préparer les dialysats, il s'agit du dialysat à tampon acétate et du dialysat à tampon bicarbonate.

L'acétate est un précurseur du bicarbonate, il est métabolisé au niveau hépatique et musculaire et génère du bicarbonate. Son emploi est relativement simple et permet l'éviction de la précipitation du calcium et du magnésium en solution. La concentration habituelle en acétate du dialysat est de 35 mmol/L. Un taux excessif en HD est impliqué dans la survenue d'hypotension, de crampes musculaires, de céphalées et de vomissements.

Le bicarbonate est le second système tampon utilisé pour préparer les dialysats, il permet une correction plus physiologique de l'acidose métabolique, le pH sanguin s'élève progressivement pendant la séance. Son utilisation implique la préparation de deux concentrés différents, l'un contenant le bicarbonate ainsi que du chlorure de sodium et un autre concentré contenant les autres composants avec un peu d'acide acétique. Son utilisation est préconisée chez les patients à l'état cardio-pulmonaire précaire et chez les patients ne supportant pas les bains préparés avec le tampon acétate.

III.3.4.3.2. Le sodium

Le sodium, est le principal déterminant de l'osmolalité du dialysat. Sa concentration dans le bain de dialyse ne doit pas être trop faible, car elle entraînerait une perte de sodium. D'autre part, une perte sodique peut conduire à une hypotension ainsi que la survenue de crises de céphalées.

La concentration en sodium du dialysat doit être aussi proche que possible de sa concentration dans le secteur extracellulaire. Une concentration à 140 mmol/L est suffisante pour favoriser l'excrétion de 3 à 4 L d'eau par séance.

III.3.4.3.3. Le potassium

La concentration du potassium est habituellement de 2 mmol/L dans le bain de dialyse. Cela permet l'extraction du potassium en excès dans l'organisme. Une concentration plus élevée peut être utilisée dès lors que l'épuration en fin de dialyse conduit à des troubles du rythme. Ce principe est mis en avant chez le sujet âgé ainsi que chez le patient présentant une instabilité cardio-vasculaire.

III.3.4.3.4. Le calcium

Le calcium doit être apporté par le dialysat. La concentration en calcium doit être supérieure à 1,5 mmol/L afin de ne pas obtenir un bilan négatif sur la diffusion du calcium pendant la dialyse. Une concentration légèrement supérieure de l'ordre de 1,75 mmol/L suffit pour assurer les apports en calcium.

III.3.4.3.5. Le magnésium

Le magnésium doit être retiré du plasma, une concentration trop forte de cet élément peut conduire à la survenue de troubles de la conduction cardiaque. D'autre part, l'hypermagnésémie chronique pourrait jouer un rôle dans l'ostéodystrophie rénale et conduire à la formation de calcifications sur les tissus mous. Pour corriger la concentration plasmatique, une concentration de 0,5 à 0,75 mmol/L est suffisante.

III.3.4.3.6. Le chlore

Le chlore comme le sodium est retrouvé en quantité importante dans le plasma et participe à son électro neutralité. La concentration du chlore est déterminée en soustrayant à celle du sodium la concentration dans le bain du dialysat de l'acétate et du bicarbonate. La concentration retrouvée est de l'ordre de 105 à 120 mmol/L.

III.3.4.3.7. Le glucose

Le glucose n'est pas obligatoirement présent dans les bains de dialyse. La perte de glucose au cours de la dialyse est relativement faible elle peut cependant entraîner un inconfort, des nausées et de la fatigue en sortie de traitement.

Chez le diabétique et la personne âgée, il est habituel d'introduire un peu de glucose (1 à 2 g/L) dans le dialysat afin d'améliorer la séance. Il faudra faire attention au développement de bactéries qui apprécient les milieux riches en glucose.

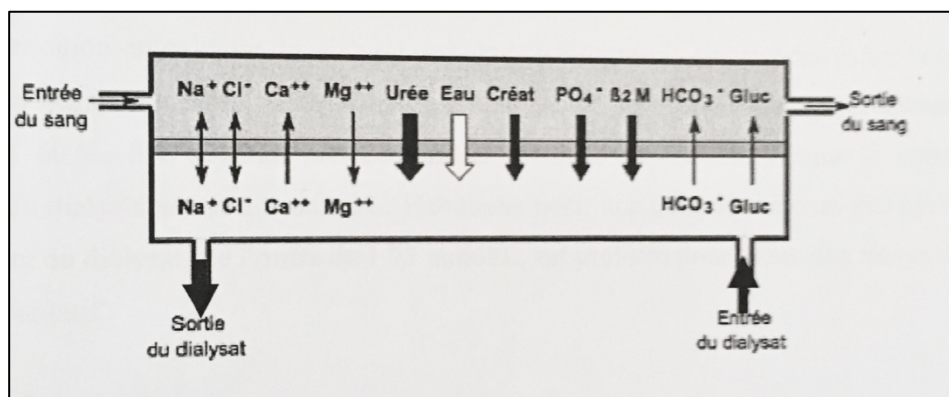


Figure 44 : Bilan des échanges ioniques et des composés à travers la membrane du dialyseur lors de la séance de dialyse

Sources : (14)

III.3.4.4. L'eau de dialyse (14,42, 43)

L'eau de dialyse est codifiée par la Pharmacopée Européenne dans la monographie « eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse » elle est donc soumise à des règles très précises d'utilisation et de désinfection.

L'eau de dialyse provient initialement du réseau d'eau potable de ville et n'est donc pas stérile. Elle est prétraitée afin d'être rendue consommable, mais ne peut en aucun cas être injectée dans l'organisme. Elle doit être lavée des microorganismes, des substances pyrogènes qui la contaminent ainsi que des minéraux et des organites qui y sont retrouvés (métaux lourds, chloramines...).

Afin de rendre cette eau apte à la dialyse, elle doit passer par différents étages de traitement pouvant être les cibles de contamination.

III.3.4.4.1. Le circuit de traitement de l'eau

Le circuit de traitement de l'eau de dialyse est composé de différents éléments ayant chacun un rôle bien précis. Le but étant l'obtention d'une eau stérile et pure.

Dans un premier temps, l'eau passe à travers un réseau de filtres retenant les particules insolubles mesurant 5 à 10 micromètres. Les molécules plus petites sont retenues par des membranes de filtration, ces membranes retiennent des particules mesurant 0,2 micromètres.

L'eau filtrée traverse ensuite un adoucisseur, il s'agit d'une résine échangeuse d'ions enrichis de sodium. L'eau riche en magnésium et en calcium au contact de cette résine va échanger un ion calcique ou magnésique contre un ion sodique. Il s'agit d'un échange ionique équivalent.

L'eau circule jusqu'à un filtre de charbon activé qui aura pour objectif d'adsorber les composés organiques, les composés chlorés, les substances pyrogènes ainsi que les substances malodorantes de l'eau. En raison de leur porosité et de leur affinité pour les substances organiques, les filtres sont des lieux privilégiés de contamination.

L'eau subit ensuite une étape de désionisation dans un osmoseur inverse. Ce dispositif permet de soustraire la quasi-totalité des substances minérales et particules dissoute dans l'eau. L'osmose inverse est un procédé physique qui repose sur l'ultrafiltration de l'eau contre un gradient osmotique sous haute pression. Un second passage sera nécessaire pour obtenir une eau possédant un taux résiduel ionique nul. Ce système permet de débarrasser l'eau des molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 200 daltons, mais aussi les bactéries, les virus et les substances pyrogéniques.

Le processus d'obtention de l'eau de dialyse doit être contrôlé fréquemment afin d'éviter la survenue de contamination au sein du circuit de transformation. Une surveillance chimique et microbiologique sera effectuée tous les 3 mois. Une désinfection du circuit sera réalisée quotidiennement afin de garantir la stérilité et l'apyrogénicité de l'eau de dialyse.

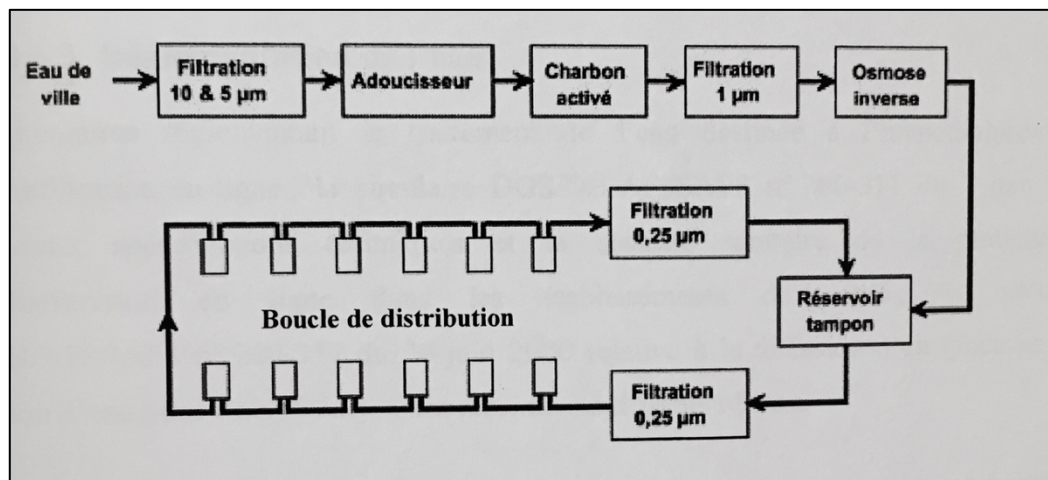


Figure 45 : Schéma de traitement des eaux pour obtenir une « eau de dialyse »

Sources : (14)

III.3.4.4.2. La désinfection

À la fin de chaque dialyse, le circuit de dialyse doit être rigoureusement désinfecté selon les recommandations du fabricant. La contamination microbienne peut être à l'origine de la formation d'un biofilm au niveau du générateur-moniteur d'hémodialyse. Le biofilm est un dépôt de micro-organismes au sein d'une matrice constituée de matières minérales ou organiques.

La matrice nouvellement formée prend le nom de glycocalyx et protège les micro-organismes des agressions du milieu extérieur. À tel point que la désinfection par un désinfectant chimique se révèle inefficace.

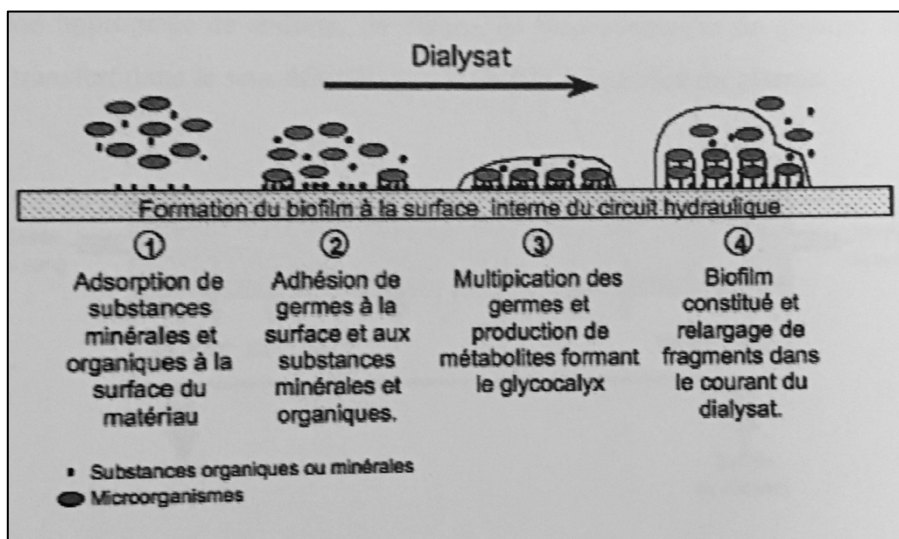


Figure 46 : Étapes de formation du biofilm

Sources : (14)

Ainsi après chaque séance de dialyse, il est important de réaliser une désinfection du circuit afin de prévenir la formation de ce biofilm. Les solutions utilisées associent souvent plusieurs agents chimiques tels que l'acide acétique, l'hypochlorite de sodium... mais aussi la chaleur. Ces désinfectants sont présents dans les circuits hydrauliques jusqu'à la dialyse suivante et devront être éliminés par un simple rinçage.

III.3.5. L'hémodialyse, technique et mise en œuvre (8,44)

L'hémodialyse est une méthode de suppléance rénale qui permet au patient de survivre avec des reins qui ne fonctionnent plus ou presque plus. Elle assure l'épuration du sang en le débarrassant de ses déchets, de l'eau normalement éliminée par les reins et réalise ainsi le processus d'épuration extrarénale de l'organisme.

L'hémodialyse est une technique qui est largement utilisée de nos jours, en effet environ 90 % des patients français en dialyse sont hémodialisés. Elle permet une survie prolongée du patient malade de plus de 20 ans. Cependant, elle présente un coût non négligeable en matériel, en consommable, ainsi qu'en soins.

Les séances peuvent être réalisées dans des lieux différents, en fonction de l'autonomie du patient, de sa maîtrise de la maladie, de sa volonté et de ses besoins. (45)

Ainsi on retrouve :

- L'hémodialyse en centre (HDC) qui regroupe les patients « lourds » nécessitant une surveillance médicale continue. Un néphrologue et du personnel soignant sont présents pendant la durée totale de la dialyse.
- L'unité de dialyse médicalisée (UDM) qui accueille les patients nécessitant une présence médicale non continue pendant la séance de dialyse.

- L'hémodialyse à domicile (HDD) est possible pour les patients capables d'assurer les gestes nécessaires au traitement, montage et démontage du circuit, contrôle et préparation des séances, stérilisation de la machine. Elle est possible après une formation et permet au patient d'adapter ses séances de dialyse.
- L'unité d'autodialyse (UAD) qui regroupe les patients ne disposant pas de domicile approprié au déroulement de la séance ou qui nécessite l'aide d'une infirmière pour réaliser certains gestes. Ils sont dirigés vers le centre le plus proche de chez eux.

III.3.5.1. Le principe de l'hémodialyse

Il s'agit de réaliser les échanges auparavant dispensés par le système rénal. La membrane glomérulaire est remplacée par une membrane synthétique ou cellulosique permettant de contrôler les échanges entre le compartiment sanguin et le dialysat.

À l'issue de ces échanges, le plasma doit être épuré des substances indésirables et aux concentrations trop élevées, ainsi que du stock hydrique trop important. Il doit aussi absorber à travers la membrane les solutés nécessaires à son fonctionnement et présents à des concentrations trop faibles pour l'organisme.

Le dialysat constitué par le générateur en mélangeant le bain de dialyse à l'eau de dialyse fait circuler au sein du dialyseur et au contact des fibres creuses le dialysat, possédant une composition finement régulée. Le dialysat s'échange avec le sang du patient qui circule à contre-courant dans les fibres creuses du dialyseur au travers de la membrane.

De chaque côté de la membrane, les équilibres se font entre le sang du patient et le dialysat.

Au terme de cet échange, le dialysat récupéré est éliminé dans les égouts, cette élimination est rendue possible, car à aucun moment le dialysat n'est mélangé avec le sang du patient. Le sang est restitué au patient, il possède une composition proche de celle d'un individu dont le rein fonctionne convenablement.

III.3.5.2. La séance de dialyse

Les séances d'hémodialyse sont réalisées à raison de 3 fois par semaine, et ce pendant 4 heures. Certaines séances sont réalisées quotidiennement et durent en moyenne 2 heures.

La séance de dialyse nécessite :

- Un abord vasculaire
- Une circulation extracorporelle assurée par un réseau de tubulures relié au dialyseur et connecté d'un côté au patient et de l'autre au générateur de dialyse.
- Un générateur de dialyse qui permet la génération du dialysat, ainsi que la surveillance du circuit sanguin et du bain de dialyse.

Avant chaque séance, la machine doit être préparée, il faut pour cela rincer le circuit et préparer le bain de dialyse. Les lignes sont montées et connectées au dialyseur, et le circuit est purgé avec du sérum physiologique.

Le patient est pesé avant la dialyse et sa pression artérielle mesurée. Cette dernière sera mesurée tout au long de la séance de dialyse, c'est un élément important de surveillance du bon déroulement de celle-ci.

Ces données sont consignées dans le cahier de dialyse ou figurent les paramètres nécessaires au réglage de la machine, les éventuels incidents survenus pendant la séance ainsi que les données personnelles du patient.

Le poids sec du patient correspond au poids idéal que le patient doit atteindre en fin de dialyse pour obtenir un volume global satisfaisant d'eau et de sel dans le corps. Il servira de poids de référence pour déterminer la perte hydrique assurée par l'ultrafiltration du patient pendant la séance de dialyse.

Une fois installé le patient peut démarrer la séance de dialyse et doit pour cela être relié au générateur de dialyse. Il existe deux abords vasculaires utilisés en hémodialyse, la fistule artérioveineuse et le cathéter central.

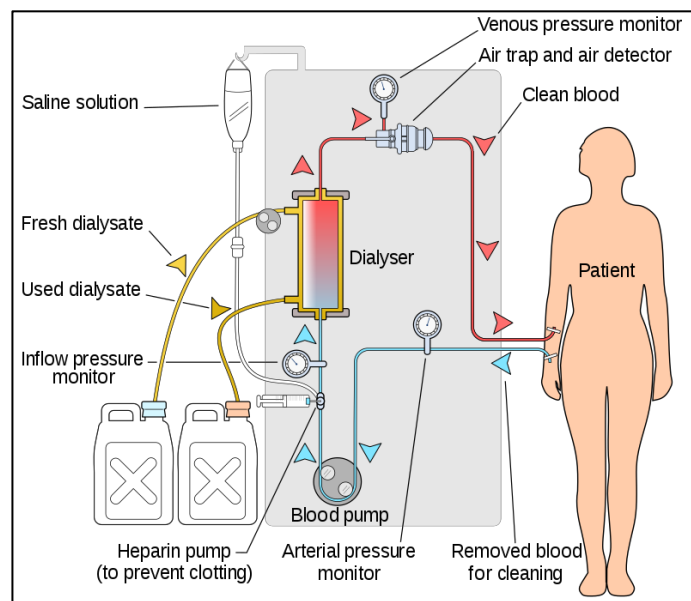


Figure 47 : Schématisation du processus d'hémodialyse

Sources : (46)

III.3.5.3. Les voies d'abord vasculaires

En hémodialyse, deux points d'accès sont nécessaires pour la circulation, un pour retirer le sang et l'autre pour le restituer. Pour que la dialyse soit possible, il faut un système avec suffisamment de pression, il est donc nécessaire de préparer le patient en créant des abords vasculaires adéquats. Il en existe deux types, la fistule artérioveineuse et le cathéter central.

III.3.5.3.1. La fistule artérioveineuse

La fistule artérioveineuse est plus confortable et peut être utilisée pendant des années et économise le capital veineux. Elle n'est cependant pas toujours possible, auquel cas, le cathéter central est utilisé. La mise en fonction de la fistule n'est pas immédiate, après la chirurgie, elle peut être utilisée dans les 2 semaines suivant l'intervention.

Les veines de l'avant-bras sont facilement accessibles, mais ont un débit insuffisant. Les artères sont profondes, mais possèdent un débit important. La fistule artérioveineuse consiste à connecter une artère sur une veine afin d'en augmenter son débit.

La fistule doit être quotidiennement lavée à l'eau et au savon, mais aussi avant chaque séance de dialyse, afin de limiter le risque infectieux.

Le bon fonctionnement de la fistule se traduit par l'existence d'un frémissement ou « thrill » permanent et facilement percevable.

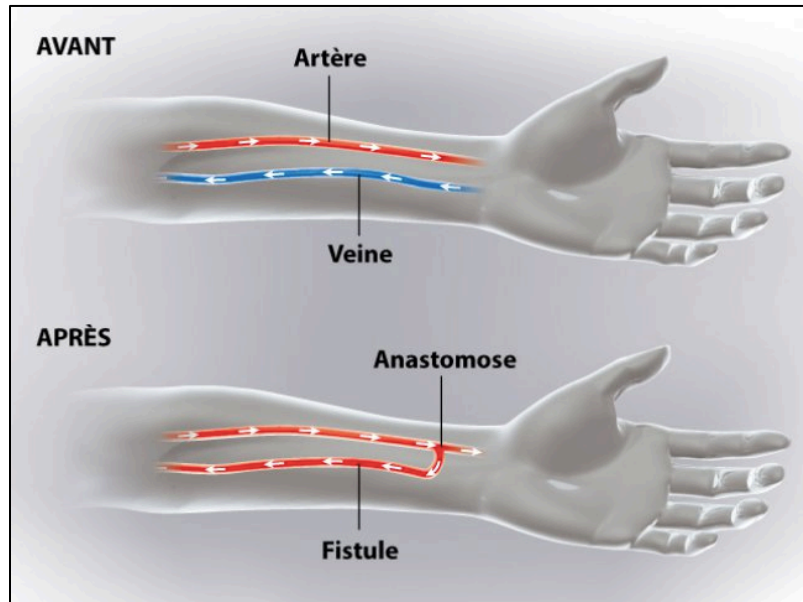


Figure 48 : Représentation d'une fistule artério – veineuse

Sources : (47)

III.3.5.3.2. Le cathéter central

Le cathéter central est utilisé dès lors que le capital veineux des bras n'est pas accessible ou en cas de situation d'urgence. Le cathéter est un tuyau en plastique souple de quelques millimètres de diamètre et mesurant 10 à 20 cm de long. Il est introduit à partir d'une veine facilement accessible, le plus souvent la jugulaire interne. Il est ensuite poussé jusqu'à atteindre l'oreillette du cœur. Le cathéter peut être tunnelisé et ressortir au niveau claviculaire, il constitue ainsi une barrière contre les germes. Il peut rester en place pendant plusieurs mois.

Les soins du cathéter sont réalisés par des soignants qualifiés en milieu stérile. Le point de sortie du cathéter est nettoyé et désinfecté à chaque séance et protégé par un pansement.

Le risque principal avec un tel dispositif est la survenue d'une infection pouvant conduire à une septicémie. Le second risque est la formation d'un caillot, le cathéter ne fonctionne plus et devra être débouché par un thrombolytique.

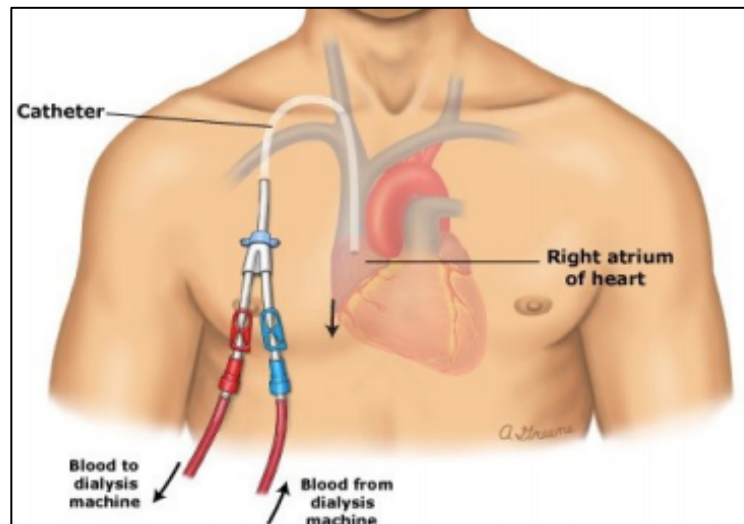


Figure 49 : Représentation de l'implantation d'un cathéter central en dialyse

Sources : (48)

III.3.5.4. La séance suite

Une fois branché, le patient peut débuter la séance de dialyse, celle-ci débute par l'injection d'un anticoagulant pour éviter au sang de coaguler dans le circuit. Cette phase est assurée le plus souvent par une héparine (phase d'héparinisation) de bas poids moléculaire.

Une fois la séance terminée, un signal sonore indique au patient que la restitution peut débuter. Cette étape va chasser le sang contenu dans le circuit pour le « rendre » au patient. Une solution saline va pousser le sang dans les tubulures.

Une fois le sang restitué, les tubulures des aiguilles sont clampées et sont débranchées du circuit. Les aiguilles sont retirées, les tubulures et le dialyseur peuvent être éliminés et le circuit désinfecté.

Le patient applique une pression au niveau des points de ponctions pour limiter le saignement. Pendant ce temps, un dernier contrôle de sa pression artérielle est réalisé et il peut ensuite se lever pour réaliser la pesée finale afin de vérifier que le poids sec est atteint.

III.3.5.5. Complication de la dialyse

III.3.5.5.1. Complications aiguës de la dialyse

Au cours de la dialyse, le patient peut ressentir des sensations gênantes pouvant être plus ou moins graves. On retrouve très souvent l'apparition d'hématomes et de douleurs liées aux aiguilles, elles n'entraînent cependant pas de complications.

Le patient peut subir une baisse de tension à cause de la baisse de sa volémie. Cela est lié à un retrait trop rapide du stock hydrique d'eau, ou à une surestimation de la quantité à éliminer de son organisme qui n'a pas mis en place les mécanismes de compensation.

La sensation de crampes, de vomissements et de nausées est assez fréquente et témoigne d'une perte de poids trop importante ou d'une modification trop rapide des électrolytes. Des arythmies liées à la modification de la kaliémie sont à surveiller avec insistance afin d'éviter au patient un choc cardiogénique.

De rares cas de réaction anaphylactoïdes peuvent être rencontrés lors de la mise en contact du sang avec la membrane de dialyse, réaction atténuée par l'utilisation de membrane synthétique et non plus en cellulose.

III.3.5.5.2. Complications chroniques de l'hémodialyse

Les complications chroniques le plus souvent rencontrées concernent les accès vasculaires avec les thromboses des fistules, mais aussi les infections des voies veineuses centrales pouvant conduire à une septicémie.

L'hypertension artérielle et les troubles cardio-vasculaires rencontrés chez le dialysé en raison du stock sodé et hydrique important entretiennent la survenue de ces affections. Il est donc capital que le patient respecte la restriction hydrique et sodée en dehors de la dialyse ainsi que son traitement.

Les infections véhiculées par les liquides sanguins tels que le VIH ou les hépatites peuvent mettre en danger la vie du patient dialysé. C'est pourquoi tout patient doit être au préalable vacciné contre le virus de l'hépatite B.

Les chélateurs du phosphore sont des produits qui contiennent de l'aluminium. Ce dernier peut conduire à une intoxication se manifestant par une myoclonie, de la démence. Il faut proscrire chez ces patients les médicaments constitués d'aluminium (phosphlaugel, sucralfate...) ainsi que les médicaments riches en magnésium.

Domicile		Centre	
DP de jour (DPCA)	DP de nuit (DPA)	Hémodialyse à domicile (HDD)	HD en service d'hémodialyse ou en unité d'autodialyse
Fréquences des séances			
En moyenne 4 échanges quotidiens	Toutes les nuits	Fonction de la prescription médicale : <ul style="list-style-type: none"> • Courte en journée • Longue en nuit 	De trois à plusieurs séances par semaine
Durée des séances			
Environ 30 min par échange	Séances de huit à dix heures en fonction du sommeil	Fonction du type de traitement imposé par la prescription médicale	Chaque séance dure entre trois et cinq heures
Les voies d'accès			
Un cathéter en plastique souple		Accès vasculaire (fistule)	

Rôle du patient dans son traitement			
Une fois formé, il participe activement à son traitement		HD en service d'hémodialyse : prise en charge complète du patient HD en unité d'autodialyse : une fois formé participation active et supervision médicale	
La souplesse des horaires			
Respecter le nombre d'échanges journaliers, mais possibilité de l'adapter au mode de vie	Choix de l'heure de début du traitement	Choix de l'heure de début du traitement	Horaire fixé par le centre
Vie professionnelle			
Les échanges sont à adapter au rythme professionnel	Oui pouvant être maintenue	Oui pouvant être maintenue	Le travail doit s'organiser autour des séances de dialyse
L'activité physique et sportive			
La pratique est recommandée, il faut cependant éviter les sports violents et de contact et en parler au médecin référent			
Les voyages			
Oui, cela doit être organisé en amont et les poches seront livrées sur place	Oui, cela doit être organisé en amont, il faut emporter le cycleur et les poches seront livrés sur place	Oui, cela est possible il faut cependant prévoir longtemps en avance afin de réserver une place dans un centre de dialyse avant de réserver le séjour	
Mobilité et moyen de transport			
Une visite de contrôle et de suivi est réalisée toutes les 4 à 6 semaines chez le néphrologue, un véhicule personnel est suffisant, la mise à disposition d'un VSL peut être envisagée si besoin.		Au minimum trois aller-retour par semaine, le patient doit éviter de prendre le volant en sortant de sa séance	

Stockage du matériel			
Livraison des poches au domicile une fois par mois	Livraison des poches au domicile une fois par mois	Livraison du matériel au domicile une fois par mois	Pas besoin de stockage pour le patient

Tableau 8 : Synthèse générale des différents types de dialyse, du mode de vie du patient et de sa prise en charge

Sources : (35,44)

III.4. La transplantation d'organe

La greffe d'organe, ou transplantation est une technique permettant d'apporter à un individu qui possède un organe défectueux, un nouvel organe fonctionnel lui permettant ainsi de retrouver un équilibre.

C'est une technique chirurgicale de plus en plus utilisée de nos jours. Cependant, la demande en France est bien plus importante que l'offre actuelle. On estime actuellement qu'un patient sur trois peut être greffé dans l'année.

III.4.1. Cadre légal (8)

Le prélèvement d'organes est un acte invasif et il est encadré par l'agence de la biomédecine en France. Le don d'organe est encadré par quatre principes éthiques qui sont :

- Le consentement présumé
- La gratuité du don
- L'anonymat du don
- L'interdiction d'en faire de la publicité

Ces donc sur ces critères que se bases les autorités sanitaires pour donner leur accord quant au prélèvement et à la greffe d'organes.

Le prélèvement peut être réalisé sur un défunt, pour cela il doit être reconnu en état de mort encéphalique et ne doit pas avoir réalisé de consentement présumé interdisant le prélèvement d'organe. Il s'agit de la première source de donneur d'organe, bien qu'en France le refus de prélèvement est de 30 %.

Le prélèvement peut être réalisé sur un donneur vivant, en effet pour lutter contre la pénurie d'organes, la loi a agrandi au fil des années la source des donneurs d'organes. Aujourd'hui, toute personne ayant un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur peut lui faire don d'un organe. Cet acte est encadré par un comité et validé par le président du tribunal de grande instance afin de protéger le donneur.

L'attribution d'un greffon est gérée par l'agence de biomédecine, elle respecte les principes d'efficacité et d'équité pour chaque patient et chaque greffon. Chaque transplantation d'organe obéit à une indication particulière, la greffe de rein sera réalisée en cas d'insuffisance rénale terminale avec un DFG est inférieure à 15 ml/min et, ou avant, ou après la mise sous dialyse.

Cependant, certaines contre-indications générales doivent être respectées afin de ne pas mettre en péril la vie du greffon et du patient. L'âge du patient doit être en adéquation avec la

limite fixée par les équipes de transplantation, si le patient présente des antécédents d'échecs de greffe et s'il est infecté par le VIH il ne sera pas possible pour lui d'en bénéficier.

D'autre part, des antécédents de pathologies cardio-vasculaires rendant l'opération compliquée et des antécédents de cancers en raison du risque de récurrence lié au traitement peuvent contre-indiquer la greffe. Enfin, certaines pathologies psychiatriques rendant l'observance du traitement difficile peuvent mettre en défaut le patient.

III.4.2. Compatibilité entre le donneur et le receveur (8,49)

En greffe, un des aspects majeurs est l'histocompatibilité entre le donneur et le receveur. Il s'agit en fait de la compatibilité entre le receveur et le donneur permettant au greffon de ne pas être rejeté par l'organisme. Le système HLA, Human Leucocyte Antigen sont des molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire. Elles sont portées par le bras court du chromosome 6. On parle aussi de CMH, Complexe Majeure d'histocompatibilité.

Ainsi avant toute greffe, il est nécessaire de vérifier la compatibilité entre le receveur et le donneur via le système HLA, mais aussi celle des groupes sanguins.

Au sein de l'organisme, les cellules présentatrices de l'antigène détectent les virus, les bactéries et les corps étrangers. Elles les absorbent et disposent à la surface du CMH des fragments de peptides digérés. La présentation de ce peptide via le CMH au lymphocyte conditionne les prémices des réactions immunitaires chez l'homme en activant les effecteurs (LT, LB, LNK, macrophage...) qui vont lutter contre le corps étranger pour s'en débarrasser.

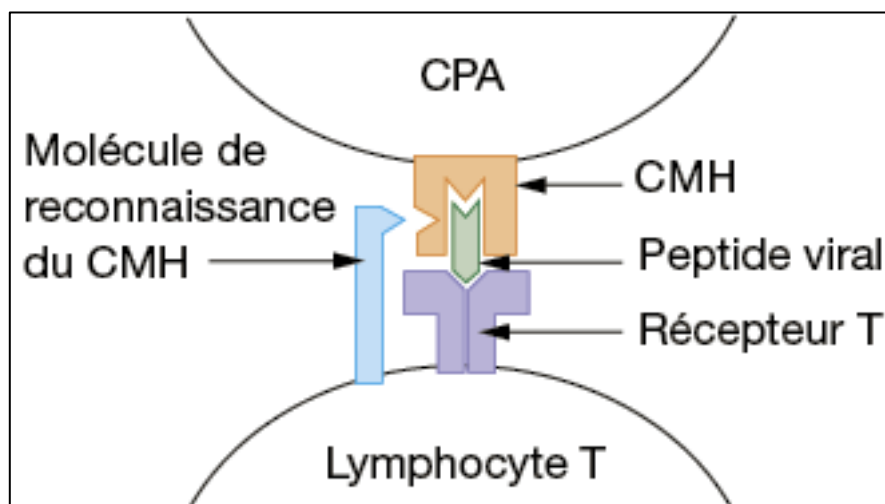


Figure 50 : Reconnaissance par un lymphocyte T d'un peptide viral présenté par le CMH d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA)

Sources : (49)

III.4.2.1. Mécanisme de la réponse allo-immune (8,49)

Les molécules étrangères du non-soi du CMH présent à la surface des cellules du greffon sont la cible du système immunitaire. Les lymphocytes T du receveur jouent un rôle important dans cette réaction allogénique et dans le rejet de greffe.

La reconnaissance de l'antigène peut être directe, interaction entre le LT du receveur et le CMH du donneur. Ou indirect, un peptide du CMH du donneur est présenté au LT du receveur via une cellule présentatrice d'antigène, CPA du receveur.

La reconnaissance de l'alloantigène se fait entre le récepteur du LT (TCR) et le CMH du donneur, ce qui conduit à la transmission d'un premier signal d'activation lymphocytaire.

Un second signal dit de co-stimulation est nécessaire pour activer complètement le lymphocyte. Le second signal est réalisé par l'interaction entre les protéines CD 80 (B7-1) et CD 86 (B7-2) en surface des cellules du donneur et CD 28 du receveur.

Le lymphocyte est alors activé, il se produit alors une activation d'une protéine phosphatase, la calcineurine qui permet une déphosphorylation du facteur NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells) qui peut être transloqué dans le noyau.

Au contact de l'ADN, le facteur NFAT induit la transcription de gènes impliqués dans la prolifération lymphocytaire, en particulier l'IL2. L'IL2 ainsi créée peut activer son récepteur à la surface du LT, cette activation constitue le troisième signal et conduit la cellule dans une phase de prolifération.

La stimulation du récepteur à l'IL2 active la voie des mTOR (mammalian target of rapamycine), c'est cette voie qui permet l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire et la prolifération clonale des lymphocytes T. Pour cela, la cellule utilise des bases puriques et pyrimidiques.

Ainsi pour réaliser une greffe, il faut empêcher le rejet d'organe et pour ce faire bloquer les différents signaux d'activation des défenses immunitaires. Différentes méthodes thérapeutiques sont mises au point et utilisées de nos jours pour prendre en charge les patients greffés. Chaque médicament possède une cible d'action spécifique et agit sur les différents signaux de stimulation.

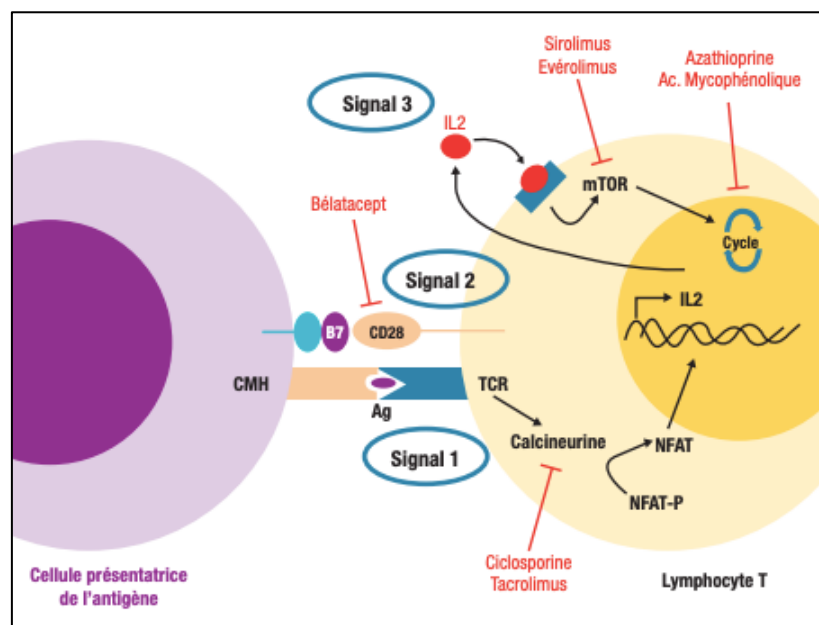


Figure 51 : Représentation des mécanismes de la réponse allo-immune ainsi que les molécules inhibant spécifiquement chaque étape de la stimulation

Sources : (8)

III.4.3. Les traitements immunosuppresseurs (8,50, 51)

Les traitements immunosuppresseurs (IS) ont pour rôle la prévention du rejet aigu à la phase initiale (traitement d'induction) et après la phase initiale (traitement d'entretien), mais aussi de traiter les rejets aigus (traitement curatif).

Les immunosuppresseurs ont pour cibles principales l'activation et la prolifération des LT, certains ont une action sur les LB. Le but du traitement immunosuppresseur est d'administrer au patient la dose adéquate n'entraînant pas de complication toxique, infectieuse et néoplasique.

Il est important que le patient soit sensibilisé à l'observance de son traitement, il ne doit en aucun cas l'arrêter de lui-même ou s'automédiquer sans l'avis d'un professionnel de santé. Il existe de nombreuses interactions connues avec le CYP450 et d'autres systèmes pouvant dérégler l'état le traitement et par conséquent l'état du patient.

Une surveillance des concentrations sérique de certains immunosuppresseurs est nécessaire, car certains d'entre eux présentent une marge thérapeutique étroite avec un fort risque de toxicité. Prenons pour exemple,

- Dosage de la concentration sanguine résiduelle à t = 0 heure pour le tacrolimus et les Inhibiteurs mTOR.
- Dosage de la concentration sanguine résiduelle à t = 2 heures pour la ciclosporine
- L'aire sous la courbe pour l'acide mycophénolique

Chaque greffe est encadrée par un protocole d'immunosuppression spécifique dépendant de l'âge, du greffon, des divers risques...

Mécanisme d'action	Classe thérapeutique	Molécules
Agents déplétants	Déplétion T	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 1	Inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine et Tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2	Bélatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 3 (entrée dans le cycle cellulaire)	Anticorps anti-récepteur de l'IL2 (anti CD25 ou Basiliximab)
	Inhibiteurs des bases puriques	Inhibiteurs de mTOR (Sirolimus, Everolimus) Inhibiteurs des bases puriques (azathioprine, acide mycophénolique)
Anti-inflammatoire	/	Corticostéroïdes

Tableau 9 : Le mode d'action des principaux immunosuppresseurs

Sources : (8)

III.4.3.1. Les anticorps polyclonaux anti - lymphocytaires

Il s'agit d'une préparation d'immunoglobulines G d'animaux immunisés par des lymphocytes T humains. Les globulines ainsi obtenues sont utilisées pour induire une lymphopénie, immunosuppression profonde et durable du patient.

Elle est utilisée comme traitement d'induction au début des transplantations de greffe. Cependant, il peut survenir des réactions d'hypersensibilité, des thrombopénies et des infections.

III.4.3.2. Les inhibiteurs de l'activation lymphocytaire

III.4.3.2.1. Les anti calcineurines

Il s'agit de la Ciclosporine et du Tacrolimus. Ils sont utilisés dès le début de greffe, car ils impactent l'activation du cycle cellulaire. Ils se fixent sur une récepteur intracellulaire spécifique et forment un complexe qui bloque l'activité de la calcineurine.

Ces deux molécules sont métabolisées par le CYP450 3A au niveau hépatique et intestinal. Cela implique une précaution quant à l'emploi de traitements pouvant interférer avec ce cytochrome.

Inhibiteurs enzymatiques conduisant à l'augmentation des concentrations des substrats du CYP	Inducteurs enzymatiques conduisant à la diminution des concentrations des substrats du CYP
Antibiotiques : Macrolides	Antibiotiques : rifampicine
Inhibiteurs calciques : nifédipine, diltiazem, vérapamil	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne
Antifongiques azolés : kétoconazole, fluconazole...	Les barbituriques
Antirétroviraux : ritonavir	Millepertuis
Jus de pamplemousse	

Tableau 10 : Liste des principales substances impliquées dans les phénomènes d'inductions et d'inhibitions enzymatiques

Sources : (52)

- La ciclosporine est commercialisée sous le nom de NEORAL® et du SANDIMMUN®, elle est utilisée à la dose de 4 à 6 mg/kg/jour et répartie en 2 prises sur la journée.
- Le tacrolimus est commercialisé sous le nom PROGRAF® et ADVAGRAF®, il est utilisé à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour en 2 prises par jour pour le prograf et 1 seulement pour l'advagraf qui présente une forme à libération retardée.

Une surveillance de la concentration sanguine permettra à terme d'adapter la dose à administrer pour les deux molécules.

Les effets indésirables rencontrés sont une néphrotoxicité aiguë (vasoconstriction artériole afférente) et chronique à long terme. Elles entraînent aussi des troubles métaboliques (dyslipidémies, diabète), des diarrhées.

III.4.3.2.2. Les inhibiteurs du signal de co-stimulation (22)

Il est représenté par le bélatacept, NULOJIX® c'est une protéine de fusion bloquant spécifiquement l'interaction des molécules CD80/ 86 avec la molécule CD28 des LT.

Il est utilisé dès le début de la transplantation et au long cours, et son administration se fait par voie intraveineuse mensuelle.

Il sera cependant employé que chez le patient séropositif au EBV de par un risque accru de syndrome lymphoprolifératif chez les EBV négatifs. Il ne présente pas de néphrotoxicité.

III.4.3.3. Les inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire

III.4.3.3.1. Les inhibiteurs du signal 3

L'interleukine 2 se fixe sur le récepteur CD25 pour l'activer, le basiliximab, SIMULECT® est un anticorps dirigé contre la chaîne alpha du récepteur à l'IL2 qui est exprimé sur les lymphocytes T activés. Il va donc saturer le récepteur le rendant indisponible à l'action de l'IL2. Il est utilisé dès la phase initiale de greffe et présente un très bon profil de tolérance.

Les voies de transduction du signal mTOR conduisent à la prolifération cellulaire après activation du récepteur à l'IL2. Le sirolimus, RAPAMUNE® et l'évérolimus, CERTICAN® interagissent avec la kinase mTOR et bloque la transduction du signal. Ils sont utilisés initialement à la dose de 3 à 5 mg/jour en une seule prise pour le sirolimus et 1 à 3 mg/jour en 2 prises pour l'évérolimus.

Une surveillance de la concentration sanguine permettra à terme d'adapter la dose à administrer pour les deux molécules.

Ces deux molécules sont métabolisées par le CYP450 3A au niveau hépatique et intestinal. Cela implique une précaution quant à l'emploi de traitements pouvant interférer avec ce cytochrome.

Les effets indésirables rencontrés sont souvent des diarrhées, une hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie, des pneumopathies, aphtes...

III.4.3.3.2. Les inhibiteurs des bases puriques

Ils bloquent la prolifération cellulaire en inhibant la mise à disposition des bases puriques, ce sont des anti métabolites.

L'azathropine, IMUREL® est un analogue des bases puriques qui agit comme inhibiteur de la synthèse d'ADN par antagonisme avec les bases puriques. Il est de moins en moins utilisé en transplantation et présente une hépatotoxicité et une myélotoxicité.

L'acide mycophénolique agit sur une enzyme de la voie de synthèse de novo des bases puriques l'inosine-5 -monophosphate déshydrogénase. C'est un inhibiteur puissant réversible et non compétitif de cette enzyme. Elle possède une action plus ciblée que l'azathioprine sur les cellules.

Le mycophénolate mofétil, CELLCEPT® et le mycophénolate sodique, MYFORTIC® sont les molécules antiprolifératives les plus utilisées de nos jours.

La dose recommandée est de 1 à 2 g/jour pour le Cellcept et 1,440 à 2 880 g/jour en 2 prises pour le Myfortic.

La surveillance de l'aire sous la courbe permet l'adaptation des doses à administrer. Les effets indésirables rencontrés sont des diarrhées, une leuconéutropénie.

III.4.3.4. Les anti-inflammatoires

Les corticoïdes sont utilisés à titre préventif du rejet de greffe à des doses faibles avec l'emploi de la prednisone, CORTANCYL® ou à titre curatif du rejet de greffe à des doses plus importantes avec la méthylprednisolone, SOLUMEDROL®.

Ils agissent sur la transcription de l'ADN en favorisant la production de molécules anti-inflammatoires et en diminuant la production de molécules inflammatoires telles que les cytokines impliquées dans les phénomènes de rejet.

Ils entraînent cependant de nombreux effets indésirables, troubles métaboliques (diabètes, dyslipidémies) de l'hypertension, une ostéoporose, la prise de poids...

	Corticoïdes	Ciclosporine	Tacrolimus	Bélatacept	Acide mycophénolique	Inhibiteurs mTor
HTA	+	++	+	-	-	-
Diabète	++	+	++	-	-	+
Dyslipidémie	+	++	+	-	-	++
Diarrhée	-	-	+	-	++	+
Néphrototoxicité	-	-	+	-	-	-
Autres	Anémie	Tremblements	Tremblements	-	Neutropénie	/

Tableau 11 : Liste des principaux effets indésirables des immunosuppresseurs utilisés dans la greffe rénale

Source : (8)

III.4.4. La greffe rénale (8,49)

III.4.4.1. Bilan pré greffe

Avant de réaliser une greffe rénale il est important d'établir un bilan pré greffe. Pour cela, il faut déterminer le groupe sanguin, réaliser un typage HLA et rechercher la présence d'anticorps anti HLA et faire une sérologie virale (EBV, VIH HBV, HBC, CMV...).

À l'issue de ce bilan, on peut réaliser des examens complémentaires et déterminer l'état général du patient, l'évaluation du système cardiaque, vasculaire et urologique.

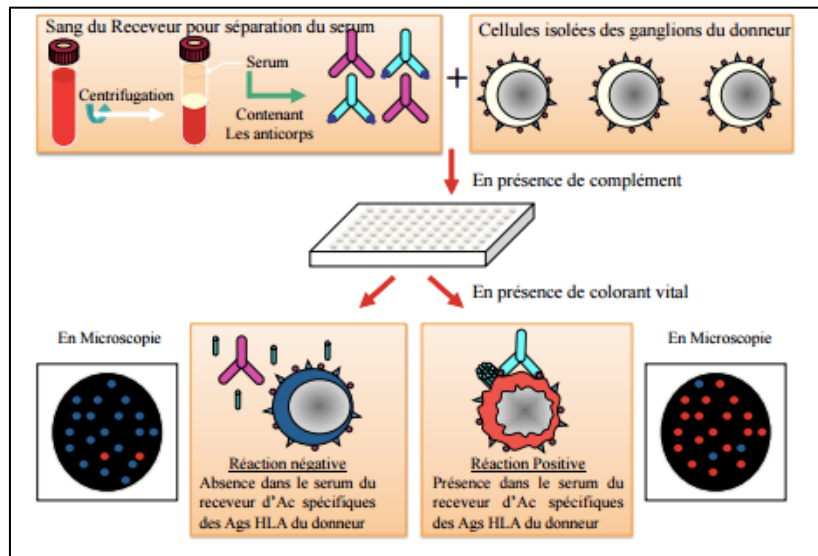


Figure 52 : Principe de réalisation d'un Cross-Match

Sources : (53)

Juste avant la greffe la réalisation du test du cross-match permet d'identifier dans le sérum du receveur la présence d'anticorps cytotoxiques dirigés contre les antigènes du donneur. Le cross-match se réalise en incubant en présence de compléments, les lymphocytes du donneur avec le sérum du receveur. En cas de lyse cellulaire le test est positif et la greffe interdite. Inversement si le test est négatif, la greffe est autorisée.

III.4.4.2. Suivi du greffon et complications

Le greffon est ensuite disposé dans la fosse iliaque droite ou gauche sans réaliser au préalable l'ablation de l'un des reins.

Une fois la greffe réalisée, des complications diverses et variées peuvent survenir. Le principal risque est le rejet du greffon. Il existe différents types de rejets pouvant survenir au fil du temps.

- Le rejet hyper aigu humoral est immédiat ou survient au cours de 10 premiers jours, il est évité de nos jours grâce au cross match. Il s'agit en fait d'anticorps préformés dirigés contre les HLA du greffon conduisant à la thrombose du greffon.
- Le rejet aigu cellulaire est lié à l'infestation du greffon par des lymphocytes cytotoxiques sa survenue est de 15 % au cours de la première année et, est souvent dépendante d'une inobservance du traitement immunosuppresseur. Une forte dose de corticoïdes permet de traiter le rejet.
- Le rejet aigu humoral tout comme le rejet hyper aigu est causé par la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes du donneur, mais qui à terme dans le temps conduit à des lésions irréversibles.
- Le rejet chronique peut être cellulaire ou humoral et survient au bout de 6 mois. Son incidence dans le temps conduit au rejet du greffon et à sa destruction, des mesures de néphroprotection doivent alors être mises en place.

La survenue de complication infectieuse est très fréquente, on note que 80 % des transplantés présentent un épisode infectieux au cours de la première année. Cela est dû à la dose d'immunosuppresseurs qui abaissent les défenses immunitaires, mais aussi à l'environnement du patient à son état nutritionnel et aux différents dispositifs médicaux pouvant être utilisés chez lui. (8,17)

La survenue de complication néoplasique est non négligeable, la moitié d'entre elles sont représentées par des cancers cutanés. En effet, les doses cumulées d'immunosuppresseurs au long terme peuvent induire voire réactiver des cancers ainsi que des syndromes lymphoprolifératifs.

Les complications digestives sont fréquentes et se manifestent par des diarrhées. Diarrhées qui peuvent être infectieuses (baisse de l'immunité), et colites post antibiotique et non infectieuses lié au traitement médicamenteux du patient (immunosuppresseurs, anti-diabétogènes...).

Les complications cardio-vasculaires et métaboliques sont fréquentes, l'HTA à une prévalence très élevée de 60 à 85 % à cause des traitements médicamenteux et à la greffe elle-même. Les dyslipidémies sont très souvent dépendantes des traitements et concernent 60 % des patients greffés. On peut noter aussi la survenue de complications osseuses directement imputées au traitement par corticoïdes.

III.4.4.3. Protocoles d'immunosuppression

Les protocoles d'immunosuppression comportent trois phases qui sont

- La phase d'induction, ou phase d'acceptation du greffon on utilise à ce niveau de fortes doses d'immunosuppresseurs associés aux corticoïdes et des anticorps monoclonaux le basiliximab
- La phase d'entretien ou prévention du rejet aigu consiste à utiliser les doses les plus faibles possible d'immunosuppresseur et de sevrer le patient en corticoïdes si cela est possible
- La phase de traitement du rejet nécessite l'emploi de fortes doses d'immunosuppresseurs et de corticoïdes pour ne pas perdre le greffon.

La greffe rénale a permis à de nombreux patients de retrouver un rythme de vie plus confortable que celui rencontré avec la dialyse, ainsi qu'une espérance de vie plus importante. Cependant à cause d'une demande importante et d'une offre limitée et des paramètres permettant la réalisation d'une greffe, l'éligibilité est compliquée et l'attente longue.

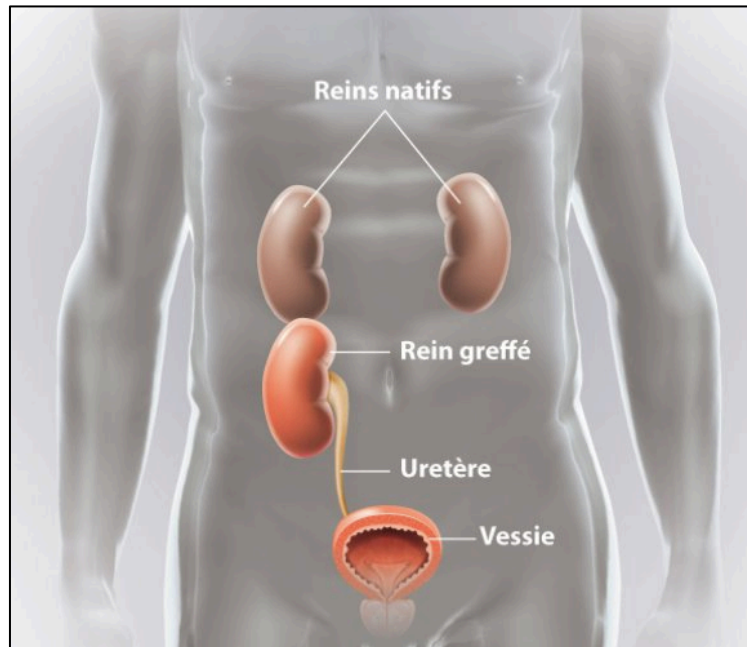


Figure 53 : Localisation du greffon après la transplantation rénale

Sources : (54)

IV. La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale à l'officine

IV.1. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France et en Limousin

IV.1.1. Définition

L'incidence d'une maladie correspond au nombre de nouveaux cas d'une maladie dans la population.

La prévalence d'une maladie correspond au nombre de cas d'une maladie à un moment donné.

Le rapport annuel REIN 2016 est un état des lieux concernant les patients qui présentent une maladie rénale chronique. Il permet de déterminer ainsi le nombre de patients en insuffisance rénale chronique terminale et de déterminer les moyens de traitements utilisés, les facteurs de risques associés et les comorbidités.

IV.1.2. Épidémiologie en France (17)

L'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale est de 165 individus par millions d'habitants (pmh), soit 11 029 patients dont la majorité sont traités par dialyse soit 10 590 patients et 439 par greffe rénale. Il est important de préciser que la moitié des patients ont plus de 70 ans, parmi eux les plus de 65 ans représentent 65 % des patients dialysés.

À la fin de l'année 2016, on recense 84 683 malades traités pour une insuffisance rénale chronique terminale, il apparaît que 55 % d'entre eux sont traités par dialyse dont 6,3 % en DP et 93,7 % en HD et 45 % par greffe rénale.

La prévalence globale pour l'IRCT est de 1262 pmh avec un nombre d'hommes atteints 1,7 fois plus élevé que chez la femme.

Les comorbidités associées à ces pathologies sont en majorité le diabète et les pathologies cardiaques.

Les chiffres révèlent que la greffe rénale présente une meilleure espérance de vie que la dialyse, environ deux fois plus importante.

Le taux de mortalité renseigné est de 10,4 % sur l'année 2016.

On ne dénombre pas moins de 22 510 officines sur le territoire français, le nombre de patients ramenés aux nombres d'officines montre que chacune compte parmi sa patientèle deux patients en dialyse. Ce faible chiffre ne doit en aucun cas laisser le pharmacien dans l'ignorance des soins à fournir aux dialysés face à sa nombreuse patientèle.

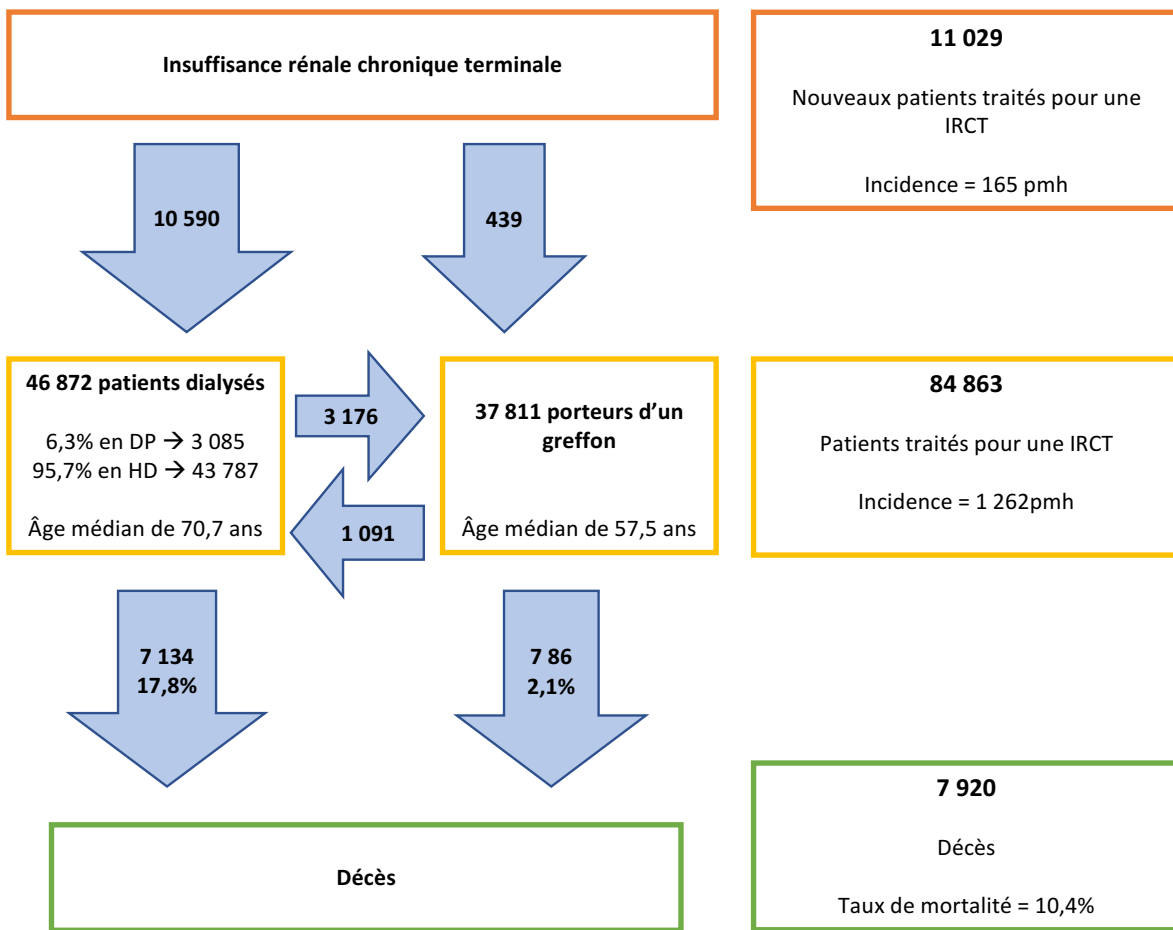


Figure 54 : Diagramme présentant la synthèse du rapport du bilan Rein 2016 concernant l'évolution l'insuffisance rénale chronique terminale en France

Sources : (17)

IV.1.3. Épidémiologie en Limousin (17)

En Limousin, sur l'année 2016 on dénombre l'apparition de 112 nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique terminale. Ces chiffres sont en adéquation avec les incidences des années antérieures. En effet depuis 2008 où il s'est produit une légère augmentation (environ 20 individus en plus) le nombre de nouveaux cas est similaire.

Parmi ces nouveaux cas, 98 patients étaient placés en hémodialyse, 9 en dialyse péritonéale et 5 ont été transplantés. La maladie rénale imputée à chaque nouveau patient nous montre qu'en majorité l'IRCT est due en premier lieu à l'hypertension, aux néphropathies diabétiques ainsi qu'aux glomérulopathies. (Confère Tableau 12).

Concernant la prévalence sur l'année 2016, on dénombre 855 patients atteints d'une IRCT en Limousin et parmi eux 533 hommes et 322 femmes. 435 patients étaient hémodialysés, 24 placés sous dialyse péritonéale et 396 ont été greffés. Comme pour l'incidence les maladies rénales imputées aux patients sont similaires aux chiffres nationaux communiqués et sont reportées dans le tableau 12.

Maladie rénale	Incidence en % (Pour 112 nouveaux patients en 2016)	Prévalence en % (Pour 855 patients en 2016)
Glomérulonéphrite	12,5	15
Pyélonéphrite	6,3	7,2
Polykystose	10,7	9,2
Néphropathie diabétique	14,3	18,5
Hypertension	23,2	20,5
Trouble vasculaire	0,0	0,2
Autre	22,3	18,5
Inconnu	10,7	10,9

Tableau 12 : Pourcentage de patients incidents et prévalents en fonction de la maladie rénale initiale en Limousin

Sources : (17)

IV.2. Présentation de l'ALURAD (45)

L'Association Limousine pour l'Utilisation du Rein à Domicile (ALURAD) est une structure fondée en 1977 par le Professeur Claude Leroux-Robert. Cette association s'occupait initialement de malades dialysés à leur domicile et a étendu son champ de capacité à la dialyse péritonéale en 1980, à l'autodialyse en 1985 ainsi qu'à la dialyse médicalisée en 1991 et la création d'un centre d'hémodialyse en 2006.

IV.2.1. Missions de l'ALURAD

Parmi ses nombreuses missions, elle assure le dépistage et la prévention des MRC en Limousin assuré par le réseau Néphrolim avec lequel elle fusionne en 2015.

Elle assure la prise en charge des patients et leur suivi grâce aux consultations dispensées par les néphrologues du centre, ainsi que des ateliers d'éducation thérapeutique qui permettent une meilleure compréhension du traitement, de la maladie et de la vie au quotidien. D'autre part, elle permet au patient d'être informé sur les différents modes d'épuration extrarénale existants présentés au cours de l'information pré-dialyse, et offre aussi la possibilité de se former à l'autodialyse au cours d'atelier éducatif.

IV.2.2. L'offre de soins

La structure met à disposition du personnel soignant compétent, composé de médecins spécialistes, d'infirmiers, d'aides-soignants, de préparateurs, de techniciens et de pharmaciens.

Il existe différents modules de dialyse disponibles en fonction des besoins et capacités du patient :

- L'hémodialyse en centre (HDC) regroupe les patients « lourds » nécessitant une surveillance médicale continue. Un néphrologue et du personnel soignant sont présents pendant la durée totale de la dialyse.
- L'unité de dialyse médicalisée (UDM) accueille les patients qui nécessitent une présence médicale non continue pendant la séance de dialyse.
- L'hémodialyse à domicile (HDD) est possible pour les patients capables d'assurer les gestes nécessaires au traitement, montage et démontage du circuit, contrôle et préparation des séances, stérilisation de la machine. Elle est possible après une formation et permet au patient d'adapter ses séances de dialyse.
- L'unité d'autodialyse (UAD) regroupe les patients ne disposant pas de domicile approprié au déroulement de la séance ou qui nécessite l'aide d'une infirmière pour réaliser certains gestes. Ils sont dirigés vers le centre le plus proche de chez eux.
- La dialyse péritonéale (DP) est réalisée de manière continue en ambulatoire (DPCA) ou de façon automatisée (DPA), c'est-à-dire dans le lieu où le patient réside (domicile, EHPAD). C'est une technique qui peut être réalisée de manière autonome ou avec l'aide d'une infirmière.

L'ALURAD est présidée par le Professeur Jean-Claude Aldigier. Sa directrice Mme Mathieu collabore avec de nombreux services (médical, administratif, pharmaceutiques, techniques...) pour administrer la structure.

Le site premier est l'ALURAD du BUISSON à Limoges, avec le site de l'ALURAD SCHÖELCHER, ils sont les deux sites présents sur la ville de Limoges. Il existe aussi un site à Guéret en Creuse, et deux sites en Corrèze à Brive et Ussel. Tous les sites ne présentent pas toutes les méthodes d'épuration extrarénale.

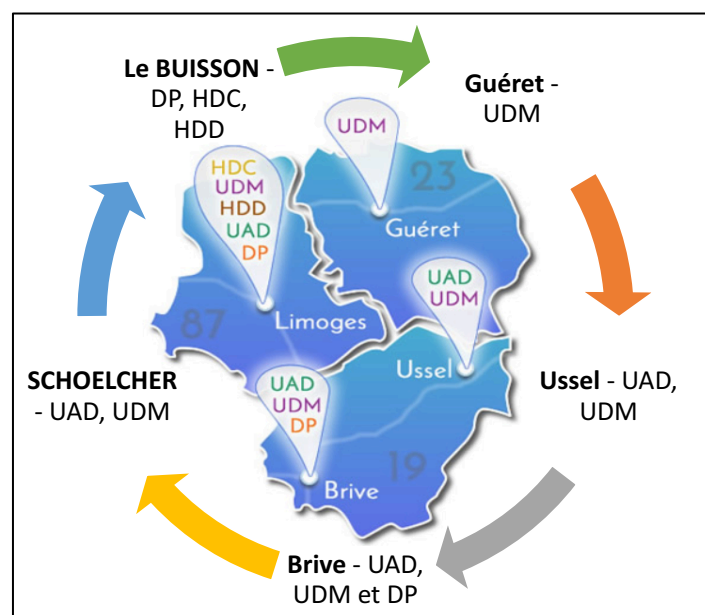


Figure 55 : Répartition des centres de dialyse de l'ALURAD sur le Limousin

Sources : (45)

IV.2.3. Le rôle du pharmacien à l'ALURAD

Le pharmacien référent de l'ALURAD est le Docteur Dardim Karim, il est responsable au sein de la structure du service de la pharmacie. Ses missions sont de réaliser la gestion des stocks afin de ne pas créer de rupture d'approvisionnements pour les différents médicaments, mais aussi pour le matériel utilisé pendant la séance de dialyse.

Il doit, à l'aide des préparateurs de son service réaliser la dispensation des médicaments et du matériel dont les patients ont besoin dans les centres. Il réalise par conséquent la traçabilité des différents produits.

D'autre part, il porte un regard sur les traitements administrés aux patients et contrôle ainsi l'adéquation entre le traitement attendu et le traitement délivré. Accompagné d'une équipe médicale formée de médecins, d'infirmiers de nutritionniste, d'assistante sociale, mais aussi d'une équipe technique pour la maintenance des machines, l'ALURAD apparaît comme un centre où l'interdisciplinarité est fondamentale au bienfait du patient.

IV.3. Détection du patient insuffisant rénal chronique terminal au comptoir

Au comptoir, un patient peut venir retirer une ordonnance d'un traitement chronique, ou aiguë, mais aussi demander des conseils pour une pathologie bénigne. Chaque patient est unique, une attention toute particulière doit être portée à la recherche d'une pathologie et d'un traitement sous-jacent ainsi qu'à la recherche d'interactions entre les différentes molécules et fournir les conseils de dispensation à donner au patient.

Un patient insuffisant rénal chronique en phase terminale qui est traité par une méthode d'épuration extrarénale ne possède pas de signes distinctifs particuliers extérieurs décelables au comptoir.

En effet, on ne peut pas distinguer la présence d'un cathéter péritonéal, de fistule artérioveineuse... C'est pourquoi l'interrogatoire ainsi que l'analyse de l'ordonnance sont capitaux pour identifier cette population.

IV.3.1. Patient muni d'une ordonnance

Après avoir accédé au fichier du patient en utilisant la carte vitale, il faut vérifier la présence d'une information personnelle renseignée à son dossier, il peut s'agir d'un message de l'équipe officinale indiquant « patient dialysé, attention ».

Si la pathologie n'est pas renseignée alors le pharmacien analyse l'ordonnance en débutant par le prescripteur. Il peut s'agir du néphrologue responsable des soins ou d'un autre professionnel de santé.

Le pharmacien doit alors détecter la présence de médicaments habituellement rencontrés chez le patient dialysé, pour ce faire il peut consulter l'ordonnance du spécialiste ou consulter l'historique, le DP du patient et plus récemment son DMP. Si cela ne suffit pas alors le pharmacien doit engager un interrogatoire sur les pathologies et/ou les traitements pris par le patient et ou analyser la nouvelle prescription.

Sur cette prescription il est nécessaire de détecter des changements dans la stratégie thérapeutique, des interactions possibles entre les différents traitements du patient. Il faut alors proposer au médecin l'adaptation posologique des médicaments faisant défaut. En sachant qu'aucune modification ne sera effectuée sans son accord.

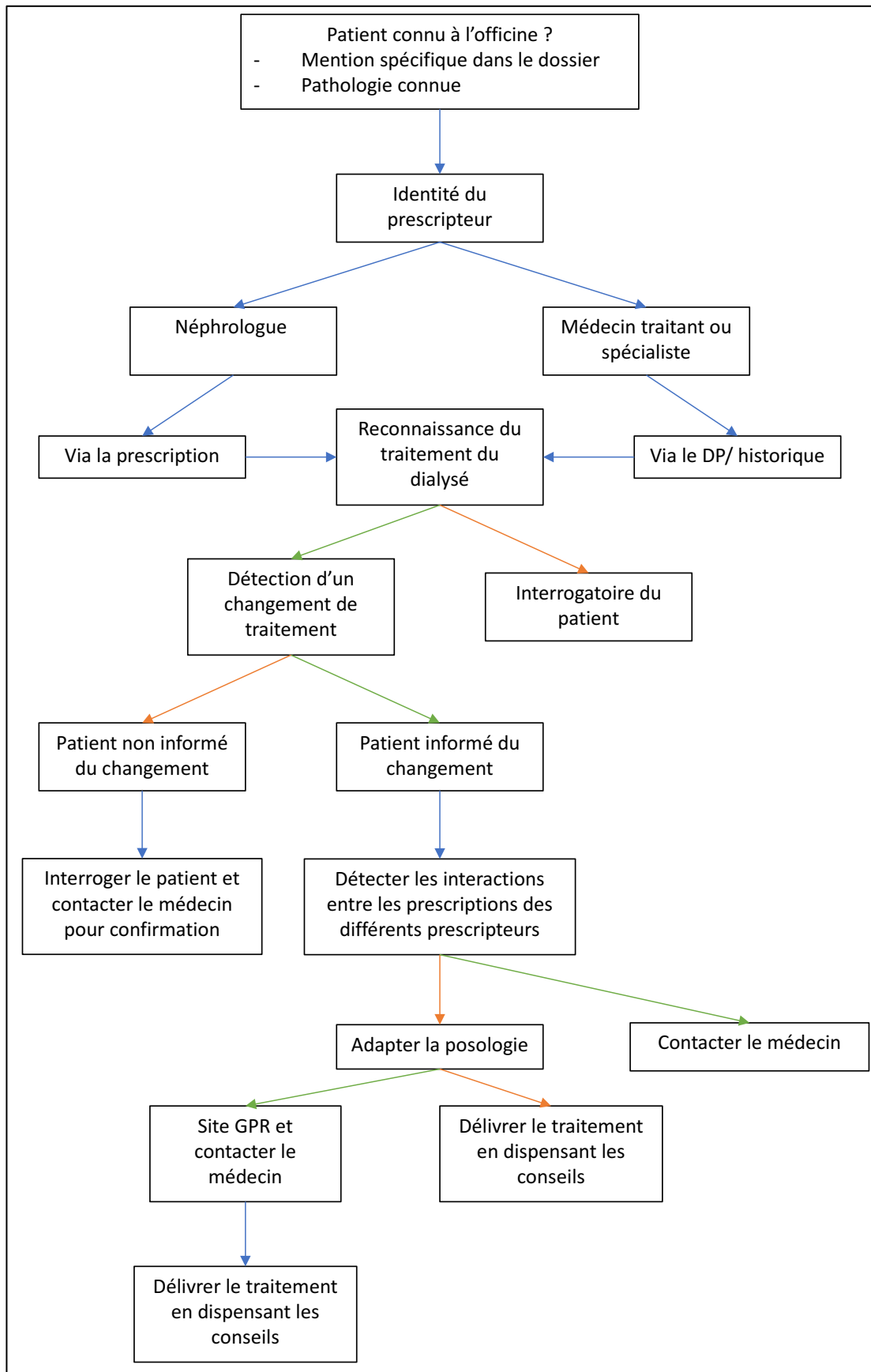


Figure 56 : Diagramme décisionnel pour la prise en charge d'un patient en IRCT au comptoir sur présentation d'une ordonnance

Sources : (55)

IV.3.2. Patient non muni d'une ordonnance

Le patient n'a ni ordonnance, ni carte vitale. Il est impossible pour le pharmacien d'accéder à son historique s'il n'est pas connu dans la pharmacie.

L'interrogatoire débute par la raison de sa venue à l'officine, c'est-à-dire les symptômes, les signes cliniques qu'il présente. Le pharmacien se renseigne alors sur les traitements pris, ainsi que sur les pathologies dont le patient pourrait souffrir. Il doit rechercher en priorité, tout signe évocateur d'une défaillance rénale.

Il peut en cas de confirmation d'une pathologie rénale demander au patient, l'état actuel de son rein et l'interroger sur les résultats d'analyses récente.

Si le patient ne présente pas de défaillance rénale, alors le pharmacien délivre le médicament avec les conseils de dispensation adaptés.

Si le patient est dialysé, le pharmacien doit alors choisir le médicament adapté à son mode d'épuration extrarénale et lui dispenser les conseils de prises associés. Il est important de préciser au patient que si l'affection ne s'améliore pas, la consultation d'un médecin est impérative.

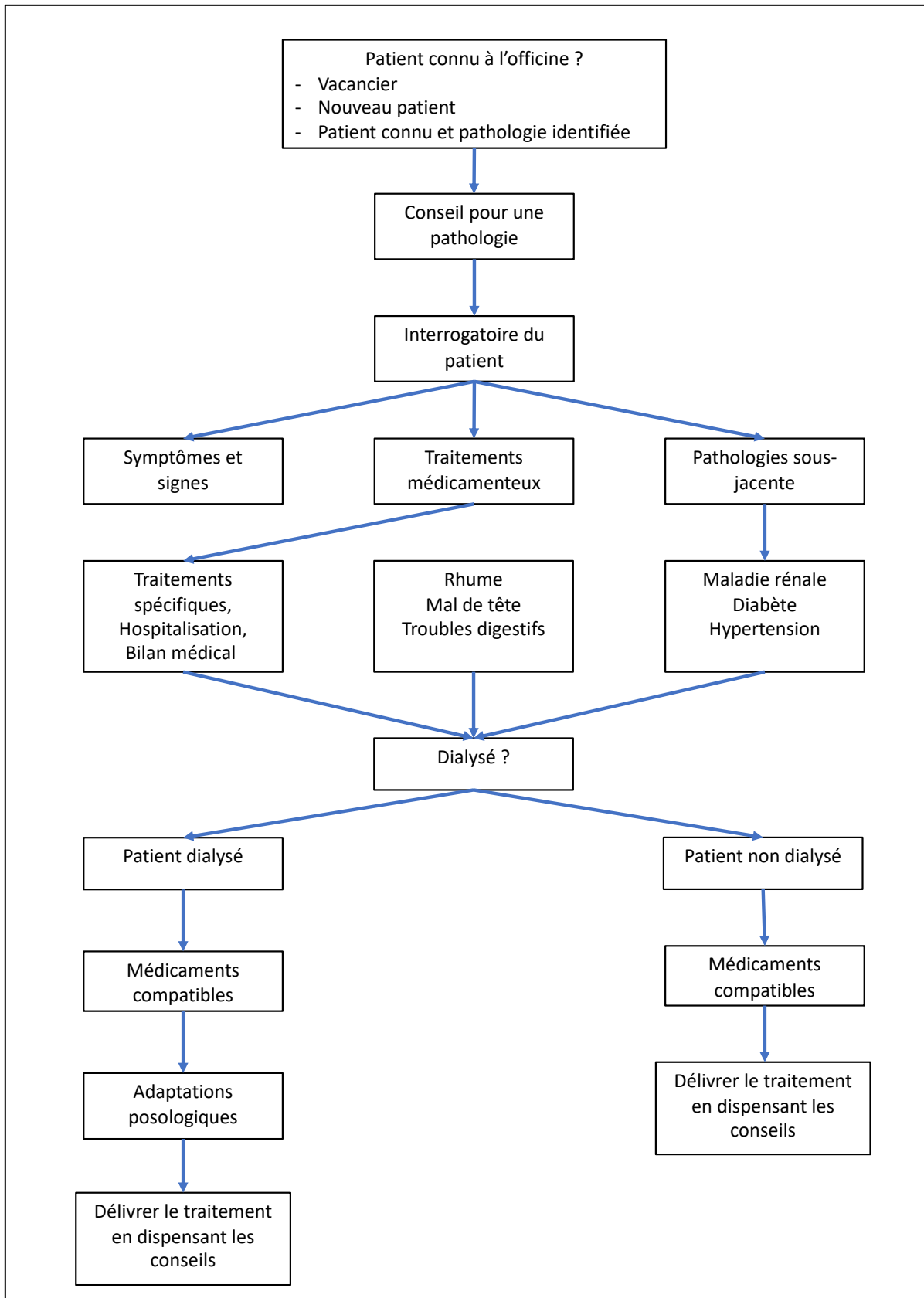


Figure 57 : Diagramme décisionnel pour la prise en charge d'un patient en IRCT au comptoir sur présentation d'une ordonnance
Sources : (55)

IV.4. Les médicaments du patient dialysé

Au stade de la dialyse, les reins du patient sont défectueux. Ils n'assurent plus les fonctions « normales » d'épuration de l'organisme ni celles de régulation physiologique.

Les retentissements chez le patient sont multiples et conduisent à une anémie, à la dérégulation du métabolisme phosphocalcique, à des troubles cardiaques liés à l'excès de potassium ainsi qu'à l'hypertension chronique qui s'installe chez le sujet. C'est pourquoi il est important d'administrer à chaque patient le traitement spécifique au déficit installé.

IV.4.1. Le traitement de l'anémie (14,56–58)

Les patients dialysés sont très souvent anémiés. Cette anémie peut être causée par un manque d'éléments nécessaires à la production des globules rouges comme le fer et certaines vitamines (B12, acide folique...) ainsi qu'au défaut de production d'EPO. Le traitement consiste à maintenir une valeur de l'hémoglobine suffisante afin d'assurer la bonne oxygénation des organes.

IV.4.1.1. Le fer

Le fer est essentiel à l'oxygénation, car il se lie à l'oxygène et assure son transport via les globules rouges. Un déficit doit donc être rapidement corrigé pour éviter l'anémie. Il existe sous deux formes, en comprimé ou en solution injectable. Son indication est le traitement de la carence martiale.

La forme comprimée est rencontrée sous le nom d'ASCOFER® et de TARDYFERON®. La posologie est d'un comprimé par jour le matin à jeun. Il est conseillé de réaliser la prise à distance d'autres médicaments qui peuvent interférer avec le fer.

La prise de fer peut être mal tolérée chez les patients, car elle peut conduire à la production de selles noirâtres, à la survenue de diarrhée et/ou de constipation, mais aussi des vomissements, ainsi qu'un goût métallique en bouche.

La forme injectable est utilisée lorsque la forme comprimée est insuffisante. La dose à administrer doit être déterminée en fonction de la valeur de l'hémoglobine attendue et du profil du patient.

Chez le patient hémodialysé, le fer peut être injecté directement dans la ligne veineuse au milieu de la séance de dialyse. Les médicaments utilisés sont le VENOFER® (saccharose ferrique) et le FERINJECT® (carboxymaltose ferrique). Les effets rencontrés sont similaires au fer utilisé par voie orale. Une attention particulière est portée lors de l'injection du fer qui peut provoquer des réactions d'hypersensibilités.

IV.4.1.2. Les vitamines

Les vitamines B12 et B9 sont impliquées dans la production et la maturation des cellules de la lignée rouge. Un déficit produit une anémie mégaloblastique. Le traitement consiste à administrer au patient si besoin les vitamines faisant défaut.

Le médicament disponible est la SPECIAFOLDINE® 5 mg utilisé pour contrecarrer les carences en folates. La posologie est d'un comprimé par jour administré pendant 3 à 6 semaines.

IV.4.1.3. L'érythropoïétine

L'EPO est apportée à l'organisme en réalisant des injections sous-cutanées ou intraveineuses. Il existe à ce jour différentes EPO obtenues par le génie génétique, elles se différencient par leurs structures ainsi que leur dosage et les posologies des doses administrées.

L'indication est la correction de l'anémie chez le sujet insuffisant rénal chronique. Le traitement consiste à obtenir une valeur de l'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl.

Deux phases sont à différencier, la phase correctrice qui nécessite l'injection d'EPO plusieurs fois par semaine afin d'obtenir la valeur souhaitée puis une phase d'entretien nécessitant l'injection hebdomadaire d'EPO.

Type d'EPO	Nom commercial
Epoétine alpha	BINOCRIT® EPREX®
Epoétine bêta	MIRCERA® NEORECORMON®
Epoétine téta	EPORATIO®
Epoétine zéta	RETACRIT®
Darbépoétine	ARANESP®

Tableau 13 : Liste des principales EPO disponibles pour le traitement de l'anémie

Sources : (19)

Le suivi et l'injection de l'EPO sont spécifiques à chaque patient et dépendant des valeurs souhaitées. L'injection peut entraîner des maux de tête et une élévation de la tension artérielle. Elle peut être réalisée au cours de la séance de dialyse permettant ainsi le contrôle et le suivi du patient.

Les EPO à demi vie longues comme l'ARANESP® est préférée, car elles permettent d'administrer une dose par semaine au patient. Du point de vue logistique, cela représente un stockage moindre, d'autant plus que ce sont des produits de la chaîne du froid.

IV.4.2. Le traitement des troubles phosphocalciques (56,57)

Le calcium et le phosphore sont étroitement liés dans l'organisme. Leur absorption intestinale et leur élimination rénale permettent de réguler les valeurs nécessaires au maintien de l'homéostasie. Dès lors que la fonction rénale diminue, l'élimination du phosphore diminue aussi. La concentration sanguine augmente, alors que la concentration du calcium diminue, et il se produit une augmentation du taux de la parathormone.

Si ces paramètres ne sont pas modifiés, l'excès de phosphore fragilise la structure osseuse et entraîne un vieillissement prématuré du capital sanguin via la formation de dépôts dans les artères et les veines (58). Deux leviers d'actions corrigent la concentration sanguine du

phosphore ; il s'agit de réguler les apports en diminuant les aliments riches en phosphore et utiliser des traitements qui diminuent son absorption.

IV.4.2.1. Le phosphore (59)

Le phosphore est absorbé lors du repas au niveau intestinal, les chélateurs du phosphore permettent de limiter son absorption. Le phosphore ainsi chélaté passe dans les selles. L'ensemble des chélateurs sont pris au moment du repas en dehors des chélateurs calciques qui en cas d'hypocalcémie doivent être pris en dehors des repas.

Il existe trois types différents de chélateurs du phosphore, les chélateurs à base de calcium, à base de métal, et les chélateurs sans métal ni calcium.

IV.4.2.1.1. Les chélateurs calciques (22,59)

Le calcium acétate, PHOSPHOSORB® 660 mg est un comprimé de calcium dosé à 334 mg qui va se complexer avec le phosphore lors du repas. Les comprimés doivent être pris au moment du repas et avalés tel quel ou écrasé si le patient a des difficultés pour avaler. La prise de deux à quatre comprimés par repas et trois fois par jour peut être nécessaire pour assurer le traitement. Le médicament peut entraîner des nausées et de la constipation chez certains patients, il ne devra pas être initié en cas d'hypercalcémie.

Le calcium carbonate, CALCIDIA® 1,54 g est utilisé pour corriger l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie. La prise journalière d'un sachet 2 à 3 fois par jour suffit pour corriger le trouble.

IV.4.2.1.2. Les chélateurs ferriques (22,59)

Le carbonate de lanthane, FOSRENOL® existe en comprimé à croquer et en sachet à différents dosages (250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg). Les comprimés doivent être mâchés et les sachets mélangés avec un peu de liquides au moment du repas. La dose à administrer est recherchée après une titration de quelques semaines et se situe entre 1500 à 3000 mg par jour.

L'oxyhydroxyde sucro-ferrique, VELPHORO® 500 mg est un comprimé à croquer au moment du repas. La prise d'un comprimé au moment du repas suffit pour diminuer la concentration sanguine en phosphore, la fenêtre thérapeutique est située entre 1500 à 2000 mg par jour.

IV.4.2.1.3. Les autres chélateurs (22,59)

Le chlorhydrate de sevelamer, RENAGEL® comprimé à 800 mg doit être avalé entier au moment du repas. En fonction de la concentration sérique du phosphore, la prise est d'un à deux comprimés trois fois par jour. La fenêtre thérapeutique optimale est de 2,4 à 4,8 g de chélateur par jour.

Le carbonate de sevelamer, RENVELA® est disponible en comprimé à 800 mg et en sachet à 2,4 g adapté à la population pédiatrique. Le comprimé doit être avalé entier avant le repas. La posologie est similaire à celle du RENAGEL. Les patients se plaignent de nausées, de flatulences et de douleurs gastro-intestinales suite à la prise du médicament.

	Forme et dosage	Posologie	Moment de prise
Les chélateurs calciques			
PHOSPHOSORB® 660mg	Comprimé	2 comprimés trois fois par jour Augmentation progressive jusqu'à 3 ou 4 comprimés par repas	Comprimé avalé entier au moment du repas
CALCIDIA® 1,54 g	Sachet	2 à 3 sachets par jour	Dissoudre dans un verre d'eau
Les chélateurs ferriques			
FOSRENOL®	Comprimé (250/500/750/1000 mg) Sachet (750/1000 mg)	Effet escompté à partir de 750 mg Habituellement 1500 à 3000 mg/jour	Comprimé à croquer Sachet à dissoudre dans un peu d'eau
VELPHORO® 500 mg	Comprimé	Débuter à 1500 mg par jour puis adapter jusqu'à obtention de la fenêtre thérapeutique de 1500 à 3000 mg par jour	Comprimé à croquer au cours du repas
Les autres chélateurs			
RENAGEL® 800 mg	Comprimé	La fenêtre thérapeutique est de 2,4 g à 4,8 g par jour	Comprimé avalé entier au cours des repas
RENVELA®	Comprimé à 800 mg Sachet à 2,4 g	La fenêtre thérapeutique est de 2,4 g à 4,8 g par jour	Comprimé avalé entier Sachet à dissoudre dans un peu d'eau Au cours du repas

Tableau 14 : Liste des chélateurs utilisés chez le patient dialysé pour abaisser la phosphatémie

Sources : (22,59)

IV.4.2.2. Le calcium (22,56, 57,60)

L'hypocalcémie décelable lors d'une insuffisance rénale est liée au défaut de synthèse par le rein de la vitamine D active. La vitamine D est synthétisée par notre peau et rendue active par ses transformations hépatique et rénale. Elle permet de favoriser l'absorption du calcium au niveau intestinal ainsi que le remodelage osseux.

La diminution du calcium conduit à l'élévation de la parathormone, à la modification du remodelage osseux en faveur d'une ostéolyse et au phénomène d'artériosclérose. La vitamine D peut être administrée sous forme de base ou sous sa forme active.

IV.4.2.2.1. Apports calciques

Le cholécalciférol, ZYMAD[®], UVEDOSE[®] est une solution buvable en ampoule ou en gouttes buvables. Elle permet de corriger la calcémie souvent trop basse chez le sujet dialysé.

L'alfacalcidol, UN-ALPHA[®] et le calcitriol, ROCALTROL[®] représentent la forme active de la vitamine D. Elle impacte directement l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. C'est pourquoi avant toute induction de ce traitement, la phosphorémie doit être contrôlée. Un à deux microgrammes par jour sont nécessaires pour suppléer le patient carencé.

IV.4.2.2.2. Contrôle hormonal de la parathormone

La correction de la calcémie et de la phosphorémie peut être insuffisante. Le dernier levier d'action est le contrôle de la PTH. Le but du traitement est de diminuer l'hyperparathyroïdie pouvant être délétère chez le patient dialysé.

Le cinacalcet, MIMPARA[®] est un comprimé dosé à 30, 60 ou 90 mg. Le comprimé doit être avalé lors d'un repas afin d'augmenter sa biodisponibilité. Le cinacalcet est un agent calcimimétique, il abaisse le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur au calcium présent sur la glande parathyroïde, permettant ainsi sa diminution.

La dose initiale chez l'adulte est de 30 mg, cette dose est adaptée chaque semaine en effectuant un dosage de la PTH et des traitements chélateurs et vitaminiques employés. La dose de 180 mg par jour ne doit pas être dépassée. Le cinacalcet permet alors la diminution du calcium, du phosphore et de la PTH. (59)

IV.4.3. Le traitement de l'hyperkaliémie (22,57)

L'excès de potassium dans l'organisme est lié à son défaut d'excrétion par le rein. Il joue un rôle dans la transmission de l'influx nerveux, mais une concentration trop élevée conduit à la survenue de troubles cardiaques graves. Pour limiter sa concentration sanguine, il faut limiter les apports en évitant les légumes crus et les fruits et utiliser les chélateurs du potassium si besoin.

Le polystyrène sulfonate de sodium, KAYEXALATE[®] 454 g est une poudre pour suspension buvable ou rectale. C'est une résine échangeuse d'ion qui échange un ion sodium contre un ion potassium au niveau du côlon de par sa plus grande affinité pour le potassium.

La posologie recommandée est d'une cuillère mesure (environ 15 g) de poudre à dissoudre dans un liquide trois fois par jour, cependant elle sera appréciée par le médecin face aux besoins du patient. Sa mise en suspension n'est pas complète, le produit au niveau des intestins peut coaguler et entraîner une constipation.

IV.4.4. Le traitement antihypertenseur

Le contrôle de l'hypertension artérielle joue un rôle important dans la diminution des troubles cardio-vasculaires. Chez le patient dialysé, l'objectif tensionnel doit être inférieur à 140/90 mmHg avant la séance et inférieur à 130/80 mmHg après la séance. La stratégie de soin du patient dialysé est un peu différente de celle du patient hypertendu et insuffisant rénal. (16)

Chez le patient dialysé, la tension artérielle varie en fonction du stock hydrique du patient et de son stock sodé. L'élimination de l'eau est largement diminuée, le patient ne conserve en général plus de diurèse. Entre les séances de dialyse, l'ingestion d'eau augmente le volume hydrique du patient et par conséquent la tension.

D'autres anomalies comme les troubles phosphocalciques, le diabète, le cholestérol peuvent contrebalancer le bon contrôle tensionnel du patient, et des traitements adjuvants doivent être mis en place pour aider à son contrôle.

La dose de médicament administrée est souvent inférieure à celle d'un patient insuffisant rénal, en effet les prescripteurs doivent adapter la posologie des médicaments qui ne sont pas ou plus éliminés par le rein. Une fois la séance terminée la tension du patient est généralement revenue à l'objectif cible, il n'est pas nécessaire de dispenser des doses trop importantes au patient.

IV.4.4.1. Stratégie thérapeutique (58,59)

Dans un premier temps, le contrôle tensionnel s'effectue en retirant au patient l'excédent d'eau présent dans son corps pendant les séances de dialyse. L'administration de traitements médicamenteux entre les séances permet d'affiner la tension.

De plus, le traitement de l'hypertension requiert l'application de règles hygiéno-diététiques strictes, le patient doit limiter les apports sodés et hydriques. Si cela ne suffit pas, il doit être placé sous thérapie anti-hypertensive. Les stratégies sont un peu différentes de celle du patient normorénal ou en insuffisance rénale chronique, en effet il n'est plus nécessaire de protéger le rein en utilisant en première intention les IEC ou les Sartans.

IV.4.4.1.1. Première intention

En première intention, l'emploi de bêta bloquants est préconisé, parmi eux on retrouve l'aténolol, le bisoprolol, le métoprolol et le carvedilol.

La prescription des sartans est préférée à celle des IEC, car les sartans ont la particularité de ne pas être dialysés.

Si une diurèse résiduelle est encore observée, la prescription de certains diurétiques de l'anse peut être recommandée. Les doses utilisées sont relativement importantes, par exemple le furosémide est utilisé à des doses de 250 à 500 mg/jour.

IV.4.4.1.2. Seconde intention

En seconde intention, l'association d'inhibiteurs calciques peut être ajoutée au traitement, ces traitements ne sont pas éliminés par la séance de dialyse. On préférera administrer au patient des molécules à longue durée d'action comme l'amlodipine.

IV.4.4.1.3. Troisième intention

En troisième intention, si la tension artérielle n'est toujours pas contrôlée, il est possible d'ajouter des antihypertenseurs d'action centrale comme la moxonidine et la clonidine.

En dernière intention, la prescription d'un vasodilatateur le minoxidil peut être utilisé, mais sa dose doit être adaptée en raison de risques d'épanchement péricardique.

Le contrôle tensionnel est le résultat d'une hygiène de vie adaptée au type de dialyse, à la présence d'une diurèse résiduelle ainsi qu'à la mise en place d'une stratégie thérapeutique anti hypertensive adéquat.

IV.4.5. Le traitement de l'acidose

L'acidose résiduelle rencontrée chez les patients dialysés est liée à l'excès de charge acide présente dans l'organisme entre les séances de dialyse. L'introduction d'un traitement composé de gélules de bicarbonate de sodium permet de piéger cette charge acide et par conséquent de diminuer l'acidité de l'organisme. (61)

La posologie sera spécifique et adaptée à chaque individu, il n'existe pas de dose de référence.

IV.4.6. Les autres traitements (56,57, 60)

Le patient dialysé présente en plus de son insuffisance rénale très souvent d'autres troubles associés. On retrouve des désordres métaboliques, des douleurs chroniques et la survenue d'infections causées par l'abaissement des défenses immunitaires et les différentes voies d'accès au patient.

La prise en charge de ces problèmes rallonge considérablement les traitements du patient. Leur prescription doit cependant être réalisée aux doses les plus justes possibles et en adéquation avec les séances du patient. Il ne faut pas administrer au patient avant la séance un médicament qui sera éliminé lors de la dialyse.

IV.4.6.1. Les désordres métaboliques

Les hypolipémiants sont utilisés pour contrôler le taux de cholestérol dans le sang. Les statines sont plus largement utilisées que les fibrates, les résines et l'ézétimibe. La dose administrée est ajustée en fonction du patient.

Les patients diabétiques sont traités par des antidiabétiques oraux ou par l'administration d'insuline. Le choix de l'antidiabétique est dépendant des classes médicamenteuses, certaines comme les biguanides doivent être proscrites, car elles entraînent une toxicité chez le patient. L'insuline ne présente pas de risque majeur, cependant sa dose est adaptée à chaque patient.

IV.4.6.2. Les infections virales et bactériennes

La prévention et le traitement des infections sont assurés par les antibiotiques et les vaccins.

L'emploi des antibiotiques est spécifique des bactéries à traiter et nécessite une adaptation du dosage et du moment d'administration.

La vaccination contre le virus de la grippe est recommandée annuellement à chaque patient dialysé. L'abaissement des défenses immunitaires et le risque de contracter certaines infections obligent le patient au stade de la MRC grade 4 à réaliser le vaccin contre l'hépatite B.

IV.4.6.3. Les douleurs chroniques

Les antalgiques sont largement utilisés chez le patient dialysé du fait de ses nombreuses douleurs. Chez le patient dialysé, l'emploi d'AINS ne présente aucun problème, car le rein est déjà défaillant, il est donc possible de les employer, mais leur emploi n'est pas recommandé.

La morphine et ses dérivés sont utilisés avec plus de précautions à cause de leurs nombreux effets indésirables qui peuvent toucher le patient.

Le bon antalgique doit être administré au bon patient à la bonne dose après évaluation de l'intensité de la douleur.

IV.5. L'adaptation posologique des traitements chez le patient dialysé

Il est important avant tout de définir le rôle de chaque intervenant dans le traitement médical du patient. Le prescripteur choisit la molécule, le dosage et la posologie adaptée au besoin du patient et de sa pathologie. Le pharmacien quant à lui analyse et surveille qu'il n'y ait pas d'interactions entre les différentes molécules et que le dosage et la posologie renseignée correspondent aux profils pathologiques du patient.

Dès lors que l'ensemble de ces paramètres coïncident, la délivrance peut être réalisée. Si l'un de ces paramètres semble contraire à la délivrance, alors le pharmacien alerte le prescripteur, mais ne peut en aucun cas modifier de son propre chef la prescription d'une molécule ou de sa posologie. C'est en accord avec le prescripteur que les professionnels peuvent exercer leur art et veiller à la bonne santé du patient.

IV.5.1. Modification pharmacocinétique chez le patient dialysé (62)

IV.5.1.1. Rappel pharmacocinétique et modification des étapes ADME

L'insuffisance rénale entraîne chez l'homme une modification des paramètres pharmacocinétiques. Elle se manifeste tout d'abord par la diminution de l'excrétion urinaire des médicaments et de leurs métabolites, mais aussi par l'altération des étapes d'absorption, de distribution et de métabolisation.

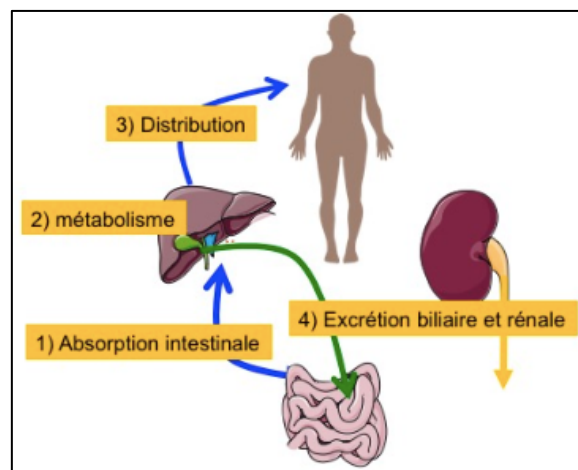


Figure 58 : Représentation simplifiée des étapes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination des substances dans l'organisme

Sources : (21)

L'absorption permet au médicament de rejoindre la circulation sanguine. Chez le patient insuffisant rénal, on rencontre une inflammation intestinale asymptomatique qui altère la paroi de l'intestin. La perméabilité est plus importante et entraîne une plus grande absorption des médicaments. D'autre part, il se produit une diminution de l'activité et de l'expression des enzymes intestinales et hépatiques qui sont responsables du métabolisme du médicament. Une plus grande fraction du médicament inchangé rejoint par conséquent la circulation sanguine.

La distribution est représentée par la liaison des molécules absorbées aux protéines plasmatiques que sont l'albumine, l'alpha 1 glycoprotéine et les lipoprotéines.

Chez le patient insuffisant rénal, l'albuminémie est plus faible que chez le sujet sain, les médicaments liés à cette protéine sont retrouvés sous leur forme libre en plus grande quantité et peuvent se fixer au niveau des sites d'action pour entraîner leur effet. La liaison des médicaments basiques à l'alpha-1-glycoprotéine est elle aussi altérée à cause de la compétition de substances produites par les patients urémiques.

Le métabolisme consiste à modifier, transformer le médicament pour le rendre actif et, ou l'éliminer de l'organisme. Les médicaments dont la clairance métabolique est supérieure à la clairance rénale sont moins impactés. Cependant, chez le patient insuffisant rénal la diminution de l'activité et de l'expression des enzymes intestinales et hépatiques qui sont responsables du métabolisme du médicament peuvent être altérées.

L'excrétion rénale chez le patient dialysé n'existe plus ou à défaut une minime excrétion est maintenue au début de la mise sous hémodialyse. La filtration, la sécrétion et la réabsorption ne sont plus efficaces et les transporteurs favorisant l'élimination ou la réabsorption sont inefficaces. L'excrétion des médicaments et des métabolites ne se fait plus. Il existe pour certaines molécules un risque accru de toxicité.

IV.5.1.2. Paramètres de prises en charge et adaptation pharmacologique chez le patient dialysé

En conséquence, l'élimination rénale n'est plus effective, les médicaments et leurs métabolites normalement éliminés par le rein ne le sont plus. L'altération du métabolisme et de l'élimination des médicaments éliminés par le métabolisme hépatique sont elles aussi impactées.

C'est pourquoi chaque médicament administré à un patient dialysé doit respecter plusieurs paramètres :

- La dose administrée est fonction de son métabolisme, de son élimination ainsi que sa demi-vie d'élimination.
- La dialysance, il s'agit de déterminer si le médicament et ses métabolites peuvent être éliminés lors de la séance de dialyse (médicament dialysable) ou non éliminés (médicament non dialysable).
- La chronopharmacologie de prise du médicament est alors très importante, un médicament dialysable ne doit en aucun cas être administré avant la séance, alors qu'un médicament non dialysable peut l'être.
- La survenue des effets indésirables liés à l'accumulation d'une substance non éliminée est un paramètre très important pouvant contre-indiquer l'emploi d'une substance.

L'adaptation est spécifique à chaque patient, cela dépend du type de dialyse réalisée, de la fréquence de dialyse, des médicaments administrés... L'administration d'un médicament dialysable est effectuée après la séance de dialyse, alors qu'un médicament non dialysable peut l'être au cours ou après la séance.

D'autre part, l'adaptation doit se faire en fonction du risque d'accumulation et de toxicité d'une substance liée à une exposition prolongée et à son retard d'élimination.

Nous allons étudier certaines familles pharmacologiques prescrites par les médecins et dont l'adaptation lors de la prescription est capitale afin de limiter la survenue d'une toxicité chez le patient dialysé.

IV.5.2. Les traitements cardiaques

On retrouve une augmentation de la pression artérielle chez 70 à 80 % des insuffisants rénaux au stade de la dialyse. C'est pourquoi il est nécessaire de réguler cette tension afin d'éviter l'apparition de complications chez des patients déjà fragile. Dans un premier temps, le patient doit adopter une hygiène de vie satisfaisante et si cela ne suffit pas il faut alors lui administrer un traitement médicamenteux. En effet, la rétention hydrique conduit à la hausse de la tension artérielle. (8,60)

Le choix du traitement et son administration sont dépendant en partie de la réponse de l'organisme à la molécule employée, mais aussi aux périodes de dialyse du patient. La posologie peut être différente de celles habituellement retrouvées pour certaines molécules.

IV.5.2.1. Première intention : les bêta bloquants (58,59, 63)

Les bêtas bloquants sont utilisés en première intention pour diminuer la tension artérielle du patient dialysé. Leur rôle est de diminuer le débit cardiaque et les résistances artérielles périphériques, diminuant ainsi la tension artérielle.

Le choix du bêta bloquant est dépendant de nombreux paramètres, la cardiosélectivité, la dialysance du médicament, la demi-vie de la molécule...

Dans la littérature on retrouve l'emploi très fréquent de bêta bloquants cardiosélectifs parmi eux l'aténolol, TENORMINE[®], le métoprolol, SELOKEN[®], le bisoprolol, CARDENSIEL[®], le nébivolol, TEMERIT[®], l'acébutolol, SECTRAL[®] et des non cardiosélectifs, le carvedilol, KREDEX[®] en cas d'insuffisance cardiaque.

	Dialysance	Demi-vie	Posologie usuelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Acébutolol	Oui	4 heures, 10 heures pour son métabolite le diacétol	Per os : 400 à 800 mg/j Voie IV : 0,33 à 1 mg/kg/j en IV lente de 30 minutes	Per os : 300 mg/j après la dialyse Voie IV : 0,082 5 à 0,25 mg/kg/j après la dialyse	Non documenté

Aténolol	Oui	6 à 9 heures	100 mg/j	25 à 50 mg trois fois par semaine après la dialyse	Non documentée
Bisoprolol	Oui	10 à 12 heures	Débuter à 1,25 mg/j puis augmenter si nécessaire en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique par palier d'une semaine sans dépasser 10 mg/j	Débuter à 1,25 mg/j puis augmenter par la suite en fonction de la réponse thérapeutique sans dépasser 5 mg/j, après la séance de dialyse.	Débuter à 1,25 mg/j puis titration progressive
Carvédilol	Non	6 à 10 heures	3,125 à 25 mg toutes les 12 heures Avant ou après la séance si dialyse		Non documenté
Métoprolol	Oui	3 à 4 heures	Comprimé LI : 100 mg toutes les 12 heures Comprimé LP : 200 mg par 24 heures Après la séance de dialyse		Non documenté
Nébivolol	Non documenté	10 heures	5 mg/j	2,5 mg/j Réalisée après la séance de dialyse	Non documentée

Tableau 15 : Adaptation posologique des médicaments bêta bloquants chez les patients dialysés

Sources : (62,64)

IV.5.2.2. Seconde intention : les IEC et ARA II (58,59)

Les IEC et les ARA II ou sartans, sont utilisés en seconde intention avec l'adjonction ou non d'un diurétique thiazidique si une diurèse journalière persiste. Les sartans seront préférés aux IEC, car ils ne sont pas dialysés.

À ce niveau, on ne cherche plus l'effet néphroprotecteur des IEC et des Sartans, car le rein n'est plus fonctionnel.

IV.5.2.3. Dernière intention : les inhibiteurs calciques (58,59)

Les inhibiteurs calciques sont recommandés en troisième intention pour contrôler la tension artérielle, ils ont la particularité de ne pas être dialysés. Ils bloquent les canaux calciques voltage dépendants conduisant à la relaxation artérielle et au ralentissement cardiaque.

La dernière ligne d'action pharmacologique est l'emploi d'antihypertenseur à action centrale. La moxonidine, PHYSIOTENS® est un agoniste des récepteurs I1 aux imidazolines qui conduit à la baisse de la tension artérielle.

La clonidine, CATAPRESSAN® est un agoniste des récepteurs alpha-2 présynaptiques centraux entraînant un effet sympatholytique et par conséquent une baisse de la tension artérielle. Ils sont peu utilisés à cause des effets secondaires qu'ils présentent.

	Dialysance	Demi-vie	Posologie usuelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Amlodipine	Non	35 à 50 heures	5 à 10 mg/j		Non documentée
Candésartan	Non	6 à 20 heures	4 à 8 mg/j sans dépasser 32 mg/j	4 mg/j puis augmenter selon efficacité et tolérance	
Clonidine	Non	5 à 25 heures	0,15 à 0,6 mg/j	0,15 à 0,45 mg/j	
Irbésartan	Non	11 à 15 heures	75 à 300 mg/j		Non documentée
Furosémide	Faible	1 heure	20 mg puis augmentation si besoin	Doses très élevées jusqu'à 1500 mg/j	
Lercanidipine	Non	8 à 10 heures	10 mg/j jusqu'à 20 mg/j	5 à 10 mg/j Après la dialyse	Non documentée
Moxonidine	Absence de donnée	2 à 3 heures	0,2 à 0,4 mg/j sans dépasser 0,6 mg/j	0,2 à 0,4 mg/j Après la dialyse	Non documentée
Périndopril arginine	Oui	17 heures	5 mg/j puis, 10 mg/j après 1 mois	2,5 mg/j puis, augmenté selon efficacité et la tolérance Après la dialyse	Non documentée
Ramipril	Oui	17 heures	2,5 mg à 10 mg/j	1,25 mg/jour initialement puis 5 mg/jour maximums Après la séance de dialyse	

Tableau 16 : Adaptation posologique des principaux médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des inhibiteurs calciques et des antihypertenseurs à action centrale chez les patients dialysés

Sources : (62,64)

Le traitement anti hypertenseur réside donc dans le choix de la molécule appropriée et de sa fréquence d'administration.

On favorise la prise de médicament à longue durée d'action (aténolol, amlodipine, périndopril) afin de limiter les prises multiples, celles-ci sont administrées après la séance de dialyse les jours de dialyse.

Tout médicament dialysé sera administré après la séance de dialyse afin de ne pas inhiber son action. En dehors des bêta bloquants et des IEC, la majorité des autres molécules ne sont pas dialysées.

IV.5.3. L'antibiothérapie

IV.5.3.1. Introduction (8,65)

Les infections sont 100 fois plus fréquentes chez le patient dialysé que dans la population générale ce qui en fait la seconde cause de mortalité.

L'état de santé fragile du patient, le déficit immunitaire et les différentes portes d'entrée cutanées le prédisposent au risque infectieux. Les infections sont très souvent bactériennes, mais elles peuvent être aussi virales (hépatites, VIH, CMV) ou fongiques.

Les péritonites et les infections des voies d'abord sont les principales infections rencontrées. L'inflammation chronique causée par les échanges au cours de la dialyse créer un stress oxydatif conduisant à la baisse des défenses immunitaires.

D'autre part, l'emploi du matériel de dialyse tel que les cathéters de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse constitue un support de croissance pour les bactéries. Elles se développent grâce aux nutriments apportés par la dialyse, et synthétisent un biofilm qui les rend moins sensibles aux traitements. Elles peuvent alors se disséminer dans l'organisme et se compliquer en péritonite (DP), en endocardites ou en embolies septiques (HD).

IV.5.3.2. Complications de la dialyse

IV.5.3.2.1. La péritonite (65)

La péritonite correspond à une inflammation du péritoine. La réaction inflammatoire constituée fragilise la membrane qui devient plus perméable aux échanges et par conséquent plus sensible aux infections. À long terme, le péritoine se fibrose le rendant inapte à la dialyse péritonéale.

Les germes responsables de cette affection sont des Staphylocoques Gram + dans 45 à 60 % des cas et des bacilles Gram – dans 25 à 30 % des cas.

Le traitement consiste à éliminer l'infection bactérienne le plus rapidement possible. Un traitement est mis en place avant même l'obtention des résultats de la culture bactériologique. Le traitement se veut assez large on traite à la fois les Gram + et les Gram -.

Les antibiotiques utilisés sont la vancomycine et les bêta lactames pour les Gram + ; les céphalosporines de 3^{ème} génération et les aminosides pour les Gram -. (65,66)

Les antibiotiques sont administrés de préférence par voie intrapéritonéale afin d'augmenter la concentration locale de l'antibiotique, sa diffusion n'en reste pas moins excellente. Le péritoine est plus perméable à l'absorption des antibiotiques en cas d'inflammation on note une absorption de 90 % versus 50 % pour la vancomycine en cas de péritonite. Les différents

antibiotiques peuvent être mélangés dans les poches en dehors des aminosides et des bêta lactames à cause du risque de précipitation.

Le schéma d'administration peut varier en fonction de l'antibiotique utilisé, soit une injection une fois par jour, soit une injection à chaque échange de poche. Afin de maximiser l'absorption de l'antibiotique, une stase de 6 heures est recommandée.

Concernant la durée du traitement, celle-ci est de 15 jours en cas de péritonite simple et de 21 jours en cas de péritonite sévère. Si aucune amélioration n'est rencontrée, il sera nécessaire de retirer le cathéter péritonéal.

IV.5.3.2.2. Bactériémies des voies d'abord (65)

Les bactériémies sur les voies d'abord surviennent plus fréquemment sur les cathéters que sur les fistules artériole veineuses (FAV). C'est pourquoi en pratique on limite le plus possible l'emploi des cathéters. Sur ces dispositifs, les bactéries constituent un biofilm, s'y développent et se disséminent dans l'organisme. Les germes en cause sont des Gram + dans 52 à 70 % des cas avec une prédominance de staphylocoques dorés, et des Gram – dans 24 à 26 % des cas avec une prédominance de *Pseudomonas aeruginosa*.

Lorsque l'on relève une augmentation de la température corporelle, il faut immédiatement suspecter une infection et réaliser des prélèvements locaux (FAV/cathéter) et généraux, les complications de ces infections peuvent se manifester par des endocardites et des septicémies pouvant engager le pronostic vital.

Le traitement est dépendant du grade de l'infection, en cas d'infection non grave on peut conserver le cathéter et réaliser un traitement conservateur avec des « verrous antibiotiques » sur le cathéter et une antibiothérapie par voie IV pendant au moins 7 séances de dialyses. En cas d'infections graves, il faut retirer immédiatement le cathéter et démarrer d'emblée une antibiothérapie.

IV.5.3.3. Paramètres décisionnels pour le choix de l'antibiotique (67)

Le choix du bon antibiotique est dépendant de divers paramètres techniques, et chimiques des molécules.

La technique de dialyse utilisée impacte le choix de l'antibiotique, l'hémodialyse est dépendante d'un gradient de concentration, elle impacte les petites molécules dont la concentration sanguine est élevée.

L'hémofiltration est dépendante d'un gradient de pression et impacte les molécules de taille moyenne indépendamment de leurs concentrations.

IV.5.3.3.1. Caractéristiques chimiques (67)

Les caractéristiques chimiques regroupent les différentes propriétés physicochimiques ainsi que les différences entre les classes pharmacocinétiques des molécules.

Dans un premier temps, il s'agit de connaître les molécules qui sont « dialysables » et celles qui ne le sont pas.

Les propriétés physicochimiques sont conditionnées d'une part par la liaison aux protéines plasmatiques, en effet plus une molécule est liée, plus il sera difficile de l'épurer et inversement si elle est moins liée son élimination sera plus simple. En cas d'hypo albuminémie, la fraction libre des molécules augmente cela conduit à des variations de concentration.

D'autre part, le caractère hydrophile et lipophile des molécules conditionne leur élimination, plus une molécule est lipophile plus son volume de distribution est important et par conséquent elle est plus difficile à épurer.

- Les molécules avec un VD > 0,8 L/kg sont lipophiles, leur injection peut être réalisée avant ou après la séance de dialyse, on retrouve parmi elles les macrolides, les fluoroquinolones (sauf lévofloxacine et ciprofloxacine), les cyclines, la rifampicine, et le tiamphénicol.
- Les molécules avec un VD faible sont hydrophiles, le médicament est présent dans le secteur extracellulaire et son épuration est importante, son administration sera réalisée après la séance de dialyse. Les molécules concernées sont les bêta lactames (sauf ceftriaxome et oxacilline), l'aztréonam, les glycopeptides et le linézolide. Les aminosides sont administrés avant la séance à forte concentration afin d'obtenir un pic plasmatique suffisant puis ils sont éliminés au cours de la séance pour limiter leur toxicité.

Le poids moléculaire est le dernier paramètre à connaître pour adapter le traitement. Les antibiotiques ont un PM d'environ 500 DA et sont donc fortement épurés. Pour certains ayant un PM plus important l'emploi de filtres avec des pores plus grands ou la technique d'hémofiltration peut être envisagé.

Ces paramètres permettent d'obtenir le « sieving coefficient » compris entre 0 et 1. Pour une valeur de 1, l'élimination est totale alors qu'à 0 il n'y a pas d'élimination. Aucun antibiotique n'a une valeur égale à 0.

La clairance totale des molécules est donc dépendante de l'ensemble de ces propriétés physicochimiques, mais aussi des autres voies d'élimination possible.

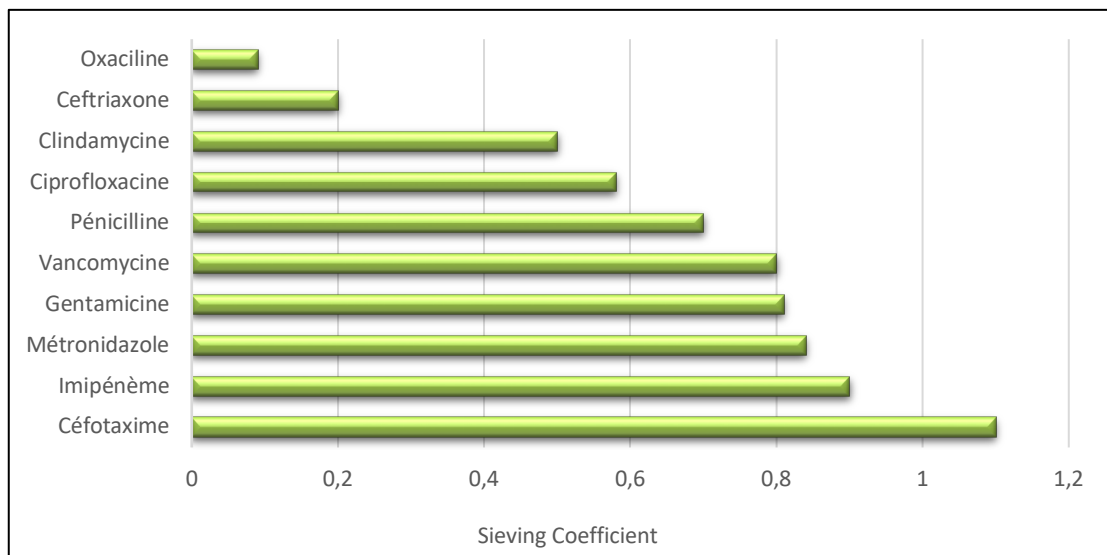


Figure 59 : Sieving coefficient pour quelques molécules antibiotiques

Sources : (68)

IV.5.3.3.2. Caractéristiques pharmacocinétiques (66,69)

Les caractéristiques pharmacocinétiques permettent de définir le schéma d'administration. Certains antibiotiques pour être actifs sont « temps dépendant », leur concentration sanguine cible doit être supérieure à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) pendant une longue période pour être active.

D'autres sont dits « dose dépendante », ils ont besoin d'avoir un « pic » de concentration sanguine élevée pour être efficace, mais une concentration résiduelle faible pour limiter leur toxicité.

Une dernière catégorie appelée mixte mêle le temps et la concentration en quantité suffisante pour être active et sera interprétée grâce à l'aire sous la courbe (AUC) pour estimer son efficacité et son innocuité.

Concernant les injections des médicaments « temps dépendant », ils sont administrés en perfusion continue, les médicaments « dose dépendante » ou « mixte » sont administrés en bolus, avec une particularité pour les « doses dépendantes » qui sont injectées avant la dialyse pour limiter leur toxicité.

Le choix du bon antibiotique au bon dosage est important pour traiter l'infection et limiter sa toxicité ou son inefficacité.

Les antibiotiques « dose dépendante » regroupent notamment les aminosides et les « temps dépendants » la vancomycine.

IV.5.3.4. Adaptation et choix de l'antibiothérapie chez le patient dialysé

Au comptoir, le pharmacien doit être capable d'associer à la molécule prescrite l'affection traitée ainsi que la bonne posologie d'administration. Il faut que celle-ci coïncide avec les séances de dialyse du patient.

Il est préférable de dire au patient qu'il doit informer les manipulateurs avant sa séance de dialyse afin que ces derniers soient informés de l'infection latente. Le pharmacien doit analyser les interactions et renseigner le patient quant aux effets indésirables pouvant survenir lors de la prise de l'antibiotique.

* Molécules disponibles à l'officine

	Dialysance	Volume de Distribution, Liaison aux protéines plasmatiques	Posologie usuelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Amoxicilline *	Oui	0,4 L/kg 18 %	50 à 100 mg/kg /j, Soit 1 g deux à trois fois par jour	Dose de charge de 1 g puis une dose à 500 – 750 mg/j - si 2 prises/j (750 mg) - si 3 prises/j (500 mg) Après la dialyse	

Amoxicilline/acide clavulanique *	Oui	0,4/0,2 L/kg 18/25 %	50 à 100 mg/kg /j, Soit 1 g deux à trois fois par jour	Dose de charge de 1 g puis une dose à 500 – 750 mg/j Après la dialyse
Azithromycine *	NC	NC 20 %	Première prise de 500 mg puis 250 mg/j (selon infection), après la dialyse	
Ceftriaxone Injectable *	Oui	7 à 12 L 95 %	1 à 2 g/j administré après la séance de dialyse, Il est peu éliminé en DP	
Ciprofloxacine *	Non	3 L/kg 20 à 30 %	<u>Cystite aiguë :</u> Prise unique de 500 mg <u>Autres infections :</u> Prise de 500 à 750 mg deux fois par jour En dialyse prise de 500 à 750 mg une fois par jour	
Gentamicine	Oui	NC 0 à 3 %	3 à 8 mg/kg/j en 2 à 3 injections	1,5 à 2 mg/kg/j 6 heures avant la dialyse pour obtenir une Cmax efficace et limiter la toxicité
Ofloxacine *	Oui	1,5 l/kg 10 %	<u>Cystite aiguë :</u> Prise unique de 400 mg <u>Autres infections :</u> Prise de 200 mg toutes les 12 heures En dialyse, 200 mg toutes les 48 heures Prise de 400 mg toutes les 12 heures En dialyse, 200 mg/j ou 400 mg/48 heures Après la séance de dialyse	
Pristinamycine *	NC	NC 45/80 %	2 à 3 g/j	Non documenté

Sulfaméthoxazole /triméthoprime *	Oui	NC	<u>Prophylaxie :</u> Prise de 400/80 mg/j ou 800/160 mg 3 jours par semaine En dialyse, prise de 400/80 mg/96 heures ou deux fois par semaine
		66/45 %	<u>Traitement :</u> Prise de 800/160 mg deux à trois fois par jour En dialyse, une prise de 800/160 mg toutes les 48 heures Administré après la dialyse Peu éliminé dans le liquide de dialyse péritonéale

Tableau 17 : Adaptation posologique des médicaments antibactériens chez les patients dialysés

Sources : (62,64, 70)

IV.5.4. Les antidiabétiques

Le diabète est une maladie chronique avec un taux de sucre élevé dans le sang lié au défaut de production d'insuline par le pancréas ou une incapacité de l'organisme à utiliser l'insuline. L'hyperglycémie rencontrée chez les patients conduit à terme à des effets délétères pour l'organisme.

D'après le rapport Rein 2016, il apparaît que parmi les patients dialysés, 46 % présentent un diabète et seulement 5 % d'entre eux ont un diabète de type I. C'est pourquoi il est important de connaître les traitements pouvant être ou non utilisés chez ces patients. (17)

IV.5.4.1. Le patient en dialyse péritonéale (71)

Les patients en dialyse péritonéale injectent et vidange plusieurs fois par jour des poches de dialysat nécessaire pour réaliser les échanges. Chez les patients diabétiques, il faut alors adapter la composition à la pathologie sous-jacente. D'autre part, les traitements administrés sont soit de l'insuline injectée via le cathéter de dialyse, ce qui permet un meilleur contrôle du diabète et de l'Hba1c, ou encore des antidiabétiques dispensés par voie orale, ou sous-cutanée.

IV.5.4.2. Le patient hémodialysé

Les patients hémodialysés viennent en moyenne 3 fois par semaine en centre, il faut donc adapter la prise du médicament, dialysable ou non, à la séance ainsi qu'au temps entre deux dialyses. Les traitements sont similaires à ceux du patient en DP avec la prescription d'insuline, d'antidiabétiques oraux ou sous-cutanée.

Un contrôle glycémique est réalisé avant et après chaque séance de dialyse pour les patients insulinodépendants, un contrôle hebdomadaire est réalisé pour les patients sous antidiabétiques oraux et une mesure mensuelle est réalisée pour les patients soustraits à un

traitement diététique. La séance de dialyse débute environ deux heures après le dernier repas pris, car on estime alors que le pic glycémique est atteint. Cette chronologie est importante, car il existe un phénomène « d'hyperglycémie induite par l'hémodialyse » qui peut déséquilibrer le patient et entraîner une hypoglycémie au cours de la séance et une hyperglycémie après la séance. (72)

Au cours de la séance, le glucose pénètre dans les globules rouges et diffuse à travers le dialysat conduisant ainsi à un état d'hypoglycémie. À la fin de la séance, l'hyperglycémie s'installe en réaction à l'épuration de l'insuline ainsi qu'à la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes. C'est pourquoi il faut surveiller et adapter le traitement du patient diabétique dialysé au cas par cas. (72)

IV.5.4.3. Traitements du patient dialysé (58,62, 72)

Dans un premier temps, le traitement consiste à établir avec le patient un équilibre diététique adéquat à sa situation, celui-ci varie en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'activité du patient. En cas d'échec et en fonction de l'état du patient, le médecin instaure un traitement antidiabétique dispensé par voie orale ou sous-cutanée. Si le contrôle du diabète est insuffisamment contrôlé, il peut associer une insulinothérapie.

On retrouve plusieurs familles de molécules ayant toutes des effets pharmacologiques et pharmacocinétiques différentes.

IV.5.4.3.1. Les biguanides

Les biguanides sont des molécules dont le seul représentant la metformine agit en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la production hépatique du glucose. Son élimination par voie rénale contre indique son utilisation en cas d'insuffisance rénale. En effet, il existe un risque de survenue d'acidose lactique mortel. Il apparaît que la substance est dialysable.

IV.5.4.3.2. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes ont pour rôle de stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas. Le métabolisme hépatique confère la synthèse de nombreux métabolites actifs éliminés dans les urines. Cependant chez le patient dialysé il se produit une accumulation de ces métabolites avec un risque accru d'hypoglycémie prolongée. C'est pourquoi leur utilisation est contre-indiquée chez ces patients.

IV.5.4.3.3. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'acarbose est un inhibiteur des alpha glucosidases, en inhibant les enzymes responsables de l'hydrolyse des sucres complexes en sucres simples il évite ainsi leur absorption et par conséquent la hausse de la glycémie. La substance est peu absorbée dans la circulation systémique, elle est éliminée en grande majorité dans les fèces, et ne présente pas de risque pour le patient dialysé. L'acarbose peut par conséquent être administrée chez le patient dialysé.

IV.5.4.3.4. Les glinides

Le répaglinide possède un mode d'action similaire à celui des sulfamides hypoglycémiantes en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules du pancréas. Il est métabolisé par le foie en de nombreux métabolites n'ayant pas d'effet hypoglycémiant, lui permettant ainsi d'être

employé chez le sujet insuffisant rénal. Une adaptation des doses est cependant nécessaire pour équilibrer le traitement.

IV.5.4.3.5. Les incrétinomimétiques

Les incrétinomimétiques regroupent les inhibiteurs de dipeptidylpeptidase-4 (IDPP4) ainsi que les analogues des récepteurs au GLP-1.

Les analogues du GLP1 ou « incrétines » favorisent une insulino-sécrétion, ils diminuent la sécrétion de glucagon et ralentissent la vidange gastrique. Les IDPP4 quant à elles inhibent la dégradation de ces incrétines ce qui potentialise leur effet.

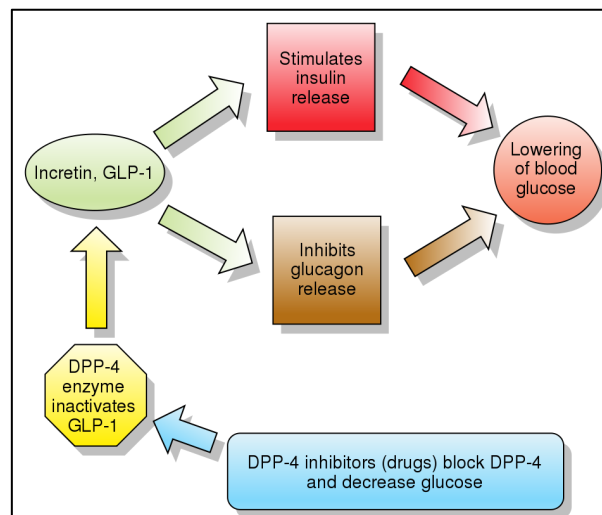


Figure 60 : Mode d'action des analogues des GLP-1 et des IDPP4

Sources : (73)

Les IDPP4 ou gliptines sont des comprimés devant être pris deux fois par jour, alors que les analogues du GLP1 existent sous forme injectable et s'administrent en injection sous-cutanée à des rythmes différents, une à deux injections par jour ou par semaine.

Les IDPP4 sont majoritairement métabolisés au niveau hépatique en dehors de la vildagliptine qui subit ses transformations au niveau rénal. L'élimination de ces substances est majoritairement rénale.

Les analogues du GLP1 seraient en partie éliminés par le système rénal.

IV.5.4.3.6. Inhibiteurs du SGLT2

Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose, SGLT2 existent depuis 2015, mais ne sont toujours pas commercialisés en France. Ils diminuent la réabsorption rénale du glucose et favorisent son excrétion urinaire. Leur utilisation est donc contre-indiquée, car leur prescription n'aurait aucun intérêt chez cette population.

IV.5.4.3.7. Les insulines

Il existe un nombre multiple d'insulines avec pour chacune d'elles une spécificité d'action, on retrouve les d'insulines lentes, rapides ou mixtes. L'insuline est éliminée en majorité par le foie à 70 % et par le rein à 30 %. D'autre part, l'insuline est dialysable, elle est donc à manier avec

précaution les jours de dialyse. Chez le patient dialysé, les injections d'insuline sont généralement diminuées de 50 % le matin et une injection d'insuline à demi-vie longue est réalisée.

IV.5.4.3.8. Adaptation et choix de l'antidiabétique chez le patient dialysé

	Voie métabolique principale	Dialysance	Posologie habituelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Biguanides					
Metformine	Rein	Oui	500 à 1000 mg, trois fois par jour	Contre indiqué	
Sulfamides hypoglycémiant					
Glimépiride	Foie	Non	0,5 à 6 mg/j	Contre indiqué	
Glibenclamide			1,25 à 15 mg/j		
Gliclazide			30 à 120 mg/j		
Inhibiteurs des alpha glucosidases					
Acarbose	Fécès	NC	150 à 300 mg/j en 3 prises	Pas d'adaptation, mais une surveillance	
Glinides					
Répaglinide	Foie	Non	0,5 à 1 mg/j ; jusqu'à 16 mg/j répartis en trois prises	0,5 à 1 mg par jour et augmenter en surveillant la réponse clinique	
Les inhibiteurs des DPP4					
Vildagliptine	Rein	Non	50 à 100 mg/j	50 mg/j	
Sitagliptine	Foie	Non	50 à 100 mg/j	25 mg/j, or n'existe pas donc non administrable	
Saxagliptine	Foie	Oui	5 mg/j	2,5 mg	/

Analogues des GLP-1				
Liraglutide	Rein	Non	1 injection par j de 0,6 mg – 1,2 mg – 1,8 mg	1 injection par jour de 0,6 mg puis adaptation après titration
Dulaglutide		/	1 injection de 0,75 mg/semaine	
Exenatide		/	<p>Forme LP : 1 injection/semaine de 2 mg</p> <p>Forme LI : 2 injections par jour de 5 µg à 10 µg</p>	Non recommandé, augmentation des EI plus la fonction rénale diminue. Aux doses actuelles impossibles à utiliser (nausées...)
Insulines				
Insulines	Foie	Oui	Adaptée individuellement à chaque patient	

Tableau 18 : Adaptation posologique des médicaments antidiabétiques chez les patients dialysés

Sources : (62,64, 72)

IV.5.4.4. Mesure glycémique du patient dialysé (74)

Concernant la mesure de la glycémie, celle-ci s'effectue à l'aide de lecteur glycémique disponible en officine. Cependant suite à une alerte de l'ANSM, certains lecteurs ne sont pas adaptés à la mesure de la glycémie chez les patients en DP. Les lecteurs qui utilisent l'enzyme GDHPQQ (pyrroloquinoline quinone glucose déshydrogénase également appelée test à la « glucose-dye-oxydo-réductase ») présentent une interférence avec le maltose présent dans les poches Extraneal®. En effet, il se produit une surestimation et les patients en voulant adapter la dose se retrouvaient en comas hypoglycémiques.

C'est pourquoi l'ANSM a demandé aux fabricants d'apposer la mention suivante sur les boîtes de lecteurs et de bandelettes concernées par cette interférence : « ne pas utiliser en cas de dialyse péritonéale avec Extraneal® ».

Les lecteurs concernés sont les lecteurs Accu-check® (Roche diagnostics) et les lecteurs FreeStyle papillon® (Abbott Diabetes Care).

IV.5.5. Les hypolipémiants

Chez le patient insuffisant rénal, il existe un risque important de complication cardio-vasculaire. C'est pourquoi les prescriptions de traitements hypolipémiants ont longtemps été recommandées afin de limiter la survenue d'incident. Cependant, le risque artériothrombotique n'est pas la principale comorbidité rencontrée chez les populations dialysées, c'est en cela que l'emploi de ces médicaments est aujourd'hui très controversé en raison de sujets déjà lourdement polymédiqués et d'effets indésirables fréquemment décrits.

Les traitements hypolipémiants sont actuellement composés de la classe des statines, des fibrates, ainsi que de l'ézétimibe et de la colestyramine. Elles possèdent toutes un mode d'action et une cinétique différente dans l'organisme. Des études ont été réalisées afin de mettre en avant l'intérêt de la prescription de ces molécules chez le patient dialysé. (21,60)

IV.5.5.1. Les fibrates (22,75)

Les fibrates sont des inhibiteurs de la PPAR alpha, ce sont des facteurs de transcription intranucléaires impliqués dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines. Ils sont principalement anti-hypertriglycéridémiant. Ils sont principalement métabolisés au niveau hépatique et éliminé au niveau urinaire. Ils ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance hépatique et rénale importante de par leur toxicité sur les tissus musculaires liés à l'accumulation du produit dans l'organisme.

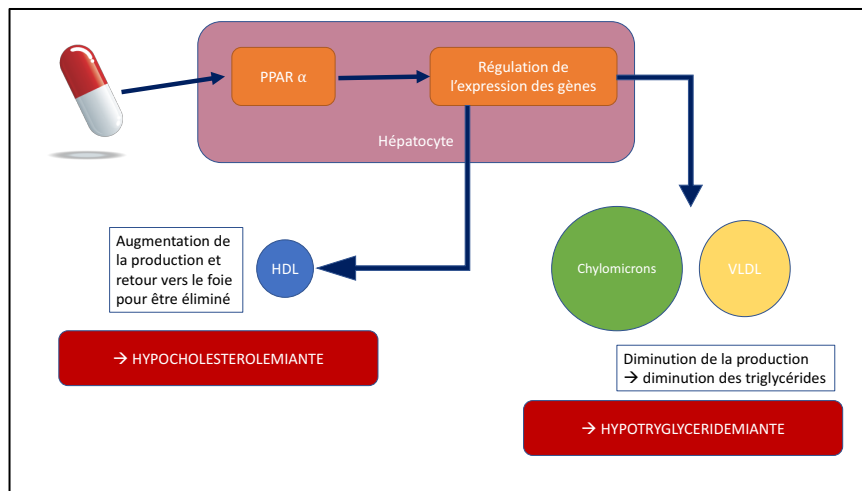


Figure 61 : Mode d'action pharmacologique des « Fibrates »

Sources : (76)

Le bésafibrate, BEFIZAL[®] est métabolisé en dérivés inactifs. La moitié de la dose initiale administrée est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Chez le patient dialysé, le bésafibrate sera administré trois fois par semaine après chaque séance de dialyse. Il est bien toléré et efficace. Il existe une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée qui sera contre indiquée chez le patient dialysé.

Le ciprofibrate, LIPANOR[®] est métabolisé par le foie en dérivés inactifs. 75 % de la dose initiale est éliminée par voie urinaire sous forme glucuroconjugée. Il n'y a pas de donnée sur l'adaptation posologique du LIPANOR[®], le médicament sera administré à la plus faible posologie et l'augmentation de dose sera appréciée en fonction de la tolérance clinique et des effets observés.

Le fénofibrate, LIPANTHYL[®] est inactif dans l'organisme. Il est hydrolysé en acide fénofibrique par des estérases pour être actif et subir des réactions de glucuroconjugaison. 60 à 93 % de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme d'acide fénofibrique. Le fénofibrate n'est pas dialysable, il sera administré à la posologie la plus faible soit 67 mg une fois par semaine. La posologie sera augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité clinique.

Gemfibrozil, LIPUR® est métabolisé par le foie. Son excrétion est urinaire sous forme de métabolites glucuroconjugués pour 70 %. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient dialysé, ce qui fait de ce médicament le traitement de choix des hyperlipidémies associées à une dégradation rénale. Il sera administré avant ou après la séance de dialyse de par sa non-dialysance.

	Pourcentage d'élimination urinaire	Dialysance	Posologie habituelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Bézafibrate	50 %	Non communiqué	Forme LI : 200 mg trois fois par jour Forme LP : 400 mg une fois par jour	Forme LI : 200 mg trois fois par semaine après la séance de dialyse Forme LP : 400 mg contre indiqués	
Ciprofibrate	75 %	Non communiqué	100 mg/jour	Non communiqué	
Fénofibrate	60 à 93 %	Non	67 mg toutes les 8 h, ou 200 mg toutes les 24 h	67 mg/semaine	Non communiquée
Gemfibrozil	70 %	Non	900 mg une fois par jour		

Tableau 19 : Adaptation posologique des médicaments hypolipémiants, classe des fibrates chez les patients dialysés

Sources : (62,64, 75)

IV.5.5.2. Les statines (22,75)

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol. Elles possèdent une action hypocholestérolémiante.

Les statines sont métabolisées par les CYP 450 3A4 (simvastatine, lovastatine, atorvastatine) alors que d'autres (fluvastatine et rosuvastatine) le sont par le CYP 450 2C9, ce qui conduit à une moindre interaction avec les perturbateurs des CYP450 et aux risques de sur ou sous dosage de certains métabolites.

L'élimination est principalement biliaire ce qui permet ainsi aux statines d'être utilisées même en cas d'insuffisance rénale. Il faut favoriser l'emploi de statines dont l'élimination rénale est la plus faible. Il s'agit de la fluvastatine et de l'atorvastatine.

Tout comme les fibrates, la toxicité musculaire des statines est très répandue à risque de complications sévères de rhabdomyolyse pouvant être catastrophique pour le patient. C'est pourquoi leur utilisation en cas d'insuffisance rénale et, ou hépatique doit être contre indiquée, en cause l'accumulation des métabolites dans l'organisme.

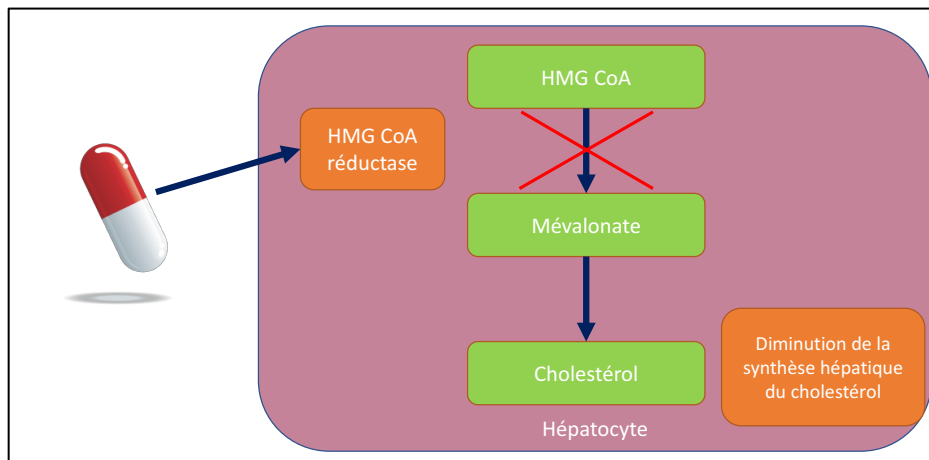


Figure 62 : Mode d'action pharmacologique des « Statines »

Sources : (77)

L'atorvastatine, TAHOR[®] est métabolisée dans le foie par le CYP 3A4. Les dérivés actifs sont éliminés majoritairement par voie biliaire et faiblement par voie urinaire. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez l'insuffisant rénal, une augmentation des doses sera dépendante de l'efficacité et de la tolérance de l'individu pour la molécule.

D'autre part, on remarque chez ces patients une diminution de la concentration plasmatique des métabolites actifs liés certainement à l'altération du métabolisme hépatique ou encore à l'augmentation des mécanismes de dégradation de ces métabolites. Elle n'est pas dialysable, son administration sera réalisée avant ou après la séance.

La fluvastatine, LESCOL[®] est presque entièrement métabolisée par le foie en dérivés inactifs. 5 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines contre 95 % qui sont éliminés par voie biliaire. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient dialysé. Son administration sera réalisée avant ou après la séance, car celle-ci n'est pas dialysable.

La pravastatine, ELISOR[®] et VASTEN[®] sont métabolisées dans l'intestin et le foie en métabolites actifs. 20 % de la dose administrée per os est retrouvé dans les urines. La pravastatine est captée par le foie via les transporteurs OATP2. Chez l'insuffisant rénal il se produit une accumulation de déchets sanguins appelés « toxines urémiques » qui sont les substrats et/ou les inhibiteurs de ces transporteurs.

Ces toxines concurrencent la pravastatine au niveau du captage hépatique qui voit sa concentration augmentée et par conséquent une augmentation du risque de survenue d'effets toxiques. D'autre part, la pravastatine est un substrat de la P-glycoprotéine qui voit son expression diminuée au cours de l'insuffisance rénale.

C'est pourquoi l'instauration du traitement se fera à la posologie la plus faible possible et sera augmentée en fonction de la tolérance et des effets cliniques observés. N'étant pas dialysable, son administration sera réalisée indifféremment avant ou après la séance.

La rosuvastatine, CRESTOR® est majoritairement excrétée dans les fèces sous forme inchangée 90 % contre 10 % dans les urines. Son profil pharmacocinétique est semblable à celui de la pravastatine de par l'interaction des toxines urémiques avec la molécule modifiant ainsi son métabolisme. Il n'apparaît cependant pas nécessaire d'adapter la posologie chez le dialysé, mais il faut débiter le traitement à la dose la plus faible. N'étant pas dialysable, son administration sera réalisée indifféremment avant ou après la séance.

La simvastatine, ZOCOR® est essentiellement éliminée par les voies biliaires. Peu de données sont disponibles, il apparaît une bonne tolérance et une bonne efficacité chez les patients dialysés, traités à des posologies ne dépassant pas 20 mg/jour. La dialysance de la substance n'étant pas communiquée, elle sera administrée après la séance de dialyse.

IV.5.5.3. L'ézétimibe

L'ézétimibe possède une action hypocholestérolémiante en inhibant les transporteurs responsables de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols.

L'ézétimibe est très souvent employé en association avec une statine et son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique. Son élimination urinaire est relativement faible environ 11 %. Il possède une bonne tolérance clinique et une efficacité correcte. N'ayant pas de données sur sa dialysance, il sera administré après la séance de dialyse.

IV.5.5.4. La colestyramine

La colestyramine est une résine échangeuse d'ion et chélatrices des acides biliaires, elle fixe le cholestérol et l'élimine dans les fèces. Elle n'est cependant pas fréquemment utilisée en raison de ces interactions avec les autres médicaments diminuant leur absorption. N'étant pas absorbée dans la circulation sanguine sa posologie ne doit pas être nécessairement adaptée, c'est plutôt le moment de l'emploi qui doit être réalisé avec précaution.

	Pourcentage d'élimination urinaire	Dialysance	Posologie habituelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Atorvastatine	/	Non	10 à 80 mg/j Avant ou après la séance		
Fluvastatine	5 %	Non	Forme LI : 20 à 80 mg/j Forme LP : 80 mg/jour Avant ou après la séance		Non communiqué
Pravastatine	20 %	Non	10 mg/j puis augmentation de 10 mg toutes les 4 semaines	Dose initiale de 10 mg augmentée en fonction de la tolérance et des effets cliniques	
Rosuvastatine	10 %	Non	5 à 10 mg/j pouvant aller	Dose initiale 5mg/ j	

			jusqu'à 20 à 40 mg/j	Dose maximale 10 mg/j
Simvastatine	/	Non documenté	5 à 80 mg/j	Dose initiale 5mg/ j Dose maximale 20 mg/j Après la séance
Ezetimibe	11 %	Non documenté	10 mg/j Après la séance	
Colestyramine	/	/	4 g trois fois par jour Après la séance	

Tableau 20 : Adaptation posologique des autres médicaments hypolipémiants, classe des statines, des résines chez les patients dialysés

Sources : (62,64, 75)

IV.5.5.5. Discussion concernant l'utilisation des hypolipémiants chez les patients dialysés

Des études ont été réalisées afin de déterminer l'intérêt de l'emploi des hypolipémiants chez les patients dialysés.

- L'essai 4D (2005) regroupait 1 255 patient hémodialysés et diabétiques de type 2 traités par de l'atorvastatine à 20 mg versus un placebo. Les résultats étaient basés sur la survenue d'IDM ou d'AVC. Au terme de quatre années, l'étude montre l'absence de bénéfice chez cette population. 11 ans après cette étude, il apparaît qu'aucune manifestation de rhabdomyolyse, et qu'aucun bénéfice majeur ne soit reporté. (78,79)
- L'essai AURORA (2009) regroupait 2 276 patients hémodialysés diabétiques de type 2 et non diabétiques de type 2 traités par 10 mg de rosuvastatine versus placebo. Les résultats étaient basés sur la survenue d'IDM ou d'AVC. Au terme de 3,2 années, l'étude montre l'absence de bénéfice chez cette population. (79,80)

Après la publication de ces études, le pourcentage de prescription de statines chez les patients dialysés a augmenté. Il est passé de 59,7 % à 67,6 % bien qu'aucun bénéfice n'ait été démontré.

- L'essai SHARP (2011) regroupait 9 438 patients, parmi eux un tiers de dialysé. Le traitement administré était une association ézetimibe 10 mg/simvastatine 20 mg, versus placebo. Les résultats étaient basés sur la survenue d'évènements athérosclérotiques. Au terme de 5 années d'essai, il apparaît que l'association diminue ce risque. (79,81)

Un nouveau débat est mis en avant, il s'agit du risque de calcification vasculaire favorisé par l'emploi de statines. Celles-ci inhibent les vitamines K2 responsable de l'inhibition des calcifications vasculaires. Ainsi chez l'insuffisant rénal, il existerait un risque plus important de calcification lors de la prise de statines. (79,82)

Aujourd'hui, l'emploi d'hypolipémiants est discuté chez le patient dialysé. L'introduction est préconisée chez le patient ayant eu un IDM ou un SCA et si le patient présente un fort taux de cholestérol. En raison d'une forte polymédication chez ce sujet et du potentiel d'effets indésirables pouvant survenir, le traitement peut ne pas être initié.

IV.5.6. Les antalgiques

IV.5.6.1. Introduction

L'OMS définit la douleur comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes* ».

Il existe deux grands types de douleurs, les douleurs nociceptives et les douleurs neuropathiques, chacune fait l'objet d'une évaluation et d'une prise en charge spécifique. Les stratégies de lutte contre les douleurs ont permis de classer les molécules en trois paliers différents répondants plus ou moins à l'intensité de la douleur.

- Le palier I, se compose principalement du paracétamol et des anti-inflammatoires qui sont pour la plupart disponibles sans ordonnances et très largement utilisés.
- Le palier II se compose du tramadol, du néfopam et de la codéine, ces produits nécessitent expressément une prescription médicale pour être délivrés en pharmacie.
- Le palier III se compose de la morphine, de l'oxycodone, du fentanyl, ce sont des dérivés opioïdes qui nécessitent une prescription médicale ainsi qu'une délivrance sécurisée pour être délivrée.

D'autres molécules qui ne sont pas des antalgiques possèdent une composante sur les douleurs neuropathiques, il s'agit de la gabapentine, de la prégabaline qui sont des antiépileptiques, ainsi que les antidépresseurs tricycliques.

IV.5.6.2. Antalgie du patient dialysé

Le patient dialysé souffre de différentes douleurs qui se manifestent au cours de la séance de dialyse, il s'agit là de douleur aiguë, des douleurs chroniques liées aux voies d'abord ou encore aux comorbidités qu'ils peuvent présenter (diabète, arthrose, cancer...).

La prise en charge actuelle repose donc sur le choix de la bonne molécule devant être administrée au moment opportun afin de soulager la douleur latente, mais aussi d'établir avec le patient en fonction de ses besoins et de son état un plan de posologie lui permettant de soulager ses douleurs sur un temps plus long. (83)

IV.5.6.2.1. Antalgiques de palier I (83,84)

Le paracétamol est un antalgique de palier I qui dans l'organisme est métabolisé par le foie et notamment par le CYP450 en métabolites actifs toxiques rapidement transformés en métabolites inactifs éliminés dans les urines. Chez l'insuffisant rénal, l'élimination des métabolites est perturbée, il se produit alors une accumulation avec un risque de toxicité, c'est pourquoi il est nécessaire d'adapter les doses.

Étant dialysable, il sera administré après la séance de dialyse, pour les patients en DP les métabolites sont dialysables, mais pas la molécule.

Les AINS regroupent de nombreuses familles de molécules différenciées par leur structure et leur pharmacologie. Ils ont pour rôle d'inhiber la COX qui diminue la production de prostaglandines (PGE2 et PGI2) responsables de la survenue d'effets indésirables, ulcération des muqueuses et dysfonctionnement rénal par vasoconstriction des artérioles et diminution du débit sanguin rénal. À long terme, ils entraînent une néphrite interstitielle ainsi qu'une nécrose papillaire. Ils sont délétères pour le système rénal.

Chez le patient hémodialysé le système rénal ne fonctionne plus, l'emploi de telle substance n'est a priori pas contraignant, cependant leur utilisation est à proscrire chez le patient en dialyse péritonéale qui possède toujours une excrétion urinaire.

Il est important de choisir la forme adaptée au patient, les formes à libération prolongée entraînent à un risque d'accumulation.

IV.5.6.2.2. Antalgique de palier II (83–85)

L'acupan est un dérivé opioïde, antalgique de palier II composé de néfopam. C'est une substance aux effets anticholinergiques qui doit donc être utilisée avec précaution chez les populations âgées. Il y a peu de données concernant l'utilisation de ce produit au cours de la dialyse, simplement une diminution des doses et une augmentation de l'intervalle de prises, ainsi qu'une surveillance de la tolérance du produit et de ses effets indésirables.

La codéine est un dérivé opioïde, antalgique de palier II. Elle est métabolisée dans le foie par le CYP 3A4 en Norcodéine et par le CYP 2D6 en Morphine. Lors d'une insuffisance rénale, le temps d'élimination augmente considérablement ce qui peut conduire à l'intoxication de l'organisme par les différents métabolites présents. On trouve peu de données sur l'emploi de la codéine chez le dialysé, cependant la morphine et ses dérivés sont dialysables. L'administration de cette substance doit donc être évitée afin de limiter la survenue d'une toxicité chez le patient.

Le tramadol est un dérivé opioïde, antalgique de palier II. Il apparaît que 85 % du tramadol est métabolisé dans le foie en un métabolite actif et 90 % de l'élimination se produit par voie urinaire. Le tramadol agit sur les voies monoaminergiques en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, son métabolite quant à lui agit en stimulant les récepteurs opioïdes. Son élimination urinaire prédominante oblige le médecin à adapter la posologie pour éviter un surdosage et par conséquent la survenue d'effets indésirables. Il faut ainsi préférer les formes à libération immédiate qui sont plus facilement maniables sans dépasser la dose de 100 mg/jour.

IV.5.6.3. Antalgique de palier III (83–85)

La morphine est un dérivé opioïde, antalgique de palier III. Elle est métabolisée par le foie en plusieurs métabolites. Le morphine-3 -glucuronide (M3G) est un métabolite inactif, mais toxique retrouvé à 55 %, le morphine -6-glucuronide (M6G) est un métabolite actif responsable de l'effet analgésiant retrouvé à 10 %, la normorphine retrouvée à 4 % est elle aussi active, finalement il ne reste que 10 % de la dose de morphine initiale non métabolisée.

L'ensemble de ces molécules sont éliminées par le système rénal, cependant chez le dialysé, le rein inactif n'élimine pas ces composés retrouvés en concentration élevés dans le LCR et

le plasma et il se produit une toxicité chez le patient. On retrouve notamment une sédation profonde et une dépression respiratoire imputées au M6G.

L'emploi de la morphine chez ces patients doit donc être évité, elle sera administrée après la séance de dialyse au quart de la dose usuelle. Une nouvelle administration est réalisée en fonction de la surveillance de l'état du patient.

Le Fentanyl est un dérivé opioïde, antalgique de palier III. Sa lipophilie lui confère une absorption plus rapide que la morphine. Il est métabolisé à 99 % par le CYP 3A4 du foie en différents métabolites et notamment le norfentanyl. Il est éliminé dans les urines à hauteur de 75 % et 10 % de cette élimination représente la forme inchangée du fentanyl. À l'inverse de la morphine, il n'est pas métabolisé en M6G ce qui en fait un candidat de choix pour les patients dialysés.

Le fentanyl est retrouvé sous la forme de patch transdermique à diffusion prolongé appliqué toutes les 72 heures, mais aussi sous la forme de gélules, d'applicateur à libération immédiate.

	Métabolisme et élimination	Dialysance	Posologie habituelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Antalgique de Palier I					
Paracétamol	Métabolisme : Hépatique Élimination : Urinaire 90 %	Oui	4 g/j toutes les 6 heures maximum	0,5 g à 1 g toutes les 8 h Max 2 g/j	Non communiqué
Ibuprofène	Métabolisme : Hépatique (métabolite inactif) Élimination : Urinaire 10 %	Oui	De 0,2 g à 1,2 g/j	À proscrire	
Antalgique de Palier II					
Acupan	Métabolisme : Hépatique Élimination : Urinaire 87 %	/	De 20 à 120 mg/j	De 10 à 60 mg/j	/
Codoliprane	Métabolisme : Hépatique Élimination : Urinaire 90 %	Oui métabolites	1 à 2 comprimés 1 à 3 fois/j	4 comprimés par jour maximum, dispensé après la séance	/

Tramadol	Métabolisme : Hépatique 85 % (1 Métabolite actif) Élimination : Urinaire 90 %	Oui	50 à 100 mg toutes les 4 à 6 h 400 mg/jour maximum	50 mg 2 fois par jour	/
Antalgique de Palier III					
Fentanyl	Métabolisme : Hépatique 99 % Élimination : Urinaire 75 % Selles 9 %	Non	Forme LI : 200 µg/j et augmenter si besoin Forme LP : Équianalgésie avec la dose de morphine	Forme LI : débuter à 200 µg/j Forme LP : Débuter à 75 µg/72 heures	/
Morphine	Métabolisme : Hépatique Élimination : Urinaire > 90 %	Morphine non, métabolites oui	Débuter à 50 à 60 mg/j	Débuter au ¼ de la dose usuelle	/

Tableau 21 : Adaptation posologique des principaux médicaments antalgiques, chez les patients dialysés

Sources : (62,64, 86)

IV.5.6.4. Évaluation et prise en charge de la douleur (60,62, 83)

Une fois l'évaluation de la douleur réalisée, il est possible d'administrer au patient l'antalgique adapté à ses besoins.

En cas de douleurs modérées, on recommande l'utilisation de paracétamol limité à la dose de 2 g/jour et dispensé après la séance de dialyse.

Si la douleur est plus importante, il faut utiliser de préférence le tramadol en libération immédiate si celui-ci est bien toléré à la dose de 50 mg deux fois par jour et éviter l'emploi de codéine.

Pour des douleurs intenses, l'emploi de fentanyl est préféré à celui de la morphine, il présente une rapidité d'action supérieure, il n'est pas dialysable et entraîne moins d'effets indésirables.

Les stratégies de prise en charge de la douleur sont restreintes, mais chaque patient peut bénéficier d'une aide optimale.

IV.5.6.5. Les douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont habituellement traitées par des médicaments qui ne sont pas a priori des antalgiques, il s'agit souvent d'antidépresseurs, d'antiépileptiques... Ils possèdent bien souvent une composante sur la douleur bien qu'ils n'aient pas ce rôle premier.

La gabapentine est un antiépileptique utilisé dans le cadre des douleurs neuropathiques. Il n'est pas métabolisé dans l'organisme et possède une élimination urinaire sous forme inchangée. Une adaptation des posologies doit être réalisée, car sa quantité dans l'organisme dépend entièrement de son élimination.

Le produit étant dialysable il est administré après la séance de dialyse. Une dose de charge de 300 à 400 mg est réalisée puis une dose de 100 à 300 mg toutes les 48 h après la dialyse suffisent pour traiter le patient. Il ne faut en aucun cas administrer la gabapentine si le patient ne dialyse pas ce jour. (22,62, 85)

La prégabaline est un antiépileptique utilisé dans le cadre des douleurs neuropathiques. Il n'est pas ou peu métabolisé dans l'organisme et possède une élimination urinaire sous forme inchangée. Une adaptation des posologies doit être réalisée, car sa quantité dans l'organisme dépend entièrement de son élimination.

Le produit étant dialysable il est administré après la séance de dialyse. La posologie est de 25 à 75 mg de prégabaline en une prise unique par jour quotidienne. Une dose supplémentaire de 25 mg à 100 mg doit être administrée à la fin de la séance de dialyse afin de maintenir une quantité suffisante de produits. (22,83, 85)

	Métabolisme et élimination	Dialysance	Posologie habituelle	Posologie en hémodialyse	Posologie en dialyse péritonéale
Gabapentine	Métabolisme : Non Élimination : Urinaire	Oui	300 à 1200 mg toutes les 8 h	100 à 300 mg toutes les 48 h	/
Prégabaline	Métabolisme : Non Élimination : Urinaire	Oui	De 150 mg/jour à 600 mg/jour administrés en 2 ou 3 prises	25 à 75 mg/jour et une dose supplémentaire de fin de dialyse de 25 mg à 100 mg	/

Tableau 22 : Adaptation posologique des autres médicaments antalgiques, chez les patients dialysés

Sources : (62,64)

Une fois la douleur ciblée et son intensité évaluées, il est possible de traiter ces douleurs neuropathiques avec les traitements adéquats. Il existe d'autres médicaments que les

antiépileptiques, on retrouve les antidépresseurs tricycliques, les patchs de lidocaïne et de capsaïcine.

En première intention, on préférera l'emploi de la gabapentine et dans un second temps celui de la prégabaline. L'emploi de patch à usage local peut aussi soulager le patient en complément d'un traitement per os.

IV.5.6.6. Traitement de la crise de goutte (22,60)

La crise de goutte est habituellement traitée par de la colchicine. Un tiers de la dose administrée est éliminée par le système rénal, son utilisation doit donc être réalisée avec prudence chez l'insuffisant rénal.

D'autre part, elle n'est pas éliminée par la séance de dialyse c'est pourquoi en raison de sa toxicité et des effets indésirables pouvant survenir elle ne doit pas être employée à une dose dépassant 1 mg/kg/jour.

Il faudra préférer une corticothérapie à la dose de 0,3 mg/kg/jour pendant 4 à 5 jours.

IV.6. Conseils hygiéno-diététiques du patient dialysé

IV.6.1. Dialyse et dénutrition

L'insuffisance rénale chronique est associée à un état de dénutrition. Elle est définie comme une insuffisance d'apport ou une augmentation des besoins de l'organisme. En dialyse, les besoins nutritionnels sont augmentés, et les techniques d'épuration utilisées laissent échapper une quantité des nutriments nécessaires au fonctionnement de l'organisme. Bien que la prise en charge des patients soit meilleure, la dénutrition des patients reste élevée en pré-dialyse, mais aussi durant la phase de suppléance.

Un patient qui ne s'alimente pas en conséquence, se fatigue, il perd en masse, perd l'appétit et le corps lutte en puisant dans ses réserves ce qui conduit à la destruction musculaire et à la survenue de réactions inflammatoires. D'autre part, les techniques de dialyse utilisées de nos jours conduisent à une fuite protéique lors des séances. À noter que la perte protéique est plus importante dans la DPA. C'est pourquoi il est capital de prendre en charge le patient, au stade de pré-dialyse, afin de préparer au mieux sa mise sous dialyse, mais aussi de lui fournir les outils nécessaires afin de maintenir un état nutritionnel stable.

IV.6.2. Évaluation des apports et bilans nutritionnels (87,88)

Afin de cibler les besoins du patient, il est primordial de déterminer ses habitudes alimentaires. C'est pourquoi le diététicien ou le médecin réalise en premier lieu une enquête diététique. Elle consiste à analyser au cours des trois derniers jours (au minimum) l'ensemble des aliments que le patient a ingérés.

Cela permet donc de juger de la quantité et de la qualité des apports, mais aussi du type d'aliments habituellement consommés par le patient. Elle peut aussi révéler des difficultés d'alimentation liées au revenu, à des pathologies sous-jacentes, des douleurs dentaires... Cette enquête est répétée au début de la dialyse afin d'évaluer la compréhension : médecin patient ; puis elle sera répétée chaque semestre.

IV.6.2.1. Le bilan nutritionnel

En plus de l'enquête diététique, le médecin est tenu de réaliser un bilan nutritionnel composé d'un examen clinique et d'une analyse des marqueurs biologiques.

L'examen clinique consiste à mesurer la taille et le poids du patient ainsi que son périmètre brachial qui permettent de déceler des variations rapides au cours de la dialyse, mais aussi d'apprécier l'état de la peau. Grâce au calcul de l'IMC, on peut situer le patient dans un groupe.

L'examen biologique repose sur la mesure de différents marqueurs, l'urée, la créatinine, le phosphore, l'acide urique, le cholestérol et l'albumine, ainsi que la CRP en raison d'une cause de dénutrition inflammatoire.

IV.6.2.1.1. L'albumine

L'albumine est le marqueur principal de la dénutrition cependant en raison de sa longue demie vie (20 jours) elle est un marqueur tardif de la dénutrition. Son taux retrouvé dans l'organisme est supérieur à 40 g/dl. En dessous, on peut suspecter une dénutrition. Le taux d'albumine varie en cas d'inflammation, chez la personne âgée et dans certains syndromes néphrotiques. C'est pourquoi elle n'est pas le seul marqueur employé.

IV.6.2.1.2. Le cholestérol

Le cholestérol est présent dans l'organisme sous différentes formes. Le cholestérol est apporté à l'organisme par l'alimentation, mais aussi synthétisé si le stock protéique est suffisant. Ainsi en cas de baisse du taux de cholestérol total inférieure à 150 mg/dl on peut suspecter une malnutrition. Un taux trop élevé ou insuffisant constitue un risque de morbidité.

IV.6.2.1.3. Le phosphore

Le phosphore est souvent en excès chez le patient dialysé, son élimination n'est pas suffisante. Un taux élevé est dangereux, mais très souvent retrouvé, cependant comme le cholestérol la chute de son taux dans la concentration sanguine est un signe d'alerte.

IV.6.2.1.4. L'urée et la créatinine

L'urée et la créatinine sont le reflet du catabolisme protéique et de la masse musculaire. Une concentration basse reflète une fonte musculaire et une insuffisance d'apport. Des variations chez un patient stable doivent alerter les médecins.

L'ensemble de ces paramètres doivent être étudiés dans leur globalité et pour un profil de patient défini, cela permet de voir si le patient est dénutri et quels sont les conseils qu'il faut lui apporter.

IV.6.3. Conseils et prise en charge nutritionnelle

Le diététicien voit avec le patient les besoins en nutriments dont il a besoin, ainsi que ceux à limiter pour ne pas engendrer de toxicité. Au cours de la consultation sont abordés les besoins caloriques et protéiques, mais aussi les apports en eau en sel et en potassium, ainsi que les apports en calcium, en phosphore, en vitamine D et les besoins en glucides et en lipides. (88,89)

Avant tout, il est important de préciser qu'en fonction de la technique de dialyse employée, les apports seront différents.

L'hémodialysé dialyse en moyenne trois fois par semaine durant 4 heures et ne possède peu ou pas de diurèse résiduelle, à l'inverse d'un patient sous dialyse péritonéale qui dialyse quotidiennement et qui possède encore une excrétion urinaire.

Cela confère au patient en DP la possibilité de boire plus de liquides et d'avoir une alimentation plus variée et moins stricte en dehors de ses apports glucidiques.

Lors d'une séance d'hémodialyse, le patient peut cependant faire une entorse à quelques restrictions au cours de la première heure, car ce qu'il ingère sera dialysé durant le reste de sa séance.

IV.6.3.1. Les besoins caloriques et protéiques (87–89)

Les protéines sont nécessaires au métabolisme basal, car elles sont la source d'acides aminés nécessaires à la constitution et au fonctionnement du corps humain. En cas d'apport insuffisant, l'organisme puise dans ses réserves pour continuer de fonctionner et consomme des glucides, des lipides et les protéines constituant le muscle. La fonte musculaire ainsi observée est caractéristique des états de malnutrition.

Le patient dialysé a besoin d'apports suffisants d'une part pour le bon fonctionnement de l'organisme, mais aussi à cause d'une fuite des protéines et des acides aminés au cours des

séances de dialyse. En hémodialyse, la fuite est plus faible qu'en dialyse péritonéale conditionnant ainsi des apports légèrement supérieurs.

Les apports protéiques recommandés actuellement sont de 1,2 g/kg/jour pour les patients hémodialysés et de 1,3 g à 1,5 g/kg/jour pour les patients en dialyse péritonéale. Les protéines animales sont préférées aux protéines végétales, car elles présentent un nombre plus varié d'acides aminés. Les besoins caloriques sont eux aussi augmentés et l'apport recommandé est de 30 à 35 kcal/kg/jour. (58,88)

L'ensemble de ces apports permet d'amener à l'organisme l'énergie nécessaire à son fonctionnement, lui permettant de lutter contre les infections et prévenir ainsi la survenue de syndrome inflammatoire.

Les aliments riches en protéines sont les viandes, les poissons, les œufs et les produits laitiers ainsi que la spiruline, les noix et autres graines, le soja... (90)

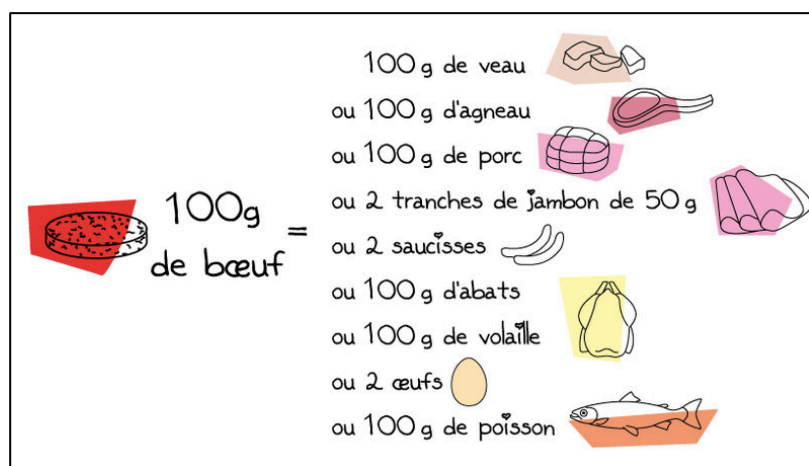


Figure 63 : Aliments sources de protéines pour 100 grammes

Sources : (91)

IV.6.3.2. Les besoins hydriques, sodiques et potassiques

IV.6.3.2.1. Les besoins hydriques (89,90)

L'eau représente 60 % de la composition totale de notre organisme ce qui en fait le composant majoritaire. Elle participe à l'hydratation de notre peau, aux échanges cellulaires ainsi qu'à l'élimination des déchets de l'organisme par l'action des reins.

Les besoins journaliers recommandés sont de 1 L à 1,5 L par jour. Cependant chez le patient dialysé l'eau n'est pas éliminée en quantité suffisante par le rein et il doit par conséquent limiter ses apports hydriques auquel cas il peut se former des œdèmes et dans des cas plus graves un œdème aigu du poumon.

La quantité d'eau que peut consommer un patient dialysé est de 500 ml en plus de sa diurèse et de 750 ml par jour si le patient n'a plus de diurèse. Le sportif peut lui consommer un peu plus d'eau, car il augmente ses pertes par l'effort physique.

Pour limiter les apports hydriques, il faut conseiller au patient d'éviter de consommer des produits trop salés ou trop sucrés pouvant induire la sensation de soif. D'autre part, il est préférable de boire des petites gorgées dans des petits contenants ou de sucer des glaçons

pour se rafraîchir. Il doit faire attention à l'eau « cachée » dans certains aliments comme les fruits et légumes. Un contrôle du poids sera préconisé afin d'adapter les apports.

IV.6.3.2.2. Les besoins sodiques (89,90)

Le sel est présent dans notre organisme et sa régulation est intimement liée à l'eau dont il régule son volume par l'excrétion urinaire. Chez le patient dialysé, cette régulation n'est plus possible, car le patient ne peut plus uriner. C'est pourquoi il doit limiter sa consommation journalière en sel, habituellement de 4 à 6 grammes chez le patient non dialysé. En effet, une surconsommation en sel entraîne la sensation de soif, la prise hydrique conduit à une augmentation du volume et à une augmentation de la pression artérielle.

Le sel est présent dans beaucoup d'aliments tels que la viande, le poisson, le fromage, la charcuterie, mais aussi en grandes quantités dans les plats prêts cuisinés et les eaux minérales gazeuses sauf le Perrier® et la Salvetat®.

Lors de la préparation des repas, le patient doit par conséquent éviter de resaler ses plats et cuisiner avec d'autres condiments pour assaisonner et ne pas utiliser des « sels de régimes » riches en potassium.

Chez le patient en hémodialyse et en dialyse péritonéale les régimes sans sel ne sont pas obligatoires dès lors que la tension est basse et contrôlée, il faut cependant bien sensibiliser le patient qu'il faut en limiter les apports afin de ne pas stimuler la soif. À l'inverse du patient hémodialysé ne possédant plus de diurèse le patient en dialyse péritonéale peut affiner ses apports en fonction de ses besoins.

Il est possible de déterminer la teneur en sel d'un aliment en regardant sa valeur nutritionnelle sur l'emballage, exprimée en sodium pour 100 g d'aliments.

Sel = Sodium x 2,5 ou 1 g de Sel = 400 mg de Sodium

IV.6.3.2.3. Les besoins potassiques (89,90)

Le potassium est un minéral hydrosoluble présent dans de nombreux aliments en particulier les fruits et les légumes secs, mais aussi les graines oléagineuses et le chocolat. Au sein de l'organisme, le potassium est retrouvé dans les cellules il agit sur la contraction musculaire et cardiaque. En trop grande quantité, il peut causer des troubles de la contraction cardiaque pouvant avoir des effets délétères sur le patient.

Les apports journaliers pour un individu sain sont de 2 à 4 g par jour. Les apports chez le patient dialysé seront dépendants de sa kaliémie et devront être par conséquent diminués. Afin de limiter l'apport de ce potassium, il faut dans un premier temps éviter la prise de certains aliments riches en potassium. Mais aussi consommer des pâtes, du riz et de la semoule qui sont pauvres en potassium.

Il est également possible d'en débarrasser les aliments en les pelant et en les faisant cuire dans de l'eau de cuisson. Le minéral soluble passe dans l'eau et il ne reste plus qu'à jeter l'eau de cuisson. Les soupes sont à proscrire, car elles apportent de l'eau et du potassium en grande quantité.

Une alimentation pauvre en potassium repose principalement sur le choix des aliments. Il est nécessaire de faire attention aux aliments très riches en potassium et de ne pas accumuler deux aliments de la liste suivante dans une même journée ou un même week-end.

Les légumes
<p>Légumes secs : lentilles, haricots blancs, fèves, pois cassés, pois chiches...</p> <p>Les épinards, le fenouil, le potimarron...</p> <p>Il est conseillé de ne pas consommer ces légumes plus d'une fois tous les 15 jours</p>
Les fruits
<p>Les fruits secs : abricots secs, raisins secs, pruneaux, figues</p> <p>Les fruits confits</p> <p>Les bananes, les abricots, les prunes, le kiwi et le melon</p> <p>Certains fruits rouges comme le cassis, les cerises, les groseilles, le raisin et les framboises</p> <p>La rhubarbe, les olives et les avocats</p> <p>Les châtaignes, les marrons, les amandes, les cacahuètes les noix et noisettes</p> <p>Les sirops des fruits en boîtes, et l'eau de cuisson des fruits</p>
Les sucreries
<p>Le chocolat sous toutes ses formes</p> <p>Les nougats, crème de marrons et les marrons glacés</p>
Autres
<p>Les produits lyophilisés comme le café soluble, le lait en poudre, les potages déshydratés ainsi que le sel de régime sont très riches en potassium</p>

Tableau 23 : Liste des aliments riches en potassium

Sources : (90)

IV.6.3.3. Les besoins en calcium en phosphore et en vitamine D (87,88, 92)

Le calcium, le phosphore et la vitamine D permettent la formation des dents et du tissu osseux. Le calcium quant à lui joue aussi un rôle dans la contraction musculaire. Le calcium et le phosphore sont éliminés en majorité par les reins. Un excès de phosphore dans le sang alerte la glande parathyroïde qui va sécréter la parathormone pour mobiliser le calcium osseux et fragiliser les os. C'est pourquoi ces trois composants sont intimement liés entre eux. Le rapport phosphore/calcium doit varier le moins possible.

Le calcium est retrouvé majoritairement dans les produits laitiers, le phosphore quant à lui est retrouvé dans les abats, le poisson, les fromages fondus et à pâtes dures ainsi que dans les plats cuisinés, les sodas sous forme de polyphosphates et d'acide phosphorique ou il joue le rôle de conservateur. Un excès de phosphore conduit à court terme à des démangeaisons, à des douleurs articulaires et à une déminéralisation osseuse. À plus long terme, il entraîne une calcification artérielle. L'excès de calcium peut conduire à la formation de calculs rénaux.

Le patient dialysé doit réguler sa consommation des aliments riches en phosphore et en calcium afin de limiter la toxicité de ces éléments sur l'organisme. Il faut maintenir une calcémie

supérieure à 2,2 mmol/L et une phosphorémie inférieure à 1,5 mmol/L. À noter qu'une phosphorémie supérieure, 2,2 mmol/L apparaît comme un facteur de calcification artérielle.

Pour limiter les variations, il faut limiter les apports en phosphore et maintenir les apports en calcium, cependant on retrouve du phosphore dans les mêmes sources que celle du calcium. L'emploi de chélateur de phosphore permet de diminuer son absorption et par conséquent d'éviter la survenue de troubles liés à son augmentation.

La vitamine D n'est pas retrouvée dans l'alimentation son apport est réalisé par la prise de médicament, il faut simplement veiller à maintenir un taux correct pour ne pas perturber l'équilibre de cette triade.

Aliments riches en phosphore
Les abats : le foie, la cervelle, les rognons, le ris de veau et d'agneau
Les gibiers : le chevreuil, le sanglier, le faisan, la bécasse et la caille...
Le pigeon et l'oie
Certains poissons : les sardines, le lieu noir, le saumon, le bar, le hareng et la carpe Certains poissons à l'huile comme le thon, les sardines et le maquereau
Les crustacés et notamment le crabe et les crevettes ainsi que les mollusques dans les huîtres et les moules
Les fromages et surtout ceux à pâtes dures, les crèmes de gruyère et les fromages allégés
Le chocolat, les gâteaux secs, les madeleines, les brioches et autres viennoiseries...
Certains additifs alimentaires : E 450 – E 451 – E 452 – E 338 – E 540 – E 541 – E 542 – E 544 – E 545 E 1410 – E 1412 – E 1414 – E 1442 E 339 – E 340 – E 341 E 459

Tableau 24 : Liste des aliments riches en phosphore

Sources : (92)

IV.6.3.4. Les apports glucidiques et lipidiques (89,93)

Les graisses sont importantes pour le fonctionnement de l'organisme. Elles constituent des réserves énergétiques facilement mobilisables et sont stockées dans le tissu graisseux en cas d'apport trop important. Les acides gras et le cholestérol qui matérialisent entre autres les graisses entrent en jeu dans la synthèse d'hormones, des parois cellulaires... Le risque est l'apport trop important de graisses qui peuvent conduire à la survenue d'athérosclérose qui est un facteur de risque cardio-vasculaire. Chez le patient dialysé, les apports en lipides sont équivalents aux apports énergétiques recommandés pour un sujet sain, c'est-à-dire 30 % des apports quotidiens.

Les glucides sont comme les lipides une source facilement mobilisable par l'organisme pour lui apporter de l'énergie. Ils sont stockés dans les muscles et dans le foie. On retrouve de multiples sucres en fonction des sources comme l'amidon (pomme de terre), le lactose (produits laitiers), le fructose (fruits). L'excès de glucide est transformé en graisses dans le sang et stocké sous forme de triglycérides.

Pour le patient hémodialysé les apports en glucides sont les mêmes que ceux d'un patient sain c'est à dire 50 % des apports journaliers. Le patient en dialyse péritonéale a des apports diminués, car les poches de dialyse sont enrichies en glucides. Pour ne pas sursaturer l'organisme, il est nécessaire de limiter les apports.

Concernant le patient diabétique, une adaptation des apports est à envisager.

IV.6.3.5. Les vitamines (88)

On retrouve chez certains patients dialysés une carence en vitamines notamment les vitamines du groupe B. Les vitamines concernées sont la vitamine B1, B2, B6, B9 et plus rarement B12 qui passe plus difficilement la membrane de dialyse.

La vitamine B12 est retrouvée dans les abats et les crustacés, c'est pourquoi un patient végétarien doit être sensibilisé au risque accru de carence avec cette vitamine.

IV.6.3.6. Différences entre l'hémodialyse et la dialyse péritonéale

IV.6.3.6.1. Le patient hémodialysé

Le patient hémodialysé élimine les déchets de son organisme au cours de trois séances hebdomadaires, ce qui confère au corps humain une épuration bien moins bonne que le sujet sain. La dialyse permet de rétablir les concentrations en sel, en phosphore, en potassium, en urée pouvant être toxique pour l'organisme si elles sont trop importantes.

Le régime nutritionnel est adapté à l'état de chaque patient, en fonction de ses besoins (masse musculaire, âge, activité physique) et de son état de santé.

Le patient peut globalement tout consommer, des poissons de la viande des œufs, des produits laitiers, mais sans excès. En effet, la consommation excessive conduit à une production d'urée trop importante ainsi qu'à un apport en phosphore supérieur au besoin.

Le phosphore est le principal ennemi du dialysé, ce « tueur à bas bruit » est présent dans toute l'alimentation et en trop grande quantité, il détruit le tissu osseux et obstrue le système artérioveineux.

Le sel doit être consommé avec modération et si un régime hyposodé est nécessaire le patient ne doit en aucun cas employer des sels de régimes qui sont composés de potassium. L'apport hydrique est dépendant de l'état tensionnel du patient ainsi que de la valeur de la diurèse résiduelle, le patient doit en plus faire attention aux aliments contenant de « l'eau cachée ».

Le potassium doit être limité, le patient peut utiliser des techniques de cuisson des aliments pour s'en débarrasser. La cuisson vapeur et l'emploi du micro-onde sont à proscrire, car elles ont tendance à le concentrer.

Les sucres sont à limiter, car ils entraînent la sensation de soif et peuvent à terme, s'ils sont apportés en excès se transformer en graisses pouvant obstruer les artères. C'est pourquoi l'apport lipidique est lui aussi à surveiller.

La première heure d'hémodialyse est un peu spécifique, au cours de cette période le patient peut profiter des aliments habituellement limités notamment ceux riches en sels et en potassiums. En effet, ces minéraux seront éliminés au cours de la séance. Ce moment de plaisir ne doit pas être négligé pour le patient. (89)

IV.6.3.6.2. Le patient en dialyse péritonéale

Le patient en dialyse péritonéale est soumis à une double particularité. Tout d'abord la perte protéique, lors de la vidange de la dialyse péritonéale, le patient perd alors une quantité plus importante en protéine que le patient hémodialysé, c'est pourquoi les apports protéiques doivent être plus importants chez ce dernier.

La deuxième est l'apport en glucides, le dialysat qui diffuse dans le péritoine est chargé en sucre, les sucres en excès conduisent à des risques d'hyperglycémie, d'hypertriglycéridémie et d'inflammation du péritoine. C'est pourquoi le patient en dialyse péritonéale doit surveiller sa consommation glucidique et lipidique.

Concernant la restriction en sel, celle-ci dépend de l'état tensionnel du patient et les apports hydriques sont sous la dépendance de la diurèse résiduelle. Le potassium est quant à lui dépendant des concentrations du patient et doit être si besoin limité, selon les mêmes procédés que le patient en hémodialyse.

IV.7. Voyage et dialyse (94,95)

Il est tout à fait possible pour le patient de voyager malgré les soins lourds qu'il requiert. Une fois que le traitement et le choix de dialyse mis en place est stabilisé, le patient peut avec l'avis des médecins programmer un départ. Pour ce faire, il doit communiquer les dates de son voyage le plus tôt possible afin de trouver un centre qui peut l'accueillir et qui pratique les techniques similaires à celles déjà mises en place.

Une fois, la destination choisie, le médecin ou le personnel de la structure constitue un dossier à envoyer au centre de dialyse qui a accepté la demande de prise en charge. Il est important de s'y prendre 4 à 6 mois en avance, car certains centres sont complets de par la fréquentation des destinations. Le médecin communique au patient la liste des rendez-vous pour les séances de dialyse. Il faut aussi aborder avec le médecin la prise en charge du remboursement au sein du site de dialyse.

Au sein de l'Union européenne, le patient fait la demande de carte européenne à la sécurité sociale.

Les séjours extérieurs à l'UE sont réglés par les patients, une fois les séances terminées, voire réglées à l'avance aux USA. Le remboursement est fait a posteriori après avoir contacté la sécurité sociale. Il faut alors réaliser une demande « d'ouverture de droits au remboursement de frais à l'étranger » accompagné des devis comprenant l'intégralité des frais et du nombre de dialyses réalisées.

Chaque patient doit veiller à respecter certaines règles de savoir-vivre afin de faciliter les séances de dialyse. Il doit pour cela appeler le centre deux ou trois jours avant la séance pour confirmer sa venue et communiquer un numéro de téléphone pour être joignable en cas d'urgence. Mais aussi se renseigner sur le règlement intérieur du centre et signaler aux personnels soignants des préférences ou des problèmes quant aux soins réalisés.

Les patients qui sont traités par des dialyses péritonéales doivent emmener comme seul matériel le « cycleur ». Les poches de dialyses sont livrées sur le lieu de résidence par le fournisseur ou un centre de dialyse adjacent au lieu de séjour. En cas de départ en avion il faut prévenir la compagnie du matériel présent dans les bagages à main.

Il est important de voir avec le patient dialysé une liste des choses qu'il doit préparer, avant son départ, pour que celui-ci se passe le mieux possible.

Les médicaments et leurs emballages doivent être présents dans les valises en soute, mais aussi dans les bagages à main. Il est préférable d'avoir une durée de traitement plus longue que celle du séjour, d'autre part en cas de perte ou de vol il est préférable de dupliquer le traitement. Il est aussi nécessaire de posséder les ordonnances des traitements prescrits en DCI.

Il faut veiller à enregistrer une fiche avec les coordonnées des centres de dialyses et des rendez-vous de chaque séance, ainsi que les numéros d'urgences et les numéros des services de néphrologie sur place. Il est important de consigner les coordonnées des ambassades de France en cas de départ à l'étranger ainsi que le numéro téléphonique de l'assistance de l'assurance de rapatriement sanitaire.

IV.8. Automédication du patient dialysé

La relation pharmacien patient est très importante. En effet, une fois la consultation terminée le patient ne revoit son médecin que tous les 3 à 6 mois en dehors d'urgences médicales. Cependant, il retourne tous les mois à la pharmacie pour renouveler son traitement.

C'est pourquoi le pharmacien doit rester à l'écoute de ses patients, les rassurer et les renseigner au sujet de leur traitement et de leur maladie. D'autre part, il doit évaluer l'observance du traitement médicamenteux et détecter les interactions médicamenteuses entre les différentes prescriptions établies notamment grâce à la mise en place récente du Bilan Partagé de Médication (BPM), mais aussi veiller au conseil adapté et contrôler le patient sur son automédication.

Il doit aussi expliquer au patient l'intérêt de respecter les mesures hygiéno-diététiques pour maintenir un état de santé stable. Cette action regroupe la prévention et l'accompagnement pour l'arrêt du tabac, la sensibilisation face à la consommation d'alcool, mais aussi le maintien d'apports nutritionnels stables et optimaux.

IV.8.1. Atteinte de la sphère digestive

Les patients dialysés souffrent souvent de troubles digestifs, qui se manifestent par la survenue de nausées, de vomissement, de ballonnements ainsi qu'un inconfort abdominal plus souvent retrouvé chez le patient en dialyse péritonéale. Il existe à l'officine de nombreux médicaments que le pharmacien peut conseiller au patient pour soulager ses troubles digestifs. Il doit au préalable l'interroger sur ses traitements chroniques et la manifestation des symptômes afin de l'orienter vers un médecin si son état de santé le requiert.

IV.8.1.1. Douleurs abdominales et ballonnements (22,87)

Une fois l'ensemble des symptômes exposés au pharmacien, celui-ci interroge le patient et élimine les signes de gravité qui nécessiteraient une consultation médicale.

Les signes devant être recherchés sont :

- Des maux de ventre violents
- La présence de sang dans les selles et dans les urines
- L'élévation de la température
- La fréquence d'apparition

Le pharmacien peut conseiller pour soulager les douleurs abdominales et les ballonnements les médicaments suivants :

- Le SPASFON[®] est composé de phloroglucinol, c'est un antispasmodique utilisé lors de crise aiguë de spasmes intestinaux. La posologie utilisée est de deux comprimés par prise avec un maximum de 6 comprimés par jour.
- Le METEOXANE[®] est composé de siméticone et de phloroglucinol, il associe un anti flatulent avec un antispasmodique utilisé lors des douleurs intestinales associées à la présence de gaz. La posologie utilisée est de deux gélules par prise trois fois par jour avant les repas ou au cours des accès douloureux.

- Le METEOSPASYL[®] est composé de siméticone et de citrate d'alvéridine, il associe un anti flatulent avec un antispasmodique utilisé lors des douleurs intestinales associées à la présence de gaz. La posologie utilisée est d'une gélule par prise trois fois par jour avant les repas ou au cours des accès douloureux.

IV.8.1.2. Les nausées et les vomissements (22,96)

Les nausées et les vomissements sont retrouvés au cours des séances d'hémodialyse elles sont liées au retrait rapide du glucose et des électrolytes de l'organisme. D'autre part, la prise de certains traitements ainsi que la consommation d'un repas non digeste peuvent entraîner des nausées.

Les signes devant alerter le pharmacien et orienter le patient vers une consultation sont :

- La présence de sang dans les régurgitations
- De fortes douleurs,
- Une fièvre et des vomissements qui ne passent pas

Le pharmacien peut alors conseiller les médicaments suivants :

- Le VOGALIB[®] est composé de métopimazine, c'est le seul antiémétique pouvant être conseillé par le pharmacien. Il est utilisé à la posologie d'un comprimé par prise avant les repas ou au moment de la nausée, et un maximum de quatre comprimés par jour ne doit pas être dépassé. Au terme de deux jours de traitement, si les nausées persistent il faut consulter un médecin.

L'autre levier d'action pour soulager les nausées est l'homéopathie, elle peut être dispensée sans risque chez le patient. Les souches utilisées sont dépendantes de la situation et du stimuli qui cause le symptôme, ainsi sont disponibles :

- Le Nux vomica, est conseillé en cas de nausées survenant après la prise d'un repas trop copieux. La posologie consiste en une prise de 5 granules trois fois par jour avant le repas.
- Le Coccus indicus, est conseillé en cas de nausées liées aux transports. La COCCULINE[®], spécialité des laboratoires Boiron regroupe un mélange de souches atténuant le « mal des transports ». Cela peut soulager les patients qui réalisent de nombreux trajets durant la semaine pour réaliser leurs séances.

On peut aussi conseiller en phytothérapie la mélisse s'il ne présente pas de problème thyroïdien ainsi que le gingembre qui peut aussi être donné chez la femme enceinte.

IV.8.1.3. Les diarrhées (22,87, 96)

La diarrhée est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients, un déséquilibre de la flore intestinale ou la prise d'aliment mal toléré suffit pour déclencher une diarrhée. La cause la plus fréquente est une infection intestinale, le plus souvent virale, qui est cependant de bon pronostic. Le stress et la nervosité du patient peuvent aussi conduire à des diarrhées occasionnelles.

Il faut rester vigilant quant aux signes de gravités, qui doivent orienter alors immédiatement le patient chez son médecin.

Les signes devant alerter le pharmacien et orienter le patient vers une consultation sont :

- La présence de sang dans les selles
- Des douleurs gastriques intenses
- Des vomissements ainsi qu'une perte de poids rapide

Si ces symptômes durent depuis plus d'une semaine et que le patient présente un état fébrile alors il faut l'orienter vers une consultation en urgence.

Le pharmacien peut alors conseiller les médicaments suivants :

- Le SMECTA[®] est composé de diosmectite, c'est un pansement digestif qui renforce la barrière muqueuse digestive, utilisé lors d'épisode diarrhéique. La posologie utilisée est d'un à deux sachets trois fois par jour. Il doit être pris à distance des autres médicaments en laissant un intervalle minimum d'au moins deux heures.
- L'IMMODIUM[®] est composé de loperamide c'est un anti diarrhéique ralentisseur du transit. Son utilisation chez le dialysé n'est pas modifiée et se fait à posologie normale, c'est-à-dire deux gélules lors de la première selle non moulée puis une après chaque selle liquide sans dépasser huit gélules par jour et sans dépasser deux jours de traitement.
- L 107 est un traitement homéopathique composé d'un complexe de souches qui vont diminuer l'état diarrhéique. Il est disponible sous forme liquide ou en comprimé orodispersible qui sera préconisé chez le dialysé. La posologie est d'un comprimé par prise renouvelable jusqu'à six fois par jour.

L'adjonction de probiotiques aide à restaurer la composition de la flore intestinale. Ces flores sont constituées de nombreuses bactéries qui permettent au système intestinal de réaliser ses différentes fonctions, absorption, élimination... L'apport d'une flore de substitution permet de restaurer la flore d'origine et d'atténuer par conséquent les diarrhées. Attention cependant si le patient dispose d'une chambre implantable, l'utilisation de ces flores de substitutions n'est pas recommandée.

Le pharmacien fournit au patient les règles hygiéno-diététiques à conduire face à une diarrhée, il faut maintenir une alimentation convenable et privilégier les viandes grillées et le riz et exclure les crudités, les fruits, les légumes frais et les aliments glacés. Il faut notamment surveiller son poids et son état d'hydratation.

IV.8.1.4. La constipation (21,22)

La constipation se définit par un nombre de selles inférieures à trois par semaine. De nombreux facteurs interviennent tels que le stress et l'anxiété, mais aussi l'alimentation, le manque d'exercice physique...

Les signes devant alerter le pharmacien et orienter le patient vers une consultation sont :

- Des douleurs abdominales sévères
- Des nausées et des vomissements
- Du sang dans les selles

- Une température qui ne cède pas sous l'emploi d'antipyrétiques

Si le patient ne présente pas ces symptômes, alors le pharmacien peut lui conseiller la prise de médicaments tels que :

- Le FORLAX[®] est composé de macrogol c'est un laxatif osmotique. Il est utilisé à la posologie d'un à deux sachets en une prise unique le matin.
- Le DUPHALAC[®] est composé de lactulose c'est un laxatif osmotique. Il est utilisé à la posologie d'un à trois sachets par jour au cours de la journée.

Les laxatifs osmotiques attirent l'eau au niveau de la masse fécale permettant ainsi son évacuation, cependant leur délai d'action est plus long que les laxatifs stimulants. Ils sont moins irritants pour la muqueuse et n'impactent pas les échanges hydro électrolytiques. C'est pourquoi ils sont utilisés en première intention.

- Le DULCOLAX[®] est composé de bisacodyl, c'est un laxatif irritant, il va stimuler l'évacuation fécale et peut conduire à une évacuation du potassium. C'est pourquoi son utilisation doit être réalisée avec précaution. La prise d'un à deux comprimés par jour peut être réalisée.

On déconseillera par conséquent son utilisation chez le sujet dialysé.

- Le Séné, la Bourdaine, l'Aloe vera et le Cascara sont des plantes composées de dérivés anthracéniques. Ces molécules sont retrouvées dans des spécialités telles que les dragées FUCA[®] et la BOLDOFLOLINE[®], il s'agit de laxatifs stimulants. Tout comme le bisacodyl, leur utilisation chez les patients dialysés doit être déconseillée.
- Le LANSOÏL[®] est composé de paraffine liquide c'est un laxatif lubrifiant qui a pour action de ramollir les selles et de lubrifier les parois afin de faciliter l'évacuation des selles. Elle n'est pas absorbée et peut interférer avec l'absorption de certaines vitamines. Son utilisation sur un temps assez court peut être réalisée à la posologie d'une cuillerée trois fois par jour à distance des repas.
- Les suppositoires à la glycérine restent avec le MICROLAX[®] les moyens les plus rapides pour obtenir une vidange du rectum. Après administration du suppositoire ou du lavement, un délai de 15 minutes suffit pour aller à la selle. Cependant, leur emploi doit rester occasionnel pour ne pas abolir le réflexe de défécation.

IV.8.1.5. Les brûlures d'estomac et les troubles digestifs

Les brûlures d'estomac se manifestent chez l'adulte en réaction à la prise d'un repas trop conséquent, la prise d'alcool et de tabac, mais aussi lors de l'emploi de certains médicaments ou de pathologies gastriques.

Les patients dialysés ne sont pas susceptibles plus qu'un individu sain à développer de tels troubles. Le pharmacien doit être vigilant lors de son conseil, car la composition de nombreux médicaments peut impacter l'équilibre du patient.

- Le POLYSILANE[®] est composé de diméticone qui joue le rôle d'un pansement gastrique en adhérent aux muqueuses. Il peut être utilisé chez le dialysé à la posologie habituelle d'une prise trois à six fois par jour avant les repas.
- Le GAVISCON[®] est composé d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium, il agit en formant un film à la surface de l'estomac protégeant ainsi les muqueuses en cas de

reflux. Il abaisse aussi le pH permettant de diminuer l'acidité gastrique. Cependant, la prise de ce médicament conduit à un apport sodé non négligeable chez le patient dialysé. La posologie d'un sachet trois fois par jour sur un temps assez bref peut être envisagée.

- Le MAALOX[®] est composé d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium. Il neutralise l'excès d'acidité de l'estomac et diminue par conséquent les brûlures d'estomac. Cependant, la présence d'aluminium et de magnésium qui sont normalement éliminés par le rein vont rester dans l'organisme entre les séances de dialyse. L'excès d'aluminium entraîne un risque d'encéphalopathie, c'est pourquoi l'emploi de cette substance doit être évité. (97)
- Le RENNIE[®] est composé de carbonates de calcium et de magnésium. Il possède les mêmes effets que le MAALOX[®]. La présence de calcium peut interférer avec certains traitements, mais aussi déséquilibrer le pool calcique. C'est pourquoi son utilisation sera évitée chez le patient dialysé.
- Le MOPRALPRO[®], l'IPRAALOX[®] sont respectivement composés d'oméprazole et d'ésoméprazole. Ce sont des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui vont diminuer l'acidité gastrique. Ils sont disponibles sans ordonnance pour ces formes conseils. Ils sont d'une grande utilité, car il n'impacte pas l'état de santé du patient ni son traitement et ne nécessitent aucune adaptation posologique. La prise d'un comprimé par jour pendant quelques jours peut suffire au traitement des reflux gastro-œsophagiens.

Les troubles de la digestion peuvent se manifester par des douleurs gastriques, un inconfort intestinal. Ils se produisent souvent après de gros repas, et lors des périodes de fête.

De nombreux produits sont disponibles à l'officine, nombre d'entre eux sont composés de plantes comme la mélisse ou la réglisse (déconseillé à cause des problèmes tensionnels) qui aide à la digestion ou qui stimule les fonctions digestives.

- L'OXYBOLDINE[®] est composé de boldine, de sulfate de sodium et de phosphate monosodique. La boldine est un composé cholérétique, le sel et le phosphate quant à eux jouent le rôle d'agent osmotique pour hydrater le bol alimentaire. Cependant, l'emploi de sel et de phosphate n'est pas recommandé chez le dialysé de par leur défaut d'élimination rénale. Il est donc déconseillé de l'utiliser chez ces patients.
- Le CITRATE DE BÉTAÏNE[®] est largement utilisé par les patients au moment des fêtes de fin d'année. Cependant, il renferme une quantité non négligeable de sodium rendant son utilisation inappropriée chez les patients dialysés.

IV.8.2. Les affections ORL (21,22, 87)

IV.8.2.1. Le rhume

Le rhume est une affection fréquente et non grave de la sphère ORL. Elle se manifeste habituellement par un écoulement ou à défaut une obstruction nasale qui rendent la respiration difficile au patient, ainsi que des maux de têtes et parfois un état fébrile.

La prise en charge est de bon pronostic et ne nécessite pas de consultation chez le médecin traitant. Cependant en dehors d'une amélioration et devant un état fébrile important il est nécessaire d'orienter le patient vers son médecin.

Il existe de nombreux médicaments disponibles sans ordonnance pour traiter le rhume parmi eux, l'ACTIFED® jour et nuit, le RHINADVIL® et le FERVEX®. D'autres molécules existent associant de la phytothérapie comme l'ACTIRUB® ou encore de l'homéopathie.

- L'ACTIFED® jour et nuit possède des comprimés à prendre le jour et des comprimés à prendre le soir. Les comprimés jour correspondent à l'association d'un antalgique/antipyrétique le paracétamol dosé à 500 mg et d'un vasoconstricteur la pseudo-éphédrine dosée à 60 mg. Les comprimés nuit correspondent à l'association du paracétamol dosé à 500 mg avec un antihistaminique le diphenhydramine dosé à 25 mg permettant entre autres la sédation du patient, facilitant son endormissement.

Un grand nombre de contre-indications existe avec ce traitement, son utilisation chez les dialysés sera déconseillée en raison d'un risque de réaction hypertensive liée au vasoconstricteur et une inadéquation d'emploi chez les patients âgés (population dialysée la plus nombreuse) lié à la présence de l'antihistaminique. Le rapport bénéfice risque semble être mauvais.

- Le FERVEX®, est composé de paracétamol dosé à 500 mg à visée antalgique/antipyrétique, de vitamine C dosée à 200 mg et d'un antihistaminique la phéniramine dosée à 25 mg afin de diminuer la rhinorrhée. Il existe des risques similaires à ceux de l'ACTIFED® en dehors des risques tensionnels. Chez le patient insuffisant rénal, il est mentionné une diminution de la posologie à seulement deux sachets par jour au lieu de trois. Bien qu'il ne soit pas contre indiqué, il faut analyser le traitement du patient et discuter avec lui d'une éventuelle alternative.
- Le RHINADVIL® est composé d'un AINS, l'ibuprofène dosé à 200 mg et d'un vasoconstricteur la pseudo éphédrine dosée à 30 mg. Ce médicament est contre indiqué chez l'insuffisant rénal notamment à cause de sa toxicité rénale. D'autre part, le vasoconstricteur présente un effet délétère sur la tension du patient et conduit à un risque de complication de la pathologie. C'est pourquoi ce traitement sera contre-indiqué chez les patients dialysés, bien que la toxicité rénale ne concerne plus l'hémodialysé mais encore en partie, le patient en dialyse péritonéale.

IV.8.2.2. La toux

On rencontre deux types de toux, la toux « grasse » ou productive qui se manifeste par la présence d'expectoration et la toux sèche non productive et irritante.

La toux « grasse » est habituellement traitée par des fluidifiants retrouvés sous forme de sirop comme la carbocystéine dans le BRONCHOKOD® ou l'ambroxol dans le SURBRONC®.

Mais aussi sous forme de sachets, avec l'acétylcystéine retrouvé dans le MUCOMYST®. Ces fluidifiants permettent de déstructurer le mucus et de faciliter son évacuation. La prise de ces médicaments trois fois par jour permettent de combattre la toux grasse.

La toux « sèche » est non productive et très souvent irritante. Le pharmacien peut alors conseiller des sirops antitussifs afin de limiter la réaction inflammatoire produite par la toux. Les sirops disponibles actuellement sont restreints, depuis l'obligation de prescription des sirops à base de dérivés opioïdes.

Les sirops composés de plantes comme le PHYTOXIL[®] (à base de plantain, de thym et de miel) permettent de soulager la toux sans endormir le patient.

L'emploi de sirop composé de dérivés phénothiaziques comme l'oxoméazine retrouvé dans le TOPLEXIL[®] peut alors être utilisé à la posologie d'une cuillère trois fois par jour, il est important de mettre en garde le patient du risque de somnolence lié à la prise du médicament.

En homéopathie, on retrouve des sirops comme le DROSETUX[®] et le STODAL[®] et le STODALINE[®] très largement utilisés pour traiter les toux sèches et grasses. Ils peuvent être conseillés chez le patient en association avec des pâtes de BAUDRY[®] pour apaiser la toux. Ces médicaments ne présentent aucune contre-indication à leur utilisation chez ces populations. (96)

IV.8.3. Les troubles anxigènes (22,87, 96)

IV.8.3.1. L'asthénie

Plus communément appelée fatigue, l'asthénie est un symptôme fréquemment retrouvé chez le dialysé. Elle est considérée anormale dès lors que le repos ou le sommeil ne répare pas cet « état ». Chez ces patients elle peut être psychologique liée au « ras le bol » de la maladie, ou encore physique liée aux déplacements, aux nombreuses séances de dialyses.

À l'officine, il existe de nombreux compléments disponibles sans ordonnance, cependant ils ne peuvent pas tous être employés chez cette population.

- La VITAMINE C[®] peut être utilisée chez les patients dialysés à la dose d'un gramme par jour. Une dose supérieure n'est pas nécessaire, car elle n'est pas assimilée et sera éliminée. Afin d'éviter un excès, une prise unique le matin est suffisante.
- Le BERROCA[®] est composé d'un grand nombre de vitamines, mais aussi d'oligoéléments tels que le calcium et le magnésium. Son utilisation est contre-indiquée en dessous d'une clairance inférieure à 30 ml/min à cause du risque de survenue d'une hypermagnésémie. C'est pourquoi son utilisation ne sera pas recommandée chez ces patients.

L'emploi de suppléments vitaminiques composés de magnésium est donc déconseillé chez ces patients en dehors d'un avis médical spécialisé. De nombreux compléments existent pourtant comme le MAGNEVIE B6[®], le REVITALOSE[®], le MAG 2[®]... Le choix est donc restreint et oriente le patient vers des composés d'origine naturelle.

IV.8.3.2. Le stress et l'anxiété

Le stress est défini comme le mécanisme de réponse de l'organisme à des pressions ou des contraintes extérieures. Il conduit à la survenue d'état d'angoisse, d'insomnie, de fatigue. Avant de traiter une insomnie ou un état anxieux, il est bon de discuter avec le patient de l'élément perturbateur, de l'isoler et de le résoudre.

Il existe différents traitements pour éliminer les situations de stress, on retrouve des méthodes douces comme la relaxation, l'emploi de médicament homéopathiques ou de plantes. Mais aussi l'utilisation de médicaments à visée anxiolytique qui sont disponibles uniquement sur ordonnance et après avis médical.

L'anxiété dépendante du stress peut être traitée à l'officine à l'aide de médicament composé de plantes ainsi que souches homéopathiques, on retrouve parmi ces spécialités, l'EUPHYTOSE[®], le SÉDATIF PC[®], le ZENALIA[®] et les extraits de plantes.

- L'EUPHYTOSE[®] est composé de valériane pour ses bénéfices sur les troubles du sommeil, de la passiflore aux propriétés anxiolytiques et sédatives, de l'aubépine qui permet d'apaiser l'organisme et la ballote utilisée pour diminuer les états anxieux. La posologie est d'un à deux comprimés trois fois par jour. Cette association permet sur du long terme d'apaiser l'organisme et de favoriser le retour à un état « normal ». Il peut être conseillé aussi pour les troubles du sommeil.

L'emploi d'extraits de plantes, conditionnées en gélules individuelles sont fréquemment retrouvées et peuvent être conseillé aux patients si la composition est dénuée de compléments incompatibles avec le traitement du patient.

- Le SÉDATIF PC[®] est composé d'une association de souches homéopathiques (aconitum napellus 6CH, belladonna 6CH, Calendula officinalis 6CH, Chelidonium majus 6CH, Abrus precatorius 6CH, Viburnum opulus 6CH) utilisées pour les états anxieux, de stress et d'insomnies. La posologie est d'un à deux comprimés trois fois par jour.
- Le ZENALIA[®] est composé d'une association de souches homéopathiques (Gelsemium sempervirens 9CH, Ignatia amara 9CH, Kalium phosphoricum 15CH) il est utilisé à la posologie d'un comprimé le matin et le soir pour le trac et l'appréhension.

IV.8.3.3. Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil peuvent être traités à l'aide de DONORMYL[®], mais aussi de médicament composé de mélatonine tel que le NOVANUIT[®].

- Le DONORMYL[®] est composé de doxylamine, c'est un antihistaminique qui possède un effet sédatif. Il peut être utilisé chez les patients dialysés ne présentant pas de troubles urétraux prostatiques ou de glaucomes, et doit par conséquent être utilisé avec prudence chez la personne âgée. La posologie est initialement d'un comprimé à 15 mg chez le patient sain, elle peut être maintenue à cette dose chez le patient dialysé en fonction de la tolérance clinique ou diminuée de moitié de par son accumulation rénale.
- Le NOVANUIT[®] est composé de mélatonine qui permet une réduction du temps d'endormissement et peut être utilisée sans soucis et sans adaptation posologique chez le patient dialysé. Les extraits de pavot de Californie et de mélisse permettent de diminuer les réveils nocturnes et l'extrait de passiflore améliore la qualité du sommeil. Cette composition permet ainsi l'obtention d'un sommeil réparateur et prolongé et, est dénuée d'effets indésirables.

IV.8.4. Conclusion

Le pharmacien doit être en mesure de conseiller le patient dialysé sur des médicaments et les pathologies fréquemment rencontrées au comptoir. Il doit aussi être capable d'orienter un patient chez son médecin dès lors que son état de santé le nécessite. Il doit lui fournir les conseils de prises adaptées et fournir au patient la forme galénique adaptée à son traitement.

Le patient hémodialysé doit restreindre ses apports hydriques, c'est pourquoi il peut être intéressant de discuter avec celui-ci des horaires et des modes de prises des traitements pour limiter tout apport surnuméraire, et lui conseiller la forme pharmacologique adaptée à son état pathologique. Par exemple, on préférera la forme orodispersible, car elle ne nécessite pas la prise d'un liquide pour être absorbée par l'organisme.

IV.9. Fiches comptoir

Ci-joint la réalisation de fiches comptoir qui résume très simplement les modalités de prise en charge du patient dialysé au comptoir. Cette fiche doit être utilisée comme un outil de travail pour dispenser le conseil adapté au patient dialysé.



Le pharmacien d'officine et le patient dialysé



Dialyse et épidémiologie

En France, on recense 46 872 patients dialysés soit une prévalence de 0,69 ‰ habitants
En France, on dénombre 22 510 officines soit un total de 2,08 patients par officine



Deux types de dialyses existent :

- La dialyse péritonéale ou DP, consiste à injecter des poches de solutions dans l'abdomen du patient et vidanger le fluide après « l'échange »
- L'hémodialyse ou HD, consiste à filtrer le sang du patient pour le « laver des toxines » et lui réinjecter le sang épuré

Détection du patient dialysé au comptoir



Informations patient : Consulter la carte vitale, le Dossier Patient, les alertes sur la Fiche Patient

Analyser la prescription :

Le prescripteur [Spécialiste / Centre de Dialyse]


Les traitements habituellement rencontrés chez le patient dialysé

- **Traitements antihypertenseur** [β -bloquant – IEC – ARAI – Diurétiques]
- **Traitements de l'anémie** [Fer – EPO – Vitamines]
- **Traitements des Troubles phosphocalciques** [chélateurs du phosphore – suppléments calciques]
- **Traitement de l'hyperkaliémie**
- **Autres traitements** [diabète, cholestérol, douleurs ...]



Adaptation et surveillance du traitement



Toujours en accord avec le prescripteur .  **Outils :** Site gpr.com – Le Vidal

L'adaptation posologique des molécules dépend principalement de leur dialysabilité [élimination au cours de la dialyse, propre à chaque molécule]. **L'administration sera adaptée en conséquence**

Traitements Cardiovasculaires

- Les doses sont diminuées
 - 1^{ère} intention - [β - bloquant]
 - 2^{ème} intention - [IEC et Sartans (pas dialysables)]
 - 3^{ème} intention - [Inhibiteurs calciques]



Traitements de la douleur

- Palier I [proscrire les AINS]
- Palier II [adapter les doses]
- Palier III [proscrire la Morphine]



Traitements hypolipémiant

- Tous utilisés et les doses sont diminuées



Traitements Antibactériens

- Ils présentent une forte dialysance
- Diminution des doses et administration en post dialyse



Traitements Antidiabétiques

- Utilisation et diminution des doses [«glinides », analogues du GLP-1, des IDPP4, des inhibiteurs de glucosidases, des insulines]
- Contre indication des lecteurs « ACCuCheck » et « FreeStyle Papillon » si Dialyse Péritonéale
- Contre indication [Biguanides et sulfamides hypoglycémiant]





Diététique et dialyse



<p>Les apports caloriques sont de 30 à 35 Kcal/ kg / jour</p>	<p>Les ANC en lipides sont normaux soit 30 à 35 % des apports caloriques</p>
	<p>Les ANC en glucides sont normaux soit 50 à 55 % des apports caloriques totales</p>
	<p>Les apports journaliers en protéines sont augmentés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémodialyse : 1,2g/ kg/ jour • Dialyse péritonéale : 1,3 – 1,5g / kg/ jour
<p>Les apports hydriques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 500 ml par jour en plus de sa diurèse résiduelle • 750 ml par jour s'il n'a plus de diurèse résiduelle
<p>Les apports potassiques et sodiques</p>	<p>Doivent être limités, car le sodium et le potassium ne sont plus éliminés par le rein</p> <p>Sources de potassium : les bananes, le chocolat, les légumes secs...</p>
<p>Le phosphore</p>	<p>Limitier la consommation de phosphore qui est toxique pour l'organisme « tueur à bas bruit »</p> <p>Sources de phosphore : les plats cuisinés, les crustacés, les abats...</p>



Voyage et dialyse

- Possibilité de partir à l'étranger → effectuer les préparatifs 4 à 6 mois à l'avance
- Réserver une place dans un centre de dialyse HD
- Emporter le « cycleur » [appareil de dialyse] avec soi DP
- Emporter avec soi l'ordonnance des traitements prescrits en DCI



Automédication du patient dialysé

- Ø Automédication → Toujours demander l'avis du pharmacien, et si besoin du médecin
- Attention à la composition des médicaments
 - Éviter les formes effervescentes et privilégier la voie sublinguale
 - Éviter la présence de magnésium et de sels dans les médicaments
 - Proscrire l'emploi des AINS, des molécules anticholinergiques et vasoconstrictrices
- Choix du médicament adapter au type de patient et à son type de dialyse
- Utiliser la phytothérapie (attention à la toxicité de certaines plantes) et l'homéopathie



Conclusion

Le rein possède une fonction exocrine responsable de la synthèse d'urine qui permet à l'organisme de le « laver » de ses toxines, mais aussi une fonction endocrine en produisant l'EPO et en agissant sur la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, potassique, et sodique.

Le système rénal est impliqué dans les mécanismes de régulation de la tension en ajustant la composition ionique du plasma et en retenant, ou en laissant s'échapper une partie de l'eau de l'organisme.

On comprend donc l'importance du bon fonctionnement de ce système, qui s'il est défaillant conduit au dérèglement de l'organisme.

La dialyse est un moyen d'épuration extrarénale mis en place dès lors que le fonctionnement des reins n'est plus efficace. Il s'agit d'une solution à court terme en attendant une greffe rénale, si le patient est éligible.

La prise en charge des patients dialysés doit être multidisciplinaire. En effet, chaque acteur de santé doit apporter en fonction de ses compétences les soins nécessaires au patient. Le spécialiste se charge du suivi pathologique du patient, et établit les prescriptions.

Le médecin généraliste réalise un suivi plus global du patient et des affections autres que celles touchant le système rénal.

Le personnel infirmier se charge de dispenser les soins techniques au patient.

Le pharmacien d'officine est au centre du carrefour multidisciplinaire, il perçoit les informations des différents professionnels de santé et exerce en conséquence son art.

En effet, il doit analyser les différentes prescriptions et déceler une incompatibilité dans les traitements initiés ou encore alerter, si la dose prescrite n'est pas compatible avec le mode de dialyse du patient. D'autre part, il doit éduquer le patient en ce qui concerne la l'observance de son traitement, les aliments qui lui sont interdits et doit rester à son écoute.

Le Bilan Partagé de Médication fait désormais partie des nouvelles missions du pharmacien, il consiste à centraliser l'ensemble des prescriptions médicales afin de déceler des incompatibilités et d'orienter le mieux possible le patient afin qu'il soit non pas spectateur, mais acteur de sa santé. Le pharmacien doit être intégralement impliqué dans le suivi des traitements de ses patients et leur proposer des solutions en accord avec les médecins afin d'améliorer leur santé. Il ne doit en aucun cas modifier un traitement sans l'avis d'un médecin, mais il doit être capable de reconnaître une incompatibilité et d'alerter le personnel soignant afin de ne pas mettre en danger la santé du patient.

La capacité de prise en charge de ce petit nombre de patients par un pharmacien montre encore aujourd'hui que chacun, quel que soit sa pathologie, son état de santé, et ses moyens à accès en France à des soins de qualités.

Références bibliographiques

1. Mabit C, Valleix D, Durand-Fontanier S. Anatomie générale, Cours de P.A.C.E.S. 2012.
2. Pr Achard J. Physiologie rénale, Cours magistral de 4^{ème} année de médecine. 2017.
3. Bourthoumieu S. Histologie de l'appareil urinaire, Cours magistral 4^{ème} année de médecine. 2017.
4. Fernandes A. Filtration glomérulaire [Internet]. 2016 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://knoow.net/wp-content/uploads/2016/04/Filtra%C3%A7%C3%A3o-glomerularFR.jpg>
5. Servier Medical art. Représentation du système tubulaire rénal [Internet]. 2013 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur : <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/anatomie-urinaire.html>
6. Tortora GJ, Derrickson B. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. Bruxelles: De Boeck; 2009.
7. Penot M. Diagramme représentant la vascularisation rénale. 2019.
8. Collège universitaire des enseignants de néphrologie (France), Moulin B, Peraldi M-N. Néphrologie. Paris : Ellipses ; 2016.
9. Dr Allard J. Physiologie rénale, Cours magistral de 4^{ème} année de pharmacie. 2017.
10. Dr Allard J. Illustrations du cours de Néphrologie. 2014.
11. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C, Janus N. La physiologie rénale. J Pharm Clin. 1 déc 2011 ;30(4) :209-14.
12. Netgen. Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée [Internet]. 2012 [cité 4 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-361/Vitamine-D-et-insuffisance-renale-chronique-regain-d-interet-pour-une-vitamine-oubliee>
13. Pr Feuillard J. Hématopoïèse, Cours magistral de 4^{ème} année de pharmacie. 2017.
14. Dardim K. Prise en charge de l'anémie chez l'insuffisant rénale chronique. Limoges ; 2009.
15. Bonnafous C. Catherine Bonnafous L Équilibre acido-basique - PDF [Internet]. 2015 [cité 30 janv 2019]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/18637091-Catherine-bonnafous-l-equilibre-acido-basique.html>
16. HAS. Guide du parcours de soin : Maladie rénale chronique de l'adulte. 2012.
17. Agence de la biomédecine. Rapport annuel Rein 2016. 2016.
18. Willis K, Cheung M. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013 janv.
19. Recommandations eVIDAL [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur : <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/vidalRecos.html>
20. Pr Buxeraud J. Les médicaments du système rénale, Cours magistral 4^{ème} année de pharmacie. 2016.
21. Pharmacomédicale.org [Internet]. Pharmacomédicale. 2018 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
22. VIDAL - eVIDAL [Internet]. 2019 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur : <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/#>
23. Marre-Fournier F. Métabolisme rénale, Cours magistral de 4^{ème} année. 2017.
24. Pr Saint-Marcoux F. Mécanismes et manifestations des actions toxiques au niveau rénal, Cours magistral 4^{ème} année de pharmacie. 2017.
25. Lord A, Ménard C. La néphrotoxicité médicamenteuse, comment limiter les dégâts ? La médecine du Québec, volume 37, numéro 6. Juin 2002 ;
26. Bouchet A, Cuilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. Vol. 4. Paris : SIMEP; 1991.
27. Dalley AF, Moore KL. Anatomie médicale.

28. Larousse médical. Coupe anatomique représentant le péritoine chez l'homme.
29. Dr Quelven Bertin I. Les transferts, Cours magistral de P.A.C.E.S. 2012.
30. Dr Warling X. Techniques convectives en dialyse [Internet]. Présentation universitaire présenté à ; [cité 19 sept 2018]; Université de Liège. Disponible sur : http://www.nephro-liege-chr.be/objets/techniques_convectives_en_dialyse_6QAS-9WIB.pdf
31. Netgen. Tour d'horizon de la dialyse péritonéale [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2017 [cité 11 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-507/Tour-d-horizon-de-la-dialyse-peritoneale>
32. Centre hospitalier EpiCura. Fiches conseils : la dialyse péritonéale. 2012.
33. Vignolles T. Fiche pratique n°36 : la dialyse péritonéale. France rein ; 2017.
34. Braun. Dialyse péritonéale [Internet]. 2018 [cité 11 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.bbraun.fr/fr/patients/insuffisance-renale/diagnostic-insuffisance-renale/dialyse-peritoneale.html>
35. HAS. Dialyse péritonéale et hémodialyse : Informations comparatives [Internet]. HAS ; 2017 [cité 19 sept 2018]. Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_supplance_renale.pdf
36. Fresenius Medical Care. Comprendre l'hémodialyse ; développement, recherche et succès du rein artificiel. Fresenius Medical Care; p. 16.
37. Tischer R. Fantasie ist wichtiger als Wissen. Denn Wissen ist begrenzt. 2008.
38. Shunt de Scribner [Internet]. Renal Support Network. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.rsnhope.org/health-library/know-belding-scribner-md-father-chronic-dialysis-made-history-1960-continuous-shunt/attachment/figure-1-scribner-shunt/>
39. Gombert B. Le KT/V expliqué simplement [Internet]. NEPHROHUG. 2015 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.nephrohug.ch/2015/04/21/le-ktv-explique-simplement/>
40. Combe C, Lasseur C, Précigout VD. Hémodialyse : Les études épidémiologiques, les différences de résultats sont conditionnées par les traitements. 2003 ;14.
41. Junger P. DUTER : diplôme universitaire des techniques d'épuration extra-rénale [Internet]. 2016 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://duter.unistra.fr/spip.php?article17>
42. Gombert B. Le traitement de l'eau en hémodialyse [Internet]. NEPHROHUG. 2014 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://www.nephrohug.ch/2014/01/10/le-traitement-de-leau-en-hemodialyse/>
43. Bossard C, Metayer H. Association des techniciens de dialyse [Internet]. 2016 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : http://www.dialyse.asso.fr/sens_traitement.php4
44. SFNDT : Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation. Fiche d'informations aux patients, l'hémodialyse. SFNDT ;
45. ALURAD - Association Limousine pour l'Utilisation du Rein Artificiel [Internet]. 2018 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur : <http://www.alurad.fr/>
46. Processus d'hémodialyse. In : Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9modialyse&oldid=149878925>
47. Ramsay générale de santé. La fistule artério-veineuse [Internet]. 2018 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://ramsaygds.fr/nos-soins/la-fistule-art%C3%A9rio-veineuse-pour-h%C3%A9modialyse>
48. Jacs SS, Ndt G, Jasn PR. Surrisque de morbi - mortalité lié aux cathéters. 2018 ;31.
49. Dr Cook - Moreau J. Transplantation, Cours magistral de 4ème année de pharmacie. 2017.
50. Dr Picard N. Pharmacologie des immunosuppresseurs, Cours magistral de 4ème année de pharmacie. 2017.
51. Dr Pouget C. Immunologie et transplantation, Cours magistral de 4ème année de pharmacie. 2017.

52. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. Bruxelles ; [Paris: De Boeck; 2012.
53. La compatibilité donneur-receveur [Internet]. Immunité des greffes. 2015 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://greffondespoir.wordpress.com/la-compatibilite-donneur-receveur/>
54. Ramsay générale de santé. Greffe rénale [Internet]. 2017 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur : <https://ramsaygds.fr/nos-soins/greffe-r%C3%A9nale>
55. Penot M. Diagramme décisionnel de la prise en charge des patients IRCT au comptoir. 2018.
56. Renaloo. Les médicaments de la dialyse [Internet]. 2010 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur : <http://www.renaloo.com/infos-sante2/la-dialyse/les-medicaments-de-la-dialyse>
57. Centre hospitalier Glorieux Renaix. Guide des médicaments pour les patients en (pré) dialyse [Internet]. 2013 [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: http://www.azglorieux.be/sites/default/files/guide_des_medicaments_pour_les_patients_en_predialyse.pdf
58. Hopitaux Universitaires de Genève. Guide de gestion clinique du patient en hémodialyse de maintenance [Internet]. 2016 [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2016/01/guide-gestion-clinique-patients-en-hd-chronique-version-11-12.pdf>
59. Grandjean C. Patients dialysés et médicaments [Internet]. 2011 [cité 3 févr 2019]; Suisse. Disponible sur: <https://docplayer.fr/29757764-Patients-dialyses-et-medicaments-carole-grandjean.html>
60. Dardim K. Le patient dialysé : ce que le pharmacien d'officine doit savoir. Présentation universitaire présenté à; 2017 mars; Université de Limoges.
61. Pharmacie Delpeche. Fiches gélules de carbonate de calcium et bicarbonate de sodium. 2018.
62. Janus N, Launay - Vacher V, Deray G, Piquet-Gauthier A, Allard B. Le patient hémodialysé : maniement du médicament chez le patient hémodialysé. édition 2013. Med - Intel; 2013.
63. Tieu A, Velenosi TJ, Kucey AS, Weir MA, Urquhart BL. β -Blocker Dialyzability in Maintenance Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 6 avr 2018;13(4):604-11.
64. Site GPR : le bon usage clinique du médicament [Internet]. SiteGPR. 2019 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
65. Beaudreuil S, Hebib H, Charpentier B, Durrbachr A. Les infections graves chez les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse chronique conventionnelle : péritonites et infections de la voie d'abord vasculaire. Réanimation. mai 2008;17(3):233-41.
66. Alfandari S, Meyssonier V. Adaptation des posologies d'anti-infectieux à la fonction rénale : adaptation du GPR [Internet]. 2017 juin 21 [cité 11 mai 2018]; Saint-malo. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jra/jra-2017/jra2017-at04-atb-ir-alfandari-meyssonier.pdf>
67. Dr Joannes-Boyau O. Antibiothérapie et épuration extra-rénale, JARCA. 2012.
68. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. Clin Pharmacokinet. 2007;46(12):997-1038.
69. Saux PM-C. Pharmacocinétique et modalités d'administration des antibiotiques. 2017;26.
70. Netgen. Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2017 [cité 3 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-128/32586>
71. Issad B. Diabète et dialyse péritonéale : quelles spécificités ? [Internet]. Présentation universitaire présenté à; 2011 mars 12 [cité 11 mai 2018]; Paris. Disponible sur: http://www.sfndt.org/sn/PDF/epart/assoc/CJN/2011_nice/03-issad.pdf
72. Maruyama N, Abe M. Targets and Therapeutics for Glycemic Control in Diabetes Patients on Hemodialysis. In: Nakamoto H, Nitta K, Tsuchiya K, Okada H, Hasegawa H, éditeurs. Contributions to Nephrology [Internet]. S. Karger AG; 2018 [cité 3 févr 2019]. p. 37-43. Disponible sur:

<https://www.karger.com/Article/FullText/485695>

73. Glucagon-like peptide-1 [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glucagon-like_peptide-1&oldid=143942627
74. AFSSAPS. Lecteurs de glycémie présentant une interférence avec la solution de dialyse péritonéale avec Extraneal (Baxter) [Internet]. 2011 [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: [file:///Users/matthieu/Downloads/lecteurs-glycemie-gdhpqq%20\(4\).pdf](file:///Users/matthieu/Downloads/lecteurs-glycemie-gdhpqq%20(4).pdf)
75. Karie S, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Hypolipémiants et rein. *MT Cardio*. 1 sept 2006;2(5):541-51.
76. Penot M. Mode d'action pharmacologique des « Fibrates ». 2019.
77. Penot M. Mode d'action pharmacologique des « Statines ». 2019.
78. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 21 juill 2005;353(3):238-48.
79. Moulin B. Faut-il traiter les dyslipidémies des dialysés ? 13 juin 2017;28.
80. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1395-407.
81. Storey BC, Staplin N, Haynes R, Reith C, Emberson J, Herrington WG, et al. Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation. *Kidney Int*. avr 2018;93(4):1000-7.
82. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. févr 2017;28(2):421-30.
83. Netgen. Analgésie et insuffisance rénale [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2008 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-175/Analgésie-et-insuffisance-renale>
84. Achen C. Approche pharmacologique du traitement de la douleur chronique du patient insuffisant rénal. 2016;48.
85. Dr Delorme T. Prise en charge de la douleur et insuffisance rénale en cancérologie [Internet]. 2016 mai [cité 11 mai 2018]; Paris. Disponible sur: http://www.sfndt.org/sn/PDF/epart/assoc/CJN/2006_paris/07-delorme.pdf
86. Drapeau E, Montgazon G de, Catoliquot M-N, Fritz O, Bergeal E, Mao GL. Proposition d'un référentiel thérapeutique « antalgiques et hémodialyse ». Évaluation dans une démarche d'amélioration des pratiques professionnelle. /data/revues/17697255/v7i5/S1769725511003002/ [Internet]. 7 sept 2011 [cité 3 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/594972>
87. Berthet A. Nutrition et insuffisance rénale chronique. 2009;135.
88. Dr Chauveau P. Prise en charge nutritionnelle du patient dialysé. juill 2004;3.
89. France rein. Alimentation et dialyse [Internet]. *La FNAIR*. 2017 [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.francerein.org/articles/alimentation-dialyse>
90. ALURAD. Diététique et hémodialyse, fiche technique. 2018.
91. La table des enfants. La famille des viandes, poissons, œufs. 2018.
92. ALURAD. Le phosphore, fiche technique. 2016.
93. Duchene C. L'alimentation du patient dialysé. 2013;65.
94. EurékaSanté. Préparer son voyage en cas d'insuffisance rénale [Internet]. *EurekaSanté*. 2018 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/voyage/avant-voyage/preparer-voyager-insuffisance-renale.html>
95. ALURAD. Vous êtes dialysé(e) à l'Alurad et vous souhaitez partir en vacances ? [Internet]. 2019 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.alurad.fr/vacances-dialyse/dialyse-a-alurad-partir-en-vacances/>
96. Homeopathie Boiron, laboratoire pharmaceutique - Boiron [Internet]. 2019 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits>

97. ANSM. Notice patient MAALOX [Internet]. 2013 [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0221540.htm>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Le pharmacien d'officine au centre du carrefour de soin

En France, en 2016, on recense 84 683 patients souffrant d'insuffisance rénale chronique terminale. Parmi eux, 46 575 sont mis sous épuration extrarénale et 38 107 sont greffés. La faible prévalence des patients dialysés dans la population française ne représente que 2,06 patients par officine. La prise en charge de ces patients doit par conséquent être optimale afin de leur garantir le meilleur confort de vie possible. Cette prise en charge est multidisciplinaire, on retrouve, les médecins spécialistes, les personnels soignants des centres de dialyse, infirmiers, diététiciens, techniciens, mais aussi les médecins traitants et le pharmacien d'officine qui est au centre du carrefour de soin. Ce dernier doit veiller à délivrer le bon médicament, au bon patient en dispensant les conseils de prises associés à chaque molécule. D'autre part, il possède un rôle de regard sur la prescription et la posologie initiée et doit alerter le prescripteur en cas d'inadéquation des posologies et des doses prescrites, et proposer en fonction de ses compétences une adaptation posologique au médecin. Le pharmacien doit avoir un rôle d'éducation concernant la maladie du patient et son traitement en lui indiquant les comportements alimentaires à éviter, ainsi que ceux à privilégier. Il est acteur de la prévention en inculquant au patient insuffisant rénal chronique les mesures à éviter pour ne pas aggraver la progression de la maladie. Le pharmacien d'officine doit ainsi connaître la physiologie rénale et les mécanismes d'actions des médicaments sur le système rénal ainsi que leurs toxicités. Il doit avoir connaissance des différents types d'épuration extrarénale qui existent et comment ceux-ci sont mis en œuvre, et doit exercer son art en dispensant un conseil avisé à chacun de ses patients. Le pharmacien doit agir en premier lieu dans l'intérêt de son patient.

Mots-clés : Insuffisance rénale chronique terminale, épuration extrarénale, multidisciplinaires, conseils associés, adaptation posologique, compétences, éducation, prévention, physiologie, mécanismes, toxicités, agir, intérêt, patient

The pharmacist at the center of healthcare circuit

In France, in 2016, 84 683 patients suffering from chronic end stage renal failure were counted. Among those patients, 46 575 were on extrarenal treatment and 38 107 were grafted. The low predominance of dialyzed patients in French people only represents 2,06 patients a pharmacy. The medical care of these patients consequently needs to be optimized in order to guarantee the best living comfort. This medical care is multidisciplinary, we can list, specialists, dialysis center caregivers, nurses, dieticians, technicians, but also general practitioners and the pharmacist who is at the center of healthcare circuit. The last one needs to care about delivering the correct drug, to the correct patient by giving the correct associated advices for each molecule. On the other hand, it has a role to look at the prescription and the dosage initiated and must alert the prescriber in case of inadequacy of the dosages and prescribed doses, and propose according to his skills a dosage adjustment to the doctor. The pharmacist must have an educational role concerning the patient's illness and his treatment by indicating the eating habits to avoid, as well as those to favor. It is an actor of prevention by inculcating to the patient with chronic renal insufficiency the measures to be avoided not to aggravate the progression of the disease. The pharmacist must know the renal physiology and mechanisms of action of drugs on the renal system and their toxicities. He must be aware of the different types of extrarenal treatment that exist and how they are implemented, and must practice his art by providing informed advice to each of his patients. The pharmacist must act first and foremost in the interest of his patient.

Keywords : chronic end stage renal failure, extrarenal treatment, multidisciplinary, associated advices, dosage adjustment, skills, education, prevention, physiology, mechanisms, toxicity, act, interest, patient

