



ELSEVIER

ARTICLE ORIGINAL

## Analyse critique des prescriptions médicamenteuses en hémodialyse

## Medical prescriptions in haemodialysis patients: critical analysis

Evelyne Riemer <sup>a</sup>, Estelle Werling <sup>a</sup>, Marc Kribs <sup>b</sup>,  
Annick Hamman De Compte <sup>a</sup>, Yves Dimitrov <sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pharmacie, centre hospitalier de Haguenau, France

<sup>b</sup> Service de néphrologie-hémodialyse, centre hospitalier de Haguenau,  
64, avenue du Professeur-Leriche, BP 252, 67504 Haguenau cedex, France

Reçu le 28 mai 2004 ; accepté le 12 août 2005

### MOTS CLÉS

Hémodialyse ;  
Polymédication ;  
Non-conformité ;  
Interactions  
médicamenteuses

### KEYWORDS

Haemodialysis;  
Polymedication;  
Lack of conformity;  
Drug-drug interactions

### Résumé

**Objectif.** - L'objectif est d'analyser la conformité des prescriptions d'une population de 64 patients hémodialysés chroniques avec les recommandations légales.

**Résultats.** - Les patients reçoivent en moyenne  $9,6 \pm 3$  médicaments différents. On dénombre  $2,4 \pm 1,3$  prescriptions non conformes par patient. L'adaptation de dose nécessaire chez le dialysé n'est pas respectée dans 89 % des cas. Par ailleurs, 78 % des individus étudiés présentent sur leur ordonnance au moins une interaction médicamenteuse.

**Conclusion.** - Dans une cohorte d'hémodialysés, les prescriptions conformes aux recommandations du Vidal ne concernent que 8 % des patients. Cette situation est liée à l'absence d'études de la plupart des médicaments dans cette population particulière. Les prescriptions ont alors pour base l'expérience personnelle des néphrologues, ou font l'objet d'un fort consensus professionnel, posant le problème de la responsabilité des prescripteurs et des pharmaciens en l'absence d'un référentiel thérapeutique adapté. Devant la fréquence des interactions médicamenteuses, la nécessité d'un suivi pharmaceutique particulier s'impose chez ces patients polymédicamentés.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

### Abstract

**Aim.** - The aim of the study is to analyse haemodialysis patients' prescriptions accordance with legal registrations in 64 chronic haemodialysis patients during a one-month follow-up period.

**Results.** - Patients are taking  $9.6 \pm 3$  different drugs. A mean of  $2.4 \pm 1.3$  prescriptions per patient disagree with the recommended drug use. The directions for use in this specific population are defective in 89%. Moreover, at least one drug-drug interaction is found in 78% of our patients.

Abréviations : IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien ; EPO, érythropoïétine.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [yves.dimitrov@ch-haguenau.fr](mailto:yves.dimitrov@ch-haguenau.fr) (Y. Dimitrov).

**Conclusion.** - Only 8% of the studied hemodialysis patients benefit from prescriptions in agreement with the legal recordings, as a consequence of the lack of drug studies in this particular population. Therefore, clinicians have to rely on their own experience to establish their prescriptions, which can involve their responsibility in case of litigation. Furthermore, the frequency of drug-drug interactions in these polymedicated patients implies that a close pharmaceutical follow-up should be implemented.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## Introduction

En France, on dénombre annuellement environ 31 000 patients hémodialysés, correspondant à près de cinq millions de séances dispensées (enquête nationale de l'Assurance-maladie 2003).

L'hémodialyse ne corrige que partiellement les conséquences de l'insuffisance rénale, nécessitant des traitements adjuvants auxquels s'ajoutent les médications des pathologies associées fréquentes dans cette population. De ce fait ces patients sont polymédicamentés, ce qui multiplie les risques liés aux thérapeutiques. Ainsi, Manley et al. ont montré que les hémodialysés américains prenaient en moyenne 11 médicaments différents [1]. Ils montraient aussi qu'au moins un traitement était inadapté chez 97,7 % des patients.

La problématique de la prescription chez le dialysé se situe à l'intersection de deux contraintes. D'une part la nécessité de recourir à un grand nombre de traitements différents et d'autre part l'absence de données concernant cette population. Il existe des recommandations officielles nord-américaines (K-DOQI) ou européennes (European Best Practice Guidelines) mais qui concernent surtout le traitement des complications de l'insuffisance rénale chronique (anémie, métabolisme phosphocalcique...). Le Vidal ne précise que rarement les modalités de prescription d'un médicament en cas de dialyse ou ne propose qu'une contre-indication de principe en l'absence d'études. Il s'avère donc difficile d'effectuer des prescriptions conformes aux recommandations légales du Vidal.

Si l'impact de ces non-conformités sur le patient est difficile à évaluer, en revanche, en cas de contentieux juridique, une non-conformité pourrait constituer un élément à charge opposable au prescripteur.

Ces considérations nous ont amenés à étudier les traitements administrés à une population de dialysés, ainsi que leur conformité aux recommandations du Vidal.

## Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale exhaustive, sur une durée d'un mois (septembre 2002),

des prescriptions d'une cohorte de 64 patients hémodialysés répartis en trois centres : centre hospitalier lourd (31 patients), centre médicalisé (22 patients), et autodialyse (11 patients). Ces trois centres sont gérés par la même équipe médicale.

L'enquête a relevé les traitements prescrits par les néphrologues en charge des patients, complétés par un interrogatoire des dialysés à la recherche d'autres prescriptions émanant de médecins extérieurs à l'établissement.

L'ensemble des traitements a été pris en compte, voie orale comme intraveineuse, à l'exception de l'anticoagulation nécessaire à l'hémodialyse.

L'analyse des prescriptions médicamenteuses a été réalisée en comparaison aux recommandations formulées dans les résumés des caractéristiques des produits du dictionnaire Vidal des médicaments 2002. Les prescriptions considérées comme non conformes sont les médicaments contre-indiqués chez l'hémodialysé, les posologies non cohérentes avec les adaptations préconisées, ou l'utilisation dans une indication différente de celle décrite.

De plus, le CD-Rom Thésaurus-Vidal (version du 14 décembre 2001) nous a permis de rechercher les interactions médicamenteuses pour chaque ordonnance. Celles-ci sont présentées dans le supplément du Vidal en quatre niveaux de gravité, classés par ordre décroissant : la contre-indication, qui défend l'association de deux médicaments de façon absolue ; l'association déconseillée est une contre-indication relative, qui doit de préférence être évitée, nécessitant une surveillance étroite sinon ; la précaution d'emploi qualifie une association possible à condition de respecter les recommandations décrites ; enfin, l'association à prendre en compte attire l'attention du prescripteur sur le risque de l'interaction.

## Résultats

Les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins écart-type.

L'étude a concerné 64 patients (27 hommes, 37 femmes), d'âge moyen  $62 \pm 14$  ans, et traités par hémodialyse depuis  $42 \pm 47$  mois en moyenne.

Le nombre moyen de spécialités prescrites s'élève à  $9,6 \pm 3$  dans l'ensemble de la population. Il atteint  $10,3 \pm 3,1$  médicaments en centre hospitalier,  $9,6 \pm 2,9$  en centre médicalisé, contre  $7,5 \pm 2,3$  en autodialyse. La majorité est administrée par voie orale : on compte  $13 \pm 6,7$  comprimés par jour en moyenne avec un maximum de 27 comprimés chez quatre patients, résultat comparable quel que soit le centre considéré (Tableau 1).

Les classes thérapeutiques les plus représentées correspondent aux complications les plus fréquentes de l'insuffisance rénale terminale : traitement des troubles phosphocalciques (92 % des patients)

et de l'anémie (89 %). Le traitement antihypertenseur concerne 70,3 % des dialysés, avec en moyenne  $1,9 \pm 0,8$  médicaments par personne. Des statines sont prescrites chez 46,9 % des patients, des anti-diabétiques chez 27 %. Notons que 39 % des patients bénéficient d'un traitement du système nerveux central, essentiellement de type anxiolytique ou hypnotique (Tableau 2).

En se reportant au Vidal, 92,2 % des patients ont au moins une prescription non conforme soit en moyenne  $2,4 \pm 1,3$  par patient (Fig. 1).

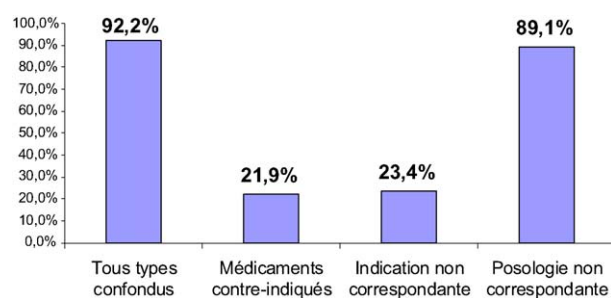
Une contre-indication au moins est retrouvée chez 14 patients (22 %), principalement une sta-

**Tableau 1** Description des résultats.

	Population totale	Centre lourd	Centre médicalisé	Autodialyse
Nombre de patients	64	31	22	11
Hommes	27	19	12	6
Femmes	37	12	10	5
Âge moyen (ans)	$62 \pm 14,1$	$66 \pm 12,3$	$61 \pm 15,9$	$51 \pm 8,7$
Durée moyenne de dialyse (mois)	$42 \pm 47,2$	$26 \pm 22,9$	$44 \pm 28,8$	$85 \pm 88,6$
Nombre de médicaments par patient	$9,6 \pm 3$	$10,3 \pm 3,1$	$9,6 \pm 2,9$	$7,5 \pm 2,3$
Nombre de comprimés par patient et par jour	$13,1 \pm 6,7$	$14 \pm 7,6$	$11,7 \pm 5,4$	$13,3 \pm 6,2$
Nombre de prescriptions non conformes par patient	$2,4 \pm 1,3$	$2,5 \pm 1,2$	$2,5 \pm 1,4$	$1,8 \pm 1,5$
Pourcentage de patients présentant au moins une contre-indication	22 %	19 %	32 %	9 %
Nombre d'interactions médicamenteuses par patient dont :	$1,97 \pm 1,9$	$2,6 \pm 1,9$	$1,6 \pm 1,9$	$0,8 \pm 0,9$
• contre-indication	0	0	0	0
• association déconseillée	3,9 %	3,6 %	5,4 %	0
• précaution d'emploi	64,8 %	65,9 %	56,8 %	88,9 %
• à prendre en compte	31,3 %	30,5 %	37,8 %	11,1 %
Rapport nombre d'interactions/nombre de médicaments	0,24	0,27	0,22	0,15

**Tableau 2** Classes thérapeutiques les plus fréquemment prescrites dans la population étudiée.

Classe thérapeutique	Médicament	Pourcentage de patients traités (%)
Anti-anémiques	Érythropoïétine	85,9
	Fer	53,1
Régulateurs du métabolisme phospho-calcique	Renagel®	42,2
	Rocaltrol®	31,3
	Eucalcic®	25
	Un-alfa®	14,1
	Calcidia®	10,9
Antihypertenseurs	Diurétiques (Lasilix®)	31,3
	Inhibiteurs calciques (Amlor®...)	31,3
	Bêta-bloquants (Sectral®...)	26,6
	IEC (Renitec®...)	20,3
	Antihypertenseurs centraux (Hyperium®)	14,1
	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (Cozaar®...)	9,4
Statines	Tahor®...	46,9
Salicylés	Aspégic®	31,3
Hypokaliémiant	Kayexalate®	17,2
Bicarbonate de sodium		42,2
Anti-diabétiques	Insuline	25
Médicaments du système nerveux central	Anxiolytiques	26,6
	Hypnotiques	17,2



**Figure 1** Proportion de patients présentant au moins une prescription non conforme aux recommandations.

tine, la pravastatine (62,5 % des contre-indications) et des anti-inflammatoires (12,5 % des contre-indications).

Une prescription réalisée dans une indication différente de celle décrite dans les recommandations existe chez 15 patients (23,4 %) ; il s'agit essentiellement des salicylés, utilisés en tant qu'antiagrégants plaquettaires alors que les spécialités prescrites et leur dosage correspondent à des analgésiques.

Chez 57 hémodialysés étudiés (89 %), une spécialité au moins est prescrite à une posologie non conforme aux recommandations formulées pour le dialysé, qui consistent soit à diminuer la dose unitaire, soit à allonger l'intervalle entre deux prises [8]. Quatre-vingts pour cent des cas de posologie inadaptée sont dus à des fréquences d'administration trop rapprochées, alors qu'un tiers résulte de doses unitaires trop élevées.

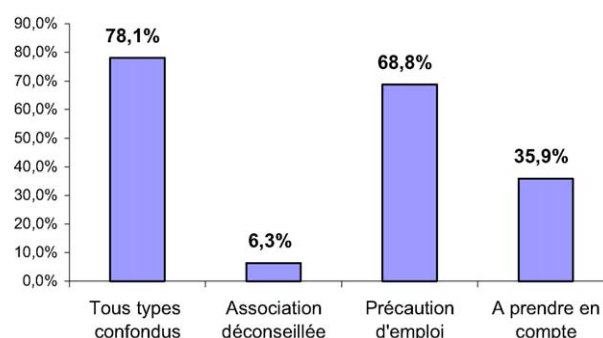
Cinquante patients étudiés (78 %) présentent au moins une interaction médicamenteuse, avec une moyenne de  $1,97 \pm 1,86$  interactions par personne. Elles sont plus fréquentes en centre lourd ( $2,6 \pm 1,9$ ). Cela ne s'explique pas par le plus grand nombre de médicaments, puisqu'en s'affranchissant de cette donnée, on trouve un rapport entre le nombre d'interactions et le nombre de spécialités par patient plus élevé en centre lourd avec 0,27, contre 0,22 en centre médicalisé et 0,15 en auto-dialyse.

On note l'absence d'association contre-indiquée ; en revanche 6,3 % des hémodialysés présentent une association déconseillée. Des précautions d'emploi sont retrouvées chez 68,8 % des patients et des associations à prendre en compte chez 35,9 % (Fig. 2).

## Discussion

### Polypathologies et polymédications

Nos patients consomment une grande quantité de médicaments (dix spécialités et 13 comprimés en



**Figure 2** Proportion de patients présentant au moins une interaction médicamenteuse.

moyenne) largement supérieure à la population générale de patients. Dans un rapport du CREDES de 2001 [21], une ordonnance de médecin généraliste comportait en moyenne 3,05 médicaments. Dans la population d'âge comparable à nos patients, la moyenne était de quatre médicaments par ordonnance. Dans une population de malades bénéficiant de l'exonération du ticket modérateur, donc souffrant d'une affection de longue durée comme nos patients, ce chiffre s'élève à 6,1 spécialités [22].

D'autres études chez le dialysé retrouvent un nombre de traitements comparable au nôtre. Aux États-Unis, le nombre moyen de médicaments par patient varie de 7,7 à 12 [1,3-5,9] alors qu'au Japon il est de 7,2 [2]. On peut noter l'absence de données en Europe et en particulier pour la France.

Cela reflète l'association du traitement de la maladie rénale à celui des nombreuses comorbidités, qui peut expliquer le plus grand nombre de substances en centre hospitalier, où les patients les plus lourds sont traités. Ainsi, aux États-Unis comme au Japon, le diabète et l'hypertension sont associés à un plus grand nombre de traitements [1,2]. Enfin, le nombre de médicaments peut aussi s'expliquer par une médicalisation poussée de ces patients puisqu'ils bénéficient d'une consultation trihebdomadaire.

Les spécialités les plus fréquemment prescrites sont destinées au traitement des complications de l'insuffisance rénale terminale : troubles phosphocalciques chez 92 % des patients, antianémiques pour 89 %. S'y ajoute le traitement des pathologies associées, comme l'hypertension artérielle (70,3 %) ou le diabète (27 %). Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature ; ainsi, Manley [1] dénombre 98 % de patients traités pour anémie, 93 % pour troubles phosphocalciques, et 63 % pour hypertension. Dans l'étude de Tozawa [2], 60 % des malades sont traités par EPO, 88 % par des médicaments des troubles phosphocalciques et 71 % par antihypertenseurs. Les statines sont utilisées chez une forte proportion (46,9 %) de patients, essentiellement en prévention primaire ou secondaire dans une popu-

lation à haut risque cardiovasculaire, et ce malgré l’absence d’études chez l’hémodialysé. On note aussi un grand nombre de patients (39 %) traités par des médicaments du système nerveux central tels les hypnotiques ou anxiolytiques, or les benzodiazépines présentent une toxicité accrue chez l’insuffisant rénal terminal [10].

Un des risques de la polymédication est la non-compliance, qui n’a pas été étudiée dans notre analyse. Le nombre de prises médicamenteuses orales est inversement corrélé à la compliance [2,11-16]. Or notre population ingère chaque jour environ 13 comprimés. La modification fréquente du traitement selon les besoins peut aussi induire une baisse d’assiduité [4]. À titre d’exemple, dans notre population, 65 % des patients ont eu un changement de posologie (49 %) ou de thérapeutique (31 %) le mois suivant l’étude. De plus, la compliance diminue dans les affections chroniques, comme l’insuffisance rénale, du fait de la durée d’évolution et de l’absence de symptômes [12,13] ; ce phénomène peut s’observer chez nos patients, traités en moyenne depuis 42 mois (maximum de 236 mois), sans compter la période de traitement pré-dialytique. Cependant, nous ne retrouvons pas de corrélation entre l’âge ou l’ancienneté en dialyse, et le nombre de médicaments ou de comprimés (données non présentées).

Enfin, notre population est relativement âgée (62 ans en moyenne). Dans la littérature, la compliance est généralement estimée à 50 % dans cette classe d’âge [12,14,15,20].

La compliance pourrait être améliorée par l’utilisation de spécialités injectables administrés au moment de la dialyse, mais les principes actifs nécessaires ne sont pas toujours disponibles sous forme parentérale ou n’ont pas des caractéristiques pharmacocinétiques compatibles avec une administration trihebdomadaire [13].

La polymédication expose aussi aux effets indésirables dont le risque s’accroît à chaque prescription supplémentaire. Une étude effectuée en médecine ambulatoire [23] a permis d’identifier des facteurs de risque associés aux effets indésirables médicamenteux résumés dans le [Tableau 3](#). À l’évi-

dence la plupart de ces facteurs sont présents chez les dialysés ce qui nécessite une surveillance rapprochée et la collaboration des pharmaciens.

Kaplan et al. ont étudié l’impact de l’intervention d’un pharmacien dans une unité d’hémodialyse [5]. Il a émis des recommandations sur les posologies, l’ajout ou la suppression d’un médicament, le remplacement d’un médicament par un autre, ou la modification de la forme pharmaceutique. Ces propositions, jugées utiles par les médecins, ont été acceptées dans 76 % des cas. De plus, la participation du pharmacien a permis de limiter les coûts et d’apporter une meilleure compréhension du traitement par les patients, améliorant de ce fait la compliance. Grabe et al. arrivent à des conclusions similaires [3] : le pharmacien peut suivre les effets thérapeutiques et indésirables, mais aussi informer et conseiller le patient. Enfin Tang et al. [6] estiment que l’intervention du pharmacien améliore la compréhension du traitement et la qualité des soins dans 80,9 % des cas.

**Prescriptions non conformes  
chez l’hémodialyse**

L’analyse qui suit peut ne pas paraître pertinente sur le plan médical mais nous avons voulu mettre en lumière des anomalies qui pourraient être opposables au praticien en cas de contentieux.

Les non-conformités sont fréquentes, puisque seuls 8 % des patients étudiés ont un traitement concordant avec les monographies du dictionnaire Vidal. Les traitements hors indication légale sont tous représentés par des salicylés, administrés à visée antiagrégante alors qu’aux posologies utilisées, ils sont officiellement indiqués comme antalgiques. Le distinguo est subtil mais encore une fois il s’agit d’un point de vue qui pourrait être juridictionnel. Les statines constituent 62,5 % des médicaments contre-indiqués en raison de la prescription de pravastatine, seule statine contre-indiquée chez l’insuffisant rénal terminal avec la fluvastatine, par précaution en l’absence de données. Les AINS sont incriminés dans 12,5 % des cas. On peut s’interroger sur la pertinence de cette contre-indication chez des patients anuriques, la fonction rénale ne pouvant être altérée davantage ; il s’agit néanmoins de les éviter chez les dialysés non anuriques afin de préserver leur diurèse.

Les adaptations posologiques sont indispensables chez l’insuffisant rénal terminal dont les paramètres pharmacocinétiques sont profondément perturbés, et variables selon les jours de dialyse [7]. Dans la population étudiée, 80 % des spécialités administrées à des posologies non conformes le sont à des intervalles trop rapprochés, 30 % à des doses non adaptées.

**Tableau 3** Facteurs de risque d’un effet indésirable médicamenteux [23].

Plus de trois pathologies associées
Traitement modifié plus de trois fois dans les 12 derniers mois
Plus de cinq traitements différents
Plus de 12 comprimés par jour
Antécédents de non-compliance
Traitement nécessitant une surveillance particulière



Les études pharmacocinétiques des médicaments chez l'hémodialysé restent trop rares [5,9] car complexes. Il existe ainsi des variations selon le jour de dialyse, selon le délai entre la prise médicamenteuse et le début de la dialyse, selon la durée de la dialyse, et selon les propriétés intrinsèques à la membrane de dialyse telles sa surface et sa porosité [7]. De ce fait, les néphrologues manquent de références et doivent se fonder sur leur propre expérience pour établir leurs prescriptions, d'où un abord empirique de la prise en charge du patient [9]. Cependant, l'hémodialyse a l'avantage d'offrir un suivi régulier puisque les patients sont présents en centre trois fois par semaine, ce qui permet l'adaptation du traitement selon son efficacité et sa tolérance [6,12].

Un aspect peu étudié et difficile à contrôler est l'interaction des médicaments avec la membrane de dialyse [7,8], qui peut être à l'origine d'effets indésirables parfois graves. Ainsi, on se souvient des chocs anaphylactiques secondaires à l'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de membranes polyacrylonitriles [17], décrits au début des années 1990 [18].

### Interactions médicamenteuses

Le nombre d'interactions est corrélé au nombre de traitements [19], donnée confirmée dans notre population. Néanmoins, le ratio d'interactions par médicament est plus élevé en centre lourd, ce qui pourrait être expliqué par la fréquence des pathologies associées, nécessitant un traitement plus complexe.

Les associations contre-indiquées, donc les plus dangereuses, sont absentes. On retrouve par ordre décroissant de fréquence les précautions d'emploi, les interactions à prendre en compte et les associations déconseillées (Tableau 1). Leur distribution est donc inverse à leur gravité. Une étude allemande [19] décrit un profil similaire sur une population d'hospitalisés, avec seulement 1,4 % de patients exposés à une interaction potentiellement létale, contre 69,6 % présentant une interaction « cliniquement pertinente ».

Néanmoins, on ne tient pas compte des interactions « de groupe », qui peuvent découler de l'association d'une spécialité à deux autres, qui ne sont pas documentées. Il faut aussi considérer que certaines associations, présentant un risque mineur, sont rendues nécessaires dans cette population où l'objectif thérapeutique est souvent difficile à atteindre.

Enfin, il faut rester vigilant face au risque d'apparition d'interactions liées à l'automédication ou

à l'utilisation de médicaments prescrits par d'autres médecins, consultés en dehors de la structure de dialyse [9]. Il est de ce fait primordial d'instaurer une communication entre le patient et l'équipe soignante, afin de déceler des comportements à risque.

### Conclusion

L'étude réalisée sur une population hémodialysée répartie en centres plus ou moins lourds confirme que ces patients sont polymédicamentés, avec un risque de baisse de la compliance et d'interactions médicamenteuses. De plus, les prescriptions conformes aux recommandations du Vidal ne concernent que 8 % des patients.

En raison de l'absence d'études des médicaments dans cette catégorie particulière, le néphrologue ne dispose que de sa propre expérience ou de consensus professionnels pour traiter ses patients de la façon la plus efficace possible, ce qui peut mettre sa responsabilité en cause en cas de contentieux. Le suivi est donc indispensable afin de repérer tout événement iatrogène délétère. L'implication d'un pharmacien a été proposée comme soutien à l'équipe soignante.

### Références

- [1] Manley HJ, McClaran ML, Overbay DK, Wright MA, Reid GM, Bender WL, et al. Factors associated with medication-related problems in ambulatory hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:386-93.
- [2] Tozawa M, Iseki K, Oshiro S, Higashivesato Y, Yamazato M, Tomiyama N, et al. Analysis of drug prescription in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1819-24.
- [3] Grabe DW, Low CL, Bailie GR, Eisele G. Evaluation of drug-related problems in an outpatient hemodialysis unit and the impact of a clinical pharmacist. *Clin Nephrol* 1997;47:117-21.
- [4] Kaplan B, Mason NA, Shimp LA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part 1: Characterization and drug-related problems. *Ann Pharmacother* 1994;28:316-9.
- [5] Kaplan B, Shimp LA, Mason NA, Ascione FJ. Chronic hemodialysis patients. Part 2: Reducing drug-related problems through application of the focused drug therapy review program. *Ann Pharmacother* 1994;28:320-4.
- [6] Tang I, Vrahnos D, Hatoum H, Lau A. Effectiveness of a clinical pharmacist interventions in a hemodialysis unit. *Clin Ther* 1993;15:459-64 (discussion 432).
- [7] Gibson TP. Problems in designing hemodialysis drug studies. *Pharmacotherapy* 1985;5:23-9.
- [8] Parker PR, Parker WA. Pharmacokinetic considerations in the hemodialysis of drugs. *J Clin Hosp Pharm* 1982;7:87-99.
- [9] Anderson RJ. Prescribing medication in dialysis centers. *Am J Kidney Dis* 1983;3:104-5.

- [10] Taclob L, Needle M. Drug-induced encephalopathy in patients on maintenance haemodialysis. *Lancet* 1976;2: 704-5.
- [11] Skoutakis VA, Acchiardo SR, Martinez DR, Lorisich D, Wood GC. Role-effectiveness of the pharmacist in the treatment of hemodialysis patients. *Am J Hosp Pharm* 1978;35:62-5.
- [12] Loghman-Adham M. Medication non-compliance in patients with chronic disease : issues in dialysis and renal transplantation. *Am J Manag Care* 2003;9:155-71.
- [13] Curtin RB, Svarstad BL, Keller TH. Hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *ANNA J* 1999;26: 307-16 (discussion 317, 335).
- [14] Long JM, Kee CC, Graham MV, Saethang TB, Dames FD. Medication compliance and the older hemodialysis patients. *ANNA J* 1998;25:43-9 (discussion 50-2).
- [15] Curtin RB, Svarstad BL, Andress D, Keller T, Sacksteder P. Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *Geriatr Nephrol Urol* 1997;7:35-44.
- [16] Cleary DJ, Matzke GR, Alexander AC, Joy MS. Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:1895-900.
- [17] Schulman G, Hakim R, Arias R, Silverberg M, Kaplan AP, Arbeit L. Bradykinin generation by dialysis membranes : possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1563-9.
- [18] Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, Shandene L, Goldman M, Vanherweghem JL. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN-69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int* 1990;38:982-4.
- [19] Kohler GI, Bode-Boger SM, Busse R, Hoopman M, Welte T, Boger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug-use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:504-13.
- [20] Bauer C, Tessier S : Observance thérapeutique chez les personnes âgées, synthèse documentaire, Colloque du 12-13 novembre 2001 du Comité régional d'éducation pour la santé d'Ile de France.
- [21] Le Fur P, Le Pape A, Sermet C. La prescription pharmaceutique des médecins libéraux. CREDES, rapport 1212; 2001.
- [22] Auvray L, Dumesnil S, Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2000. CREDES; 2001.
- [23] Koecheler JA, Abramowitz PW, Swim SE, Daniels CE. Indicators for the selection of ambulatory patients who warrant pharmacist monitoring. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46:729-32.

Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®