

Prise en charge des patients sous substitution rénale

– 2^e partie

Aspects cardiovasculaires, infectiologiques, diabétologiques, dermatologiques, neurologiques, psychiatriques, nutritionnels et pharmacologiques

Robert Schorn^{a,b}, Martina Pechula Thut^a, Jörg Bleisch^a

Quintessence

- Les patients sous substitution rénale ont un risque cardiovasculaire très élevé. Un contrôle adéquat des facteurs de risque cardiovasculaires est au premier plan, même s'il n'y a aucune évidence en faveur d'une reprise de certains points des recommandations pour la population en général.
- Le risque d'infection est lui aussi nettement accru, sous l'effet de très nombreux facteurs. Une prudence particulière est de mise chez les transplantés rénaux, les patients en dialyse péritonéale ou hémodialyse porteurs de cathéters auriculaires ou de shunts prothétiques.
- Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients immunosupprimés.
- Le risque d'hypoglycémie est lui aussi accru. Les objectifs thérapeutiques et traitements doivent être adaptés en conséquence.
- Les patients sous substitution rénale ont souvent de très nombreux médicaments à prendre. Pour ce groupe de patients, leurs interactions doivent être vérifiées, le traitement doit être adapté à la véritable évidence et aux modifications pharmacodynamiques/-cinétiques.

Dans la première partie de cet article, parue dans le précédent numéro, nous avons donné un aperçu pratique des différentes techniques de substitution rénale et des aspects spécifiques de la dialyse. Nous discutons ici des aspects cardiovasculaires, diabétologiques, infectiologiques, dermatologiques, neurologiques et psychiatriques des patients sous substitution rénale.

Aspects cardiovasculaires

En plus des facteurs de risque cardiovasculaire bien connus, anémie, inflammation chronique, activation du SRAA, hyperactivité sympathique, milieu urémique et déséquilibres minéraux et osseux, contribuent à augmenter considérablement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des patients en «end stage renal disease» (ESRD) [1]. La cardiopathie ischémique (CI) est très fréquente dans l'insuffisance rénale, et de mauvais pronostic. Malgré ce risque accru, les patients en ESRD bénéficient plus rarement que les autres d'un diagnostic et d'un traitement dans les règles de l'art [2, 3].

En présence d'une CI complexe chez ces patients, un traitement chirurgical (pontage aortocoronarien) semble être supérieur à l'intervention coronarienne percutanée [4]. Si cette dernière est cependant indispensable,

la préférence doit être accordée aux bare-metal-stents, vu l'absence de résultats convaincants pour les stents libérant des médicaments, compte tenu également du risque hémorragique accru sous double inhibition de l'adhésivité plaquettaire.

La prévalence de la fibrillation auriculaire chez les patients en ESRD est de 7–20%. La recommandation d'une anticoagulation faite pour la population normale ne peut être appliquée aux patients en ESRD, vu le manque de données randomisées. Le risque hémorragique est nettement accru, surtout en raison de la dysfonction plaquettaire urémique et de l'anticoagulation lors de l'hémodialyse (HD), ce qui fait que même en fonction de la calcification cardiovasculaire accélérée sous antagonistes de la vitamine K, elle ne peut être recommandée de manière générale pour le moment [1, 5]. Il y a des contre-indications et limitations d'emploi pour les anticoagulants et inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire (tab. 1). Les héparines de haut et bas poids moléculaire peuvent être utilisées au stade 5 d'une «chronic kidney disease» (CKD, correspondant à une GFR <15 ml/min). Les doses des héparines de bas poids moléculaire surtout doivent être nettement réduites à cause de leur élimination rénale. C'est en principe l'héparine de haut poids moléculaire qui est recommandée, car elle est plus facile à doser et à antagoniser.

Pour le traitement de l'hypertension, les valeurs cibles généralement admises sont <140/90 mm Hg [6]. Les épisodes d'hypotension postdialytiques ou orthostatiques sont à éviter. La mesure de la tension artérielle à domicile, notamment le jour sans hémodialyse, est très utile pour le contrôle du traitement. Le status volumique joue un rôle capital dans le contrôle de la tension artérielle. Chez les patients en DP ou HD, le poids dit sec du patient (poids corporel cible avec équilibre hydrique) est régulièrement évalué dans le cadre de la dialyse. Ce poids sec est atteint par la substitution rénale, et partiellement aussi par une diurèse influençable par diurétiques. Sont utilisés à part les diurétiques, les antagonistes du calcium, inhibiteurs de l'ECA/antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) et bêtabloquants. Il y a de bonnes données sur la diminution du risque cardiovasculaire pour les deux dernières classes de substances dans ce groupe de patients. Les inhibiteurs de l'ECA et ARA doivent être utilisés à doses progressives et sous contrôle de la kaliémie. En raison de leur demi-vie prolongée dans l'HD et la DP, les inhibiteurs de l'ECA et ARA peuvent être administrés une seule fois par jour

^a Nephrologie und Dialysezentrum, Spital Zollikerberg, Zollikerberg

^b Medizinische Klinik, Spital Lachen, Lachen



Robert Schorn

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.

Tableau 1

Anticoagulants et inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire dans l'ESRD.

Substance	Recommandation de Swissmedic	Remarque
Acide acétylsalicylique (Aspirine®)	Contre-indication, donc formellement très souvent off-label-use	Utilisé en pratique, parfois à dose réduite
Clopidogrel (Plavix®)	Expérience restreinte, à utiliser avec précaution	Utilisé en pratique, parfois à dose réduite
Prasugrel (Efient®)	Expérience restreinte, à utiliser avec précaution	
Ticagrélor (Brilique®)	Pas recommandé	Aucune donnée
Rivaroxaban (Xarelto®)	Contre-indication	
Apixaban (Eliquis®)	Contre-indication	
Phenprocoumone (Marcoumar®)	Utilisation possible	Indication claire à cause du risque d'hémorragie et de calcification
Héparine de haut poids moléculaire	Contre-indication, donc formellement très souvent off-label-use	Utilisation possible, éventuellement à dose réduite
Héparines de bas poids moléculaire	A utiliser avec précaution	Utilisation possible, à dose réduite

[7]. Parmi les bêtabloquants, sont recommandés le métoprolol et le carvedilol [8].

Alors qu'il y a des directives et recommandations claires sur le traitement des troubles du métabolisme lipidique pour la population non en ESRD, il n'y en a aucune pour les patients en ESRD; le recours aux statines est à envisager individuellement [1, 9]. La prévalence de la sténose aortique est élevée au stade de l'insuffisance rénale terminale, en fonction de l'âge des patients et des troubles de l'équilibre calcium-phosphates. Un dépistage régulier et une évaluation rapide d'une prothèse valvulaire aortique sont conseillés. Avec les bioprothèses, il est possible de se passer de l'anticoagulation orale. A part la prothèse valvulaire aortique chirurgicale classique, les expériences s'accroissent avec l'implantation de telles prothèses par cathétérisme (TAVI), une alternative pour les patients à haut risque chirurgical [10].

Les troubles respiratoires du sommeil sont un facteur de risque d'accidents cardiovasculaires. Leur prévalence est nettement plus élevée chez les patients en ESRD, ce qui contribue à leur morbidité et mortalité accrues [11]. Dans le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS), en plus de la physiopathologie bien connue, il semble qu'un trouble respiratoire dû à l'hypervolémie, une inflammation systémique et une myo-/neuropathie urémique jouent également un rôle. Acidose métabolique, anémie et accumulation de substances déprimant la respiration provoquent des apnées centrales. L'Epworth-Sleepiness-Scale permet d'objectiver une somnolence diurne significative. En plus du traitement sous pression positive continue (CPAP), l'intensification de la substitution rénale améliore cette situation [11].

Aspects infectiologiques

Les infections contribuent dans une large mesure à la morbidité et à la mortalité des patients en ESRD. 50% env. de ceux de plus de 65 ans doivent être hospitalisés au moins une fois en l'espace de 2 ans pour une grave infection [12]. Dans le collectif des patients sous HD, les infections sont la cause de décès dans presque un quart des cas [13]. Les facteurs de risque sont: âge avancé, mal-

nutrition, traitement immunosuppresseur, syndrome néphrotique et diabète.

L'urémie chronique est une immunodéficience acquise, du fait de nombreuses perturbations de la fonction des leucocytes. Les voies d'abord pour l'HD et la PD augmentent encore le risque d'infection. Parmi les voies d'abord vasculaires pour l'HD, les cathéters auriculaires et les shunts prothétiques représentent un risque considérable de septicémie avec complications secondaires (endocardite, ostéomyélite, arthrite septique, infection de systèmes intravasculaires). *Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase négative et entérocoques sont les pathogènes les plus fréquents [14].

La principale source de péritonites secondaires à la DP est la contamination par mauvaise manipulation lors du changement de poche. Il s'agit la plupart du temps de germes Gram positifs, dont surtout *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus*. Grâce à une formation intensive et aux perfectionnements techniques, le but de moins d'une péritonite tous les 18 mois et par patient peut actuellement bien être atteint. Même dans le domaine de l'HD, le risque d'infection a pu être réduit, surtout grâce à une meilleure hygiène pendant le traitement.

Avant la mise en route de l'antibiothérapie, il faut en général une culture. Pour les infections des voies d'abord vasculaires, le traitement antibiotique se fait en général par voie intraveineuse, souvent après la dialyse; dans les infections sur DP, le traitement est administré par voie intrapéritonéale avec le dialysat. Dans les situations compliquées, d'autres disciplines (chirurgie, infectiologie) sont rapidement appelées en renfort.

Par rapport à la population générale, l'incidence des pneumonies est nettement plus élevée chez les patients en ESRD, surtout ceux en HD, de même que leur mortalité. Malgré une moins bonne réponse aux vaccins dans l'ESRD, ces patients profitent d'une immunisation contre les pneumocoques et la grippe [15, 16]. Le risque d'hépatite B et C a pu être très nettement diminué par de très complètes mesures prophylactiques et l'utilisation de l'«erythropoiesis-stimulating agent» (ESA), qui réduit le nombre de transfusions. Mais ce risque reste accru dans l'HD surtout, ce qui fait qu'un dépistage se fait à

intervalles réguliers dans le cadre de la substitution rénale. Une immunisation contre l'hépatite B est recommandée avant la mise en route de la technique de substitution rénale [14, 16].

Diabète

Tous les patients diabétiques présentent un risque d'hypoglycémie de plus en plus marqué avec la progression de leur insuffisance rénale. Ce sont surtout la capacité de néoglucogénèse rénale réduite, la clairance rénale de l'insuline diminuée, et les mécanismes de contre-régulation perturbés en fonction de la durée du diabète qui sont en cause. Le choix de la technique de substitution rénale influence également la situation métabolique. De très nombreux médicaments utilisés sans cela ne peuvent plus l'être, ou seulement à dose réduite (tab. 2). Dans le cas de l'insuline, sa dose peut généralement être nettement abaissée au stade de l'ESRD. Chez les patients multimorbides en substitution rénale, l'HbA_{1c} cible est 7,5–8% [17].

Aspects dermatologiques

Le teint brun-jaunâtre des patients urémiques est probablement dû à la rétention d'autochromes, à un taux plasmatique de carotène augmenté et à la production accrue de mélanine. Les patients en ESRD présentent souvent des problèmes dermatologiques. Pour abaisser le risque de cancer cutané, et surtout pour les patients en liste d'attente pour une transplantation, nous recommandons par principe une protection antisolaire adéquate (facteur 50) [18].

Un problème souvent mentionné (par 50% des patients) est le prurit urémique, pour lequel sont discutées comme

pathogènes l'accumulation de toxines urémiques, une hyperparathyroïdie mal contrôlée, des perturbations du métabolisme de la sérotonine et de l'histamine, de même qu'une xérodermie. A titre thérapeutique, une application adéquate de lotions liporestituanes, une optimisation de la qualité de la dialyse et de l'hyperparathyroïdie secondaire sont les plus importantes. L'administration orale de gabapentine, l'application topique de capsaïcine et une photothérapie par UVB peuvent en atténuer les symptômes, alors que les antihistaminiques classiques ne servent pas à grand-chose [19]. Pratiquement 20% des patients présentent des dermatoses bulleuses. La *porphyrie cutanée tardive* classique et la pseudoporphyrie se manifestent par des vésicules pleines de liquide aux endroits exposés au soleil. Les médicaments et facteurs déclenchants, surtout l'exposition excessive aux UV, doivent être évités [19]. L'artériopathie urémique calcifiante (calciphylaxie) est une pathologie rare mais dont l'incidence augmente et la mortalité est élevée, et qui ne se voit pratiquement que chez les patients en ESRD. Sa physiopathologie n'est que partiellement connue. Les calcifications de la média de petites et moyennes artères provoquent des ulcérations cutanées progressives, très douloureuses. Son traitement complexe comporte un meilleur contrôle des paramètres CKD-MBD (calcium, phosphates, parathormone), une substitution rénale intensifiée, l'arrêt des antagonistes de la vitamine K, l'administration de thio-sulfate de sodium et un traitement de plaies optimal [20].

Troubles neurologiques et psychiatriques

Jusqu'à 20% des patients en ESRD ont des troubles dépressifs, parfois associés à des troubles anxieux, donc nettement plus que dans la population générale. Les dépressions sont associées non seulement aux restrictions fonctionnelles et à la moins bonne qualité de vie, mais aussi à la morbidité et à la mortalité [21]. Les symptômes dépressifs passent souvent inaperçus, il est donc recommandé de les rechercher de manière structurée. Pour leur traitement, il existe des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques. La plupart des antidépresseurs sont métabolisés par le foie et leur dose doit être réduite à cause de l'accumulation de leurs métabolites. Il ne faut en outre pas négliger leurs effets indésirables, dont allongement de l'intervalle QTc, arythmies, hypotension orthostatique et risque hémorragique (avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine). Une thérapie cognitivo-comportementale peut être envisagée dans le cadre d'une évaluation psychiatrique. L'effet positif d'une activité physique régulière et de l'intensification de la substitution rénale est en outre bien connu [21].

Des troubles cognitifs secondaires à une encéphalopathie sous-corticale artériosclérotique sont présents chez 85% des patients au stade de l'insuffisance rénale terminale [22]. Ils comprennent ralentissement cognitif, déficits d'attention, troubles de planification, d'exécution, d'élocution et mnésiques. Les importants volumes d'ultrafiltration dans l'HD ont peut-être un effet négatif additionnel, avec une perturbation de l'hémodynamique

Tableau 2


Médicaments antidiabétiques utilisables.

Médicament	Utilisation en cas d'ESRD/CKD 5	Remarque
Metformine	Non	
Sulfonylurées (plusieurs)	Non	
Dapagliflozine (Forgixa®)	Non	
Glinides		
– Répaglinide (Novonorm®)	Oui	Dose réduite
– Natéglinide (Starlix®)	Non	
Pioglitazone (Actos®)	Oui	Pas recommandé à cause de son profil d'effets indésirables
Antagonistes DPP-4		
– Sitagliptine (Januvia®)	Oui	Dose: 1 × 25 mg/j
– Vildagliptine (Galvus®)	Oui	Dose: 1 × 50 mg/j
– Saxagliptine (Onglyza®)	Non	
– Linagliptine (Trajenta®)	Oui	Dose: 1 × 5 mg/j
Agonistes GLP-1		
– Exénatide (Byetta®, Bydureon®)	Non	
– Liraglutide (Victoza®)	Non	
Insuline	Oui	Dose réduite

cérébrale. Les possibilités de traitement se limitent à celui des facteurs de risque cardiovasculaire et au recours éventuel aux antidéméntiels (par ex. inhibiteurs de la cholinestérase, mémantine) [23]. Une évaluation permanente de la situation sociale a tout son sens, éventuellement avec l'organisation de mesures adjuvantes (soins ambulatoires, repas à domicile, aide ménagère, institutionnalisation dans un home médicalisé ou pour personnes âgées).

La prévalence du syndrome des jambes sans repos, de 6,6–62%, est nettement plus élevée que dans la population générale. L'accumulation de toxines urémiques, une carence martiale ou un déséquilibre du métabolisme de la dopamine sont discutés comme étiologie. A part l'intensification de la substitution rénale, y compris transplantation et correction d'un manque de fer, les substances dopaminergiques (agonistes de la dopamine, L-dopa) et épileptiques (gabapentine, carbamazépine, prégabaline) sont des options thérapeutiques envisageables [24].

Nutrition

La prévalence de la malnutrition, en fonction des paramètres choisis, est de 20–70% dans l'HD et de 18–56% dans la DP [25]. La situation nutritionnelle influence dans une très grande mesure le pronostic des patients en dialyse. Une malnutrition va de pair avec une plus grande mortalité. Une absorption de protéines de 1,2 g/kg PC/j et de calories de 30 kcal/kg PC/j est recommandée [26]. Les causes de malnutrition sont multiples. Les restrictions médicales présentent elles aussi le risque de malnutrition (tab. 3 ) un «régime dialyse» général est donc contre-productif pour tous ces patients. Un examen régulier du status nutritionnel se fait avec plusieurs paramètres dans le cadre de la substitution rénale. A part la correction des facteurs en cause, des interventions diététiques individuelles peuvent améliorer la situation. Dans la DP, il est possible d'utiliser des dialysats avec acides aminés mais sans glucose en cas de carence en protéines. Dans l'HD, un complément diététique intra-veineux peut être administré lors de la dialyse.

Aspects pharmacologiques

De nombreux médicaments sont éliminés par voie rénale. Une insuffisance rénale chronique influence quant à elle les transports hépatiques et gastro-intestinaux, ou le métabolisme hépatique [27]. Il s'agit donc de vérifier pour tous les médicaments si leur dose est correcte et s'ils ont d'éventuelles interactions. Les antihypertenseurs sont un groupe hétérogène. Une posologie progressive est généralement indiquée [7]. Les analgésiques paracétamol et métamizole peuvent être utilisés en toute sécurité. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être prescrits à court terme sur indication et sous contrôle de la kaliémie. Les opioïdes ou leurs métabolites actifs s'accumulent et leur dose doit donc être réduite. A cause de son accumulation et de ses métabolites épileptogènes, la péthidine ne doit pas être utilisée de manière générale. La dose des antibiotiques et antimycosiques doit également être adaptée, la technique de dialyse jouant un rôle, et tout sous-dosage doit être évité. Cela vaut également pour le groupe hétérogène des antiépileptiques.

Intérêt du suivi par le médecin de famille

Les patients au stade de l'insuffisance rénale terminale sont régulièrement vus par le néphrologue. La fréquence des consultations est fonction de la technique de substitution rénale et des circonstances médicales concomitantes. Le néphrologue est un important interlocuteur pour certains patients. Le médecin de famille a cependant toujours une grande valeur. Il connaît souvent son patient et son entourage depuis très longtemps, et reste une personne de confiance pour de nombreux patients. Certains problèmes (urologiques, gynécologiques, psychiatriques) sont souvent discutés avec le médecin de famille. Les problèmes sociaux et d'autonomie sont souvent décelés plus tôt par le médecin de premier recours. Pour des raisons de proximité, il est souvent plus facile pour le patient d'aller voir son médecin de famille pour les problèmes médicaux courants, ou de lui demander de venir à domicile. Ce dernier point concerne particulièrement les patients vivant en institution. Du fait de la complexité de la situation médicale des patients sous une technique de substitution rénale, un bon échange entre les représentants de disciplines médicales intervenantes est très important.

Remerciements

Nous remercions le Dr Christoph Widmer, FMH Médecine interne, Erlenbach, d'avoir lu ce manuscrit et nous avoir fait part de ses précieuses critiques.

Correspondance:

Dr Robert Schorn
Medizinische Klinik
Spital Lachen
Oberdorfstrasse 41
CH-8853 Lachen
[robert.schorn\[at\]spital-lachen.ch](mailto:robert.schorn[at]spital-lachen.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.

Tableau 3

Causes de malnutrition des patients en ESRD.

Facteurs dans l'hémodialyse et la dialyse péritonéale (DP)

- Hospitalisations fréquentes, polymédication
- Comorbidités
- Status social défavorisé
- Anémie non contrôlée
- Restrictions diététiques (liquides, potassium, phosphates, sel)
- Dysgueusie
- Dialyse inadéquate, toxines urémiques
- Insuffisance pancréatique exocrine et activité enzymatique muqueuse abaissée
- Gastroparésie
- Inflammation chronique
- Insulinorésistance par synthèse accrue de sérotonine

Facteurs spécifiques de la DP

- Sensation de satiété et perte d'appétit par solution de DP intra-abdominale
- Gastroparésie par solution de DP intra-abdominale
- Perte d'appétit par glucose et acides aminés dans la solution de DP
- Hyperhydratation chronique