UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016 N°

DISPONIBILITÉ DE L'ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE DES PERSONNES ÂGÉES DE PLUS DE 75 ANS EN PHARMACIE D'OFFICINE : ÉTUDE DE SON INTÉRÊT POUR UNE DISPENSATION OPTIMISÉE

THÈSE D'EXERCICE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Christophe MACHET
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 5 janvier 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :
JOYEUX-FAURE Marie (Maitre de Conférence Universitaire et Pharmacien Hospitalier)

Directeur de thèse :
GIBERT Prudence (Pharmacien assistant spécialiste)

Membres :
VINCENT Caroline (Docteur en pharmacie)
VIEL Vincent (Docteur en Pharmacie, Vice-président du Conseil de l'Ordre des pharmaciens Rhône-Alpes)

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	**Christophe**	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

UFR de Pharmacie

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Je souhaiterais tout d'abord remercier le Docteur Marie Joyeux Faure pour l'ensemble de votre enseignement au cours de nos études de pharmacie et de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

Je souhaite également remercier Prudence Gibert, pour ta patience, ton implication, ta réactivité, ta gentillesse et tes bons conseils. Je souhaite à tous les étudiants d'avoir une maître de thèse aussi investie.

J'adresse également mes remerciements à Caroline Vincent d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Une attention particulière à Mr Viel de m'avoir soutenu pendant mon stage de 6ème année et qui est encore présent aujourd'hui parmi les membres de mon jury. Merci de votre investissement, de votre soutient et de m'avoir transmis votre vision du rôle du pharmacien d'officine. Merci également à votre équipe qui m'a très bien accueilli.

Un énormeeeeeeee merci à mon Ptit Cœur, Julie, pour ton soutien sans faille et ta présence. Tu as toujours été là pour me motiver et m'apporter ton aide. Je n'en serais pas là aujourd'hui si tu n'étais pas là et c'est pour cela que je suis prêt à partir au bout du monde avec toi.

Je t'aime

Merci à mes parents, qui m'ont toujours soutenu et supporté et qui attendent ce jour depuis des années. Ça y est, Nous y sommes ! Je vous aime, merci d'être toujours là pour moi.

Merci à ma famille et plus particulièrement ma sœur et mes grands-parents, sur qui je peux toujours compter. Je vous aime aussi.

Merci à ma belle-famille en ayant surtout une pensée à Brigitte pour ces relectures de dernière minute.

Pierrick, Laury, Elias, merci mes bobs d'être là. Le temps passe et notre amitié n'a pas pris une ride.

Merci à mes potes de pharma et plus particulièrement Chaz, Benoit et Andéol qui m'ont permis d'adorer mes études de pharmacie. A nos fou rires et délires sur les bancs de la fac et nos parties de coinches endiablées.

Un grand merci à la pharmacie Lalegerie. Fréderic, Nathalie, Aurélie, Christelle, Sandrine pour ces années passées à vos côtés dans la bonne humeur. Merci de m'avoir accordée votre confiance.

Je souhaite enfin remercier mes pharmacies champenoises, Mr et Mme Moussly pour leur gentillesse et bons conseils, Liliane pour nos délires, Mme Guerlet ainsi que Cindy et Séverine pour leur accueil et sympathie. Travailler avec vous fut un plaisir !

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS **3**
ACRONYMES **5**
INTRODUCTION **6**
PREMIERE PARTIE : POURQUOI S'INTERESSER A LA FONCTION RENALE EN TANT QUE PHARMACIEN **8**
1. QUELQUES NOTIONS D'ANATOMIE RENALE 8
1.1. Structure macroscopique 8
1.2. Structure microscopique 11
2. LES FONCTIONS DU REIN 13
3. PERSONNE AGEE ET VIEILLISSEMENT DU REIN 17
3.1. Définition de la PA et épidémiologie en France 17
3.2. Vieillissement du rein : évolution anatomique et physiologique 17
4. L'INSUFFISANCE RENALE (IR) 18
4.1. IRA 19
4.2. La maladie rénale chronique 20
4.2.1. Définition *20*
4.2.2. Stades de la maladie rénale chronique selon le DFG *20*
4.2.3. Stades de gravité selon l'albuminurie *21*
4.2.4. Epidémiologie *22*
4.2.5. Estimation de la fonction rénale *24*
4.2.6. Mesure du DFG par marqueur exogène *24*
4.2.7. Mesure du DFG par marqueur endogène *24*
5. IATROGENIE MEDICAMENTEUSE DE LA PERSONNE AGEE ET FONCTION RENALE 29
5.1. Pharmacocinétique et insuffisance rénale 29
5.1.1. Absorption *29*
5.1.2. Distribution *30*
5.1.3. Métabolisation *30*
5.1.4. Elimination rénale *31*
5.2. Médicaments pouvant entraîner une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante 31
5.3. Adaptation posologique des médicaments en fonction de la clairance rénale 33
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE L'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DES MEDICAMENTS DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE **39**

1. MATERIELS ET METHODES 39
1.1. Objectifs de l'étude 39
1.2. Critères de l'étude 39
1.3. Déroulement de l'étude 42
2. RESULTATS 43
2.1. Description de la population étudiée 43
2.2. Informations obtenues par le médecin généraliste sur les DFG des patients 43
2.3. Focus sur la population ayant un DFG < 60ml/min/1,73m² 53
3. DISCUSSION 57
3.1. Résultats et implications 57
3.2. Perspectives 63
4. CONCLUSION 68
ANNEXES 71
REFERENCES 75

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- **Liste des figures :**

Figure 1 : La loge rénale 8
Figure 2 : Emplacement des reins (vue antérieure) 9
Figure 3 : Anatomie macroscopique du rein (coupe frontale) 10
Figure 4 : Structure du néphron 11
Figure 5 : Les capillaires du néphron 12
Figure 6 : La fonction rénale 14
Figure 7 : Prévalence des stades de MRC selon le stade chez les personnes âgées participant à l'étude des 3 cités en France 22
Figure 8 : Organigramme résumant la population de l'étude 43
Figure 10 : Histogramme du nombre de médicaments en fonction de l'adaptation à la fonction rénale 48

- **Liste des tableaux :**

Tableau 1 : Les fonctions du rein et leurs dysfonctionnements 16
Tableau 2 : Les différents types d'IRA 19
Tableau 3 : Classification de la Maladie Rénale Chronique en stade de sévérité 20
Tableau 4 : Stades de la protéinurie (ACR : ratio albuminurie / créatininurie ; PCR (ratio protéinurie / créatininurie) 22
Tableau 5 : Les néphropathie entrainant une IRT par dialyse 23
Tableau 6 : Causes de néphrotoxicités médicamenteuses 32
Tableau 7 : Mécanismes lésionnels en fonction de l'atteinte rénale médicamenteuse 33
Tableau 8 : Méthodes d'adaptation posologique en cas de MRC 34
Tableau 9 : Principaux médicaments, mécanismes impliqués dans le risque de néphrotoxicité et adaptations posologiques 37
Tableau 10 : Nombre de patients classés en fonction de leur clairance de la créatinine 44
Tableau 11 : Nombre de patients en fonction de la date du dernier bilan biologique 44
Tableau 12 : Description des médicaments prescrits durant l'étude 46
Tableau 13 : Description des médicaments à adapter à la fonction rénale par classe thérapeutique 49
Tableau 14 : Médicaments à adapter à la fonction rénale en fonction du degrés d'IR 51
Tableau 15 : Description des médicaments non adaptés à la fonction rénale en fonction du DFG des patients 52
Tableau 16 : Les médicaments à adapter à la fonction rénale chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min 53
Tableau 17 : Description des médicaments non adaptés des patients ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m² 56

ACRONYMES

- ACR : Albumine urinaire / CRéatinine urinaire
- ARS : Agence Régionale de Santé
- AvK : Anti vitamine K
- Ca++ : Calcium
- CG : Cocroft and Gault
- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
- DM : Dispositif Médical
- DMP : Dossier Médical Personnel
- DP : Dossier Pharmaceutique
- DSQ : Dossier de Santé Quebec
- EPO : Erythropoïetine
- GPR : Guide de Prescription et Rein
- H+ : ion hydrogène
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HBA1C : Hemoglobine Glyquée
- HTA : Hypertension artérielle
- HTZ : HydrochloroThiaZide
- ICAR : Info Conseil Adaption REnale
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- INR : International Nomalised Ration
- INSEE : Institut National de la Statistique et de l'Enquête Economique
- IP : Intervention Pharmaceutique
- IR : Insuffisance Rénale
- IRA : Insuffisance Rénale Aigue
- IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale
- IRT : Insuffisance Rénale Terminale
- JAMA : Journal American Medical Association
- JORF : Journal Officiel de la République
- K+ : Potassium
- K/DOQI : Kidney Disease Outcome Quality Initiative
- KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
- LI : Libération Immédiate
- LP : Libération Prolongée
- MDRD : Modified Diet in Renal Disease
- Mg++ : Magnésium
- MRC : Maladie Rénale Chronique
- Na+ : Sodium
- NICE : National Institute for health and Clinical Excellence
- NIU : Numéro d'Identification Unique
- NHANES : National Health And Nutrition Examination Surveys
- OMS : Organisation Mondial de la Santé
- PA : Personne Agée
- PASCALINE : PAcours de Santé Coordonné et Accès à L'Innovation NumériquE
- PCR : Protéinurie / CRéatininurie
- RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Quebec
- RCP : Résumé Caractéristique Produit
- SRA : Système Rénine Angiotensine
- ZEPRA : Zero Echange Papier Rhone-Alpes

INTRODUCTION

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé spécialiste du médicament dont le cœur du métier est la dispensation sécurisée des médicaments et l'éducation thérapeutique du patient.

En effet la dispensation n'est pas une simple délivrance de médicaments. Il s'agit d'un acte intellectuel complexe qui repose sur une analyse scientifique de l'ordonnance, sur un questionnement pertinent des patients basé sur une relation de confiance, associé à des conseils adaptés. L'article R4235-48 du code de la santé publique stipule : « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments. » Cette mission qui s'appuie sur des connaissances pharmaceutiques n'est pas uniquement centrée sur les médicaments mais sur le patient dans sa globalité.

Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit d'une Personne Agée (PA) qui est davantage exposée au risque iatrogène. L'iatrogénie médicamenteuse est la survenue d'un effet indésirable ou d'un évènement indésirable lié à la prise d'un médicament, d'un médicament et son association avec un autre médicament, de l'incompatibilité entre le médicament et l'état du patient ou d'une erreur de prise. Ainsi sachant qu'une PA consomme quatre fois plus de soins et de biens médicaux qu'une personne de 30 ans et que les personnes de plus de 75 ans ont entre 4 et 4,6 médicaments prescrits par jour, on conçoit ce risque élevé d'iatrogénie (1). De plus avec l'âge, l'organisme subit de nombreuses modifications physiopathologiques à l'origine de variations des paramètres pharmacocinétiques des médicaments et augmentant ainsi le risque d'apparition d'effets indésirables médicamenteux. Sachant que la plupart des médicaments sont éliminés par la voie rénale, le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) apparait comme un paramètre important à prendre en compte dans l'analyse des posologies. Avec l'âge, le DFG diminue et expose les patients âgés à un risque de surdosage si les posologies des médicaments ne sont pas adaptées à leur fonction rénale.

On considère que 20% des hospitalisations des octogénaires sont dues à l'iatrogénie médicamenteuse (1). Grâce à ses conseils personnalisés et à ses recommandations au médecin généraliste, le pharmacien peut donc contribuer à une meilleure observance des thérapeutiques médicamenteuses, une réduction du taux d'hospitalisation et du coût des soins dans un enjeu de santé publique (2–12).

C’est dans ce sens que de nombreux outils sont mis à la disposition des pharmaciens pour assurer une dispensation de qualité : historique médicamenteux, dossier pharmaceutique, dossier médical personnel, entretien pharmaceutique, développement professionnel continu, logiciel d’aide à la délivrance. Cependant le manque d’informations reste un problème récurrent à l’officine, notamment sur les données biologiques.

Dans ce cas comment faire pour réaliser l’analyse pharmaceutique sans avoir accès aux données biologiques ? Comment évaluer la posologie d’un médicament et éviter le risque de surdosage lié à une insuffisance rénale ?

Cela questionne sur l’intérêt d’avoir accès au DFG des PA de plus de 75 ans à l’officine afin que le pharmacien puisse exercer pleinement son rôle dans la dispensation sécurisée des médicaments en s’assurant de leurs adaptations posologiques en cas de Maladie Rénale Chronique (MRC).

Une première partie de ce travail sera consacrée à exposer l’intérêt pour le pharmacien de disposer d’une évaluation de la fonction rénale à l’officine. Une seconde partie abordera l’étude réalisée à l’officine sur la prévalence de la baisse de la fonction rénale chez les personnes de plus de 75 ans et l’adaptation posologique qui en découle. La dernière partie sera la discussion sur les possibilités et l’intérêt d’avoir accès aux données biologiques à la pharmacie d’officine.

PREMIERE PARTIE : POURQUOI S'INTERESSER A LA FONCTION RENALE EN TANT QUE PHARMACIEN

1. QUELQUES NOTIONS D'ANATOMIE RENALE

1.1. Structure macroscopique

Les reins sont des organes pairs et grossièrement symétriques. Ils sont situés entre le péritoine pariétal et la paroi postérieure de l'abdomen, de chaque côté de la colonne vertébrale (Figure 1).

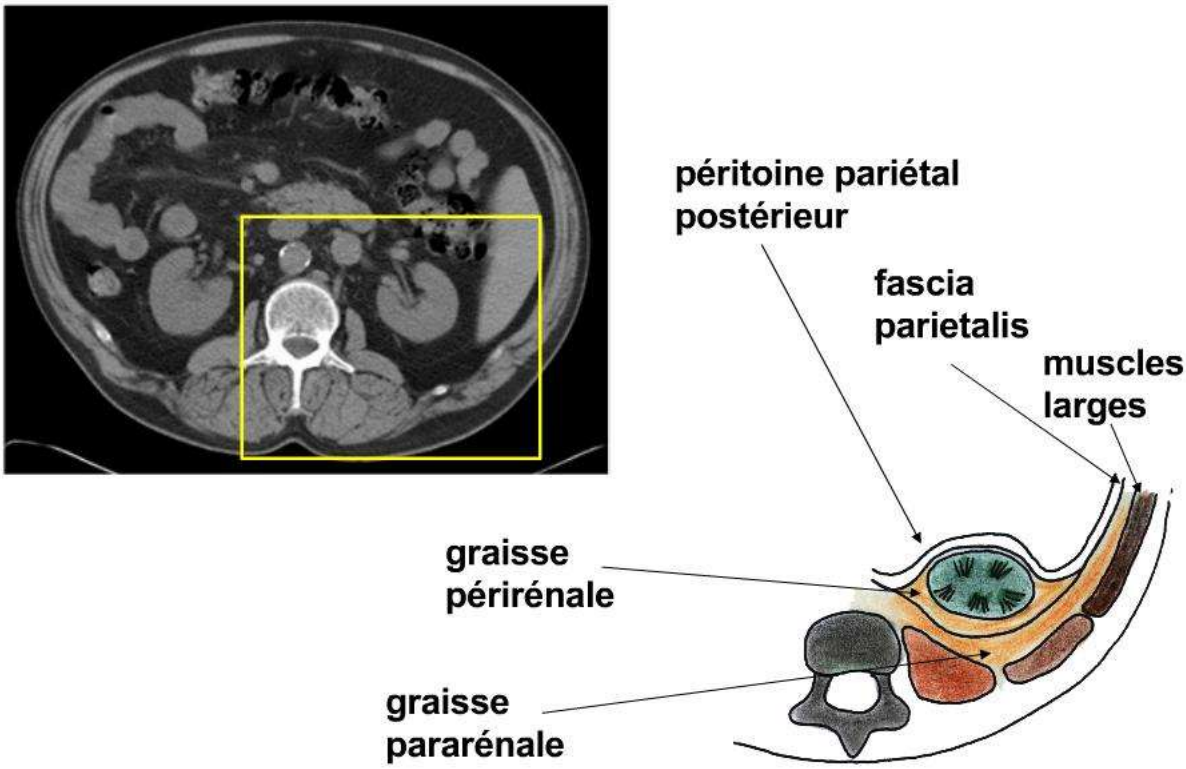


Figure 1 : La loge rénale (13)

Les reins vont du niveau de la dernière vertèbre thoracique à celui de la deuxième vertèbre lombaire (14) (Figure 2). Ils ont une couleur rouge-brun avec une surface lisse et une consistance ferme.

Chez l'adulte, les reins mesurent en moyenne 12 cm de hauteur pour une largeur de 6 cm et une épaisseur de 2,5cm. Le poids d'un rein adulte est d'environ 140 g chez l'homme et 125 g chez la femme.

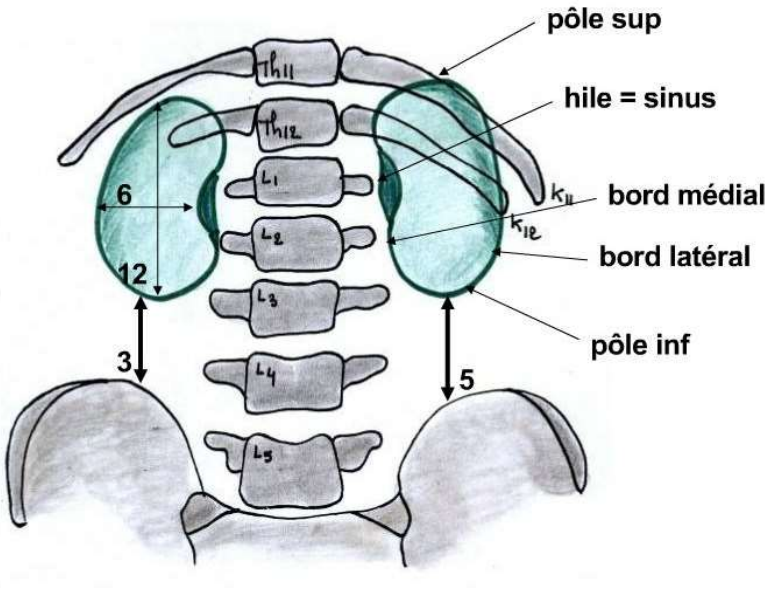


Figure 2 : Emplacement des reins (vue antérieure) (13)

Chaque rein est enveloppé dans une capsule solide, résistante et inextensible qui résiste aux traumatismes.

Le cortex, région externe du rein, mesure environ 1cm d'épaisseur (Figure 3). Cette épaisseur, visible sur une simple échographie rénale, est proportionnelle à la bonne qualité du filtre rénal. Plus le cortex sera mince, moins le rein sera performant. Le centre du rein s'appelle la médullaire. On retrouve dans cette région interne une douzaine de structures triangulaires striées appelées pyramides rénales. Entre ces pyramides, il y a les colonnes rénales et aux sommets de celles-ci se trouvent les vaisseaux nourriciers et la graisse. Les papilles, sommets des pyramides rénales, sont orientées de manière à rejoindre le hile du rein et vont servir à déverser l'urine dans le pelvis du rein, entonnoir collecteur, qui se prolonge par l'uretère.

Le parenchyme rénal est un ensemble composé du cortex et des pyramides rénales. Il contient approximativement un million de néphrons, qui représentent les unités fonctionnelles du rein.

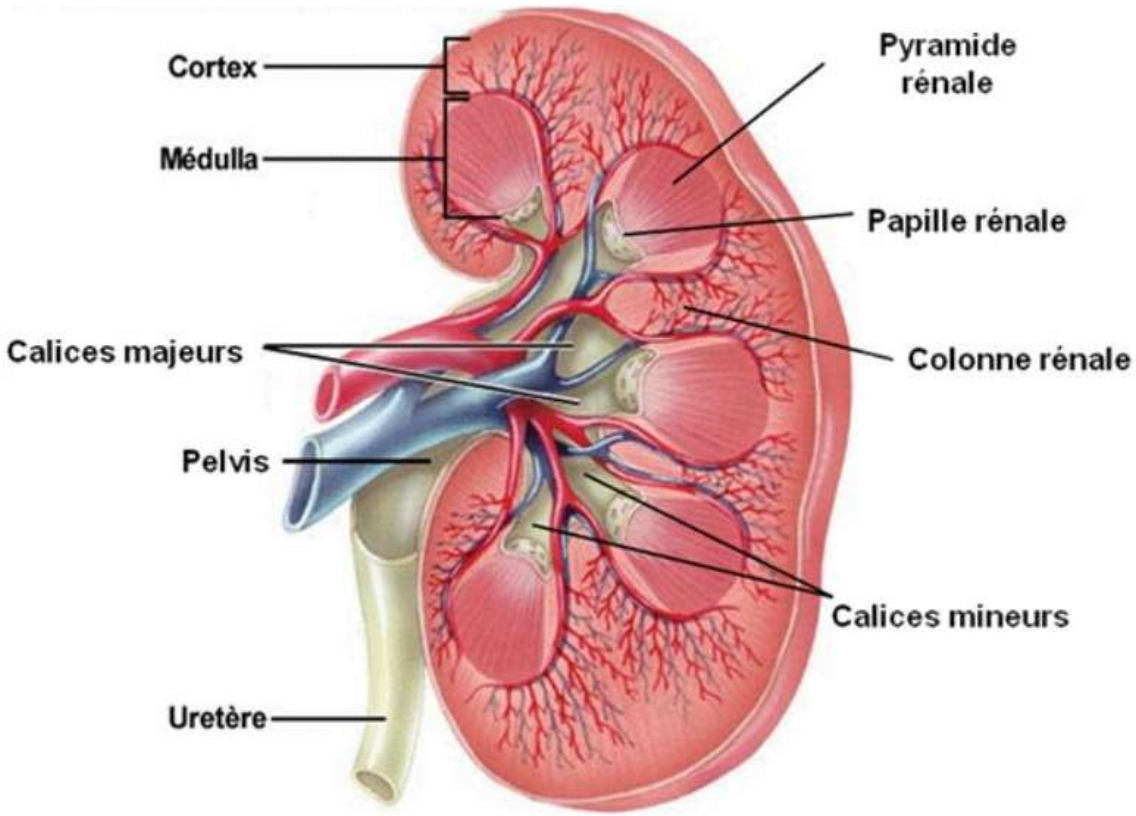


Figure 3 : Anatomie macroscopique du rein (coupe frontale) (15)

1.2. Structure microscopique

Le néphron est caractérisé par un corpuscule rénal (de Malpighi) et un tubule rénal (Figure 4) :

- Le corpuscule rénal est constitué d'une sphère invaginée appelée la capsule de Bowman qui enveloppe un réseau de capillaires appelé glomérule.
- Le tubule rénal est constitué de 4 parties qui se distinguent d'un point de vue fonctionnel et histologique. D'abord le tubule contourné proximal qui émerge de la capsule de Bowman et qui chemine dans la partie supérieure du cortex pour ensuite se diriger vers la médullaire où il devient l'anse de Henlé. Celle-ci descend dans la médullaire puis effectue un virage pour remonter dans le cortex où elle devient le tubule contourné distal. Les tubules distaux de plusieurs néphrons se jettent dans la dernière partie du tubule rénal appelé tubule collecteur. Ce dernier est chargé d'amener l'urine jusqu'à la papille rénale.

Les tubules rénaux ont environ 55µm de diamètre et 30 à 50 mm de long. Chaque rein contient plus d'un million de néphrons, on évalue la longueur totale des tubules des deux reins chez l'homme à environ 115km.

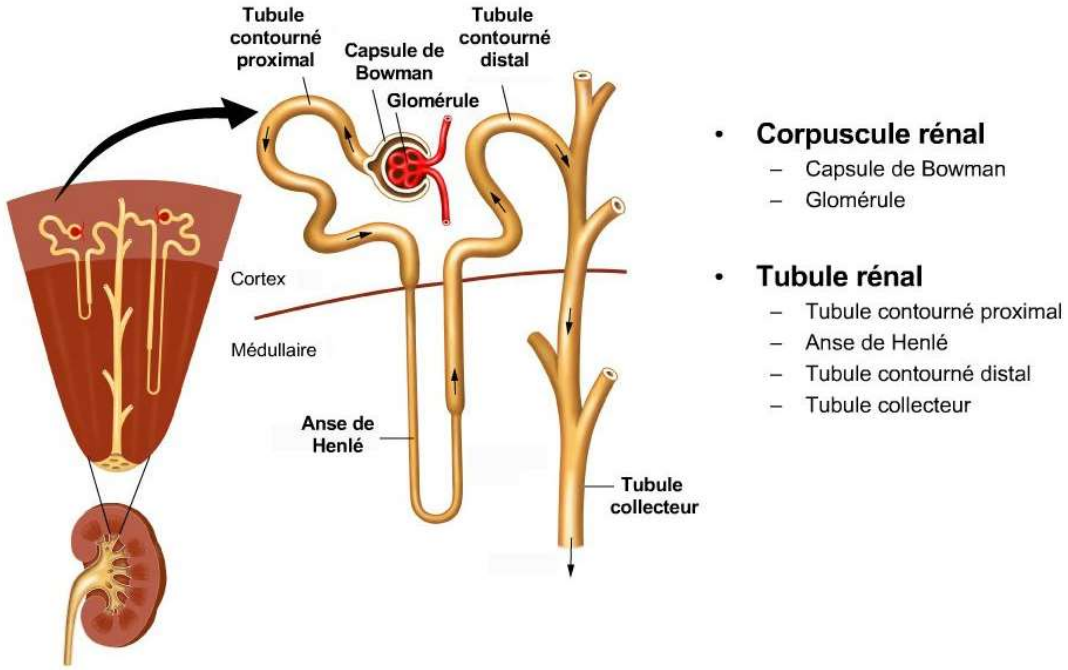


Figure 4 : Structure du néphron (15)

Chaque néphron est étroitement associé à deux lits capillaires : le glomérule et le lit capillaire péritubulaire (Figure 5) :

- Le glomérule est un bouquet de capillaires spécialisé dans la **filtration** et il présente une différence fondamentale vis-à-vis des autres capillaires de l'organisme car il est situé entre deux artérioles. Ainsi le sang arrive au capillaire glomérulaire par l'artériole afférente issue de l'artère interlobulaire et les quitte par l'artériole efférente. Pour rappel, la plupart des capillaires de l'organisme reçoivent le sang des artérioles et le déversent dans des veinules.
- Les capillaires péritubulaires sont issus des artérioles efférentes. Ils sont spécialisés dans la **réabsorption**. Ils entourent le tubule rénal et se déversent dans les veinules rénales.

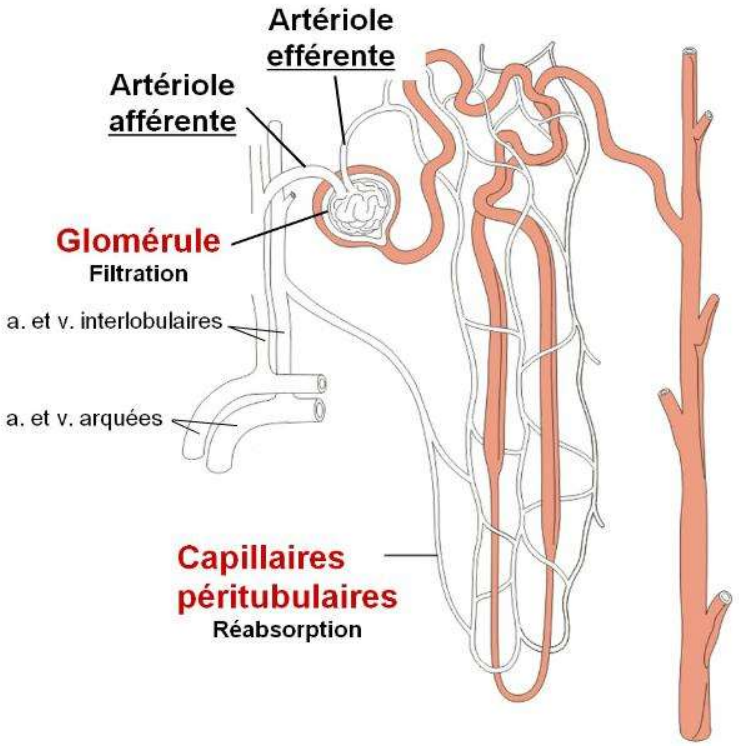


Figure 5 : Les capillaires du néphron (15)

2. LES FONCTIONS DU REIN

Les reins exercent de multiples fonctions pour la plupart essentielles à la survie de l'organisme.

La plus importante est la régulation de l'eau et des électrolytes en maintenant constants le volume, l'osmolarité et la composition des liquides corporels. En fonction des apports et des besoins de l'organisme, les reins vont ajuster l'élimination d'eau et la concentration de ses différents minéraux (Na+, K+, Ca++, Mg++) indépendamment les uns des autres. Un déséquilibre de la fonction rénale peut entrainer une rétention d'eau et/ou une hyperkaliémie.

Le principe de cette fonction rénale est de filtrer dans un premier temps le plasma, de le modifier de façon sélective afin de récupérer les substances nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et d'éliminer les substances indésirables ou en excès. Le rein va utiliser trois grands processus illustrés sur la figure 6 et détaillés ci-dessous :

- **La filtration** au cours de laquelle une partie du plasma est filtrée et sort de la circulation sanguine pour passer dans un système de tubule : on parle d'ultrafiltrat ou urine primitive car les protéines plasmatiques ne passent pas le filtre rénal. Les reins filtrent 180 L par jour. Sachant que le volume plasmatique moyen est de 3 L, sans réabsorption la totalité du volume plasmatique serait excrétée en 30 min. Le plasma est en réalité filtré plus de 60 fois par jour.

- **La réabsorption** : l'ultrafiltrat est en grande partie réabsorbé (99%), notamment l'eau et les substances dissoutes essentielles à l'organisme.

- **La sécrétion** : les substances en excès ou indésirables sont extraites du sang et sécrétées dans le tubule rénal.

Au final :

Quantité excrétée = quantité filtrée – quantité réabsorbée + quantité sécrétée

Seulement 1,5 L d'urines sont excrétés par jour sur les 180 L de plasma filtré et sa composition sera radicalement différente de celui du filtrat initial.

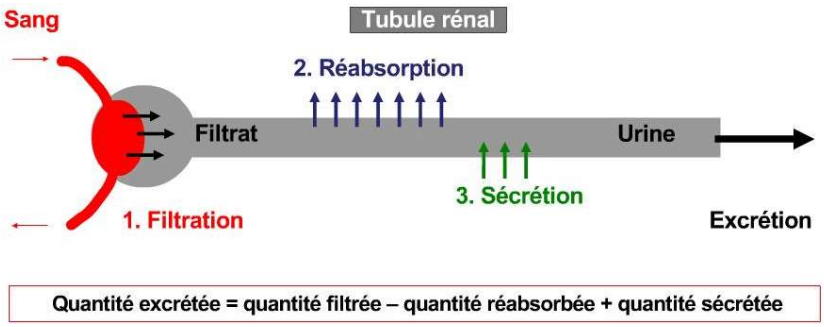


Figure 6 : La fonction rénale (15)

La régulation de l'équilibre acido-basique est une autre fonction essentielle. En effet, le rein représente la 3ème ligne de défense après les systèmes tampons et l'appareil respiratoire. L'alimentation et le métabolisme apporte une charge acide de 60 à 80 mmol de H+. Les reins vont participer à l'élimination de ces H+ sous forme d'ions ammonium. De plus, les reins régulent la réabsorption ou l'élimination tubulaire des bicarbonates en fonction de la bicarbonatémie. C'est pour cela que les patients atteints de MRC souffrent souvent d'acidose.

Une autre fonction importante du rein est l'élimination des déchets. Dans la plupart des cas, les produits terminaux du métabolisme cellulaire n'ont pas de fonctions physiologiques et sont même nocifs à forte concentration. L'urée (produit du catabolisme des protéines), l'acide urique (produit par la dégradation des acides nucléiques), la créatinine (produit à partir de la créatine musculaire) et l'urochrome (un produit de dégradation de l'hémoglobine qui donne sa couleur à l'urine), sont des exemples de déchets éliminés par les reins. Des hormones ainsi que des substances étrangères à l'organisme comme les additifs alimentaires, les pesticides, les médicaments sont excrétés par les reins. Dans la MRC, cette fonction d'épuration est altérée ce qui entraine une accumulation des déchets pouvant être toxiques pour l'organisme (ex : acide urique et goutte, surdosage en médicaments).

Les reins ont aussi un rôle dans la régulation de la pression artérielle via la régulation du volume sanguin et la libération de la rénine, une hormone qui augmente la pression. Cette libération de rénine est souvent la cause d'une hypertension artérielle retrouvé lors d'une MRC.

La synthèse de l'érythropoïétine (EPO) provient des reins en réponse à une baisse en oxygène dans le sang ou l'air ainsi qu'à une réduction du débit sanguin rénal. La MRC est souvent associée à une anémie liée à la réduction de la sécrétion d'EPO.

Des enzymes rénales participent à l'activité de la vitamine D d'où chez l'insuffisant rénal un risque accru d'ostéoporose.

Le tableau 1 ci-dessous résume l'impact d'une MRC sur les fonctions du rein :

Fonction du rein	*Si MRC*
Régulation de l'eau et des électrolytes	Rétention d'eau Hyperkaliémie
Régulation de l'équilibre acido-basique	Acidose
Elimination des déchets	Accumulation et toxicité
Régulation de la Pression artérielle	Hypertension artérielle (HTA)
Synthèse de l'érythropoïétine	Anémie
Synthèse de la vitamine D	Ostéoporose

Tableau 1 : Les fonctions du rein et leurs dysfonctionnements

3. PERSONNE AGEE ET VIEILLISSEMENT DU REIN

3.1. Définition de la PA et épidémiologie en France

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixe un seuil à 65 ans, moyenne qui s'applique à l'ensemble des pays du monde, sans distinction du niveau socio-économique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit une personne âgée comme une personne ayant un âge supérieur à 75 ans ou d'un âge supérieur à 65 ans et polypathologique. En effet l'évolution démographique et la perception actuelle des individus et de la société sur la vieillesse montrent que le seuil pourrait être plutôt placé à 75 ans.

On s'intéresse à cette population car au dernier recensement effectué en 2013 par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economique (INSEE), les plus de 65 ans représentait 18,2% de la population et les plus de 75 ans 9,2% de la population (16). Ainsi presque 6 millions de personnes ont plus de 75 ans en France. L'allongement de la durée de vie et l'avancée en âge des générations du baby-boom permettent d'expliquer ces chiffres. Cela peut s'expliquer par l'amélioration de l'hygiène de vie, des comportements alimentaires ainsi que des progrès réalisés dans les domaines de la médecine et de la thérapeutique.

3.2. Vieillissement du rein : évolution anatomique et physiologique

En vieillissant, le rein subit d'importantes transformations anatomiques et physiologiques qui altèrent ses fonctions.

En effet, à partir de 50 ans, les reins diminuent de 5mm par décennie et peuvent perdre jusqu'à un cinquième de leur poids entre 50 et 80 ans (17). Leur diminution s'accélère à partir de 60 ans et est plus importante à partir de 70 ans. Cette diminution pondérale intéresse surtout le cortex rénal. Cela se traduit par une réduction du nombre de glomérules et de néphrons fonctionnels, le réseau vasculaire s'appauvris et de la fibrose interstitielle se développe. Ces modifications restent modulées par des facteurs individuels en plus du vieillissement des organes (18).

D'un point de vue physiologique, le flux plasmatique sanguin diminue progressivement, en moyenne de 10% par décennie chez la personne âgée de plus de 50 ans (18).

La filtration glomérulaire est également impactée par le vieillissement. En effet, à partir de 50 ans, elle décroit en moyenne de 1ml/min/1,73m²/an (19). Bien que certains sujets âgés aient une filtration glomérulaire normale, généralement, cela amène à une insuffisance rénale chronique modérée.

Lorsque le nombre de néphrons fonctionnels diminue, les néphrons restant subissent une adaptation considérée initialement comme bénéfique car permettant de maintenir la filtration glomérulaire stable. Cette adaptation passe par des modifications hémodynamiques avec vasodilatation de l'artère afférente, une augmentation des pressions hydrostatiques et d'une hypertrophie structurale. Cependant, cette compensation devient à long terme délétère car les pressions exercées dans les glomérules restant sont excessives et à l'origine d'une sclérose impliquant la survenue de la protéinurie. On note donc l'importance d'évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé.

Divers facteurs environnementaux et/ou individuels dont la prévalence augmente avec l'âge sont susceptibles d'entrainer un vieillissement accéléré du rein et avoir un effet délétère sur le DFG voire entrainer une insuffisance rénale chez les patients :

- Des mécanismes cellulaires et moléculaires comme le stress oxydant
- Des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, obésité, dyslipidémie, tabac)
- Des facteurs génétiques (sexe, ethnie)
- La présence de maladies rénales avec protéinurie
- Les médicaments

4. L'INSUFFISANCE RENALE (IR)

L'IR correspond à l'altération du fonctionnement des reins qui ne filtrent plus correctement le sang. Elle résulte de néphropathies classées en fonction de leurs données histologiques :

- Néphropathie glomérulaire (atteintes rénales avec lésions du glomérule)
- Néphropathie tubulo-interstitiel (lésions dans l'espace interstitiel et dans la partie tubulaire)
- Néphropathie vasculaire
- Tumeurs ou anomalies congénitales

On distingue deux types d'IR : l'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA, transitoire et réversible) et la Maladie Rénale Chronique (MRC, d'une durée supérieure à 3 mois et irréversible).

4.1. IRA

L'IRA apparaît après une agression comme une hémorragie, une infection générale, une obstruction ou une intoxication médicamenteuse. Elle peut atteindre les reins sains ou être une poussée aigue de la MRC déjà présente (20). Elle se traduit par une perte brutale des fonctions du rein entrainant ainsi une rétention des produits organiques normalement éliminés ainsi qu'une dysrégulation de l'homéostasie hydrominérale et acido-basique. La plupart du temps, l'IRA est réversible après le traitement de la cause.

Une étude sur l'admission dans un hôpital général a révélé que 0,7 à 1% des patients souffrait d'IRA lors de leur hospitalisation (21).

Les signes d'alertes d'une IRA sont :

- Une augmentation importante de la créatininémie ≥ 26,5 µmol/L ou 1,5x le taux de base,
- Une baisse importante de la diurèse ≤ 0,5 ml/kg/h durant plus de 6h (22).

Trois types d'IRA sont distinguées et représentées dans le tableau 2 et détaillées dans l'annexe 1.

IRA	*Incidence*	*Causes*
Pré-rénales ou fonctionnels	25%	Hypo perfusion
Rénales ou organiques	65%	Lésion touchant le tissu rénal
Post-rénales ou obstructives	5 à 15%	Obstacle au niveau des voies urinaires

Tableau 2 : Les différents types d'IRA (22)

4.2. La maladie rénale chronique

4.2.1. Définition

Développé en 2002 par la National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), le concept de la maladie rénale chronique (MRC) a été largement adopté depuis à l'échelon international (23–25). Selon ce concept, la défaillance rénale est identifiée comme étant le stade terminal de la MRC, précédée par une baisse du débit de filtration glomérulaire, elle-même précédée par des lésions rénales, survenant le plus souvent chez des personnes à risque élevé (diabète, hypertension).

La maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de lésions rénales ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m² (26). Les symptômes cliniques et biologiques sont détaillés en annexe 1.

Cette baisse du DFG est consécutive à la réduction du nombre de néphrons fonctionnels. Cela dit, la capacité de compensation des reins est impressionnante puisqu'il faut que 50 % des néphrons soient détruits avant qu'apparaisse une insuffisance rénale. Dès lors, les fonctions excrétrices et endocrines des reins sont touchées.

4.2.2. Stades de la maladie rénale chronique selon le DFG

La MRC est classée en 5 stades de sévérité croissante évaluée par le niveau de DFG (tableau 3).

Stade	Description	DFG(ml/min/1,73m²)
1	Lésion rénale* avec DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Lésion rénale* avec baisse minime du DFG	60-89
3	Baisse modérée du DFG	30-59
4	Baisse sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou dialyse

Tableau 3 : Classification de la Maladie Rénale Chronique en stade de sévérité (26)

Les lésions rénales sont caractérisées par la présence d'anomalies histologiques, et/ou morphologiques, et/ou biologiques : ratio albumine/créatinine urinaire > 3 ng/mmol, protéinurie ou hématurie par exemple. Si l'emploi du terme MRC tend à se généraliser pour les stades 1 à 4, il est usuel de parler d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) pour le stade 5 de la MRC. Dans la classification française, on préfère cependant parler d'insuffisance rénale chronique pour les stades 3 ou plus, dont la définition repose encore sur la seule valeur du DFG (27).

La subdivision du stade 3, en 3A et 3B, définis respectivement par un DFG compris entre 45 et 59 ml/min/1,73m² et entre 30 et 44 ml/min/1,73m², tel que recommandé en Grande-Bretagne devrait se généraliser (24).

4.2.3. Stades de gravité selon l'albuminurie

L'importance de tenir compte de l'albuminurie a été démontré fin 2009 dans une étude du « chronic kidney disease prognosis consortium ». En effet, la méta-analyse de 45 études de cohorte sur la MRC a montré, qu'en cas d'association du niveau d'albuminurie et de la baisse du DFG, il y a une augmentation du risque de mortalité et une progression vers l'IRCT (25,28,29).

La recherche d'une protéinurie est donc primordiale, celle-ci permettant de :

- Faire un diagnostic nosologique d'une atteinte rénale
- Evaluer la progression de la maladie
- Evaluer l'efficacité de la réponse thérapeutique
- Apprécier le risque cardiovasculaire (par exemple un ration albumine urinaire/créatinine urinaire de 3/30 chez le diabétique est un facteur de risque de maladie rénale, et de maladie cardio vasculaire chez l'hypertendu.

La recherche d'une protéinurie peut facilement et rapidement être réalisée à l'aide d'une bandelette urinaire. Le test permettant d'établir le ratio albumine urinaire / créatinine urinaire (ACR) peut-être fait avec un échantillon d'urine à n'importe quel moment de la journée (30). La KDIGO recommande d'établir des catégories de protéinurie, à ajouter aux stades de la maladie rénale selon le DFG (31) (tableau 4).

Catégorie	Albuminurie mg/24h	ACR mg/mmol	ACR mg/g	Définition
A1	<30	<3	<30	Normale à peu élevée
A2	30-300	3-30	30-300	Modérée
A3	300-2220	30-220	300-2220	Sévère
A4	>2220	>220	>2220	Forme Néphrotique (certains auteurs)

Tableau 4 : Stades de la protéinurie (ACR : ratio albuminurie / créatininurie ; PCR (ratio protéinurie / créatininurie)

L'ACR est un équivalent approximatif à l'albuminurie des 24h, comme vu plus haut, mais se réalise plus facilement (32).

4.2.4. Epidémiologie

En France, les données épidémiologiques sur la MRC sont parcellaires et concernent principalement les sujets âgés. La prévalence a été évaluée en 2005 chez des personnes de plus de 70 ans à 27,9% : 7% pour les stades 1 et 2 combinés, 16,7% pour le stade 3A et 4,2% pour les stades 3B et plus (Figure 7).

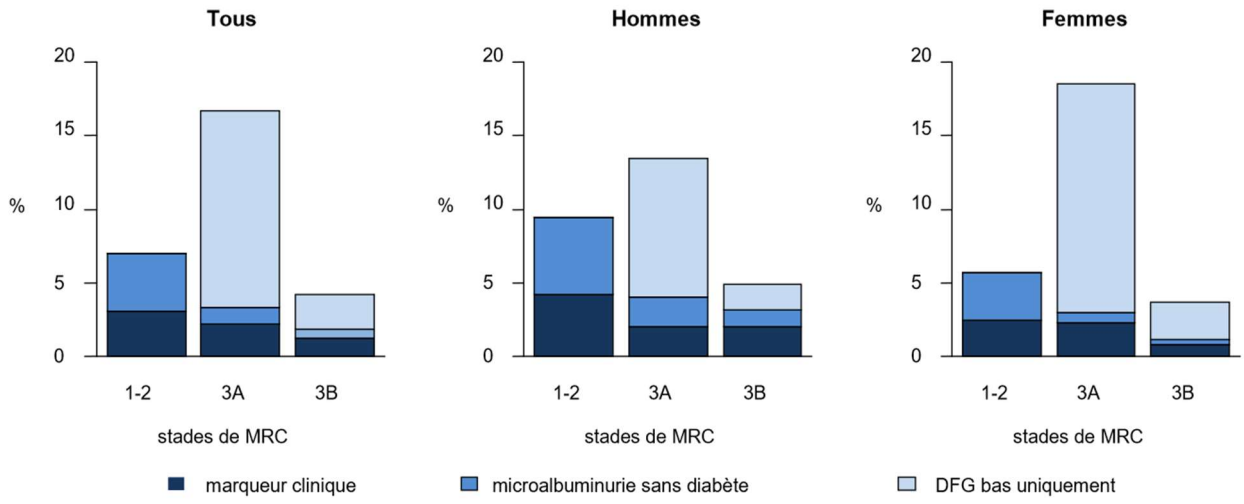


Figure 7 : Prévalence des stades de MRC selon le stade chez les personnes âgées participant à l'étude des 3 cités en France (33)

Le risque d'évolution vers le stade terminal nécessitant la dialyse ou une greffe rénale est faible dans l'absolu. Chaque année en France, environ 9 500 personnes débutent un traitement de suppléance. Au 31 décembre 2009, près de 70 000 personnes étaient traitées, 54 % par dialyse et 46 % par greffe rénale (34). Ce nombre augmente de 4 % par an. L'hypertension et le diabète sont responsables à eux seuls de près d'un cas sur deux (Tableau 5).

NEPHROPATHIE ENTRAINANT UNE IRT PAR DIALYSE	%
Pyélonéphrites	5%
Glomérulonéphrites chroniques primitives	14,6%
Autres causes	15,8%
Néphropathies diabétiques	20,3%
Néphropathies hypertensives ou vasculaires	22,8%

Tableau 5 : Les néphropathie entrainant une IRT par dialyse (22)

L'évolution silencieuse de la maladie aux stades précoces rend difficile l'évaluation de la prévalence. Lorsque les signes cliniques apparaissent aux stades avancés, les lésions rénales sont déjà importantes.

Selon les enquêtes National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) menées par le National Center for Health Statistics aux Etats-Unis, la MRC atteindrait plus de 1 adulte sur 10 et serait en augmentation (34).

Dans un article paru dans JAMA en 2007, Coresh et coll ont évalué la prévalence globale des stades 1 à 4 chez les plus de 20 ans à 10% de 1988 à 1994 et à 13,1% de 1999 à 2004 soit une croissance de 30% en 10 ans (35).

Les études recensées par Zhang et coll estiment la médiane de prévalence chez l'adulte de plus de 30 ans à 7% sachant que les facteurs âge, sexe et équation d'estimation du DFG entrainent d'importantes variations (36).

4.2.5. Estimation de la fonction rénale

La MRC est diagnostiquée grâce à l'estimation du DFG associé, quel qu'en soit sa valeur, à la recherche de protéinurie ou d'albuminurie avec recueil d'urines des 24 heures ou un échantillon d'urines. Le DFG est le plus représentatif de la fonction rénale mais ne peut être mesuré physiquement à l'échelle glomérulaire. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'évaluer la clairance rénale d'une substance. Pour que celle-ci soit équivalente au DFG, il est nécessaire que la substance choisie :

- Soit filtrée librement à travers la barrière glomérulaire, sans liaison aux protéines plasmatiques,
- Ne modifie pas la filtration glomérulaire,
- Soit exclusivement éliminée par les reins,
- Ne soit ni réabsorbée ni sécrétée par les tubules rénaux,
- Non toxique.

Ce procédé est expliqué dans les parties ci-dessous.

4.2.6. Mesure du DFG par marqueur exogène

L'évaluation du DFG avec des marqueurs exogènes tels que l'inuline (gold-standard depuis 80 ans), l'iohexol ou des radiopharmaceutiques (^{51}Cr-EDTA, ^{125}I-Iothalamate, ^{99}Tc-DTPA) sont utilisés dans les cas où la mesure nécessite d'être très précise. Ces substances n'étant ni métabolisées, ni sécrétées, ni réabsorbées par les tubules, leur clairance rénale est égale au DFG.

4.2.7. Mesure du DFG par marqueur endogène

Chez l'adulte, les équations de Cockcroft et Gault (CG), le Modified Diet in Renal Disease (MDRD) et le Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), détaillées ci-après, sont les plus couramment utilisées au quotidien et pour les diagnostics précoces. Elles permettent d'estimer le DFG ou la clairance de la créatinine. Cette dernière permet d'avoir une d'avoir une bonne estimation du DFG bien que la créatinine soit sécrétée

par les tubules rénaux (et ce d'avantage en cas de MRC). En effet, il s'agit d'une substance endogène résultant du catabolisme musculaire. La masse musculaire étant stable, la production et l'élimination de la créatinine le sont également. De plus elle est exclusivement éliminée par les reins et seule une modification du DFG influera sur sa concentration sanguine.

- La formule de Cockroft et Gault

Mise au point en 1976 par Cockroft et Gault, elle repose sur une étude incluant 249 personnes, dont 10 femmes de 18 à 92 ans, et 17 personnes âgées de plus de 80 ans (37).

Avantages :

Cette équation est plus précise que la créatinine sérique seule car prend en compte les variables poids, âge et sexe des patients.

Elle a été utilisée pour décider des adaptations posologiques avant la mise sur le marché des médicaments.

Limites :

Elle ne peut pas être utilisée chez la femme enceinte, l'enfant et la personne âgée, ou en cas d'altération de la masse musculaire, d'œdème et d'obésité morbide.

Résultat :

Le résultat est exprimé en ml/min et doit être rapporté à la surface corporelle afin d'être comparable.

L'équation obtenue est la suivante :

$$ClCr_{estimé} = K \times (140\text{-}Age(an)) \times Poids(kg) / Cr_{plasmatique}\ (\mu mol/l)$$

K=1,04 chez la femme et K=1,23 chez l'homme

Le facteur K sert à prendre en compte les 15% en moins de masse musculaire de la femme par rapport à l'homme.

- MDRD

Cette équation date de 1999, et a été réajustée ensuite afin de déterminer les variables biologiques (urée plasmatique, créatinine sérique, albumine) et clinique (sexe, âge) à intégrer (38). Elle résulte d'un essai concernant 1628 insuffisants rénaux chroniques âgés de 18 à 70 ans. Le but étant d'évaluer l'impact d'un régime contrôlé en protéine sur le DFG. La population a été divisée en deux parties, l'une pour développer l'équation, l'autre pour la valider.

L'âge moyen est d'environ 50 ans, le DFGm d'environ 40ml/min/1,73m² et la ClCr d'environ 49ml/min/1,73m². Le DFGm servant de référence a été mesuré avec le lothalamate marqué et la créatinine plasmatique avec une méthode de Jaffé cinétique.

En 2000, Levey simplifie l'équation à quatre variables, et en 2007, elle est adaptée aux nouvelles techniques de dosage de la créatininémie (37).

Avantages :

Le MDRD est plus performant si on la compare avec le CG qui a tendance à surestimer le DFG (26).

Limites :

La population étudiée n'est pas diversifiée, il y a peu de données concernant les afro-américains. Le MDRD n'a été testé ni chez la personne âgée de plus de 70 ans ni chez l'adulte sain. Il n'est pas fiable en cas d'albuminémie aux valeurs extrêmes ou en cas d'utilisation de certains médicaments (cimétidine, céphalosporines…).

Un des problèmes de l'équation MDRD finale à quatre variables est une importante diminution de la précision avec une tendance à surévaluer les valeurs de DFG > 60ml/min/1,73m² (26).

$$DFG_{estimé} = 170 \times S_{Cr}^{-0,999} \times Age^{-0,176} \times Urée_{plasmatique}^{-0,170} \times Albuminémie^{0,318}$$

×0,762 chez la femme ; ×1,180 chez l'afro-américain

$$DFG_{estimé} = 175 \times (S_{Cr}(mg/dl))^{-1,154} \times Age(an)^{-0,203} \times 0,742 \text{ chez la femme} \times k$$

k=1 pour tous les sujets sauf les Afro-Américains et les Asiatiques, d'autres facteurs sont en cours de validation

SI CREATININEMIE EN µMOL/L, DIVISER LA CREATININEMIE PAR 88,4 SI CREATININEMIE EN MG/L, DIVISER LA CREATININEMIE PAR 10

- CKD-EPI

L'équation porte le nom d'un groupe de chercheurs dont Levey fait partie (39). Le but de cette nouvelle équation est qu'elle soit plus performante que le MDRD pour les DFG > 60ml/min/1,73m². Cette équation a été développée et testée grâce au regroupement de 10 études comprenant au total 8254 individus chez lesquels le DFG est mesuré par la clairance urinaire du lothalamate. L'âge moyen de cette population est de 47 ans, 69 personnes sont âgées de 76 ans ou plus. Leur indice de masse corporelle moyen est à 28kg/m² et le DFGm à 68ml/min/1,73m².

Avantages :

L'équation CKD-EPI est efficace pour les DFG < 60ml/min/1,73m², elle a également moins de biais pour les DFG > 60ml/min/1,73m², et réduit le taux de faux positif diagnostiqué chez la femme au stade 3 de la MRC. La taille de l'échantillon est un atout ainsi que la diversité de la population étudiée.

Limites :

Tout comme le MDRD, en cas de variation anormale de masse musculaire, la formule ne fonctionne plus car elle inclut les variables âge, sexe et race, qui toutes trois sont associés à la masse musculaire. De plus, peu de personnes âgées se trouvaient dans l'échantillon étudié.

L'équation est la suivante :

Race / Sexe	Créatinine sérique dosage IDMS obligatoire µmol/l (mg/dL)	Equation
Noir		
Femme	≤62µmol/l (≤0,7) >62µmol/l (>0,7)	$DFG=166\times(S_{Cr}/0,7)^{-0,329}\times(0,993)^{age}$ $DFG=166\times(S_{Cr}/0,7)^{-1,209}\times(0,993)^{age}$
Homme	≤80µmol/l (≤0,9) >80µmol/l (>0,9)	$DFG=163\times(S_{Cr}/0,9)^{-0,411}\times(0,993)^{age}$ $DFG=163\times(S_{Cr}/0,9)^{-1,209}\times(0,993)^{age}$
Blanc ou autre		
Femme	≤62µmol/l (≤0,7) >62µmol/l (>0,7)	$DFG=144\times(S_{Cr}/0,7)^{-0,329}\times(0,993)^{age}$ $DFG=144\times(S_{Cr}/0,7)^{-1,209}\times(0,993)^{age}$
Homme	≤80µmol/l (≤0,9) >80µmol/l (>0,9)	$DFG=141\times(S_{Cr}/0,9)^{-0,411}\times(0,993)^{age}$ $DFG=141\times(S_{Cr}/0,9)^{-1,209}\times(0,993)^{age}$

S_{Cr} en mg/dL ; Age en années

- <u>Conclusion de la HAS :</u>

En 2011, la HAS établit ses recommandations concernant les formules à utiliser. Tout d'abord le CG est considéré comme obsolète (25,40,41).

De plus, une étude menée par l'équipe de GIL de 2003 à 2007 sur une population âgée montre un défaut de la formule. En effet, il y a une majoration du biais de -5,2ml/min à 11,2 ml/min lorsqu'on passe d'un dosage non standardisé à un dosage standardisé de la créatinine sérique (42,43).

Ensuite, l'équation MDRD, elle est intéressante car elle inclut quatre variables selon les conclusions du NICE anglais de 2008. Il est préconisé cependant d'inclure un facteur de correction concernant les origines ethniques (1,23 pour les afro-caribéens) mais cela n'est pas validé en France. De plus, les DFG normaux ont tendance à être sous-estimés avec cette formule ce qui est un frein majeur à l'utilisation de cette équation (44,45).

La HAS recommande l'utilisation de l'équation CKD-EPI pour le diagnostic précoce et le suivi de la MRC. Elle présente les meilleures performances en termes d'exactitude. Le facteur de correction ethnique de l'équation n'est pas applicable en France (26). A noter que la HAS ne peut se prononcer sur la validation de cette équation chez les patients :

- Agés de plus de 75 ans,
- Présentant un poids extrême ou des variations de la masse musculaire,
- Recevant une alimentation pauvre en protéines animales ou dénutris.

5. IATROGENIE MEDICAMENTEUSE DE LA PERSONNE AGEE ET FONCTION RENALE

5.1. Pharmacocinétique et insuffisance rénale

La pharmacocinétique (PC) est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle comporte 4 phases dite « ADME » :

- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Elimination

La MRC touche essentiellement la phase d'élimination puisque la filtration glomérulaire est réduite mais les autres phases vont également être altérées (46).

5.1.1. Absorption

L'absorption est le passage du médicament dans la circulation sanguine à partir du site d'absorption (estomac, foie, intestin) en passant à travers les différentes membranes biologiques.

Chez le patient atteint de MRC, une augmentation du pH gastrique peut se retrouver sous l'effet de la conversion de l'urée sanguine, en concentration élevée chez le MRC, en ions ammonium par les uréases gastriques. Cette élévation du pH peut changer la biodisponibilité du médicament en altérant son état d'ionisation et sa dissolution (47).

Une inflammation intestinale asymptomatique observée chez ces patients peut modifier l'intégrité de la paroi intestinale et augmenter la perméabilité intestinale et donc l'absorption des médicaments (48). Une diminution de l'effet de premier passage hépatique et intestinal chez le patient atteint de MRC a été décrite dans la littérature, liée à une diminution de l'activité et de l'expression des enzymes intestinales hépatiques responsables du métabolisme des médicaments (49).

L'ensemble de ces mécanismes conduit à une augmentation de la biodisponibilité, c'est-à-dire à une augmentation de la fraction de médicament inchangé qui atteint la circulation systémique et donc un risque d'accumulation et de surdosage médicamenteux.

5.1.2. Distribution

La substance active parvenue à la circulation systémique peut se lier plus ou moins fortement et de façon réversible aux protéines plasmatiques (albumine, alpha-1 glycoprotéine, lipoprotéine). Il s'agit de la phase de distribution. Cette liaison aux protéines plasmatiques est altérée chez le patient insuffisant rénal. En effet on retrouve souvent chez ce patient une hypoalbuminémie ainsi qu'une compétition des médicaments acides avec des toxines urémiques, normalement éliminées chez les patients avec une fonction rénale normale, sur les sites de fixation sur l'albumine. Les médicaments acides étant moins fixés, il en résulte une augmentation de la fraction libre du médicament. La fraction libre est la forme sous laquelle le médicament peut passer les membranes biologiques et exercer ultérieurement un effet pharmacologique. Cette modification de la distribution expose le patient à une toxicité et nécessite l'adaptation posologique des médicaments très liés aux protéines plasmatiques comme les hypoglycémiants, les sulfamides, les salicylés, les cyclines, les AVK et certains fibrates (50)

5.1.3. Métabolisation

Il s'agit de la transformation du médicament par le système enzymatique de l'organisme, en particulier au niveau du foie, en métabolites actifs ou non. Cette étape de métabolisation se retrouve aussi modifiée chez l'insuffisant rénal. Certaines réactions enzymatiques hépatiques telles que les réductions, les acétylations et les oxydations sont ralenties. Une étude a mis en évidence l'altération de l'activité enzymatique hépatique par les toxines urémiques accumulées lors de la MRC (51).

L'insuline est un exemple de médicament qui a une métabolisation modifiée lorsque le patient souffre d'insuffisance rénale. Elle est en partie inactivée par hydrolyse rénale. Plus l'IR

progresse, plus l'inactivation diminue. En conséquence il est souvent nécessaire de diminuer les doses d'insuline chez le diabétique au fur et à mesure que l'IR s'aggrave (50).

5.1.4. Elimination rénale

L'élimination est la disparition d'une substance du compartiment central. Elle peut être hépatique, rénale ou autre. On parle d'excrétion lorsque la substance est sortie à l'extérieur de l'organisme. Lorsque la fonction rénale est altérée, les médicaments normalement éliminés par les reins risquent de s'accumuler et d'entrainer une toxicité par surdosage, les principaux sont cités en annexe 2. De même qu'un médicament éliminé par voie hépatique en métabolite toxique qui lui est excrété par les reins peut aussi entrainer une toxicité par défaut d'élimination.

Ainsi une adaptation posologique est nécessaire aux médicaments et/ou ses métabolites afin d'éviter des effets indésirables liés à un surdosage.

5.2. Médicaments pouvant entraîner une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante

La plupart des médicaments peuvent entraîner une IR lorsqu'ils sont absorbés en quantité toxique (22), ils sont détaillés en annexe 3. De même, une IRA médicamenteuse peut devenir chronique si la prise en charge est tardive (52). En 2013, la néphrotoxicité secondaire à un médicament représentait 15 à 27% des IRA (53).

L'association de principes actifs néphrotoxiques est fréquente. Une étude menée en 2006 dans des services de rhumatologie et de médecine interne a montré que sur 808 personnes hospitalisées, 25% présentaient une IR modérée, voir terminale, et que tous les patients mis à part six, absorbaient au moins deux molécules néphrotoxiques ou à des posologies non adaptées à la fonction rénale (46).

L'évaluation précise de l'incidence de l'IRA toxique reste délicate compte tenu de la consommation souvent non avouée de médicaments et en particulier de médicaments vendus sans prescription médicale.

L'IRA secondaire à la toxicité d'un médicament est un évènement grave. Les taux de survie indépendamment de sa cause sont variables, s'étendant de 46 à 74%, de 55 à 73%, de 57 à 65% et de 65 à 70% respectivement à 90 jours, six mois, un an et cinq ans (54).

La néphrotoxicité médicamenteuse peut être due à un ou plusieurs facteurs (tableau 6).

- *Le médicament lui même*	- Néphrotoxicité intrinsèque - Non adaptation de la dose - Traitement à durée prolongée - Voie ou vitesse d'adaptation - Exposition répétée
- *L'association de médicaments*	- Association ou utilisation rapprochée de molécules néphrotoxiques - Interactions médicamenteuses
- *Facteurs de risque lié au patient*	- Age > 60 ans - Insuffisance rénale préexistante - Comorbidités (Insuffisance cardiaque, diabète) - Déplétion volumique - Déshydratation - Acidose - Hyperuricémie - Infection - Choc septique

Tableau 6 : Causes de néphrotoxicités médicamenteuses (55)

L'atteinte rénale médicamenteuse peut concerner l'intégralité de la structure rénale :

- Les glomérules,
- Les tubules,
- Le tissu interstitiel,
- Les vaisseaux.

En effet le rein est particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments du fait de sa riche vascularisation (25% du débit cardiaque) mais aussi de l'existence d'un gradient

osmotique corticomédullaire favorisant l'accumulation interstitielle des agents toxiques au niveau des papilles et de la zone médullaire.

Les néphrotoxicités médicamenteuses persistent le temps du traitement, cependant elles peuvent conduire à une atteinte rénale chronique. De la même manière que les IRA, elles peuvent être classées en atteintes fonctionnelles (pré-rénales), organiques (rénales), ou par obstacle (post-rénales) selon la molécule (tableau 7).

Types d'atteinte	Mécanismes de lésion
Atteinte médicamenteuse prérénale ou fonctionnelle	Déplétion sodée (diurétiques) Trouble hémodynamique avec hypoperfusion rénale par : interférence avec le SRAA (IEC, ARA II) ; interférence avec la synthèse de prostaglandines (AINS) ; interférence par vasoconstriction des artères glomérulaires (ciclosporine/tacrolimus)
Atteinte médicamenteuse rénale ou organique	Néphropathies tubulaires médicamenteuses (nécrose tubulaire aiguë, diabète insipide néphrogénique) : ifosfamide, phénytoïne, valproate, amphotéricine B, cisplatine, aminosides, céphalosporines, lithium Néphropathies interstitielles médicamenteuses (néphrite interstitielle aiguë) : ß-lactamines, sulfaméthoxazole-trimétoprime, rifampicine, AINS, allopurinol, diurétiques thiazidiques ou furosémide, cimétidine, IPP Néphropathies glomérulaires : captopril, AINS, rifampicine Néphropathies vasculaires (angéite, syndrome hémolytique et urémique) : pénicillines, AINS, cyclines, allopurinol, ciclosporine, tacrolimus, clopidogrel, valaciclovir
Atteinte médicamenteuse post-rénale ou obstructive	Par cristallurie, lithiase ou néphrocalcinose : méthotrexate, sulfamides, allopurinol, quinolones En favorisant la précipitation du calcium, des oxalates et de l'acide urique : furosémide, acétazolamide, vitamine D

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

Tableau 7 : Mécanismes lésionnels en fonction de l'atteinte rénale médicamenteuse (22)

L'iatrogénie médicamenteuse représente l'une des premières causes d'hospitalisation du sujet âgé et les modifications structurales et fonctionnelles du rein âgé font de cet organe une cible particulièrement sensible. Certains médicaments nécessitent des précautions d'emploi chez le sujet âgé IR, le plus souvent une adaptation posologique ou un espacement des prises, d'autres sont déconseillés ou contre-indiqués.

5.3. Adaptation posologique des médicaments en fonction de la clairance rénale

Dans le cas d'une mauvaise adaptation posologique, soit par ignorance de l'atteinte rénale, soit par erreur ou manque d'adaptation de la posologie chez ces malades, la prise de certaines spécialités peut devenir néfaste et/ou repousser la mise en place d'une prise en charge efficace d'autant plus si la personne est âgée.

Pour adapter une posologie chez le patient insuffisant rénal, il faut savoir qu'une posologie se définit par une dose et un intervalle. L'adaptation va consister à jouer sur l'un ou l'autre ou les deux paramètres.

Ainsi le tableau 8 résume les 3 méthodes possibles pour l'adaptation posologique :

Méthode « de la dose »	Diminuer la dose unitaire Conserver l'intervalle d'administration	Lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir la concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement
Méthode « de l'intervalle »	Augmenter l'intervalle d'administration Conserver la dose unitaire	Lorsque l'efficacité du traitement est liée au pic plasmatique du médicament (Cmax) qui ne peut pas être atteint si l'on diminue la dose unitaire
Méthode « mixte »	Modifie à la fois la dose unitaire et l'intervalle d'administration	Lorsque la méthode « de dose » ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la méthode « de l'intervalle » ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses Souvent utile pour des raisons de simplicité d'horaire de prescription

Tableau 8 : Méthodes d'adaptation posologique en cas de MRC

Chez la personne âgée, il convient d'être vigilant lors de la dispensation de médicament de médicaments néphrotoxiques et éviter dans la mesure du possible l'association de ces molécules. Le tableau 9 résume les médicaments néphrotoxiques les plus fréquents.

FAMILLE DE MEDICAMENT	**MEDICAMENT**	**DFG**	**EFFET**	**CONSEIL OU ALTERNATIVE**
ANTALGIQUES	Morphine	<50	Augmentation du métabolite actif	Adapter la posologie à l'efficacité antalgique et à la survenue d'effets indésirables ou remplacer par fentanyl
	AINS	<30	IRA	Remplacer par du paracétamol, limiter les AINS à de courtes durées avec un contrôle préalable et régulier de la fonction rénale
	Tramadol	<30	Majoration de l'iatrogénie	Réduire la fréquence d'administration à 2 ou 3 prises/jour et la dose à 200mg/jour
ANTI-INFECTIEUX	Aciclovir	<30	Majoration de l'iatrogénie	Adapter la dose élevée indiquée dans le zona à 800 mg 3x/jour
	Amoxicilline	<30	Majoration de l'iatrogénie	Allonger l'intervalle entre 2 doses jusqu'à 12 heures pour limiter à 2 prises/jours à dose standard ou changer d'antibiotique
	Clarithromycine	<30	Majoration de l'iatrogénie	Diviser par deux la dose normale en respectant l'intervalle habituel entre les prises
	Ciprofloxacine	<30	Majoration de l'iatrogénie	Pas d'ajustement en cas de dose unique : diviser la dose par 2 en cas d'administration multiples
	Cotrimoxazole	<30	Majoration de l'iatrogénie	Diviser la dose par 2, doubler l'intervalle entre les prises ou changer d'antibiotique
	Famciclovir	<50	Majoration de l'iatrogénie	Si 30<DFG<50 ml/min : donner une dose normale une fois/jours Si 10<DFG<30 ml/min : diviser la dose par deux une fois/jour
	Fluconazole	<50	Majoration de l'iatrogénie	Pas d'ajustement en cas de dose unique, En cas d'administrations multiples, donner une dose d'attaque normale et diviser les doses d'entretien par 2
	Nitrofurantoine	<50	Risque de neuropathie toxique par accumulation	CI : remplacer par le triméthoprime (dose normale pendant 3 jours, puis demi dose)
	Norfloxacine	<50	Majoration de l'iatrogénie	Changer d'antibiotique
	Ofloxacine	<50	Majoration de l'iatrogénie	Pas d'ajustement en cas de dose unique ; En cas d'administrations multiples, diviser la dose par 2 si 30<DFG<50 ml/min et par 4 si 10<DFG<30 ml/min

FAMILLE DE MEDICAMENT	**MEDICAMENT**	**DFG**	**EFFET**	**CONSEIL OU ALTERNATIVE**
	Tétracycline	<30	Majoration de l'iatrogénie	Administrer 250 mg une fois/jour en dose d'entretien
	Valaciclovir	<80	Majoration de l'iatrogénie	Réduire la dose en fonction de la clairance et de l'indication (voir RCP)
ANTIDIABETIQUES	Metformine	<60	Risque d'acidose lactique par accumulation	Si 45<DFG<60 ml/min : 1000 mg/jour maximum Si DFG<45 ml/min : CI
	Sulfamides	<50	Risque d'hypoglycémie par accumulation	Diviser la dose par deux, passer à l'insuline
ANTIHYPERTENSEURS	Amiloride	<50	Hyperkaliémie	Contrôler régulièrement la kaliémie CI 10<DFG<30
	Aténolol	<30	Majoration de l'iatrogénie	Remplacer par le métoprolol ou diviser la dose par 2
	Bisoprolol	<30	Réduction de l'excrétion	Diviser la dose par 2 (max 10mg/j)
	Digoxine	<50	Toxicité (nausées, troubles visuels, délires) et arythmie	Si 10<DFG<50 ml/min : diviser par 2 la dose de charge, puis dose initiale d'entretien : 1,125mg/jour
	Furosémide	<30		Débuter avec une dose normale et augmenter si nécessaire (max 1000 mg des furosémide)
	Nébivolol	<50	Majoration de l'iatrogénie	Adapter en fonction de la tolérance
	IEC et ARA II	<30/50	Majoration de l'iatrogénie	Ajuster la dose Pas d'ajustement pour le finopril et les ARA II (sauf l'olmésartan) jusqu'à un DFG de 10 ml/min
	Sotalol	<50	Majoration de l'iatrogénie	Réduire la dose et doubler l'intervalle entre les prises. Si 30<DFG<50 ml/min : max 160 mg/jour Si 10<DFG<30 ml/min : max 80 mg/jour
	Spironolactone	<50	Hyperkaliémie	Contrôler la kaliémie tous les semestres

FAMILLE DE MEDICAMENT	**MEDICAMENT**	**DFG**	**EFFET**	**CONSEIL OU ALTERNATIVE**
	Thiazidiques	<50	Perte d'efficacité en cas de DFG<30 ml/min	Associer un diurétique de l'anse Si 30<DFG<50 : débuter par 12,5 mg d'HZT une fois /jour puis augmenter si nécessaire
ANTIULCEREUX ET ANTIEMETIQUES	Anti-H2	<50	Majoration de l'iatrogénie	Diviser la dose journalière par 2
	Métoclopramide	<50	Majoration de l'iatrogénie	Diviser la dose par deux ou remplacer par la dompéridone
ANTIHISTAMINIQUES	(Lévo)cétirizine féxofénadine	<50	Majoration de l'iatrogénie	Diviser la dose par 2 ou remplacer par la desloratadine
ANTIGOUTTEUX	Allopurinol	<80	Majoration de l'iatrogénie	Ajuster la dose d'entretien : 50<DFG<80 : 300mg/jour 30<DFG<50 : 200mg/jour 10<DFG<30 : 100mg/jour
	Colchicine	<50	Majoration de l'iatrogénie	Réduire la dose à 0,5 mg/jour au maximum

Tableau 9 : Principaux médicaments, mécanismes impliqués dans le risque de néphrotoxicité et adaptations posologiques(22)

La première partie de ce manuscrit a permis d'introduire les notions de physiologie rénale avec leur fonctionnement et leur évolution chez la personne âgée mais aussi les notions d'insuffisance rénale avec ses causes, son évaluation. Enfin, les bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal ainsi que les principaux médicaments à adapter à la fonction rénale ont été abordés. Cette première partie justifie la mise en place de l'étude réalisée en pharmacie d'officine au cours de mon stage de 6ème année. Cette étude réalisée sur 1 mois, avait pour vocation d'analyser l'intérêt pour le pharmacien d'officine d'avoir accès au DFG du patient lors de la dispensation.

DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE L'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DES MEDICAMENTS DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de mesurer la prévalence de la prescription des médicaments nécessitant une adaptation de posologie à la fonction rénale dans une population de patients de plus de 75 ans.

Les objectifs secondaires étaient :

- L'étude de la prévalence de la maladie rénale dans cette population,
- La mesure du délai entre le dernier bilan biologique contenant la clairance de la créatinine et le DFG estimé et la date de délivrance chez les patients âgés en fonction du degré d'IR,
- La mesure de l'ajustement des posologies des médicaments à la fonction rénale réelle des patients.

1.2. Critères de l'étude

Le critère de jugement principal correspond à la proportion de patients pour lesquels au moins un médicament nécessitant une adaptation des posologies à la fonction rénale était prescrit durant la période de l'étude.

Les références des médicaments et des adaptations posologiques recommandées utilisée étaient le Vidal© (ouvrage répertoriant les résumés des caractéristiques des médicaments commercialisés en France) et le site GPR (Guide de Prescription et Rein créé par le service ICAR (Information Conseil Adaptation Rénal) au sein du service de Néphrologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris : analyse et synthèse des recommandations d'adaptation posologique) (56).

Les médicaments ensuite ont été classés de la manière suivante :

- « / » : médicaments pour lesquels il n'y a pas de recommandations disponibles sur l'adaptation à la fonction rénale,
- « 0 » : médicaments qui ne nécessitent pas d'adaptation à la fonction rénale (information disponible),
- « 1 » : médicaments qui nécessitent une adaptation posologique voire une contre-indication à partir d'une clairance de la créatinine < 30 ml/min,
- « 2 » : médicaments qui nécessitent une adaptation posologique voire une contre-indication à partir d'une clairance de la créatinine < 60 ml/min,
- « 3 » : médicaments qui nécessitent une adaptation posologique voire une contre-indication à partir d'une clairance de la créatinine < 90 ml/min,
- « 4 » : médicaments pour lesquels les recommandations existent mais ne sont pas précises sur l'ajustement de posologie à la fonction rénale ou dépendent d'autres paramètres cliniques ou biologiques.

Les critères secondaires correspondaient :

- A la proportion de patients présentant une baisse du DFG et leur classification selon les stades de la maladie,
- Au classement des patients en fonction de leur date de dernier bilan biologique par rapport à la date de dispensation des médicaments en trois catégories : 0 à 6 mois, 6 mois à 1 an, 1 an à 2 ans,
- Le nombre et la nature des médicaments non adaptés à la fonction rénale réelle des patients.

Les critères d'inclusion étaient :

- Tous les patients âgés de 75 ans ou plus, vivant à domicile, venus (ou leurs aidants) une fois à la pharmacie d'officine dans la période du 22 avril 2015 au 19 mai 2015, avec au moins une ordonnance du médecin généraliste participant à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients de moins de 75 ans,
- Patients du médecin généraliste, vivant en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) car les ordonnances n'étaient pas dispensées par le même circuit à l'officine,
- Le renouvellement d'une ordonnance déjà inclue dans l'étude sur la période afin d'éviter un doublon.

Estimation du DFG :

Les DFG des patients ainsi que la date de l'analyse biologique étaient recueillis auprès du médecin généraliste participant à l'étude. Les laboratoires estiment le DFG à partir de la clairance de la créatinine en utilisant la formule MDRD avec une surface corporelle normalisée de 1,73m².

Variables de l'étude :

Les variables suivantes ont été recueillies :

- Age : date de l'étude (2015) – date de naissance,
- Sexe : homme ou femme,
- Date de l'analyse du DFG,
- Valeur du DFG en ml/min/1,73m²,
- Date de dispensation,
- Nombre d'ordonnances,
- Nombre de lignes par ordonnance,
- Médicaments nécessitant ou non une adaptation posologique en fonction du degré d'IR,
- Posologie des médicaments.

Médicaments de l'étude :

Sont inclus tous les médicaments rencontrés à l'exception des collyres et des topiques cutanés qui ne présentent généralement pas de recommandations de posologie par rapport à la fonction rénale.

Les Dispositifs médicaux (DM) ont aussi été exclus de l'étude.

1.3. Déroulement de l'étude

Etude prospective réalisée du 22 avril au 19 mai 2015

1. Chaque soir, une recherche sur le logiciel de la pharmacie était réalisée pour récupérer les ordonnances du médecin délivrées le jour même ainsi que les informations des patients.
2. Une fois par semaine, le médecin généraliste était contacté pour obtenir le DFG ainsi que la date de la réalisation du bilan biologique des patients inclus dans l'étude
3. L'analyse des ordonnances a été réalisée *a posteriori*
4. Les problématiques de posologie identifiées ont été communiquées au médecin généraliste afin d'adapter les posologies et de compléter les dossiers patients informatiques.

2. RESULTATS

2.1. Description de la population étudiée

Durant la période de l'étude, les traitements de 124 personnes âgées de 75 à 95 ans (50 hommes, 74 femmes) ont été dispensés. La moyenne d'âge était de 81,4 ±5 ans.

La figure 8 résume la population de l'étude.

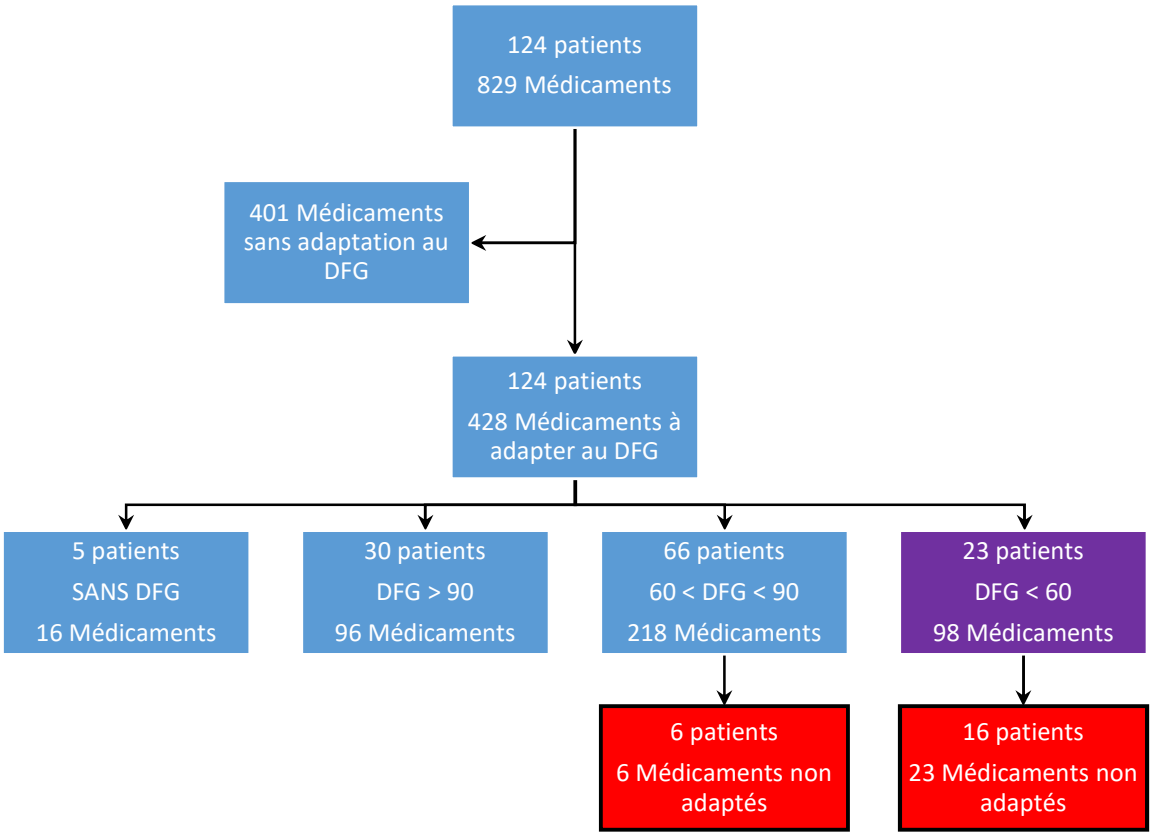


Figure 8 : Organigramme résumant la population de l'étude

2.2. Informations obtenues par le médecin généraliste sur les DFG des patients

Si on classe les patients en fonction des DFG obtenus auprès du médecin, on obtient ainsi la répartition suivante des patients selon leur fonction rénale (tableau 10).

Stade IR	Nombre de patients (%)
IR sévère stade 4 (DFG < 30)	1 (0,8)
IR modérée stade 3 (30 < DFG < 60)	22 (17,7)
IR légère stade 2 (60 < DFG < 90)	66 (53,2)
Fonction rénale normale (DFG > 90)	30 (24,2)
Pas de données	5 (4)
TOTAL	124 (100)

Tableau 10 : Nombre de patients classés en fonction de leur clairance de la créatinine

On observe ainsi que la majorité des patients (n=66) souffre d'insuffisance rénale légère (53,2%), 22 patients sont atteints d'une insuffisance rénale modérée (17,7%), et 1 patient présente une insuffisance rénale sévère.

Au total, 89 patients soit 71,8 % des patients présentaient une maladie rénale et 23 patients (18,5 %) avaient un DFG < 60 ml/min/1,73m². Aucune évaluation de la fonction rénale n'était disponible pour 5 patients.

Si l'on s'intéresse au temps entre la date du dernier bilan biologique et la dispensation, on observe que le bilan biologique de 71,4% (n=85) des patients a été réalisé dans les 6 mois avant la dispensation (tableau 11). Chez ces personnes 38,7% (n=46), 15,1% (n=18) et 0,8% (n=1) souffraient d'IR légère, modérée, sévère respectivement. Pour 6 patients, leur dernier bilan a été réalisé entre 1 et 2 ans avant la dispensation dont 1 personne avec une IR modéré (DFG= 33,3 ml/min/1,73m²).

DATE DU DERNIER BILAN / PATIENTS (%)	0 – 6 mois	6 mois – 1 ans	1 ans – 2 ans	TOTAL
DFG > 90	20 (16,8)	9 (7,6)	1 (0,8)	**30**
60<DFG<90	46 (38,7)	16 (13,4)	4 (3,4)	**66**
30<DFG<60	18 (15,1)	3 (2,5)	1 (0,8)	**22**
DFG<30	1 (0,8)	0	0	**1**
TOTAL	**85 (71,4)**	**28 (23,5)**	**6 (5)**	**119**

Tableau 11 : Nombre de patients en fonction de la date du dernier bilan biologique

Au total, 127 ordonnances ont été analysées. Trois patients possédaient 2 ordonnances, les autres n'en avaient qu'une du médecin généraliste.

Au total, 829 médicaments ont été prescrits, dont 274 médicaments différents (chaque dosage différent d'un principe actif a été comptabilisé). La médiane du nombre de médicaments sur une ordonnance était de 7 (moyenne 6,5±2,9 lignes par ordonnance). Les médicaments les plus prescrits étaient les médicaments du système cardiovasculaire (n=278) avec notamment les bétabloquants (n=56), les hypolipidémiants (n=67) et les diurétiques (n=28) mais aussi les médicaments du Système nerveux (n=160) avec principalement des analgésiques (n=56) et des psycholeptiques (n=48) (tableau 12). D'autres classes de médicaments sont retrouvées fréquemment comme les médicaments du diabète (n=40), les médicaments des troubles de l'acidité (n=48) ainsi que les antithrombotiques (n=55).

CLASSE	TOTAL	Médicaments	N
ANTI INFECTIEUX GENERAUX SYSTEMIQUE	5	Antibactérien systémique	5
SYSTEME CARDIO VASCULAIRE	278	Anti-hypertenseur centraux	2
		Bétabloquant	56
		Diurétique	28
		Hypolipidémiant	67
		Inhibiteur calcique	16
		SRA	71
		Thérapie cardiaque	27
		Vasculo-protecteur	11
DIGESTION ET METABOLISME	186	Anti-diarrhéique	2
		Désordre fonctionnel gastro-intestinaux	9
		Diabète	40
		Hépato-biliaire	2
		Laxatif	41
		Supplément minéraux	38
		Trouble de l'acidité	48
		Vitamine	6
HORMONES SYSTEMIQUES	18	Corticoïde systémique	3
		Thyroïde	15
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	2	Antinéoplasique	1
		Thérapeutique endocrine	1
MUSCLES ET SQUELETTE	60	Antigoutteux	31
		Anti-inflammatoire	10
		Anti-rhumatisme	3
		Désordre osseux	13
		Myorelaxant	3
SYSTEME NERVEUX	160	Analgésique	56
		Antiépileptique	12
		Antiparkinson	7
		Psychoanaleptique	37
		Psycholeptique	48
SYSTEME RESPIRATOIRE	29	Corticoïde systémique	1
		Antihistaminique	16
		Préparation nasale	1
		Rhume et toux	9
		Syndrome obstructif des Voies aériennes	2
SANG ET HEMATOPOIESE	57	Anti-anémique	2
		Antithrombotique	55
SYSTEME GENITAUX URINAIRE	30	Urologie	30
AUTRES	4	Autres	4
TOTAL GENERAL	829		829

Tableau 12 : Description des médicaments prescrits durant l'étude

Au total, sur ces 829 médicaments, 428 (51,6%) nécessitaient une adaptation posologique en fonction de la clairance rénale. Le tableau 13 répertorie ces médicaments par classe thérapeutique. Ainsi, on retrouve majoritairement des médicaments du système cardiaque notamment les bétabloquants (Bisoprolol (n=19), Nébivolol (n=18)), les hypolipidémiants (Simvastatine (n=18), Fénofibrate (n=12)) ainsi que les médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone (n=54).

Le paracétamol, seul (n=37) ou en association (n=15), l'allopurinol (n=26), l'Escitalopram (n=11), l'Alprazolam (n=14) ainsi que le Clotiazépam (n=10) font partie des médicaments qui nécessitent une adaptation à la fonction rénale les plus prescrits.

Sur les 127 ordonnances, toutes avaient au moins 1 médicament qui nécessitait une adaptation posologique par rapport au DFG.

La médiane de l'étude du nombre de médicaments par ordonnance qui nécessitaient une adaptation en fonction de la clairance rénale était de 3 (moyenne 3,4±1,7 lignes par ordonnance).

Suivant la notation « / », « 0 », « 1 », « 2 », « 3 », « 4 », préalablement choisie avec « 1 », « 2 » et « 3 » pour les médicaments à adapter en fonction d'une clairance rénale inférieure à 30, 60 et 90 respectivement, « / » pour les médicaments pour lesquels il n'y a pas de recommandations disponibles sur l'adaptation à la fonction rénale, « 0 » pour les médicaments qui ne nécessitent pas d'adaptation à la fonction rénale (information disponible) et enfin « 4 » pour les médicaments pour lesquels les recommandations existent mais ne sont pas précises sur l'ajustement de posologie à la fonction rénale ou dépendent d'autres paramètres cliniques ou biologiques, il est alors possible de classer ces médicaments (tableau 14).

Ainsi sur les 428 médicaments à adapter, 61% (n=260) sont à adapter à partir d'une clairance à la créatinine de 30ml/min, 20% (n=86) sont à adapter à partir d'une clairance à la créatinine de 60ml/min et 19% (n=82) sont à adapter à partir d'une clairance à la créatinine de 90ml/min (figure 10). A noter que la classe 4 représente 11,8% (n=98) du total des médicaments.

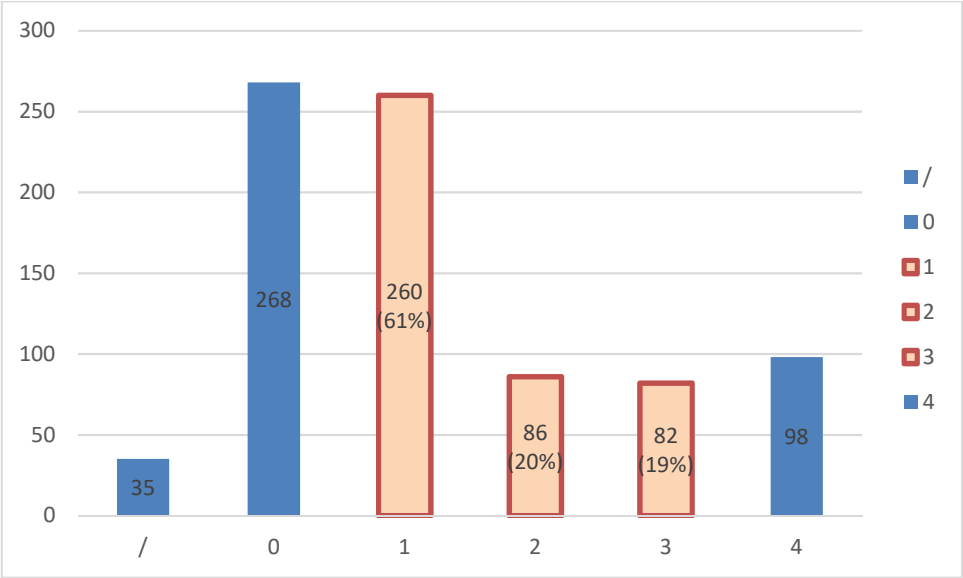


Figure 9 : Histogramme du nombre de médicaments en fonction de l'adaptation à la fonction rénale

CLASSE DE MEDICAMENTS	N	(%)	MEDICAMENTS
J - ANTI INFECTIEUX GENERAUX SYSTEMIQUE	**5**	**(1,2)**	
ANTIBACTERIEN SYSTEMIQUE	5	(1,2)	Cloxacilline (1), (Furadantine (1), Amoxicilline (2), Amox/Ac clavulanique (1)
C - SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	**186**	**(43,5)**	
BETABLOQUANT	50	(11,7)	Aténolol (1), Bisoprolol (19), Bisoprolol/HTZ (5), Céliprolol (1), Nébivolol (18), Nébivolol/HTZ (5), Sotalol (1)
DIURETIQUE	9	(2,1)	HZT (3), Indapamide (3), Spironolactone (1), Spironolactone/HTZ
HYPOLIPIDEMIANT	52	(12,1)	Ezétimibe (1), Ezétimibe/Simvastatine (6), Fénofibrate (12), Pravastatine (8) Simvastatine (18), Rosuvastatine (7)
INHIBITEUR CALCIQUE	12	(2,1)	Diltiazem (1), Lercanidipine (8), Moxonidine (1), Rilménidine (2)
SYSTEME RENINE ANGIOTENSINE	54	(12,6)	Aliskiren (1), Amlodipine/Périndopril (2), Candésartan/HTZ (2), Fozinopril/HTZ (1), Irbésartan/HTZ (9), Lercanidipine/Enalapril (1), Olmésartan (2), Olmésartan/Amlodipine (3), Olmésartan/HTZ (8), Périndopril (5), Périndopril/Indapamide (7), Ramipril (2), Telmisartan (2), Valsartan/HTZ (8), Zofénopril/HTZ (1)
THERAPIE CARDIAQUE	9	(2,1)	Flécainide (8), Disopyramide (1)
A - DIGESTION ET METABOLISME	**30**	**(7,0)**	
DIABETE	28	(6,5)	Acarbose (4), Gliclazide (5), Metformine (11), Sitagliptine (4), Saxagliptine (1), Sitagliptine/Metformine (2), Vidagliptine/Metformine (1)
TROUBLE DE L'ACIDITE	2	(0,5)	Carbosimag (1), Ranitidine (1)
I - ANTINEOPLASIQUE ET IMMUNOMODULATEUR	**2**	**(0,5)**	
ANTINEOPLASIQUE	1	(0,2)	Méthotrexate (1)
THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	1	(0,2)	Anastrozole (1)
M - MUSCLE ET SQUELETTE	**53**	**(12,4)**	
ANTIGOUTTEUX	31	(7,2)	Allopurinol (26), Colchimax (3), Febuostat (2)
ANTI-INFLAMMATOIRE	9	(2,1)	Célécoxib (3), Diclofénac (2), Ibuprofène (4)
DESORDRE OSSEUX	13	(3,0)	Ac alendronique/colécalciférol (13)
N - SYSTEME NERVEUX	**127**	**(29,7)**	
ANALGESIQUE	56	(13,1)	Paracétamol (37), Paracétamol/Codéine (5), Tramadol (4), Paracétamol/Opium/Caféine (5), Tramadol/Paracétamol (5)
ANTIEPILEPTIQUE	8	(1,9)	Lévétiracétam (2), Prégabaline (6)
PSYCHOANALEPTIQUE	22	(5,1)	Escitalopram (11), Galantamine (3), Mémantine (1), Paroxétine (4), Venlafaxine (3)
PSYCHOLEPTIQUE	41	(9,6)	Alprazolam (14), Bromazépam (1), Clobazam (1), Clotiazépam (13), Etifoxine (4), Hydroxizine (5), Prazépam (4), Rispéridone (1), Tiapride (1)
R - SYSTEME RESPIRATOIRE	**5**	**(1,2)**	
ANTIHISTAMINIQUE	5	(1,2)	Rupatadine (4), Alimemazine (1)
B - SANG ET HEMATOPOIESE	**7**	**(1,6)**	
ANTITHROMBOTIQUE	7	(1,6)	Ac acétylsalicylique/Clopidogrel (1), Apixaban (3), Rivaroxaban (2), Enoxaparine (1)
U - SYSTEME GENITAUX URINAIRE	**13**	**(3,0)**	
UROLOGIE	13	(3,0)	Alfusozine (4), Silodosine (2), Solfénacine (1), Trospium (6)
TOTAL GENERAL	**428**	**(100)**	

Tableau 13 : Description des médicaments à adapter à la fonction rénale par classe thérapeutique

Médicaments	1	2	3
AC ACETYLSALICYLIQUE/CLOPIDOGREL	1		
AC ALENDRONIQUE/COLECACIFEROL	13		
ACARBOSE	4		
ALFUSOZINE LP	4		
ALIMEMAZINE	1		
ALISKIREN	1		
ALLOPURINOL			**26**
ALPRAZOLAM			**14**
AMLODIPINE/PERINDOPRIL		3	
AMOXICILLINE	2		
AMOXICILLINE/AC CLAVULANIQUE	1		
ANASTROZOLE	1		
APIXABAN	3		
ATENOLOL	1		
BISOPROLOL	**19**		
BISOPROLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE	5		
BROMAZEPAM			1
CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE	2		
CARBOSYMAG	1		
CELECOXIB	3		
CELIPROLOL		1	
CLOBAZAM			1
CLOTIAZEPAM			**10**
CLOXACILLINE	1		
COLCHICINE/OPIUM/TIEMONIUM			3
DICLOFENAC LP	2		
DILTIAZEM LP			1
DISOPYRAMIDE LP			1
ENOXAPARINE	1		
ESCITALOPRAM	**11**		

Médicaments	1	2	3
ETIFOXINE	4		
EZETIMIBE	1		
EZETIMIBE/SIMVASTATINE		6	
FEBUXOSTAT	2		
FENOFIBRATE			**12**
FLECAINIDE	1		
FLECAINIDE LP	7		
FOZINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE	1		
FURADANTIN		1	
GALANTAMINE	1		
GALANTAMINE LP	2		
GLICLAZIDE	5		
HYDROCHLOROTHIAZIDE	3		
HYDROXIZINE	5		
IBUPROFENE	4		
INDAPAMIDE LP	3		
INDAPAMIDE/PERINDOPRIL		1	
IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE	9		
LERCANIDIPINE	8		
LERCANIDIPINE/ENALAPRIL	1		
LEVETIRACETAM			2
MEMANTINE		1	
METFORMINE		**11**	
METHOTREXATE			1
MOXONIDINE		1	
NEBIVOLOL	**18**		
NEBIVOLOL/HYDROCHLOROTHIAZIDE	5		
OLMESARTAN		2	
OLMESARTAN/AMLODIPINE		3	
OLMESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE		8	

Médicaments	1	2	3
PARACETAMOL	**37**		
PARACETAMOL/CODEINE	5		
PARACETAMOL/POUDRE OPIUM/CAFEINE	5		
PAROXETINE	4		
PERINDOPRIL		5	
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE		7	
PRAVASTATINE		8	
PRAZEPAM			4
PREGABALINE		6	
RAMIPRIL		1	
RANITIDINE			1
RILMENIDINE	2		
RISPERIDONE			1
RIVAROXABAN		2	
ROSUVASTATINE		7	
RUPATADINE			4
SAXOGLIPTINE		1	
SILODOSINE		2	
SIMVASTATINE	18		
SITAGLIPTINE		4	
SITAGLIPTINE/METFORMINE		2	
SOLIFENACINE	1		
SOTALOL		1	
SPIRONOLACTONE	1		
SPIRONOLACTONE/HTZ	2		
TELMISARTAN	2		
TIAPRIDE	1		
TRAMADOL	2		
TRAMADOL LP	2		
TRAMADOL/PARACETAMOL	5		
TROSPIUM	6		
VALSARTAN/HTZ	7		
VENLAFAXINE LP	3		
VIDAGLIPTINE/METFORMINE		1	
ZOFENOPRIL/HTZ		1	
Total général	**260**	**86**	**82**	**428**
(%)	**(61)**	**(20)**	**(19)**	**(100**

Tableau 14 : Médicaments à adapter à la fonction rénale en fonction du degrés d'IR

Sur les 428 médicaments à adapter, 29 soit 6,8% ne sont pas adaptés à la fonction rénale. Cela représente 18,5% (n=22) des patients où la valeur du DFG était accessible.

En effet, on retrouve 6 patients ayant un DFG > 60 ml/min/1,73m² et 16 patients ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m² ayant des médicaments non adaptés à la fonction rénale (tableau 15).

Sur les médicaments non adaptés, dans 48,2% (n=14) des cas il s'agit d'un problème posologique, dans 13,8% (n=4) des cas d'un problème de choix de principe actif et dans 41,4% (n=12) d'un problème de formulation.

MEDICAMENTS NON ADAPTES	Patient avec DFG > 60	Patient avec DFG < 60	Problèmes rencontres
ALLOPURINOL	1	5	Posologie
COLCHIMAX	1	2	Choix de principe actif
DISOPYRAMIDE LP	1		Posologie
FENOFIBRATE	1	3	Formulation
FLECAINIDE LP	2	4	Formulation
GALANTAMINE LP		2	Formulation
OLMESARTAN/AMLODIPINE		1	Posologie
OLMESARTAN/HTZ		1	Posologie
RUPATADINE		1	Choix de principe actif
SITAGLIPTINE		1	Posologie
TRAMADOL		1	Posologie
VALSARTAN/HTZ		2	Posologie
TOTAL	6	23	

Tableau 15 : Description des médicaments non adaptés à la fonction rénale en fonction du DFG des patients

Dans la suite nous allons nous focaliser sur les patients ayant un DFG < 60ml/min/1,73m².

2.3. Focus sur la population ayant un DFG < 60ml/min/1,73m²

Le tableau 16 décrit les médicaments des patients présentant une clairance < 60 ml/min :

				Médicament à adapter (MAA)					
PATIENT	**DFG (ml/min/1,73m²)**	**/**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**Total général**	**MAA/total (%)**
1	**28,8**		2	**4**		**1**	1	**8**	(63)
2	**33,3**	1	3	**3**	**1**	**1**		**9**	(56)
3	**34**	1	2	**3**	**2**	**1**		**9**	(67)
4	**35,6**		5	**1**	**1**	**1**	1	**9**	(33)
5	**36**			**3**				**3**	(100)
6	**36**	1	2	**3**		**1**		**7**	(57)
7	**40,7**		2	**2**	**1**	**3**		**8**	(75)
8	**42,1**	1	1	**5**		**3**	5	**15**	(53)
9	**45,5**		4	**4**	**1**		4	**13**	(38)
10	**48,7**		2	**2**	**1**			**5**	(60)
11	**50,5**	1	3	**1**		**1**	1	**7**	(29)
12	**50,9**		1	**1**	**1**		1	**4**	(50)
13	**51,5**			**1**				**1**	(100)
14	**52,5**		2	**5**	**2**			**9**	(78)
15	**53,7**	2	5	**3**	**1**	**1**		**12**	(42)
16	**54,1**		2	**2**	**1**	**1**		**6**	(67)
17	**54,6**		1	**1**	**1**	**1**		**4**	(75)
18	**55**		3	**2**	**1**	**1**	3	**10**	(40)
19	**56**	1	2	**2**		**1**	1	**7**	(43)
20	**56,9**		1	**4**	**1**	**2**		**8**	(88)
21	**57,6**		1	**2**	**1**		1	**5**	(60)
22	**59**		1	**2**	**1**	**1**		**5**	(80)
23	**59,9**		4	**2**	**1**	**2**		**9**	(56)
	Total général	**8**	**49**	**58**	**18**	**22**	**18**	**173**	**(57)**
	Moyenne	**1,1±0,4**	**2,3±1,3**	**2,5±1,2**	**1,1±0,3**	**1,4±0,7**	**2,0±1,6**	**7,5±3,3**	**(61)**
	Médiane	**1**	**2**	**2**	**1**	**1**	**1**	**8**	

Tableau 16 : Les médicaments à adapter à la fonction rénale chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min

On observe que sur les 173 médicaments, 98 sont à adapter en fonction de la clairance (57%) dont :

- 58 médicaments à adapter à partir d'une IR sévère (Cl < 30 ml/min),
- 18 médicaments à adapter à partir d'une IR modérée (Cl < 60 ml/min),
- 22 médicaments à adapter à partir d'une IR légère (Cl < 90 ml/min).

La moyenne du nombre de médicament par ordonnance chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min est de 7,5±3,3 pour une médiane à 8. Le nombre de médicaments moyens à adapter à la fonction rénale par ordonnance sur cette population est de 1,8±1,1. Cela représente en moyenne 61% des médicaments sur une prescription.

Sur cette population de 23 patients ayant un DFG < 60 ml/min, 23 médicaments ne sont pas adaptés à la fonction rénale de 16 patients (tableau 17).

Au final, sur les 98 médicaments à adapter chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min, il y a un problème de posologie ou une recommandation dans 23,5% des cas.

PATIENT	GENRE	AGE (année)	DFG (ml/min)	DATE DE PRELEVEMENT	RENOUVELLEMENT	NOMBRE LIGNE SUR ORDO	MOLECULES	POSOLOGIE	RECOMMANDATION
22	F	95	36	27/11/2014	OUI	7	ALLOPURINOL 200mg	1	100mg / 24h
48	M	78	34	17/02/2015	NON	9	ALLOPURINOL 200mg	1	100mg / 24h
123	M	75	35,6	16/02/2015	NON	9	ALLOPURINOL 200mg	1	100mg / 24h
62	F	82	42,1	22/04/2015	NON	15	ALLOPURINOL 300mg	1	200mg / 24h
96	M	80	54,6	16/04/2015	OUI	4	ALLOPURINOL 300mg	1	200mg / 24h
18	M	78	40,7	10/10/2014	NON	8	COLCHICINE/OPIUM/TIEMONIUM (COLCHIMAX)	1	Eviter d'utiliser le Colchimax chez IR (tiemonium et opium) mais la colchicine
62	F	82	42,1	22/04/2015	NON	15	COLCHICINE/OPIUM/TIEMONIUM (COLCHIMAX)	0,5	Eviter d'utiliser le Colchimax chez IR (tiemonium et opium) mais la colchicine
18	M	78	40,7	10/10/2014	NON	8	FENOFIBRATE 145mg	1	67mg micronisée
27	F	83	56	20/01/2015	NON	7	FENOFIBRATE 145mg	1	67mg micronisée
52	M	79	59,9	24/03/2015	OUI	9	FENOFIBRATE 300mg	1	67 ou 100 diminué la poso
35	M	83	48,7	17/12/2014	NON	5	FLECAINIDE LP100mg	1	Préférer LI que LP pour l'équilibre
96	M	80	54,6	16/04/2015	OUI	4	FLECAINIDE LP150mg	1	Préférer LI que LP pour l'équilibre
121	F	92	28,8	27/02/2015	NON	8	FLECAINIDE LP150mg	1	Préférer LI que LP pour l'équilibre
13	F	79	59	28/02/2015	NON	5	FLECAINIDE LP50mg	2	1 prise/j

PATIENT	GENRE	AGE (année)	DFG (ml/min)	DATE DE PRELEVEMENT	RENOUVELLEMENT	NOMBRE LIGNE SUR ORDO	MOLECULES	POSOLOGIE	RECOMMANDATION
58	F	85	50,9	11/04/2015	OUI	4	GALANTAMINE LP 8mg (REMINYL)	1	Éviter forme LP chez IR augmente 37% exposition
123	M	75	35,6	16/02/2015	NON	9	GALANTAMINE LP16mg (REMINYL)	1	Éviter forme LP chez IR augmente 37% exposition (67% chez IR sévère)
32	M	85	33,3	07/02/2014	NON	9	OLMESARTAN/AMLODIPINE 40/5mg (AXELER)	1	20mg max (20<cl<60)
106	F	89	56,9	22/01/2015	NON	8	OLMESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 40/25mg (ALTEISDUO)	1	20mg max
18	M	78	40,7	10/10/2014	NON	8	RUPATADINE 10mg (WYSTAMM)	1	Manque d'information : principe de précaution remplacer par un autre antihistaminique
20	F	80	52,5	07/03/2015	OUI	9	SITAGLIPTINE 100mg (JANUVIA)	1	50mg/j soit une diminution de 50%
121	F	92	28,8	27/02/2015	NON	8	TRAMADOL 100mg (TAKADOL)	2 à 3	Toutes les 12h sans dépasser 200/j
4	M	85	36	02/04/2015	NON	3	VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 160/12,5mg (COTAREG)	1	RECOS 80/12,5 /j
22	F	95	36	27/11/2014	OUI	7	VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 160/25mg (COTAREG)	1	RECOS 80/12,5 /j

Tableau 17 : Description des médicaments non adaptés des patients ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m²

3. DISCUSSION

3.1. Résultats et implications

Cette étude avait comme objectif de mettre en évidence la prévalence des médicaments nécessitant une adaptation de posologie à la fonction rénale chez les personnes de plus de 75 ans. Elle souligne la nécessité de disposer d'une évaluation de la fonction rénale chez ces patients pour permettre au pharmacien d'officine de réaliser une dispensation sécurisée.

En effet, sur les 127 ordonnances analysées, toutes contenaient au moins un médicament à adapter à la fonction rénale. De plus, plus d'un médicament sur deux (51,6%) prescrits avait une posologie à adapter à la fonction rénale d'après les recommandations. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus sur les 905 ordonnances inclues dans l'étude IPOP, réalisée en 2016 dans 88 pharmacies d'officine, où 96,5% d'entre elles comprenaient également au moins un médicament à adapter à la fonction rénale (57). Ils ont même montré que 19,5% des ordonnances contenaient 5 médicaments ou plus nécessitant une adaptation posologique en cas d'IR. Sachant que 30,1% des personnes âgées souffrent d'IR d'après l'étude américaine de 2014 de Hoerger et al., on comprend qu'il est nécessaire d'avoir le DFG lors de la dispensation dans le but de réduire l'iatrogénie médicamenteuse (58). Dans l'étude IPOP, comme dans notre étude, les ordonnances ont été analysées sur le site GPR. Il permet aux professionnels de santé d'adapter la prise en charge médicamenteuse en fonction des patients et permet ainsi l'adaptation des posologies chez les patients présentant une fonction rénale anormale ou une IR. Il met à disposition des professionnels de santé des outils et une information sur les médicaments, fondée sur les documents réglementaires des produits (RCP), des référentiels validés et une analyse médico-scientifique experte des données de la littérature internationale, permettant de proposer des informations actualisées. Lors de l'adaptation des posologies, il faut tenir compte de la notion de risque. Par exemple, si l'on s'intéresse aux antihypertenseurs, le risque principal de surdosage est l'hypotension. Cependant dans certains cas si la tension n'est pas normalisée avec des posologies recommandées, il est possible des posologies supérieures pour atteindre l'objectif tensionnel voulu. C'est l'état clinique du patient qui va guider le choix de telle posologie ou telle molécule. Si l'on prend l'allopurinol comme exemple, le risque d'un surdosage est plus grave, pouvant entrainer nausées, vomissement, diarrhées, vertiges et toxicité hématologique. Il faut toujours avoir en tête la notion de balance bénéfice/risque. De même le choix de formulation entre une forme LP et LI est discutable et souvent fonction de la clinique. Effectivement une LI facilite le maintien d'un équilibre des concentrations dans l'organisme

cependant pour cela il faut renouveler les prises du médicament dans la journée à la différence d'une forme LP où l'on ne maîtrise pas aussi bien l'équilibre des concentrations mais par contre qui nécessite moins de prises. Ainsi pour une personne Alzheimer, il peut être plus simple de prendre la Galantamine sous forme LP qui nécessite moins de dose journalière tout en restant vigilant aux risques de surdosages notamment les symptômes cholinergiques (nausées, crampes gastro-intestinales, salivation, bradycardie, hypotension, faiblesse musculaire) L'étude IPOP avait comme objectif d'évaluer le contenu des ordonnances des patients de plus de 65 ans afin de décrire le risque iatrogène et notamment leur exposition au risque de surdosage en cas d'IR. Chaque pharmacien devait répondre à un questionnaire lors de la dispensation. Sur les 877 réponses, seulement 6% déclarent savoir que leurs patients présentaient une IR. Cela montre que l'information n'arrive pas jusqu'au pharmacien d'officine.

L'étude réalisée par l'équipe de Xavier Pourrat en 2015 au sein de 24 pharmacies d'officines a aussi mis en lumière cette forte prévalence de médicaments à adapter à la fonction rénale (59). Sur les 1297 médicaments prescrits, 20% étaient à adapter à la fonction rénale (n=260).

Cette étude avait deux objectifs : dans un premier temps, évaluer les compétences des pharmaciens d'officines à identifier les problèmes de prescriptions chez les patients à risque ou souffrant de MRC puis deuxièmement, évaluer le nombre de recommandations formulées par les officinaux et acceptées par le médecin généraliste. La méthodologie de l'étude était différente de la nôtre. Là où nous incluions tous les patients de plus de 75 ans venant à l'officine, eux, ont sélectionné les patients à risques (patients > 65 ans, 2 médicaments diabétiques et/ou antihypertenseurs dans leurs prescriptions). Il est vrai qu'en procédant ainsi, on augmente les chances d'intervention du pharmacien sur la posologie des médicaments prescrits puisque le patient est plus à risque de souffrir de MRC. Dans notre étude, nous n'avons pas étudié si le degrés d'IR était accompagné d'une augmentation de non adaptation. En effet, plus l'insuffisance est sévère, plus les adaptations posologiques sont fréquentes. Les logiciels d'officine disposent d'un warning lorsqu'une interaction médicamenteuse est détectée. On pourrait imaginer le même système lorsqu'une adaptation est nécessaire en cas de MRC, de même lors de la prescription des médecins. Cependant l'avantage de notre étude est d'avoir la prévalence des personnes de plus de 75 ans qui ont une diminution du DFG étant donné que nous n'avons pas fait de sélection préalable. Ainsi notre étude révèle que presque 1 personne de plus de 75 ans sur 5 (18,5%) ont un DFG < 60 ml/min/1,73m² et 71,8% de cette population un DFG < 90 ml/min/1,73m². Malgré tout, on retrouve un pourcentage assez similaire dans l'étude de l'équipe de Xavier Pourrat ou 24,5% (n=180) des patients ont un DFG <

60ml/min/1,73m² (59). Il est vrai qu'il aurait été intéressant de cibler dans notre étude spécifiquement les patients ayant des médicaments pour le diabète et/ou l'hypertension sachant que ces deux pathologies représentent 50% des causes de MRC.

Dans l'étude française des 3 cités réalisée en 2011, qui s'était intéressé à la prévalence de la MRC, 13,7% des personnes de plus de 65 ans avaient DFG < 60 ml/min/1,73m² (33). Dans mon étude la prévalence est supérieur (18,5%), ce qui s'explique par le fait que la population était plus âgée.

Une étude espagnole a montré, chez 113 patients atteints d'hypertension, une prévalence de la MRC à 27% avec la formule MDRD (60). Cela confirme la nécessité de vérifier les doses et rythmes d'administration des médicaments. Le rôle du pharmacien est crucial pour vérifier l'adaptation des posologies de la prescription à la fonction rénale.

Dans notre étude, la clairance à la créatinine a été calculée par le laboratoire avec l'équation MDRD en prenant comme surface corporelle 1,73m². Il en est de même dans l'étude de l'équipe de Xavier Pourrat. Bien que CKD-EPI soit la formule recommandée par la HAS pour calculer la clairance de la créatinine, l'utilisation de MDRD peut s'expliquer par le fait que CKD-EPI nécessite un étalonnage automatisé spécifique qui n'est pas forcément disponible dans tous les laboratoires (26). La sélection des patients a été faite sur la dernière valeur du DFG estimée par la formule MDRD (seule disponible), sans connaissance des antécédents rénaux des patients n'ayant pas les données biologiques du patient à la dispensation. N'ayant qu'une valeur du DFG du patient, il n'est pas possible de statuer sur l'insuffisance rénale du patient. En effet, pour parler de MRC, il faut une baisse du DFG < 60 ml/min/1,73m² objectivé sur 3 mois. Ainsi on ne peut pas exclure une Insuffisance rénale aigue. Cependant, l'équipe de Pourrat a considéré les patients de son étude ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m² comme souffrant de MRC (59).

A noter que le médecin, nous ayant fourni les DFG, utilise cette valeur calculée avec MDRD pour prescrire. Une autre donnée à prendre en compte est la surface corporelle. Le risque de ne pas recalculer la surface corporelle du patient âgé (le plus souvent plus faible) est de surestimer la fonction rénale et exposer les patients à un surdosage. De plus, l'équation MDRD a tendance à sous-estimer les DFG> 60 ml/min/1,73m² (45,61). Ceci pouvant expliquer en partie la prévalence plus faible par rapport à d'autres études.

« La HAS attire l'attention sur les difficultés liées au calcul des posologies des médicaments dont les RCP mentionnent une adaptation des posologies en fonction de la

clairance de la créatinine estimée avec la formule de Cockcroft et Gault. L'idéal serait de revoir ces RCP pour permettre d'adapter les posologies des médicaments en fonction du DFG estimé par l'équation CKD-EPI » (26). Il faut noter qu'à ce jour, aucune formule n'est validée pour les personnes de plus de 75ans.

Concernant les dates de prélèvement, on remarque que la majorité (71,4%) ont été réalisées dans les 6 mois précédant la dispensation et 23,5% (dont 96% avec un DFG>45 ml/min/1,73m²) entre 6 mois et 1 an. Ces résultats sont conformes avec les recommandations de l'HAS qui préconise la réalisation d'une mesure de la créatininémie et de l'albuminurie une fois par an pour les DFG > 45ml/min/1,73m², une fois tous les 6 mois pour les DFG entre 30 et 44ml/min/1,73m² et une fois tous les 3 à 6 mois pour les DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73m² (62).

Le DFG de 5 patients n'était pas disponible lors de notre étude. En effet ces patients étaient de nouvelles prises en charge du médecin généraliste suite au départ en retraite d'un confrère. Cela soulève le problème de transmission d'information entre professionnel de santé.

Dans notre étude concernant les médicaments à adapter à la fonction rénale, on retrouve principalement les médicaments du système cardiovasculaire (43,5%), les médicaments du système nerveux (29,7%), les médicaments des muscles et du squelette (12,4%) et les médicaments des troubles alimentaires et métaboliques (7%), Si on compare ces résultats à ceux de l'équipe de Pourrat qui obtiennent respectivement 47,3%, 10,9%, et 18,1% pour les médicaments du système cardiovasculaire, du système nerveux et des médicaments des troubles alimentaires et métaboliques, on observe une certaine concordance entre les chiffres (59).

Sur les médicaments à adapter à la fonction rénale, seulement 6,8% soit 3,4% sur l'ensemble des médicaments, ne sont pas adaptés à la fonction rénale réelle des patients. Ce chiffre peut sembler faible cependant, une étude Nord-coréenne réalisée en milieu hospitalier sur 4 ans a montré un surdosage dans 5,3% des cas (63). L'étude menée par Prudence GIBERT au Centre hospitalier universitaire de Grenoble avait comme objectif de mesurer, sur une journée donnée, la conformité de l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale de tous les patients de plus de 75 ans hospitalisés (64). Ainsi sur les 4334 médicaments prescrits aux 412 patients de l'étude, 28% étaient à adapter à la fonction rénale et 97% des patients en possédaient au moins un dans sa prescription. Toutefois des différences apparaissent par rapport à notre étude. Au total, 59% des patients répertoriés avaient un DFG < 60 ml/min contre 18,5% dans notre étude. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients hospitalisés sont en moins bonne santé générale que les patients venant à la pharmacie et vivant à domicile.

De plus, la possibilité d'une insuffisance rénale aigue lors de l'hospitalisation n'a pu être écarté pouvant ainsi augmenter les chiffres.

Au final, chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m², ¼ des médicaments à adapter à la fonction rénale ne le sont pas. Dans son étude, l'équipe de Xavier Pourrat observe également que 21,5% des médicaments à adapter à la fonction rénale chez les patients ayant un DFG < 60 ml/min/1,73m² ne le sont pas non plus (59). Il paraît nécessaire de connaître les patients ayant un DFG altéré lors de la dispensation des médicaments, afin d'éviter le risque de surdosage chez cette population. Cette notion est le plus souvent ignorée du pharmacien d'officine qui n'a pas connaissance de la valeur du DFG.

Dans notre étude les principaux médicaments non adaptés sont l'allopurinol (20,7%), le fénofibrate (13,8%), la flécainide (20,7%), et le colchimax (10,3%) alors que dans l'étude de l'équipe Pourrat on retrouve majoritairement la metformine (35,7%), l'allopurinol (14,3%), et le fénofibrate (10,7%). Une attention particulière doit être faite au comptoir lors de la dispensation de ces molécules chez les personnes âgées chez qui on suspecte une MRC notamment si elles ont des médicaments pour le diabète ou pour l'hypertension artérielle dans leur prescription.

Ces résultats sont différents de ceux retrouvés en hôpitaux. En effet, un article regroupant les résultats obtenus de 4 études montre un taux de médicaments non adaptés allant de 19 à 67% (65). Les principes actifs incriminés sont principalement des antibiotiques non retrouvés ou très peu en pharmacie d'officine (gentamicine, tazobactam, ceftazidime, piperacilline) cependant on note aussi la présence de l'allopurinol, et de la colchicine. Dans l'étude de Prudence Gibert, 31% des médicaments qui nécessitaient une réelle adaptation à la fonction rénale des patients avaient une posologie inadaptée(64). Les principaux médicaments non adaptés étaient le paracétamol, le citalopram, le fluconazole, l'allopurinol, l'alprazolam et le lévofloxacine.

Une limite importante de notre étude est sa courte durée ainsi que la période à laquelle elle a été réalisée. En effet l'étude a été réalisée sur un mois entre avril et mai. A cette période, il y a moins de pathologies qu'en période hivernale susceptibles d'entrainer des prescriptions médicales notamment d'antibiotiques. Il aurait été plus représentatif de faire une étude sur un an et couvrir ainsi toutes les périodes de l'année.

Une autre limite est la provenance des prescriptions, ici que d'un seul médecin. Ainsi, nos résultats sur l'adaptation posologique des médicaments à la fonction rénale sont directement

liés aux habitudes de prescription du médecin généraliste d'autant plus que celui-ci aura tendance à utiliser les mêmes traitements pour une pathologie donné. Afin d'être plus exhaustif, il aurait fallu réaliser ce travail avec plusieurs médecins généralistes.

Une autre étude réalisée dans huit services du CHU de Tours sur deux mois consécutifs avait comme objectif d'identifier le taux de mésusage des médicaments nécessitant une adaptation posologique et/ou contre-indiqués au regard de la fonction rénale des patients à leur sortie d'hospitalisation. Elle a montré que pour 19% des patients qui avaient un DFG < 60 ml/min/1,73m², un médicament était inapproprié au regard de leur état rénal (66) (pour rappel, 18,5% dans notre étude). Pour obtenir ce résultat une méthodologie similaire à la nôtre a été utilisé en classant les lignes de prescriptions avec la cotation suivante :

- N : médicament qui ne nécessitait pas d'adaptation posologique que ou qui n'était pas contre-indiqué au regard de l'état rénal du malade,
- A : médicament qui nécessitait une adaptation posologique, cette dernière étant bien réalisée,
- I : médicament qui nécessitait une adaptation posologique, cette dernière n'étant pas bien ou pas faite,
- C : médicament contre-indiqué formellement en cas d'IR
- D : médicament pour lequel il n'était pas possible de statuer sans expertise du dossier médical,

Ainsi 18,6% des médicaments de leur étude nécessitaient une adaptation à fonction rénale, 20,9% n'étaient pas adaptés (classe I :15,6%) ou contre-indiqués (classe C : 5,3%) et pour presque 1/3 des médicaments, il n'était pas possible de statuer (classe D). Dans notre étude, la moitié des médicaments prescrits était à adapter à la fonction rénale et la classe 4 (équivalent à la classe D) correspondait à 10,4% des médicaments. Pour rappel la classe « 4 » répertorie les médicaments pour lesquels les recommandations existent mais ne sont pas précises sur l'ajustement de posologie à la fonction rénale ou dépendent d'autres paramètres cliniques ou biologiques. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les auteurs ont classé les hypnotiques dans la classe D, alors que pour notre part ils ont été classés dans les médicaments à adapter à la fonction rénale. Ceci est discutable sachant que la posologie doit être réduite de moitié en cas d'insuffisance rénale. De même les sartans et les IEC ont été intégrés à la classe D. Parmi les médicaments non adaptés, on retrouve les mêmes principes actifs que dans notre étude, à savoir la colchicine, le fénofibrate, l'allopurinol. Cela montre une nouvelle fois la vigilance nécessaire lors d'une prescription avec ces médicaments.

Une étude réalisée au sein d'une pharmacie d'officine sur 48 mois avait pour objectif d'analyser les interventions pharmaceutiques réalisées lors de la validation des prescriptions médicales. Ainsi sur 57 692 prescriptions analysées, 0,37% (n=212) ont donné lieu à une intervention pharmaceutique (IP), acceptée dans 94,3% des cas par le médecin (67). Sur les 212 IP, 82% (n=200) concernaient un traitement d'instauration et 9,5% des IP étaient dû à une contre-indication à l'état physiopathologique du patient. Les auteurs expliquent ce faible pourcentage d'IP en partie par le manque d'accès aux officinaux à des données importantes comme les paramètres biologiques (clairance à la créatinine, ionogramme, INR…) et les données anthropométriques (notamment le poids) mais aussi « la part importante de renouvellement d'ordonnance traité par l'officine peut également altérer la vigilance du pharmacien par l'aspect routinier de l'acte ». Il aurait été intéressant d'étudier l'impact d'un renouvellement d'ordonnance vis à vis d'une primo-prescription sur la qualité de dispensation. En effet, face à un renouvellement, le pharmacien a tendance à un excès de confiance voire une baisse de la vigilance vis-à-vis de la prescription. L'étude des résultats ayant été réalisée *a posteriori*, la distinction entre initiation de traitement et renouvellement n'était pas disponible. De plus les IP de notre étude n'ont pas fait l'objet d'une étude approfondie avec le médecin généraliste. Ainsi nous n'avons pas les taux d'acceptation de celui-ci.

Finalement un médicament sur dix est dépendant de la fonction rénale mais va nécessiter d'autres paramètres cliniques et biologiques pour réaliser l'adaptation posologique, non disponible à la pharmacie. Ces paramètres sont indispensables pour une dispensation de qualité. Ainsi, il semble impératif d'avoir accès à la pharmacie d'officine à l'ionogramme du patient pour contrôler la kaliémie d'un patient sous IEC ou diurétique par exemple, avoir l'INR des patients pour contrôler les patients sous AVK ou encore avoir la glycémie ou l'HB1c pour les patients diabétiques. En effet pour ces médicaments, l'insuffisance rénale influe sur la pharmacocinétique et des diminutions de dose peuvent être nécessaires mais la clinique et ces autres paramètres vont réellement guider le médecin traitant ou le pharmacien à déterminer la posologie à respecter.

3.2. Perspectives

Ainsi, une plus grande collaboration entre les professionnels de santé et un partage plus important des informations amélioreraient la prise en charge des patients. L'accès aux données biologiques permettraient aux pharmaciens d'officine d'accroître ses responsabilités et

valoriser ainsi son rôle. Pour cela deux possibilités sont envisageables : soit les données les plus sensibles, comme le DFG, l'INR, l'HBA1c ou encore le Ionogramme pourraient être renseignées directement sur l'ordonnance au même titre que le poids ou l'âge déjà présent, soit utiliser l'outil informatique pour la mise à disposition sécurisée des résultats de laboratoire.

On pourrait se servir de l'expérience du Dossier Pharmaceutique (DP). Pour mémoire, il s'agit d'un document informatique, qui recense pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui en a fait la demande, l'historique de tous les médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois, des vaccins au cours des 21 dernières années et des médicaments biologiques reçu dans les 3 ans, qu'ils soient prescrits par le médecin, ou délivrés sur conseil du pharmacien (68). L'objectif principal du DP est de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse. En accédant à l'historique des délivrances, le pharmacien peut évaluer les risques d'interactions entre les médicaments et les traitements redondants. Il était le seul à y avoir accès grâce à sa carte de professionnel et à la carte vitale du patient. Cependant depuis 2012, l'accès a été étendu aux pharmaciens des pharmacies à usage intérieur d'établissement de santé et depuis 2013 aux médecins hospitaliers. Cependant ce moyen de communication reste peu utilisé en milieu hospitalier et concerne principalement les officinaux. Ce qui est intéressant avec cet outil, est sa facilité d'utilisation : une simple carte vitale suffit sans transcription manuelle. Ainsi on pourrait imaginer une mise à disposition d'informations supplémentaires grâce au DP notamment les données biologiques.

L'exemple sur nos confrères québécois est une piste d'amélioration dans ce contexte : depuis 2015 ont la possibilité de prescrire dans certaines conditions ou de demander un bilan biologique afin de réaliser un suivi pharmaceutique précis (69). Ils ont aussi la possibilité de renouveler une ordonnance ou d'ajuster les posologies des médicaments si nécessaire. Ces nouveaux actes pharmaceutiques sont autorisés par la « Loi 41 » après une formation préalable organisé par l'ordre des pharmaciens du Québec. De plus ces nouvelles missions octroyées aux pharmaciens québécois interviennent peu de temps après la mise en place du Dossier de santé Québec (DSQ). Il s'agit d'une plateforme web qui permet aux professionnels de santé d'accéder à l'historique pharmacologique complet et à jour, aux dernières pharmacies visitées, aux bilans biologiques et résultats d'examens médicaux ou imagerie médicale (70).

Pour se brancher au DSQ, les personnes autorisées détenant des droits d'accès doivent suivre une procédure stricte :

- Utiliser un poste de travail spécialement configuré pour se brancher au DSQ,
- S'authentifier au système avec un dispositif d'accès et un mot de passe personnels,
- S'authentifier régulièrement, puisque l'usager est débranché automatiquement après une courte période d'inactivité.

Les renseignements de santé sont enregistrés sous un numéro d'identification unique (NIU). Seul la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) est en mesure d'associer un NIU avec une personne en particulier. Les systèmes informatiques sont conformes à des normes de sécurité informatiques éprouvées, déterminées par des organismes de normalisation internationalement reconnus.

En France, une autre piste est le programme PASCALINE (PArcours de Santé Coordonné et Accès à l'Innovation NumériquE). Initié par l'Agence Régionale de Santé (ARS) en septembre 2014 dans le cadre du projet national « territoire numérique », il a pour but d'amélioré et faciliter les échanges d'information entre professionnels de santé (71). Pour ce faire, de nouveaux outils sont mis à leur disposition. L'application informatique ZEPRA (Zéro Echange Papier Rhône-Alpes) permet aux professionnels de santé hospitaliers et libéraux de partager des données via internet (72). Ceci dans le but d'échanger rapidement et de manière sécurisée les informations concernant le patient (compte rendu d'hospitalisation, examens…), mais aussi d'éviter les actes médicaux redondants. L'application MonSisra permet d'intégrer les informations de ZEPRA dans les logiciels des professionnels de ville (à l'heure actuelle, les interfaces développées avec ZEPRA sont limitées aux logiciels de prescription). Son évolution va permettre à long terme d'inclure de nombreux professionnels de santé, médecins généralistes, spécialistes, infirmiers, pharmaciens, qu'ils exercent en libéral, en établissement ou dans des services médicaux-sociaux.

De même il existe aussi des messageries électroniques sécurisées qui permettent aux professionnels de santé de communiquer, c'est le cas MSSanté (73). Ce système intègre l'accès à un annuaire commun et certifié de l'ensemble des professionnels de santé. Son but étant de favoriser les échanges par email, en les rendant plus sûrs et plus simples.

Le développement de ces différents outils montre la volonté d'une coordination entre professionnel de santé. Le but étant de sécurisé le parcours de santé du patient en transmettant les informations de manière à éviter les erreurs médicales. Le pharmacien d'officine a besoin

de ces informations pour une dispensation sécurisée, de même que les autres professionnels de santé ont besoin de l'historique médicamenteux, détenu principalement par le pharmacien d'officine.

Enfin, tout récemment, le Journal Officiel de la République Française (JORF) du 1er décembre 2016 a publié l'arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonne pratiques de dispensation des médicaments. Cet arrêté tend à rappeler qu'une « une dispensation de qualité constitue un enjeu de santé publique important puisqu'elle doit contribuer à une efficacité optimale des traitements et à une diminution des risques d'iatrogénie médicamenteuse » (74). Ainsi ce texte décrit les différentes étapes du processus de dispensation et notamment la manière de procéder à l'analyse de l'ordonnance. « En présence d'une ordonnance, le pharmacien doit vérifier :

- La validité de l'ordonnance et l'identité du patient dans la mesure de ses moyens,
- La régularité formelle de l'ordonnance selon les médicaments prescrits et la réglementation dont ils relèvent,
- La qualification du prescripteur selon les médicaments prescrits,
- Le recueil de l'accord de soins **et la réalisation des examens préalables et/ou périodiques** auxquels la délivrance de certains médicaments est, le cas échéant, subordonnée. ».

C'est ce dernier point qui nous intéresse ici et qui montre l'importance d'avoir accès aux bilans biologiques pour une dispensation de qualité. Cependant, dans la pratique courante, le patient ne connait pas ses résultats biologiques et ne les apporte que très rarement à l'officine même si on le lui demande. Demander les résultats et les récupérer auraient été trop compliqué et sans la garantie d'avoir tous les résultats.

« L'analyse pharmaceutique nécessite des informations concernant le patient et ses traitements en cours. Ainsi, le pharmacien peut recueillir dans l'historique du logiciel d'aide à la dispensation mais également auprès du patient les informations nécessaires telles que son âge, son sexe, son poids, sa taille, ses traitements en cours, ses antécédents allergiques, ses contre-indications, son état de grossesse ou d'allaitement. Le pharmacien peut recueillir dans le dossier médical personnel (DMP) mais également auprès du patient et/ou du prescripteur les résultats des analyses biologiques, les états physiopathologiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic établi par le médecin chaque fois qu'il le juge nécessaire et notamment dans l'objectif de détecter d'éventuelles contre-indications aux médicaments prescrits. De plus, le dossier pharmaceutique (lorsqu'il existe) permet au pharmacien d'assurer une analyse

pharmaceutique plus exhaustive, prenant en compte l'ensemble des médicaments délivrés avec ou sans prescription médicale, enregistrés dans le dossier pharmaceutique (74). » L'obtention de ces informations est très chronophage et souvent le manque de temps au comptoir empêche cette recherche. C'est pourquoi ces informations devront être plus facilement accessibles de manière à systématiser la recherche lors de l'acte de dispensation.

4. CONCLUSION

Le cœur du métier du pharmacien d'officine est la dispensation sécurisée des médicaments. Cet acte intellectuel et scientifique doit être centré et adapté au patient. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée nécessite une attention toute particulière du fait d'une polymédication le plus souvent justifiée et d'altérations physiopathologiques s'installant avec l'âge, conduisant à un risque d'iatrogénie avéré chez cette population. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la fonction rénale de ces patients qui décline avec l'âge, entrainant un risque de surdosage d'un grand nombre de médicaments si ceux-ci ne sont pas adaptés. Malheureusement, le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) n'est pas une donnée toujours disponible à la pharmacie d'officine.

Notre étude avait comme objectif principal de mesurer la prévalence de la prescription des médicaments nécessitant une adaptation de posologie à la fonction rénale chez les personnes de plus de 75 ans mais aussi d'étudier la nécessité de mesurer et d'évaluer la fonction rénale pour une dispensation sécurisée. Celle-ci s'est déroulée sur une période d'un mois, au cours du stage officinal de 6ème année de pharmacie section officine. Toutes les personnes de plus de 75 ans venues sur la période à la pharmacie avec une ordonnance du médecin participant ont été inclus dans l'étude. Ainsi les ordonnances de 124 patients, soit 829 médicaments, ont été analysées au regard des DFG transmis par le médecin généraliste. Les résultats de cette étude montrent que tous les patients de plus de 75 ans ont au moins un médicament prescrit qui nécessite une adaptation à la fonction rénale et que plus de la moitié des médicaments prescrits (51,6%) doivent être adaptées à celle-ci. De ce fait, une évaluation de la fonction rénale par l'estimation du DFG est indispensable avant toute prescription dans la population gériatrique et cette donnée doit être transmise au pharmacien d'officine pour assurer une dispensation sécurisée et de qualité. De plus, l'étude a révélé que près d'une personne sur 5 âgée de plus de 75 ans (18,5%) a un DFG < 60 ml/min/1,73m² et que chez ces personnes, ¼ des médicaments qui doivent l'être, ne sont pas adaptés à la fonction rénale (23,5%). Ce travail a permis de démontrer que le manque de données est un frein à la qualité de la dispensation et empêche le

pharmacien de réaliser pleinement son rôle. De plus, notre étude souligne que le DFG n'est pas la seule donnée dont le pharmacien aurait besoin. En effet, sur l'ensemble des médicaments de l'étude, 11,8% possèdent des recommandations en lien avec l'insuffisance rénale, mais l'ajustement de posologie dépend d'autres paramètres cliniques ou biologiques. On peut ainsi facilement imaginer que l'accès aux données cliniques et biologiques tels que les antécédents médicaux, l'ionogramme et l'INR, serait une avancée dans l'évolution de notre métier.

Ces données confirment et soulignent la nécessité d'une prise en charge en réseau, basée sur une collaboration entre professionnels de santé. Le futur devra permettre un échange des informations simplifié pour une prise en charge optimale du patient. A ce jour, grâce à la carte vitale et au DP, le pharmacien d'officine a accès à l'historique médicamenteux des 4 derniers mois du patient. Cependant, il semble nécessaire que celui-ci évolue, et donne davantage d'informations notamment les résultats biologiques, mais aussi que son accès soit étendu à d'autres professionnels de santé. Il serait ainsi intéressant d'évaluer le bénéfice d'accès à ces informations en routine.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 13/12/2016

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de la [illegible]
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

Dr Marie JOYEUX-FAURE

ANNEXES

Annexe 1 : Etiologies des IRA et symptômes cliniques et biologiques de la MRC (22)

Tableau 1. Étiologies des IRA prérénales ou fonctionnelles [6].

Événements diminuant la pression de perfusion rénale	Événements provoquant une constriction des artérioles afférentes	Événements provoquant une vasodilatation des artérioles efférentes
Hypovolémie extracellulaire liée à : une déperdition par vomissements, diarrhée, hémorragie, brûlure, coup de chaleur, diurèse... ; une séquestration par rhabdomyolyse, pancréatite, état septique débutant, chirurgie intra-abdominale... Diminution du débit cardiaque Médicaments : antihypertenseurs	Augmentation de facteurs constricteurs : adrénaline circulante, angiotensine II, endothélines, augmentation de la neurotransmission adrénergique rénale Diminution des agents vasodilatateurs : monoxyde d'azote, bradykinine, eicosanoïdes Médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ciclosporine, amphotéricine B, produits de contraste radiologique Autre : infection débutante, insuffisance hépatocellulaire, maladies œdémateuses, état d'hypovolémie	Médicaments : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine ou du récepteur de l'angiotensine

IRA : insuffisance rénale aiguë.

Tableau 2. Étiologies des IRA rénales ou organiques [3].

Nécroses tubulaires aiguës	Néphrites interstitielles	Néphropathies glomérulaires aiguës	Néphropathies vasculaires aiguës
Ischémie induite par : choc septique, anaphylactique, hypovolémique, cardiogénique ou hémorragique Toxicité médicamenteuse directe : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aminosides, cisplatine, produits de contraste iodés, amphotéricine B, céphalosporines de 1re génération, ciclosporine et tacrolimus Précipitation intra-lobulaire : méthothrexate, aciclovir et autre inhibiteur de protéases, sulfamide, chaînes légères d'immunoglobulines, crixivan, hémoglobine en cas d'hémolyse, myoglobine	Origine infectieuse : pyélonéphrites aiguës, fièvre hémorragique virale, leptospiroses Origine immuno-allergique : sulfamides, AINS, ampicilline, fluoroquinolone, méticilline Hypercalcémie, hyperuricémie, hyperoxalurie	Glomérulonéphrites post-infectieuses Glomérulonéphrites endo- et extra-capillaires : lupus, purpura rhumatoïde, cryoblobulinémie, syndrome de Goodpasture Glomérulonéphrites post-infectieuses : maladie de Wegener, polyangéite microscopique	Syndrome hémolytique et urémique Situations d'emboles de cristaux de cholestérol Thromboses et embolies des artères rénales

IRA : insuffisance rénale aiguë.

Tableau 3. Étiologies des IRA post-rénales ou obstructives [3].

Causes intrarénales	Causes extrarénales
Précipitation tubulaire de cristaux insolubles ou lithiase : acide oxalique, acide urique, méthotrexate, aciclovir, sulfonamide, indinavir Néoplasie Adénopathie	Fibrose rétro-péritonéale Endométriose Traumatisme Tuberculose

IRA : insuffisance rénale aiguë.

Tableau 4. Symptômes cliniques et biologiques de la maladie rénale chronique [9].

Symptômes cliniques	Symptômes biologiques
Asthénie (surtout à l'effort) accompagnée d'essoufflement, de troubles du sommeil, de difficultés de concentration Pollakiurie et nocturie Anorexie Dégoût vis-à-vis de certains aliments, notamment la viande (accumulation de l'urée dans le sang) Peau prurigineuse et sèche Présence de crampes et d'œdèmes	Augmentation du taux de la créatininémie, de la kaliémie, de la phosphorémie, de l'urémie et de l'uricémie Diminution de la vitamine D sous sa forme active (défaut d'hydroxylation) entraînant une baisse de l'absorption du calcium, d'où une hypocalcémie Anémie hémolytique, par diminution de la synthèse d'érythropoïétine Hypertension artérielle par augmentation de la synthèse de rénine avec rétention hydrosodée

Annexe 2 : Principaux médicaments entrainant des effets indésirables en cas de surdosage lors d'une IR

Classe, sous-classe ou principe actif	Effets indésirables
Allopurinol	Risque majoré d'hypersensibilité grave en cas d'insuffisance rénale chronique
Anti-arythmiques	Troubles de conduction
Bêtabloquants, notamment aténolol et sotalol	Bradycardie, troubles de conduction, décompensation d'une insuffisance cardiaque, torsades de pointes (sotalol)
Digitaliques	Bradycardie, troubles de conduction
Anticancéreux	Aplasie médullaire, sepsis grave, mucites, diarrhée et déshydratation
Antiagrégants, antithrombines orales, antiprothrombiques, toutes héparines	Haut risque hémorragique
Antidiabétique oral de type sulfamide	Certains antidiabétiques oraux peuvent entraîner des hypoglycémies sévères chez l'insuffisant rénal
Antidiabétique oral de type metformine	Acidose lactique
Diurétiques	Hyponatrémie, dyskaliémie, déshydratation, hyperuricémie, insuffisance rénale fonctionnelle
Morphine et ses dérivés, sédatifs, tranquillisants, benzodiazépines, neuroleptiques	Majoration de la sédation
Acide gadotérique	Fibrose néphrogénique systémique

Annexe 3 : Principaux médicaments néphrotoxiques

Classe, sous-classe ou principe actif	Lésion rénale
Analgésiques (abus chronique)	Insuffisance rénale chronique
Antibiotiques	
aminosides	Nécrose tubulaire aiguë
bêtalactamines	Néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire
céphalosporines	Néphropathie interstitielle aiguë
fluoroquinolones	Néphropathie interstitielle aiguë
sulfamides	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
rifampicine	Néphropathie interstitielle aiguë
vancomycine	Néphropathie interstitielle aiguë
Anticancéreux	
5-FU	Néphropathie vasculaire aiguë
anti-VEGF	Néphropathie vasculaire aiguë
bléomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
carmustine	Néphropathie interstitielle chronique
cisplatine	Nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique
gemcitabine	Néphropathie vasculaire aiguë
ifosfamide	Insuffisance rénale chronique
méthotrexate	Obstruction tubulaire
mitomycine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antimycotiques : amphotéricine B	Insuffisance rénale fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë
Antiparasitaires	
pentamidine	Nécrose tubulaire aiguë
quinine	Néphropathie vasculaire aiguë
Antirhumatismaux	
AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou pas)	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë, néphropathie glomérulaire, hypertension artérielle
allopurinol	Néphropathie interstitielle aiguë
bisphosphonates IV (dont acide zolédronique)	Néphropathie glomérulaire
Antiviraux	
aciclovir	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
adéfovir	Nécrose tubulaire aiguë
foscarnet	Nécrose tubulaire aiguë, néphropathie glomérulaire, obstruction tubulaire
ganciclovir	Obstruction tubulaire
indinavir	Néphropathie interstitielle aiguë, obstruction tubulaire
ténofovir	Syndrome de Fanconi, insuffisance rénale chronique

Immunosuppresseurs	
ciclosporine	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique
interféron	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, néphropathie glomérulaire
interleukine 2	Insuffisance rénale fonctionnelle
tacrolimus	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie vasculaire aiguë, insuffisance rénale chronique
immunoglobulines	Nécrose tubulaire aiguë
Médicaments du système cardiovasculaire	
bloqueurs du SRA : IEC, ARA II, aliskiren	Insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, hyperkaliémie
dextran	Nécrose tubulaire aiguë
diurétiques de l'anse et thiazidiques	Insuffisance rénale fonctionnelle, néphropathie interstitielle aiguë
méthyldopa	Néphropathie interstitielle aiguë, sclérose rétropéritonéale
Médicaments du système digestif	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Néphropathie interstitielle aiguë
anti-H2 : cimétidine, ranitidine	Néphropathie interstitielle aiguë
mésalazine	Insuffisance rénale chronique
Médicaments de l'hémostase	
clopidogrel, ticlopidine	Néphropathie vasculaire aiguë
héparine	Embols de cholestérol
streptokinase, ténectéplase	Embols de cholestérol
warfarine	Néphropathie interstitielle aiguë, embols de cholestérol
Médicaments du système endocrinien	
estrogènes	Néphropathie vasculaire aiguë
propylthiouracile	Néphropathie interstitielle aiguë
Médicaments du système nerveux	
carbamazépine	Néphropathie interstitielle aiguë
dérivés de l'ergot	Sclérose rétropéritonéale
lithium	Néphropathie glomérulaire, néphropathie interstitielle chronique, insuffisance rénale chronique
phénytoïne	Néphropathie interstitielle aiguë
acide valproïque	Néphropathie interstitielle aiguë
Produits de contraste iodés	Insuffisance rénale fonctionnelle, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie interstitielle aiguë

REFERENCES

1. Legrain S, others. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. 2005

2. Holland R, Desborough J, Goodyer L, Hall S, Wright D, Loke YK. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(3):303–316.

3. Lowe CJ, Raynor DK, Purvis J, Farrin A, Hudson J. Effects of a medicine review and education programme for older people in general practice. Br J Clin Pharmacol. 2000;50(2):172–175.

4. Bond C, Matheson C, Williams S, Williams P, Donnan P. Repeat prescribing: a role for community pharmacists in controlling and monitoring repeat prescriptions. Br J Gen Pr. 2000;50(453):271–275.

5. Royal S, Smeaton L, Avery AJ, Hurwitz B, Sheikh A. Interventions in primary care to reduce medication related adverse events and hospital admissions: systematic review and meta-analysis. Qual Saf Health Care. 2006;15(1):23–31.

6. von Gunten V, Reymond J-P, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. Pharm World Sci. 2007;29(3):146–163.

7. Altavela JL, Jones MK, Ritter M. A prospective trial of a clinical pharmacy intervention in a primary care practice in a capitated payment system. J Manag Care Pharm. 2008;14(9):831–843.

8. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? The Lancet. 2007;370(9582):173–184.

9. Krska J, Avery AJ. Evaluation of medication reviews conducted by community pharmacists: a quantitative analysis of documented issues and recommendations. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(3):386–396.

10. Zermansky AG, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Vail A, Lowe CJ. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. Bmj. 2001;323(7325):1340.

11. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes—randomised controlled trial. Age Ageing. 2006;35(6):586–591.

12. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. Am J Health Syst Pharm. 1997;54(5):554–558.

13. Chaffanjon P. cours mutimédia d'anatomie rénale - PACES faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble. cellule TICE Santé; 2014.

14. Anne W, Allison G. Ross and Wilson Anatomy and Physiology in health and illness. Elsevier publisher,; 2004.

15. Godin-Ribuot Diane. cours mutimédia de physiologie rénale - PACES faculté de médecine et de pharmacie de Grenoble. cellule TICE Santé; 2014.

16. INSEE. Évolution de la population−Bilan démographique 2015. [cité 17 déc 2016]. Disponible sur: www.insee.fr

17. Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger É. Vieillissement rénal : facteurs de risque et néphroprotection. Presse Médicale. nov 2009;38(11):1667-79.

18. Clèdes J, Hanrotel-Saliou C, Perrichot R, Strullu B, Tanquerel T. Evolution des reins au cours du viellissement. In: Encyclopédie MédChir 2002. 2002.

19. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc. 1985;33(4):278–285.

20. Lacour B, Massy Z. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Rev Francoph Lab. 2013;2013(451):59–73.

21. Moonen M, Fraipont V, Radermacher L, Masset C, Firre E, Warling X. L'insuffisance rénale aiguë: du concept à la pratique. Néphrologie Thérapeutique. 2011;7(3):172–177.

22. Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actual Pharm. juin 2016;55(557):23-30.

23. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. Am J Kidney Dis. 2009;53(3):S4–S16.

24. Crowe E, Halpin D, Stevens P. Guidelines: early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. BMJ. 2008;337(7673):812–815.

25. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80(1):17–28.

26. HAS. Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dossage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chroniquez chez l'adulte. HAS. 2011

27. HAS. Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Texte court. HAS. 2012

28. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. The Lancet. 2010;375(9731):2073–2081.

29. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;79(12):1341–1352.

30. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie Thérapeutique. 2009;5(4):302–305.

31. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179–c184.

32. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. Am J Kidney Dis. 2015;65(2):177–205.

33. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 1 oct 2011;26(10):3286-95.

34. Stengel B. [Chronic renal failure: an epidemic?]. Presse Med. nov 2011;40(11):1020-7.

35. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. Jama. 2007;298(17):2038–2047.

36. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. BMC Public Health. 2008;8(1):1.

37. Colas Simona. Evaluation de la fonction rénale chez la personne âgée selon les formules CG, MDRD, CKD-EPI et son impact sur les prescription médicamenteuses. Thèse de Medecine Génerale. 2015

38. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med. 1999;130(6):461–470.

39. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–612.

40. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsnik F. [Plasma creatinine, Cockcroft and MDRD: validity and limitations for evaluation of renal function in chronic kidney disease]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 2010;39(3):303–311.

41. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol. 2005;16(3):763–773.

42. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, Coakley AJ, Newman DJ, O'Riordan SE. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? J Am Geriatr Soc. 2003;51(7):1012–1017.

43. Lamb EJ, Webb MC, O'Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. Age Ageing. 2007;36(6):689–692.

44. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Ann Intern Med. 2010;152(9):561–567.

45. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. Kidney Int. 2009;75(10):1079–1087.

46. Zimner-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : focus sur les patients de cardiologie. Ann Cardiol Angéiologie. févr 2015;64(1):1-8.

47. Nolin TD, Frye RF, Matzke GR. Hepatic drug metabolism and transport in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):906–925.

48. Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. Curr Gastroenterol Rep. 1999;1(5):410–416.

49. Leblond FA. Downregulation of Intestinal Cytochrome P450 in Chronic Renal Failure. J Am Soc Nephrol. 1 juin 2002;13(6):1579-85.

50. Larroutis Anne Victoire. Role du pharmacien dans l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal : a propos d'une expérience québécoise à l'hôpital Laval. Thèse de Pharmacie. 2007

51. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011;80(11):1122–1137.

52. Lord A, Ménard C. La néphrotoxicité médicamenteuse. Le Médecin du Quebec. vol 37. numéro 6. juin 2002

53. Zimner-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. Rev Francoph Lab. 2013;2013(455):75–82.

54. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. Curr Opin Crit Care. 2006;12(6):561.

55. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. Néphrologie Thérapeutique. févr 2010;6(1):58-74.

56. sitegpr.com [Internet]. Disponible sur : sitegpr.com [cité le 10 déc 2016]

57. Janus N, Cavagna F, Beauvais F, Garenaux M, Livet D, Bergmann JF, et al. Adaptation posologique et fonction rénale chez la personne âgée en officine. Résultat de l'étude IPOP. Néphrologie Thérapeutique. sept 2016;12(5):406.

58. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Ríos Burrows N, Saydah SH, et al. The Future Burden of CKD in the United States: A Simulation Model for the CDC CKD Initiative. Am J Kidney Dis. mars 2015;65(3):403-11.

59. Pourrat X, Sipert A-S, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F, et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. Int J Clin Pharm. déc 2015;37(6):1172-9.

60. Estrada GP, Martínez LM, Perera JJR, Herrera ND, Barroso LC, Ramírez FB. Prevalencia de insuficiencia renal oculta estimada mediante fórmulas de cálculo del grado de función renal en hipertensos mayores de 60 años, remitidos para medición ambulatoria de la presión arterial. Aten Primaria. 2007;39(5):247–253.

61. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. Am J Kidney Dis. janv 2004;43(1):112-9.

62. HAS. Suivi minimal de la MRC avant Epuration extra-rénale et en l'absence de complication ou de facteurs de progression rapide. HAS. 2012

63. Sheen SS, Choi JE, Park RW, Kim EY, Lee YH, Kang UG. Overdose Rate of Drugs Requiring Renal Dose Adjustment: Data Analysis of 4 Years Prescriptions at a Tertiary Teaching Hospital. J Gen Intern Med. avr 2008;23(4):423-8.

64. Gibert Prudence. Optimisation de la prise en charge médicamenteuse chez la personne agée hospitalisée : diffusion d'un guide local et évaluation de la qualité de la prescription par mesure de la conformité des posologies à la fonction rénale. Thèse de Pharmacie. 2012

65. Long CL. Compliance with Dosing Guidelines in Patients with Chronic Kidney Disease. Ann Pharmacother. 16 mars 2004;38(5):853-8.

66. Pourrat X, Sipert A-S, Sautenet B, Merieau E, Grassin J, Halimi J-M. Prescriptions médicamenteuses à la sortie d'hospitalisation de patients insuffisants rénaux : étude de 326 dossiers. Presse Médicale. avr 2012;41(4):e189-94.

67. JPC-289747-analyse des interventions pharmaceutiques realisees lors de la validation des prescriptions medicales au sein d'une officine de pharmacie [Internet]. [cité 6 déc 2016]. Disponible sur: www.jle.com

68. Le DP - Nos missions - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: www.ordre.pharmacien.fr

69. Groleau A, Nadeau-Blouin M-B, Michiels Y. Évolution des missions des pharmaciens québécois avec la « Loi 41 ». Actual Pharm. juin 2016;55(557):35-7.

70. Dossier Santé Quebec [Internet]. [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: www.dossierdesante.gouv.qc.ca

71. ARS - Agences Régionales de Santé: Zéro échange de papier en Rhône-Alpes (ZEPRA) [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: www.ars.auvergne-rhone-alpes.sante.fr

72. Zepra « GCS SISRA [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur: www.sante-ra.fr

73. MSSanté - Espace personnel [Internet]. [cité 16 déc 2016]. Disponible sur : www.mssante.fr

74. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.

Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Christophe MACHET

DISPONIBILITE DE L'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE DES PERSONNES AGEES DE PLUS DE 75 ANS EN PHARMACIE D'OFFICINE : ETUDE DE SON INTERET POUR UNE DISPENSATION OPTIMISEE.

RESUME : De nombreux médicaments sont éliminés par les reins. La fonction rénale décline avec l'âge et expose les personnes âgées à un surdosage. Malheureusement son évaluation est rarement disponible à la pharmacie d'officine. Notre étude, réalisée sur 1 mois durant le stage officinal de 6ème année de pharmacie, avait comme objectif principal de mesurer la prévalence de la prescription des médicaments nécessitant une adaptation de posologie à la fonction rénale chez les personnes de plus de 75 ans mais aussi d'étudier la nécessité de mesurer et d'évaluer la fonction rénale pour une dispensation sécurisée. Les ordonnances de 124 patients, soit 829 médicaments, ont été analysées au regard des Débits de Filtrations Glomérulaires (DFG) transmis par le médecin généraliste. Les résultats de cette étude montrent que tous les patients de plus de 75 ans ont au moins un médicament prescrit qui nécessite une adaptation à la fonction rénale et que plus de la moitié des médicaments prescrits (51,6%) doivent être adaptées à celle-ci. De ce fait, une évaluation de la fonction rénale par l'estimation du DFG est indispensable avant toute prescription dans la population gériatrique et cette donnée doit être transmise au pharmacien d'officine pour assurer une dispensation sécurisée et de qualité. De plus, l'étude a révélé que près d'une personne sur 5 âgée de plus de 75 ans (18,5%) a un DFG < 60 ml/min/1,73m² et que chez ces personnes, ¼ des médicaments qui doivent l'être, ne sont pas adaptés à la fonction rénale (23,5%). Ce travail a permis de démontrer que le manque de données est un frein à la qualité de la dispensation et empêche le pharmacien de réaliser pleinement son rôle.

LES MOTS CLES : Maladie rénale chronique, adaptation posologique, débit de filtration glomérulaire, Insuffisance rénale, personne âgée

ADRESSE MAIL : *[Données à caractère personnel]*

FILIERE : OFFICINE