



HAL
open science

Estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé : éléments de choix d'une formule de calcul et conséquences pharmacologiques

Jordan Courrege

► **To cite this version:**

Jordan Courrege. Estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé : éléments de choix d'une formule de calcul et conséquences pharmacologiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02957339

HAL Id: dumas-02957339

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02957339v1>

Submitted on 5 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 02 Octobre 2020

Par M. Jordan Courrege
Né le 09 décembre 1993

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 Octobre 1988 tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**Estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé :
éléments de choix
d'une formule de calcul du débit de filtration glomérulaire
et conséquences pharmacologiques**

----oOo----

JURY :

Président : Pr. Stéphane HONORÉ, PU-PH Marseille

Membres : Dr. Philippe MAURAN, PH Montpellier
Dr. Cyril BREUKER, MCU-PH Montpellier
Dr. Delinger FAURE, PH Clermont l'Hérault
Dr. Guillaume DESPLAN, PH Montpellier

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M ^{me} Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M ^{me} Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, M ^{me} Manon CARRE, M ^{me} Caroline DUCROS, M ^{me} Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraria :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, M ^{me} Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, M ^{me} Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, M ^{me} Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	M ^{me} Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	M ^{me} Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	M ^{me} Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
M^{me} Odile RIMET-GASPARINI
M^{me} Pascale BARBIER
M. François DEVRED
M^{me} Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
M^{me} Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
M^{me} Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
M^{me} Véronique ANDRIEU
M^{me} Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
M^{me} Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

M^{me} Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M^{me} Françoise DIGNAT-GEORGE
M^{me} Laurence CAMOIN-JAU
M^{me} Florence SABATIER-MALATERRE
M^{me} Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

M^{me} Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
M^{me} Alexandrine BERTAUD
M^{me} Claire CERINI
M^{me} Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M^{me} Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
M^{me} Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

M^{me} Michèle LAGET
M^{me} Anne DAVIN-REGLI
M^{me} Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
M^{me} Isabelle PAGNIER
M^{me} Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

M^{me} Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
M^{me} Magali CASANOVA
M^{me} Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

M^{me} Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M^{me} Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

M^{me} Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M^{me} Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M^{me} Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

M^{me} Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	M ^{me} Anne FAVEL M ^{me} Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M ^{me} Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY M ^{me} Estelle WOLFF M ^{me} Elise LOMBARD M ^{me} Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	M ^{me} Sandrine ALIBERT M ^{me} e Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS M ^{me} Valérie MAHIOU-LEDDER M ^{me} Sok Siya BUN M ^{me} Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M ^{me} Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M ^{me} Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable: Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M ^{me} Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE M ^{me} Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	M ^{me} Sylviane LORTET M ^{me} Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M ^{me} Raphaëlle FANCIULLINO M ^{me} Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M ^{me} Caroline SOLAS-CHESNEAU M ^{me} Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M ^{me} Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M ^{me} Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

M^{me} Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

M^{me} Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacie-Praticien Hospitalier

M^{me} Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

M^{me} Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacie titulaire

M^{me} Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

M^{me} Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M^{me} TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

En souvenir de papy JP
« *Take it easy* »

Remerciements

Aux membres du jury :

M. le Pr. Stéphane HONORE

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de l'attention portée à mon travail. Merci également pour le semestre passé au sein de votre secteur des essais cliniques à la Timone. Soyez assuré de mon profond respect.

M. le Dr Philippe MAURAN

Je suis honoré et je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. Ce sujet qui nous intéresse tant et qui n'a jamais cessé d'agrémenter nos discussions lors de mes visites à la pharmacie... Merci pour toutes ces transmissions de connaissances, mais également de votre patience à mon égard. Vous êtes un de mes maîtres et je ne peux qu'en être fier. Je vous remercie une dernière fois pour vos conseils et votre ouverture d'esprit.

M. le Dr. Guillaume DESPLAN

Je tiens tout particulièrement à te remercier pour ton dynamisme, ton partage et pour avoir participé grandement à mon appétence pour la prise en charge gériatrique. Tu as su me prouver qu'avant d'être un statut, un métier, nous étions des êtres humains. Je suis fier d'avoir pu travailler à tes côtés et je le suis encore plus de t'avoir dans mon jury.

M. le Dr. Cyril BREUKER

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ta sympathie, ta confiance et également pour tes enseignements et ta motivation pour la pharmacie clinique. Merci d'avoir jugé ce travail.

M. le Dr. Delinger FAURE

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury, d'avoir accepté de me supporter en tant qu'interne, et d'avoir été mon « mentor gériatrique ».

Au-delà de ta rigueur concernant la validation pharmaceutique, et tes connaissances approfondies, tu as toujours su me motiver pour aller plus loin (oui Charles Foix n'était pas à côté, je te l'accorde...) et rendre ce métier encore plus passionnant. Tu es aussi devenu un ami, et j'espère pouvoir retravailler à tes côtés.

Aux maîtres croisés sur mon chemin :

Un grand merci à **Mme. le Dr. Gaëlle de Barry, Mme. le Dr. Anne Jalabert** pour mon initiation à la pharmacie hospitalière lors de mon semestre au sein du préparatoire du CHU Lapeyronie.

Un grand merci à **M. le Dr. Yohan Audurier** pour ton écoute, tes connaissances et ton calme, je suis ravi d'avoir pu travailler à tes côtés, à **M. le Dr. Nicolas Chapet** et **Mme. le Dr. Betty Mathieu** pour votre aide lors de mes premières gardes, pour votre aide et soutien lors des choix de stages mais aussi pour ces restaurants partagés à vos côtés.

Un grand merci à **M. le Dr. Maxime Villiet** pour ton encadrement et la confiance que tu as su me donner.

Un grand merci à l'équipe des essais cliniques de la Timone : **Mme. le Dr. Bénédicte Deluca-Bosc** et **Mme. le Dr. Marjorie Roudot** pour votre joie de vivre et votre rigueur. Ainsi qu'à toute l'équipe des essais, petite dédicace à Stephy.

Un grand merci à **M. le Pr. Hubert Blain**, je vous admire par votre calme et vos connaissances qui nous donne envie de travailler en gériatrie.

Un grand merci à **M. le Dr. William Champeau** pour tous les accompagnements lors de mes gardes, à ta joie de vivre et à un amour partagé par la pharmacie clinique et la bière. À **Mme. le Dr. Annabelle Coste**, pour tes conseils et ta motivation à exercer notre belle discipline de pharmacie clinique.

Un grand merci à **M. le Dr. Christophe Courrege**, pour votre sagesse et votre accompagnement lors de mon semestre uzétien passé à vos côtés.

Un grand merci à l'équipe pharmaceutique de Nîmes, à **Mme. le Dr. Virginie Chasseigne** pour ton dynamisme, à **M. le Dr. Anas Gahbiche** pour notre premier semestre à l'UPO ensemble et ton humour et blagues, à **Mme. le Dr. Christelle Gillet** pour ces journées de « confinement » passées à tes côtés et pour un amour partagé pour les cookies, à **Mme. le Dr. Pascal Brouard** pour ton calme et ton ouverture d'esprit, à **M. le Dr. Florent Dubois** pour ta confiance et ton humour, à **Mme. le Dr. Violaine Delannoy** pour toutes ces discussions dignes d'une grande psychologues, à **Mme. le Dr. Chloé Choukroun** pour ta joie de vivre et une passion partagée pour la gériatrie, à **Mme. le Dr. Géraldine LEGUELINEL-BLACHE** pour ta sincère gentillesse, à **Mme. le Dr. Clarisse ROUX-MANSON** et **M. le Dr. Jean-Marie Kinowski** pour votre confiance. Et à tous ceux que j'ai pu oublier...

Aux internes en pharmacie :

Un grand merci à tous les internes en pharmacie avec qui j'ai travaillé tout au long de l'internat, une pensée particulière à **Sylvain** mon premier co-interne, ce fut un plaisir de te retrouver lors de notre passage à l'UPO. Une pensée amicale et bièrement votre pour **Clément** et **Adrien**. Une autre pensée amicale à **Julie** pour ces soirées bien sympathiques, à **Loriane** pour les fameux trajets parisiens pour le DU et accessoirement les apéros. Un grand merci à tous mes co-internes nîmois : **Djamila** pour ta justesse, **Claire** pour ta folie, **Guillaume** pour ta persévérance, **Mathilde** pour ta sincérité, **Justine** pour ton sérieux...

Aux internes en médecine, médecins :

Un grand merci à la team « medpoly » avec qui j'ai terminé l'internat, votre bonne humeur et humour me font passer un très bon dernier semestre et m'a plus que confirmé que les cartons rouges n'existent pas que dans le sport... Et une petite dédicace à **Morgan** pour nos sorties trail qui ne sont que le début d'un objectif commun (UTMB peut être ?)

Un grand merci aux internes et aux médecins ayant partagé le semestre à mes côtés au MISAG, en néphro-pédiatrie, aux Mas Careiron à Uzès et à l'ICG.

Aux amies, amis :

À **Jonathan**, merci pour tous ces moments passés depuis maintenant plus de 6 ans, que ce soit le sport, les jeux de société, les travaux, les voyages, les matchs de rugby, les débats... Merci pour ta présence lors de la soutenance.

À **Xavier**, merci pour ta sagesse, ton ouverture d'esprit, le partage notamment musical, merci pour ta présence lors de la soutenance.

À toute la **famille Drouin**, avec qui j'apprécie partager de nombreux moments, vous êtes accueillants et vous avez la main sur le cœur. Merci.

À **Quentin**, merci pour ce partage sportif, pour les moments de ravitaillement « post-sport », pour ces côtes de bœuf... Pour ce voyage en Corse.

À **Anyssa**, merci pour toute l'énergie que tu dégages et que tu utilises pour créer des moments uniques allant d'une simple soirée à de supers voyages et souvenirs.

À **Marjorie, Jérémy et leurs fils Alexis et Lilian, Hugo, Chloé, et Thomas** avec qui j'apprécie énormément partager ces moments simples de joies et de rires, que ce soit lors de match de volley, les jeux de société, et les B52...

Aux ami(e)s de la faculté, **Noémie et Matthieu, Clara, Marianne, Bruno, Anthony.**

À ma famille :

À toi, **Maman**, Mum's, merci pour ton courage, ton amour. C'est grâce à toi que j'ai réussi à être la personne que je suis. Je t'aime.

À **Audrey**, ma jumelle, merci pour cette complicité et ton amour.

À **Virginie**, ma grande sœur, merci pour ta protection et ton amour.

À **Léana**, tu es un véritable rayon de soleil. À **John** de rendre ma sœur heureuse.

À **Tata**, la protectrice, merci pour tout ton amour et pour tous ces moments passés à tes côtés.

À **Tonton**, l'italien, dur à l'extérieur mais fragile à l'intérieur, merci d'avoir toujours cru en moi depuis que le début. Je suis fier d'être ton neveu.

À **Casimir**, merci pour ces coiffures, ces repas partagés à tes côtés. C'est toujours un plaisir de partager un moment à Beausoleil.

À **Luca**, le « cousin », avec l'accent c'est encore mieux... Je suis fier de toi car tu as beaucoup de valeurs et tu es une personne sensible et intelligente.

À **Jean-Noël**, mon frangin, on sera toujours là l'un pour l'autre, je m'excuse de la simplicité de mes phrases mais je te laisse ton talent artistique pour embellir ce travail.

À **Papy et mamie Courrege**, merci pour ces heures passées à vous regarder travailler dans le jardin, à ces jeux de cartes et de dés et pour la transmission de valeurs essentielles pour être une bonne personne.

À **Maki**, mamie Maki, merci pour tous ces moments de partages mais également de réflexions que l'on a pu avoir et qu'on aura encore, le Japon n'est qu'à quelques kilomètres...

À **Julien**, mon tonton américain, une rencontre tardive mais une complicité déjà installée... Une grande pensée à toi et à ta famille.

À **Mathilde** pour tes conseils, ta sensibilité, les moments partagés, ta protection...

À **Richard**, pour ta connaissance, ta protection et la transmission de valeurs...

À tous les membres de la belle-famille, **Gaëlle et Patrick, Charlotte et Vincent, Agata et Thomas, Paula et Gabriel, Liam et Manon, Jean-Pierre et Emma, Margot, Mémé Marinette** et aux autres membres des familles **Caillaud-Guerrieri-Lancini**, qui ont su m'accueillir les bras grands ouverts au sein de leur famille.

Aux personnes aimées parties trop tôt, **Coco et Papy JP, Mamie Gertie, Pépé Jacky, Anunciata**.

À toi mon ange, cela fait plus de cinq ans que l'on partage notre vie ensemble. Je te remercie de m'avoir « supporté » durant la fin des études à la fac et durant tout l'internat, ce qui n'a pas toujours été facile...

Nous allons écrire une nouvelle histoire ensemble et j'en suis le plus heureux...

Tout simplement, mais très passionnément, je t'aime.

Table des matières

Liste des abréviations	17
Liste des figures	17
Liste des tableaux	21
Introduction	23
Partie 1 : Estimation de la fonction rénale chez l'Homme	24
1. Système rénal	25
1.1 Le rein	25
1.2 Estimer la fonction rénale	30
2. Les principales méthodes d'estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie	41
2.1. Mesure du débit de filtration glomérulaire	42
2.2 Cockcroft & Gault	43
2.3 Modification of Diet in Renal Disease	45
2.4 Chronic Kidney Disease Epidemiology	48
2.5 Berlin International Study	51
2.6 Comparaison des méthodes d'estimation rénale basées sur la créatininémie	54
3. Adaptation des médicaments à la fonction rénale chez la personne âgée	56
3.1 Recommandations	56
3.2 Choix d'une formule d'estimation du DFG pour les adaptations posologiques des médicaments	56
4. Choix de la méthode d'estimation rénale : estimation du risque d'erreur en gériatrie	62
4.1 Choix de la méthode de dosage de la créatinine	62
4.2 Choix de l'équation d'estimation de la fonction rénale	64
4.3 Classification MRC et adaptation posologique	65

Partie 2 :	69
Estimation de la fonction rénale et impact sur l'adaptation médicamenteuse chez le sujet hospitalisé en unité de court séjour gériatrique	69
1. Introduction	70
2. Matériels & Méthodes	71
2.1 Description de l'étude	71
2.2 Ethique	71
2.3 Critères d'inclusion	71
2.4 Critères de jugement	71
2.5 Données recueillies	72
2.6 Prérequis statistique	73
2.7 Analyse statistique	75
3. Résultats	76
3.1 Description de la population	76
3.2 Comparaison des méthodes d'estimation de la fonction rénale	81
3.3 Impact sur l'adaptation médicamenteuse	87
3.4 Impact de l'indexation à la surface corporelle	100
4. Discussion	104
4.1 Limites de l'étude	104
4.2 Description de la population	104
4.3 Comparaison des méthodes d'estimation de la fonction rénale	106
4.4 Impact sur l'adaptation médicamenteuse	108
4.4 Impact de l'indexation a la surface corporelle	112
Conclusion	114
Bibliographie	117
Annexes	123
Serment de Galien	131
Résumé	132

Liste des abréviations

ADH : Hormone antidiurétique ou vasopressine
AINS : Antiinflammatoire non stéroïdien
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARA2 : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
ATP : Adénosine triphosphate
BIS1 : Berlin initiative study 1
BISc : BIS corrigé à la surface corporelle
CG : Cockcroft & Gault
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI : Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CKD-EPIc : CKD-EPI corrigé à la surface corporelle
Etude CLEAR : Clarification de la méthode utilisée pour adapter la posologie des médicaments chez les patients insuffisants rénaux
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CysC : Cystatine C
DFG : Débit de filtration glomérulaire
eDFG : Débit de filtration glomérulaire estimé
mDFG : Débit de filtration glomérulaire mesuré
DPI : Dossier patient informatisé
EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique
EMA : European Medicines Agency = Agence européenne des médicaments
EPO : Érythropoïétine
ETP : Equivalent temps plein
FDA : Food and drug administration = agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments
HAS : Haute autorité de santé
IC : Intervalle de confiance
ICAR : Service Information conseil adaptation rénale
IEC : Inhibiteur de l'enzyme conversion
IDMS : Isotopic dilution mass spectroscopy
IMC : Indice de masse corporelle
IPP : Identifiant personnel patient
IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique
KDIGO : Kidney disease improving global outcomes
LCR : Liquide cérebrospinal
MDRD : Modification of the diet in renal disease
MDRDc : MDRD corrigé à la surface corporelle
MISAG : Service de médecine interne soins aigus gériatriques
MNA : Mini Nutritional Assessment
MRC : Maladie rénale chronique
NHANES : Programme de recherche National health and nutrition examination survey
OCT2 : Organic cation transporter 2
PCT : Procalcitonine
PTH : Hormone parathyroïdienne
RCP : Résumé caractéristiques des produits
SC : Surface corporelle
SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone
TCD : Tube contourné distal
TCP : Tube contourné proximal
TcTDPA : Acide diéthylènetriaminopentaacétique marqué au technetium
Vd : Volume de distribution

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie des reins, haut appareil urinaire (2)	25
Figure 2 : La structure du rein (1)	26
Figure 3 : Structure de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron (3)	27
Figure 4 : Métabolisme de la créatinine à partir de la créatine (8)	31
Figure 5 : Réaction de Jaffé (12)	32
Figure 6 : Principe d'immuno-agglutination en milieu liquide (19).....	35
Figure 7 : Principe de turbidimétrie et de néphélométrie (19)	35
Figure 8 : Nomogramme de Siersbaek-Nielsen (27)	43
Figure 9 : Formules d'estimation de la clairance de la créatinine utilisées dans l'étude de Cockcroft & Gault (26)	44
Figure 10 : Caractéristiques de la population de l'étude MDRD (28).....	46
Figure 11 : Caractéristiques de la population de l'étude CKD-EPI (32).....	48
Figure 12 : Equations récapitulatives CKD-EPI en fonction du sexe et de l'origine ethnique (32)	49
Figure 13 : DFG estimé en fonction du DFG mesuré selon CKD-EPI et MDRD (32)	49
Figure 14 : Différences entre DFG estimé et DFG mesuré en fonction du DFG estimé par BIS1, CG et CKD-EPI (34)	52
Figure 15 : Différences entre CG et CKD-EPI (A), MDRD (B), BIS1 (C) en fonction de la créatininémie et du poids chez un homme de 80 ans (36).....	60
Figure 16 : Moyenne des différences entre trois formules d'estimation de la fonction rénale (43)	64
Figure 17 : Prescription inappropriée en fonction de la formule d'estimation de la fonction rénale utilisée (45).....	66
Figure 18 : Résultats bruts de l'étude CLEAR (46).....	67
Figure 19 : Représentation générale de Bland-Altman.....	74
Figure 20 : Distribution des eDFG de quatre méthodes d'estimation (CG, MDRD, CKD-EPI, BIS1) selon la méthode graphique de boîte à moustaches avec la médiane comme indicateur de position	81
Figure 21 : Droites de régression de Passing-Bablok des équations de eDFG : $CG = a \cdot eDFG + b$	82
Figure 22 : Tracé selon Bland et Altman pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire selon les formules de CG et CKD-EPI (A), CG et MDRD (B), CG et BIS1 (C)	85

Figure 23 : Distribution du stade de l'insuffisance rénale en fonction de l'équation d'estimation du DFG.....	87
Figure 24 : Répartition des divergences d'adaptation posologique selon la méthode d'estimation de la fonction rénale	90
Figure 25 : Distribution des divergences d'adaptation posologique par classe thérapeutique.....	91
Figure 26 : Comparaison des divergences d'adaptation posologique détectée selon l'âge (A), l'IMC (B) - test non paramétrique de Mann Whitney.....	99
Figure 27 : Tracé de Bland et Altman pour l'estimation du DFG avec ou sans correction à la surface corporelle selon CKD-EPI (A), selon MDRD (B), selon BIS (C)	102
Figure 28 : Distribution des médianes de la surface corporelle estimée selon cinq méthodes.....	103

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales fonctions du rein.....	28
Tableau 2 : Modifications électrolytiques rénales chez le sujet âgé (6)	29
Tableau 3 : Avantages et inconvénients des marqueurs exogènes de la fonction rénale	37
Tableau 4 : Comparaison des marqueurs exogènes et endogènes de la fonction rénale	38
Tableau 5 : Classification KDIGO de la maladie rénale chronique en fonction de la créatininémie (24).....	39
Tableau 6 : Classification KDIGO de la maladie rénale chronique en fonction de l'albuminurie (24)	39
Tableau 7 : Chronologie des équations d'estimation de la clairance de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire (25)	41
Tableau 8 : Formules brutes des équations d'estimation de la fonction rénale (2,29,32,34).....	54
Tableau 9 : Données cliniques utilisées par les principales équations d'estimation de la fonction rénale	55
Tableau 10 : Tableau comparatif des équations CG, MDRD, CKD-EPI, BIS selon les caractéristiques des patients issues des études (26,31,32,33,34)	55
Tableau 11 : Sources d'information utilisées pour le recueil des données	73
Tableau 12 : Caractéristiques de la population à l'entrée dans le service	76
Tableau 13 : Données biologiques de la population issues de l'extraction par Infoview®.....	77
Tableau 14 : Variation de la créatininémie durant l'hospitalisation	78
Tableau 15 : Répartition des médicaments prescrits par classification pharmacothérapeutique.....	80
Tableau 16 : Comparaison du DFG estimé, test non-paramétrique de Wilcoxon	81
Tableau 17 : Caractéristiques des différences entre les quatre méthodes d'évaluation du eDFG, test de Bland-Altman.....	84
Tableau 18 : Caractéristiques des patients extérieurs aux limites de concordances des tracés de Bland-Altman de la figure 22.....	86
Tableau 19 : Distribution du stade MRC en fonction de l'équation du eDFG.....	87
Tableau 20 : Nombre de sujets aux stades MRC selon les estimations avec CG, CKD-EPI, MDRD et BIS1.....	88

Tableau 21 : Distribution des médicaments et prescriptions s'adaptant à la fonction rénale et des divergences selon la formule d'estimation utilisée	90
Tableau 22 : Distribution des médicaments sujets aux divergences d'adaptation posologique par classe médico-thérapeutique	91
Tableau 23 : Distribution des divergences des médicaments cardiologiques.....	92
Tableau 24 : Distribution des divergences des médicaments de la coagulation.....	93
Tableau 25 : Distribution des divergences des médicaments de la douleur	93
Tableau 26 : Distribution des divergences des médicaments endocrinologiques.....	93
Tableau 27 : Distribution des divergences des médicaments anti-infectieux.....	94
Tableau 28 : Distribution des divergences des médicaments neurologiques	94
Tableau 29 : Distribution des divergences des médicaments : divers	95
Tableau 30 : Liste des 41 médicaments exposant à un risque de toxicité lors d'une mauvaise adaptation posologique (liste non-exhaustive)	96
Tableau 31 : Liste des 10 médicaments à risque selon l'étude Med-APPRAISE (51)	97
Tableau 32 : Distribution des patients en fonction de la présence ou de l'absence de divergences d'adaptation posologique	98
Tableau 33 : Comparaison du eDFG en fonction de la correction à la surface corporelle selon la formule de Dubois ² , test non paramétrique de Wilcoxon	100
Tableau 34 : Caractéristiques des différences entre un DFG estimé avec ou sans correction à la surface corporelle.....	100

Introduction

Les personnes âgées sont dites fragiles, faisant partie des âges extrêmes de la vie.

Ces fragilités sont multifactorielles et la polymédication constitue un facteur de risque majeur du grand âge.

Les posologies des médicaments s'adaptent en fonction de divers paramètres physiologiques mais l'état de la fonction rénale qui constitue la principale voie d'élimination d'une majorité de médicaments joue un rôle majeur. Cependant, l'évaluation de la fonction rénale basée sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) des patients a fait l'objet de nombreuses évolutions depuis plus de 50 ans. Sa mesure directe est basée sur le recueil des urines de 24 heures et le dosage de la créatininurie et de la créatinémie sur cette période, mais c'est une opération longue et difficile à réaliser notamment chez les sujets âgés. C'est pourquoi divers marqueurs biologiques ont été évalués (créatinine, cystatine C, inuline...) et ont servi de socles à l'élaboration de formules mathématiques destinées à définir un débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG). La majorité des formules d'estimation du DFG reposent actuellement sur le dosage de la créatininémie. Test rapidement réalisable et peu coûteux. Mais les choses sont loin d'être simples.

Le clinicien a ainsi le choix entre de nombreuses formules d'estimation du eDFG allant de la méthode de Cockcroft et Gault (CG) à des solutions plus récentes comme les formules de MDRD, CKD-EPI et BIS1.

Plus insidieux, les méthodes de dosage de la créatininémie ont évolué au cours des années passant de techniques colorimétriques dite de Jaffé à des procédés enzymatiques standardisés. Cependant, il existe des écarts entre les mesures obtenues par ces différentes méthodes sur des échantillons identiques liées à la présence d'éventuelles substances interférentes.

Autre point important, certaines méthodes d'estimation du eDFG sont rendues pour une surface corporelle standardisée ($1,73\text{m}^2$) mais les avis diffèrent sur l'opportunité d'un ajustement effectif du DFG à la surface corporelle réelle de chaque patient.

Face à ces multiples interrogations, le but de cette thèse est de faire dans un premier temps un point précis sur les différents éléments permettant d'estimer la fonction rénale.

Dans une deuxième partie, nous évaluerons sur une cohorte 194 patients âgés l'impact du choix d'une méthode particulière d'estimation du DFG et les conséquences pharmacologiques de ces différentes formules sur les adaptations posologiques des médicaments de nos patients.

Partie 1 : Estimation de la fonction rénale chez l'Homme

1. Système rénal

1.1 Le rein

1.1.1. Anatomie du rein

Le rein fait partie du système urinaire. Il s'agit d'un organe épurateur, primordial pour l'homéostasie de l'organisme. (1) Les deux reins sont localisés au sein de la loge rénale (loge cellulo-adipeuse), située dans l'espace rétropéritonéal au niveau des fosses lombaires, de part et d'autre de la colonne vertébrale, encadrés par la paroi abdominale postérieure et le diaphragme. (2)

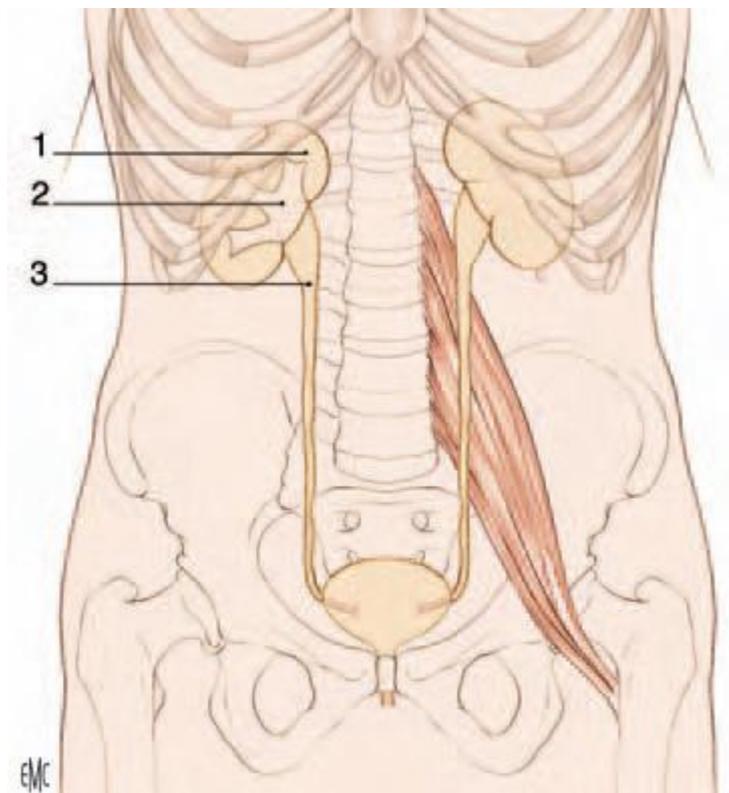


Figure 1 : Anatomie des reins, haut appareil urinaire (2)

- 1.Rein
- 2.Voie excrétrice supérieure intrarénale
- 3.Voie excrétrice supérieure extrarénale

Chaque rein mesure en moyenne 12 centimètres de haut, 6 centimètres de large, et 3 centimètres d'épaisseur.

Il est structuré de la façon suivante :

- Une capsule : enveloppe externe ayant pour but de le protéger.
- Un parenchyme : partie contenant les unités fonctionnelles du rein, les néphrons.
- Les calices et le bassinets : zones collectrices de l'urine. (L'urine va tout d'abord passer par les calices, puis les bassinets afin de se déverser dans l'uretère.)

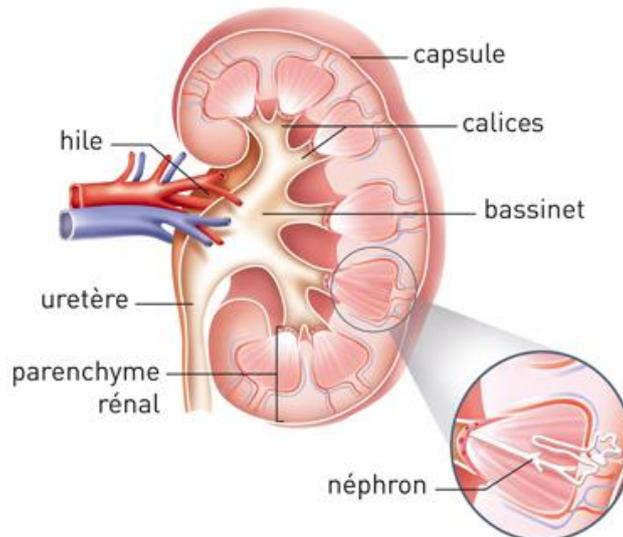


Figure 2 : La structure du rein (1)

Chaque rein contient entre 400 000 et 800 000 néphrons.

Les différentes parties composant cette unité sont :

- L'appareil juxtaglomérulaire
 - Tube contourné proximal (TCP)
 - Branche descendante de l'anse de Henlé
 - Anse de Henlé
 - Branche ascendante de l'anse de Henlé
 - Tubule contourné distal (TCD)
 - Tube collecteur
- } GLOMERULE
} TUBULE

Chacune de ces parties possède un rôle propre qui sera explicité ci-dessous. (3)

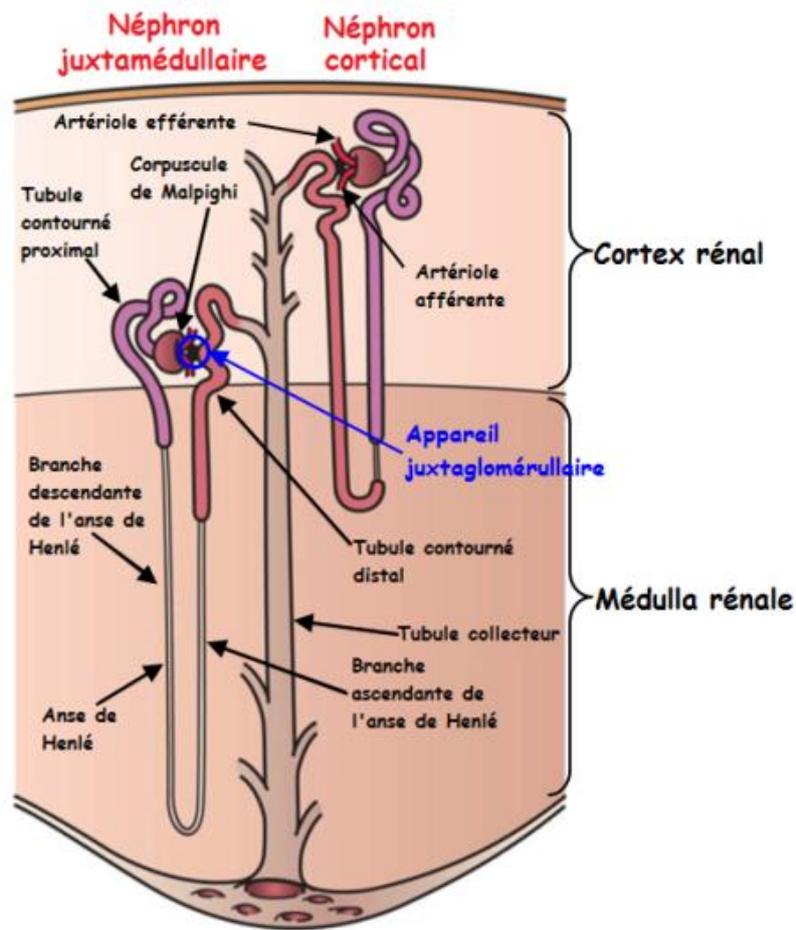


Figure 3 : Structure de l'unité fonctionnelle du rein : le néphron (3)

Les reins sont vascularisés par l'artère rénale, branche de l'aorte abdominale et par la veine rénale transportant le sang filtré du rein vers la veine cave inférieure. Il s'agit d'une description du réseau vasculaire très brève, mais la vascularisation du glomérule rénal est intéressante car elle conditionne le bon fonctionnement des unités fonctionnelles rénales.

Pour la suite nous parlerons essentiellement d'artériole afférente (en amont du glomérule) et d'artériole efférente (en aval du glomérule), jouant un rôle majeur dans la régulation de la filtration glomérulaire et du bon fonctionnement rénal.

1.1.2. Physiologie (3,4)

Les reins sont de véritables filtres, nécessaires à l'homéostasie de l'organisme. Ils sont responsables de l'élimination de déchets toxiques pour l'organisme (urée, médicaments...) et ils régulent plusieurs systèmes physiologiques comme l'équilibre entre le volume intra et extracellulaire, l'équilibre acido-basique, le métabolisme phospho-calcique, l'érythropoïèse....

Il est assez facile de comprendre que lorsque cet organe dysfonctionne, il existe une rupture de l'équilibre perturbant le bon fonctionnement de l'organisme. (4)

La physiologie rénale pourra s'expliquer par quatre grandes fonctions : la filtration glomérulaire, les échanges tubulaires, les fonctions endocrines et les autres fonctions.

Tableau 1 : Principales fonctions du rein

<p>Figure 2. Sites de la réabsorption du sodium</p>	<p>Tube Contourné Proximal</p>	<p>Compartment d'échange (réabsorption, sécrétion)</p>
	<p>Anse de Henlé</p>	<p>Compartment de concentration (équilibre hydro-électrolytique)</p>
	<p>Tube Contourné Distal</p>	<p>Compartment de dilution (équilibre hydro-électrolytique)</p>
	<p>Canal collecteur</p>	<p>Compartment de régulation (osmolalité ADH dépendante, équilibre acido-basique)</p>
<p>FONCTIONS ENDOCRINES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamine D (homéostasie phosphocalcique) - Erythropoïétine (fabrication des hématies) - Rénine (homéostasie du Système Rénine Angiotensine Aldostérone) 	
<p>AUTRES FONCTIONS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Endothélines, Thromboxanes (vasoconstricteurs) - Prostacyclines, Kinines (vasodilatateurs) - Hormones de croissance... 	

1.1.3 Physiologie rénale chez la personne âgée

Comme tout organe, le rein n'est pas inerte face au vieillissement physiologique.

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. Il est la résultante de facteurs génétiques (vieillesse intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie.

1.1.3.1 Modifications rénales liées à l'âge

D'un point de vue anatomique, les reins des personnes âgées présentent une taille réduite résultant d'une diminution du cortex rénal.

D'un point de vue physiologique, le DFG diminue dès l'âge adulte. Cette réduction est estimée à 0,7mL/min/an. De plus, le rein va perdre en capacité et/ou vitesse d'adaptation à diverses situations.(4,5)

Les perturbations hydroélectrolytiques du sujet âgé sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Modifications électrolytiques rénales chez le sujet âgé (6)

Table x	Mécanismes	Conséquences
Eau	Capacité de concentration des urines diminuée Diminution de la soif (altération des osmorécepteurs) Capacité de dilution des urines diminuée	Augmentation du risque d'hypernatrémie : - En cas de restriction hydrique Augmentation du risque d'hyponatrémie : - En cas d'augmentation brutales des apports hydriques - En cas de traitement médicamenteux (diurétiques, psychotropes)
Sodium	Réponse rénale retardée en cas de modifications rapides des apports	Risque d'hypovolémie en cas de réduction des apports, pertes sodées, diurétiques... Risque de surcharge hydrosodée en cas d'apports excessifs de sodium
Potassium	Diminution de l'excrétion urinaire de potassium secondaire à l'hyporéninisme-hypaldostéronisme	Hypokaliémie (aggravée par traitement diurétique thiazidique) Hyperkaliémie (aggravée par la prise d'IEC, d'ARA2, d'AINS, diurétiques épargnes de potassium)
Calcium	Carence en vitamine D fréquente	Hypocalcémie, Hyperparathyroïdie

1.1.3.2 Insuffisance rénale aiguë

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) augmente significativement avec l'âge. Les causes d'IRA sont les mêmes que chez l'adulte jeune mais la répartition des étiologies est différente. (6)

L'IRA est très fréquemment un critère d'hospitalisation en service de réanimation et un risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique secondaire.

1.1.3.3 Insuffisance rénale chronique

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) augmente avec l'âge. Près de 50% des personnes de plus de 85 ans ont un DFG inférieur à 60mL/min/1,73m².

La présence d'une IRC chez une personne âgée est à rechercher en cas de prise en charge médicale. De nombreux médicaments s'adaptent à la fonction rénale et il est donc nécessaire de connaître l'intensité de l'IRC afin d'optimiser la prise en charge de ces patients âgés.

1.2 Estimer la fonction rénale

Au sein de ce chapitre, les marqueurs d'estimation de la fonction rénale et les classifications de maladie rénale chronique seront détaillés.

Un marqueur « idéal » d'estimation de la fonction rénale doit répondre à plusieurs critères :

- Absence de liaison aux protéines plasmatiques.
- Absence de réabsorption, et de sécrétion tubulaire.
- Absence de métabolisme ou synthèse tubulaire.
- Absence d'effet sur la filtration glomérulaire.
- Absence de toxicité.
- Être le moins coûteux possible.
- Production et concentration constante en l'absence de variation du DFG.
- Variabilité intra-individuelle faible.

1.2.1 Marqueurs endogènes

1.2.1.1 Créatinine

1.2.1.1.1 Caractéristiques

La créatinine est une substance endogène candidate pour être un marqueur idéal.

Il s'agit du marqueur le plus utilisé en pratique clinique pour l'estimation de la fonction rénale. (7)

La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine musculaire. La production de créatinine est en lien avec la masse musculaire de chaque individu. (8)

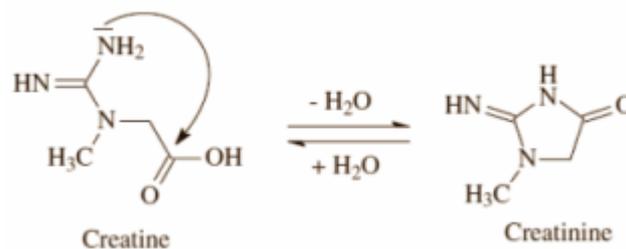


Figure 4 : Métabolisme de la créatinine à partir de la créatine (8)

La synthèse par l'organisme de la créatinine est stable sur de courtes périodes, mais il existe des facteurs de variations comme les repas riches en créatine (9) ou un effort musculaire intense.

La créatinine est une protéine de faible poids moléculaire. Elle circule sous sa forme libre (forme non liée aux protéines plasmatiques). Elle est filtrée et excrétée dans les urines ; cependant il existe une sécrétion tubulaire au niveau du tube contourné proximal, médiée par un transporteur cationique, l'OCT2. Cette sécrétion représente une part minoritaire de la créatinine retrouvée dans l'urine, et est donc considérée comme négligeable. (10)

La sécrétion de la créatinine est dépendante de plusieurs facteurs :

- État de la fonction rénale : le débit de sécrétion augmente en parallèle d'une diminution de débit de filtration glomérulaire
- Substances compétitives : des médicaments sont également sécrétés par le transporteur OCT2 et peuvent donc rentrer en compétition avec la créatinine. Il s'agit de : cimétidine, triméthoprime, amiodarone, pyriméthamine. (11)

1.2.1.1.2 Dosages de la créatinine : généralités

La créatininémie et la créatininurie peuvent être mesurées par deux grandes types de méthodes : la méthode colorimétrique basée sur la réaction de Jaffé et les techniques enzymatiques. (12)

La méthode colorimétrique est basée sur une réaction chimique entre le picrate et la créatinine, qui en milieu alcalin donne une solution de couleur rouge-orange. Il s'agit de la réaction de Jaffé qui a été développée en 1886. (13,14)

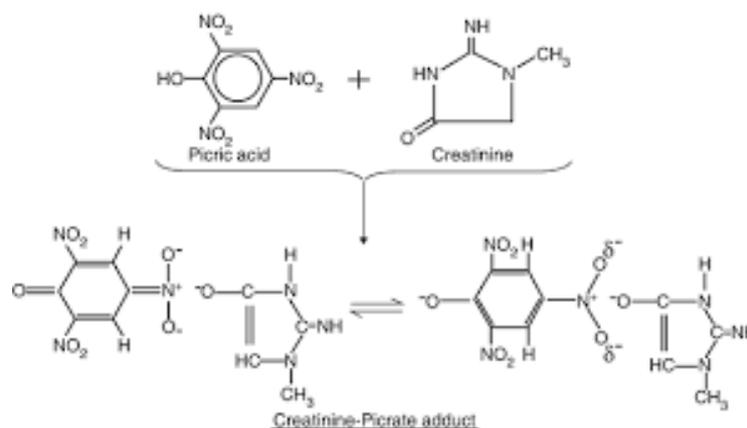


Figure 5 : Réaction de Jaffé (13)

En 1924, Abderhalden démontre que les protéines peuvent intervenir dans la réaction de Jaffé ce qui peut faussement élever la concentration en créatinine. Pour limiter ces biais, les analyses seront réalisées sur un sérum déprotéinisé.

Quatre années plus tard, Hunter apporte une liste de composés théoriquement susceptibles de perturber la réaction de Jaffé. Par la suite ces composés prennent le nom de pseudo-chromogènes. Ils peuvent représenter jusqu'à 1/5^{ème} de la réaction totale pour une créatinine située dans les concentrations normales. Afin de lutter contre ces chromogènes interférents, les chercheurs ont fait l'usage de chélateurs rendant les manipulations plus lourdes et difficiles.

Dans les années 1970-1980, les automates de biologie ont permis de rendre plus simple les méthodes de dosage et de suivre la réaction durant tout le processus. Cela a permis d'éliminer deux interférences qui agissent de manière lente avec le picrate : l'acétoacétate et la bilirubine qui pouvait fausser le résultat obtenu chez les patients en acidocétose et chez des personnes ayant une hyperbilirubinémie.

La méthode colorimétrique reste une méthode très répandue de par son faible coût. Il s'agit néanmoins d'une méthode très peu spécifique et sujette à de nombreuses interférences.

Les méthodes enzymatiques se développent en 1937 lorsque Dubos et Miller isolent plusieurs souches de bactéries produisant des enzymes capables de dégrader la créatinine, en urée et ammoniac. Ils mettent alors en place une technique de dosage avant et après mise en contact du sérum avec un extrait brut de bactéries ce qui permet alors d'obtenir une différence qui est censée représenter les chromogènes. On peut alors retrouver une concentration dite « vraie » en créatinine. Cette méthode historique n'est plus utilisée mais a permis de lancer les recherches sur les méthodes enzymatiques.

Actuellement, la méthode enzymatique la plus utilisée est basée sur une suite de réaction :

- 1°) la créatinine est d'abord dégradée en créatine par la créatininase,
- 2°) la créatine est convertie en sarcosine par la créatinase,
- 3°) la sarcosine est convertie en formaldéhyde, glycine et eau oxygénée par la sarcosine peroxydase.

La production d'eau oxygénée est alors quantifiée par une dernière réaction enzymatique.

1.2.1.2 Cystatine C

1.2.1.2.1 Caractéristiques

La cystatine C (CysC), anciennement appelée protéine post-gamma est une protéine de bas poids moléculaire (13 260 Da). Elle fait partie de la famille des cystatines qui possèdent les caractéristiques inhibitrices des cystéines protéinases, enzymes participant au catabolisme intracellulaire des protéines de la membrane basale lors de l'effraction par les cellules cancéreuses.

En 1979, Lofberg & Grubb confirment sa présence dans le sang, le LCR et la salive. Sa concentration est jusqu'à cinq fois plus importante dans le LCR, ce qui a conduit à l'utilisation de la cystatine dans celui-ci pour le diagnostic des hémorragies cérébrales héréditaires avec amyloïdose en 1984. Chez trois patients dialysés, la concentration sérique de cette protéine est bien plus élevée. C'est alors que les chercheurs se sont intéressés à sa physiologie. (15) C'est en 1985 que la cystatine C est proposée comme marqueur biologique endogène du débit de filtration glomérulaire. (16,17)

La CysC retrouvée dans l'organisme humain, est produite par les cellules nucléées. Une des caractéristiques de cette protéine est sa production constante du fait de l'expression non régulée et donc constitutive du gène qui code pour sa synthèse.

1.2.1.2.2 Facteurs influençant la production de Cystatine C

Les concentrations sont retrouvées plus faibles chez les femmes mais cette différence n'a plus lieu d'être après 60 ans. C'est ainsi que l'on peut en déduire que l'âge aurait un impact sur la production de cette protéine.

Depuis 1999, la concentration en CysC était connue comme étant indépendante de la masse musculaire, contrairement à la production de la créatinine. Cependant par la suite, les cellules musculaires étant les plus nombreuses cellules nucléées de l'organisme d'autres études démontrent que la production de CysC est en lien avec la masse musculaire, malgré une plus faible variabilité que celle retrouvée avec la créatininémie. (18)

D'autres facteurs comme l'inflammation, notamment par le rôle de l'interleukine-6, l'hyperthyroïdie, les processus néoplasiques, le tabagisme et l'alcool semblent également avoir une influence sur la production de CysC. Cependant, les études démontrant ces variations sont réalisées *in vitro*, ou sur des cohortes de patients ayant une méthodologie peu robuste et sa physiologie reste encore à explorer.

1.2.1.2.3 Dosage de la cystatine C

Les méthodes rapides et automatisées de dosage de la cystatinémie sont basées sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre la protéine CysC. (19)

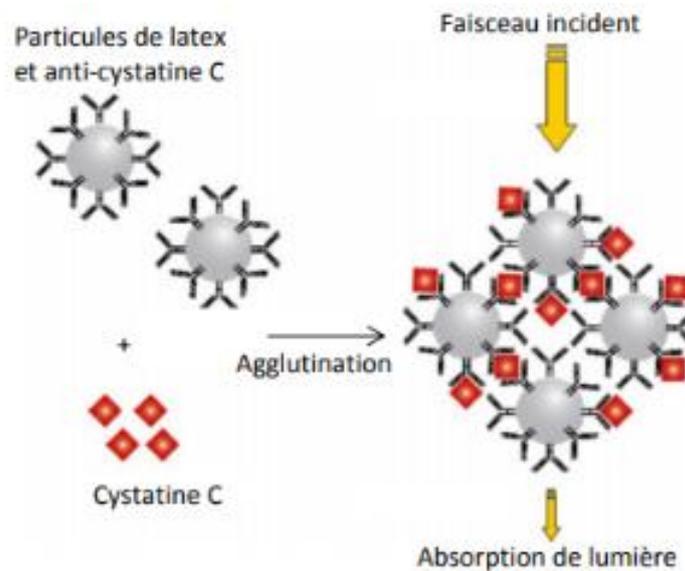


Figure 6 : Principe d'immuno-agglutination en milieu liquide (19)

Par la suite, les automates utilisent soit la mesure de la lumière transmise (turbidimétrie) soit la lumière diffusée (néphélométrie) afin de déterminer la concentration en cystatine C.

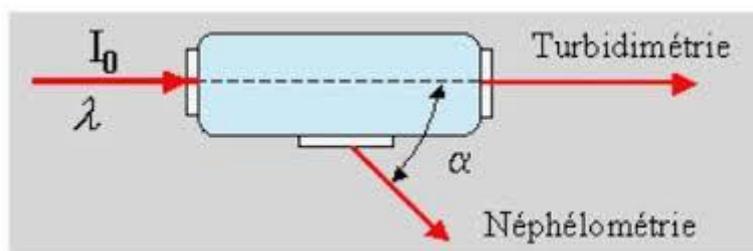


Figure 7 : Principe de turbidimétrie et de néphélométrie (19)

Cependant, il existe une forte variabilité inter-technique, ce qui pose un problème pour l'élargissement de leur utilisation en routine comme marqueur d'estimation de la fonction rénale.

1.2.2 Marqueurs exogènes

1.2.2.1 Inuline

En 1950, l'inuline est considérée comme un marqueur idéal du débit de filtration glomérulaire. Il s'agit d'un polymère de fructose, non fabriquée par l'organisme. Cette molécule est totalement filtrée par le rein, et donc la quantité administrée est similaire à la quantité filtrée et donc excrétée. (7)

La clairance de l'inuline est estimée par la formule suivante :

$$\frac{U \text{ inuline} \times DU}{P \text{ inuline}}$$

U inuline = Concentration urinaire en inuline (mg/mL)

DU = Débit Urinaire (mL/min)

P inuline = Concentration plasmatique en inuline (mg/mL)

Cette méthode d'estimation est difficile à utiliser en pratique car elle nécessite l'administration de l'inuline par voie intraveineuse (100 à 120 mg d'inuline par kg), deux prélèvements urinaires (30 minutes et 100 minutes après l'injection) et un prélèvement sanguin (immédiatement après la collecte de l'urine). De plus, l'analyse des prélèvements comporte plusieurs étapes analytiques (hydrolyse de l'inuline et une méthode colorimétrique utilisant le résorcinol), et il existe un risque d'interférence avec le glucose, ce qui pourrait rendre inutilisable cette méthode chez les patients diabétiques. (20)

1.2.2.2 Marqueurs radiopharmaceutiques

Ce sont des substances ayant un comportement rénal idéal et qui sont par définition marquées radioactivement.

Les marqueurs les plus utilisés sont : le iothalamate (¹²⁵I), le diéthylène triamino-penta-acétate marqué au technetium (^{99m}TcDTPA) et l'éthylène diamine tétra acétique acide marqué au Chrome 51 (⁵¹CrEDTA).

L'utilisation de ces marqueurs permet une grande précision dans l'estimation de la clairance urinaire ou plasmatique. Cependant, elle nécessite un circuit spécifique aux substances radioactives et donc une injection dans un centre agréé et expose les patients ainsi que les manipulateurs (infirmiers, médecins, laborantins...) à une radioactivité. De plus, leur usage est contre indiqué chez la femme en cas de grossesse.

1.2.2.3 Produits de contraste iodés : iohexol

L'iohexol se place en alternative à l'inuline. (7)

Il s'agit d'un produit de contraste iodé de faible osmolalité présent dans la spécialité Omnipaque® et réputé pour une absence d'effet indésirable, après son injection par voie intraveineuse : il est totalement excrété dans l'urine après sa filtration glomérulaire, et se place donc comme un bon candidat comme marqueur d'estimation de la fonction rénale. (21)

Cependant, l'iohexol possède une vitesse de distribution lente, et afin d'obtenir avec précisions les clairances plasmatiques il est nécessaire de réaliser une prise de sang au moins 10 heures après l'injection du produit de contraste d'iodé. La réalisation d'une seule prise de sang 24h après l'injection pourrait être une solution fiable. Ce schéma n'est pas adapté à l'utilisation en pratique courante des centres hospitaliers. (22)

1.2.2.4 Bilan des marqueurs exogènes

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des marqueurs exogènes de la fonction rénale

Marqueurs exogènes	Avantages	Inconvénients	Utilisation en pratique courante
Inuline	Caractère « exogène »	Injection intraveineuse Méthode analytique complexe	Marqueurs et méthodes non adaptés à l'utilisation en pratique courante des laboratoires de biologie médicale (ville ou hospitalier)
	Filtration complète	Prélèvements multiples	
Marqueurs radiopharmaceutiques	Absence de réabsorption et de sécrétion	Injection intraveineuse Exposition à la radioactivité	
Marqueurs de contraste	Précision de l'estimation	Centre agréé uniquement Injection intraveineuse Temps entre l'injection et le prélèvement	

1.2.3 Classifications de l'insuffisance rénale chronique

En France, la HAS présente la classification des stades d'évolution de la maladie rénale. Cette classification est basée sur l'estimation du DFG exprimé en mL/min/1,73m². (23)

La société internationale de néphrologie présente une classification de l'insuffisance rénale d'une manière distincte, en y intégrant l'albuminurie dans un tableau séparé. (24)

Tableau 6 : Classification KDIGO de la maladie rénale chronique en fonction de la créatininémie (24)

1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

** Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs)*

Tableau 5 : Classification KDIGO de la maladie rénale chronique en fonction de l'albuminurie (24)

Catégorie	Albuminurie (mg/24h)	Ratio créatinine/albumine (mg/mmol)		Définition
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal ou légèrement augmentée
A2	30 - 300	3 - 30	30 - 300	Modérément augmentée
A3	> 300	> 30	> 300	Sévèrement augmentée

À ce jour, la créatinine est le principal marqueur utilisé en pratique courante quotidienne pour évaluer la fonction rénale, plus particulièrement la fonction glomérulaire.

Son utilisation soulève deux problématiques :

- Les caractéristiques physiologiques de la créatinine s'écartent d'un « marqueur idéal ». (Sécrétion tubulaire, concentration dépendante de la masse musculaire...)
- Les problématiques liées aux dosages de la créatinine. (Les méthodes de dosage n'ont cessé d'évoluer au fil du temps, et les premières équations d'estimation de la fonction rénale se sont basées sur des résultats analytiques utilisant une méthode très souvent différente des méthodes actuelles)

Au sein du prochain chapitre, une liste non-exhaustive des principales méthodes d'estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie sera détaillée.

2. Les principales méthodes d'estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie

Depuis 1959, onze équations utilisant la créatininémie pour l'estimation de la clairance de la créatinine ; et plus de treize équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire ont vu le jour. (25)

Dans ce chapitre, quatre de ces équations seront détaillées. Ce sont les équations les plus utilisées en pratique courante en France (CG, MDRD, CKD-EPI) et une équation adaptée à la personne âgée (BIS1).

Tableau 7 : Chronologie des équations d'estimation de la clairance de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire (25)

Clairance de la créatinine	Date	Débit de Filtration Glomérulaire	Date
Edwards	1959	Lubowitz	1967
Jeliffe	1971	Lavender	1969
Mawer	1972	Walser	1993
Jeliffe	1973	Nankivell	1995
Cockcroft-Gault	1976	Toto -AASK	1997
Bjornsson	1979	Levey – MDRD	1999
Hull	1981	Levey – MDRDa	2000
Gates	1985	Rule	2004
Schwartz – PEDIATRIE	1985	Bouvet	2006
Salazar	1988	Stevens	2006
Davis	1996	Levey – CKD-EPI	2009
		Schaeffner – BIS1	2012

2.1. Mesure du débit de filtration glomérulaire

La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) fait appel au concept de clairance qui sous-entend qu'une substance doit avoir une concentration dans le filtrat glomérulaire égale à la concentration plasmatique.

La molécule étudiée, la créatinine dans le cas de l'évaluation de la fonction rénale, doit idéalement être de petite taille, non liée aux protéines plasmatiques, non métabolisée, réabsorbée ou sécrétée. La créatinine est une assez bonne candidate comme mentionné au chapitre 1.2.1.1.

À l'équilibre on obtient l'équation suivante : $[U] \times V = [P] \times \text{DFG}$

[U] = Concentration urinaire de la substance

[P] = Concentration plasmatique

V = Débit urinaire

DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

La clairance de cette substance $\frac{[U] \times V}{[P]}$ est donc par définition égale au DFG.

Le recueil des urines de 24 heures, permet d'obtenir un DFG mesuré (mDFG) réel par cette méthode. Il s'agit en théorie, d'une méthode de référence qui est cependant très difficile à mettre en œuvre en pratique car elle nécessite le recueil exact des urines sur 24 heures.

Il est alors nécessaire de mettre au point des méthodes d'estimation du DFG (eDFG) reposant sur les formules détaillées par la suite. (CG, MDRD, CKD-EPI, BIS1...).

2.2 Cockcroft & Gault

En 1976, les Dr Donald W.Cockcroft et Dr Henry Gault proposent une équation permettant une estimation la clairance de la créatinine sans le recueil des urines. (26) Les informations nécessaires pour l'estimation de cette dernière sont la créatininémie, le poids, l'âge et le sexe du patient.

Afin de démontrer que leur équation se rapprochait de la réalité, ils ont comparé les clairances prédites par quatre équations (Figure 9) à une clairance mesurée par le nomogramme de Siers-Baek-Nielsen (Figure 8). Il s'agit d'une méthode rapide d'évaluation de la clairance de la créatinine créée en 1971. Elle utilise comme paramètres : l'âge, le poids et la créatininémie. Les données ont été obtenues à l'aide d'une population de 149 hommes et 219 femmes. (27)

Pour déterminer la clairance de la créatinine, il faut utiliser une règle et relier le poids à l'âge de notre patient. Ensuite, nous gardons le point de croisement de la ligne R, et on adapte la règle pour retomber sur la créatininémie. Cela nous permet d'obtenir une droite croisant l'axe de clairance du nomogramme et d'estimer une clairance de la créatinine.

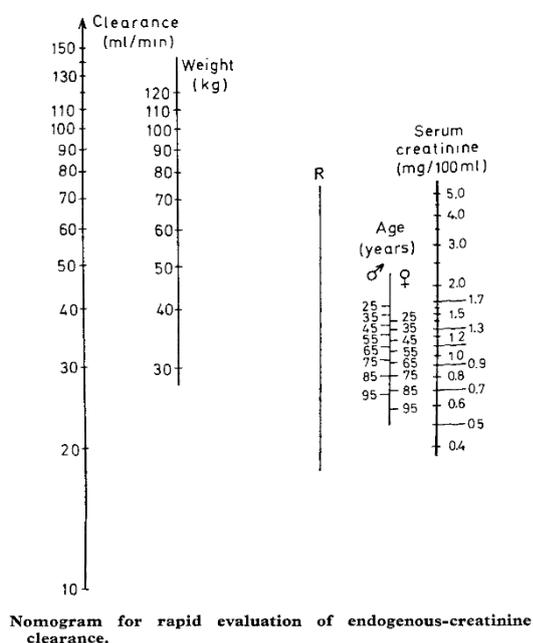


Figure 8 : Nomogramme de Siersbaek-Nielsen (27)

Formula	Reference
I $\frac{100}{S_{er}} - 12$ (ml/min/1.73 m ²)	JELLIFFE [1]
II $\frac{98 - 16 \left(\frac{\text{age} - 20}{20} \right)}{S_{er}}$ (ml/min/1.73 m ²)	JELLIFFE [2]
III $\frac{94.3}{S_{er}} - 1.8$ (ml/min/1.73 m ²)	EDWARDS and WHYTE [3]
IV $\frac{(140 - \text{age}) (\text{wt kg})}{72 S_{er}}$ (ml/min)	present study

Figure 9 : Formules d'estimation de la clairance de la créatinine utilisées dans l'étude de Cockcroft & Gault (26)

Cockcroft et Gault démontrent que leur formule d'estimation expose à une plus faible variation de la clairance de la créatinine et à une meilleure corrélation par rapport aux autres formules.

Il est important de noter que cette équation se base sur la mesure de la créatininémie et de la créatininurie estimées grâce à la méthode colorimétrique de Jaffé. Les résultats obtenus sont basés sur un échantillon de 249 patients âgés de 18 à 92 ans, composé à 96% d'hommes.

Les auteurs soulèvent certaines limites à l'utilisation de cette méthode :

- La créatininémie est dépendante de la production de créatinine par le corps, et elle est variable avec l'âge (risque de sous-estimation).
- La variation journalière de sécrétion de créatine dans le sérum (pic de plus de 30% à 19h00).
- L'utilisation de sang total à la place du sérum (risque de sous-estimation)
- La méthode de dosage de la créatinine prenant en compte ou non la présence de chromogènes.
- L'existence d'une rétro-inhibition de production de la créatinine lorsque la créatininémie est trop élevée.

Malgré ces limitations, les auteurs concluent qu'il y aurait moins de variations d'estimation liée à l'équation que de variations pouvant être causées par le dosage de la créatinine, par la récolte des urines et qu'il s'agirait alors d'une méthode plus fiable, plus pratique de l'évaluation de la clairance de la créatinine chez les patients adultes et hospitalisés.

2.3 Modification of Diet in Renal Disease

2.3.1. MDRD 1999

Un peu plus de 20 années après la publication de l'équation de Cockcroft & Gault, le Dr. Andrew S Levey (28) confirme que le débit de filtration glomérulaire est traditionnellement le meilleur reflet de la fonction rénale. Cependant, le Dr. Levey et son équipe soulèvent les difficultés et les risques de déviations notamment liés aux dosages de la créatinine. Afin de limiter ces déviations, il est nécessaire d'utiliser des équations prenant en compte la créatininémie, l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle.

En 1999, la formule de CG est utilisée pour détecter les MRC, pour adapter la posologie des médicaments. L'estimation d'une clairance de la créatinine est nécessaire pour classer l'ordre de priorité de la liste des patients éligibles à la greffe rénale. Dans ce contexte, il est nécessaire d'obtenir une estimation de la fonction rénale la plus proche de l'état fonctionnel des reins.

Pour répondre à cette problématique, l'étude *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) est débutée.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée et contrôlée évaluant les effets de la restriction en aliments protéiques et du contrôle tensionnel sur la progression de la maladie rénale chronique. Les données de cette étude ont été utilisées pour établir une équation d'estimation de la fonction rénale. Les caractéristiques de la population concernée sont détaillées à la figure 10.

La recherche d'une nouvelle équation a pour objectif d'être utilisée en pratique courante et dans l'analyse de la qualité d'un greffon rénal sur un patient décédé pour lequel le prélèvement d'urine ne sera donc pas réalisable.

Le débit de filtration glomérulaire (mDFG) est mesuré à l'aide d'un radio-marqueur. La clairance de la créatinine est estimée à l'aide de la formule de Cockcroft & Gault (eDFG). La créatininémie est déterminée à l'aide de la méthode colorimétrique de Jaffé.

Par la suite, sept équations sont comparées pour estimer le DFG, en déterminant la différence absolue entre le eDFG et le mDFG. (Figure 11)

Characteristic	Glomerular Filtration Rate	Creatinine Clearance	Serum Creatinine Concentration
	$\text{mL} \cdot \text{s}^{-2} \cdot \text{m}^{-2}$ (mL/min per 1.73 m ²)		$\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)
Overall (n = 1628)	0.38 ± 0.20 (39.8 ± 21.2)	0.47 ± 0.24 (48.6 ± 24.5)	203 ± 106 (2.3 ± 1.2)
Sex			
Male (n = 983)	0.39 ± 0.2 (40.2 ± 20.4)	0.48 ± 0.24 (49.6 ± 24.8)	212 ± 106 (2.4 ± 1.2)†
Female (n = 645)	0.38 ± 0.21 (39.1 ± 22.3)	0.45 ± 0.23 (47.0 ± 23.9)	177 ± 97 (2.0 ± 1.1)
Ethnicity			
Black (n = 197)	0.42 ± 0.21 (43.6 ± 21.4)†	0.48 ± 0.25 (49.8 ± 25.4)	212 ± 115 (2.4 ± 1.3)
White (n = 1304)	0.38 ± 0.2 (39.2 ± 20.8)	0.47 ± 0.23 (48.3 ± 23.8)	195 ± 97 (2.2 ± 1.1)
Age			
≤55 y (n = 947)	0.4 ± 0.22 (41.5 ± 22.7)†	0.49 ± 0.25 (50.4 ± 26.1)†	203 ± 106 (2.3 ± 1.2)
>55 y (n = 681)	0.36 ± 0.18 (37.4 ± 18.7)	0.44 ± 0.21 (46.0 ± 21.8)	194 ± 97 (2.2 ± 1.1)
Diabetes status			
Diabetic (n = 99)	0.38 ± 0.22 (39.3 ± 23.1)	0.46 ± 0.25 (47.6 ± 25.5)	186 ± 88 (2.1 ± 1.0)
Nondiabetic (n = 1529)	0.38 ± 0.2 (39.8 ± 21.1)	0.47 ± 0.24 (48.7 ± 24.4)	203 ± 106 (2.3 ± 1.2)
Cause of renal disease			
Polycystic kidney disease (n = 364)	0.38 ± 0.22 (39.9 ± 22.5)	0.46 ± 0.24 (47.3 ± 24.6)	203 ± 115 (2.3 ± 1.3)
Glomerular (n = 525)	0.37 ± 0.2 (38.6 ± 21.2)	0.47 ± 0.25 (48.9 ± 25.4)	203 ± 106 (2.3 ± 1.2)
Tubulointerstitial (n = 121)	0.36 ± 0.19 (37.5 ± 19.2)	0.44 ± 0.23 (45.8 ± 24.2)	186 ± 80 (2.1 ± 0.9)
Other or unknown (n = 618)	0.4 ± 0.2 (41.1 ± 20.7)	0.48 ± 0.23 (49.6 ± 23.6)	194 ± 97 (2.2 ± 1.1)
Protein intake‡			
<0.85 g/kg per day (n = 480)	0.32 ± 0.2 (32.9 ± 19.6)	0.35 ± 0.19 (36.6 ± 19.8)	230 ± 124 (2.6 ± 1.4)
0.85–1.05 g/kg per day (n = 585)	0.37 ± 0.18 (38.6 ± 19.1)	0.45 ± 0.2 (47.0 ± 21.2)	203 ± 106 (2.3 ± 1.2)
>1.05 g/kg per day (n = 562)	0.45 ± 0.22 (46.8 ± 22.3)	0.58 ± 0.25 (60.5 ± 25.8)	168 ± 80 (1.9 ± 0.9)
Mean arterial pressure§			
<98 mm Hg (n = 758)	0.4 ± 0.22 (41.0 ± 22.4)	0.48 ± 0.24 (49.7 ± 25.1)	194 ± 97 (2.2 ± 1.1)
98–107 mm Hg (n = 466)	0.38 ± 0.19 (39.3 ± 19.9)	0.47 ± 0.24 (49.2 ± 25.3)	203 ± 106 (2.3 ± 1.2)
>107 mm Hg (n = 404)	0.37 ± 0.19 (38.0 ± 20.1)	0.44 ± 0.21 (45.8 ± 22.1)	212 ± 106 (2.4 ± 1.2)

Figure 10 : Caractéristiques de la population de l'étude MDRD (28)

Equation 1: Serum creatinine
 $\text{GFR} = 0.69 \times [100/P_{cr}]$

Equation 2: Cockcroft-Gault formula
 $\text{GFR} = 0.84 \times [\text{Cockcroft-Gault formula}]$

Equation 3: Creatinine clearance
 $\text{GFR} = 0.81 \times [C_{cr}]$

Equation 4: Average of creatinine and urea clearance
 $\text{GFR} = 1.11 \times [(C_{cr} + C_{urea})/2]$

Equation 5: Creatinine clearance, urea clearance, and demographic variables
 $\text{GFR} = 1.04 \times [C_{cr}]^{+0.751} \times [C_{urea}]^{+0.226} \times [1.109 \text{ if patient is black}]$

Equation 6: Demographic, serum, and urine variables
 $\text{GFR} = 198 \times [P_{cr}]^{-0.858} \times [\text{Age}]^{-0.167} \times [0.822 \text{ if patient is female}] \times [1.178 \text{ if patient is black}] \times [\text{SUN}]^{-0.293} \times [\text{UUN}]^{+0.249}$

Equation 7: Demographic and serum variables only
 $\text{GFR} = 170 \times [P_{cr}]^{-0.999} \times [\text{Age}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ if patient is female}] \times [1.180 \text{ if patient is black}] \times [\text{SUN}]^{-0.170} \times [\text{Alb}]^{+0.318}$

* Cockcroft-Gault formula and creatinine clearance are adjusted for body surface area. Age, sex, and weight each had a P value > 0.75; none of them entered equation 5. Alb = serum albumin concentration (g/dL); C_{cr} = creatinine clearance (mL/min per 1.73 m²); C_{urea} = urea clearance (mL/min per 1.73 m²); P_{cr} = serum creatinine concentration (mg/dL); SUN = serum urea nitrogen concentration (mg/dL); UUN = urine urea nitrogen concentration (g/d).

Figure 11 : Equations utilisées dans l'étude MDRD (28)

L'équation 6 de l'étude semble être la moins source d'erreurs, mais nécessite l'utilisation de données urinaires.

L'équation 7 semble être la plus adaptée à la pratique courante. Elle ne contient que des données démographiques (âge, sexe, ethnie) et biologiques (créatininémie, urémie, albuminémie). Elle exclue un critère précédemment utilisé : le poids.

Les défauts de cette nouvelle formule d'estimation sont tout d'abord, l'utilisation d'une cohorte de patients spécifiques et difficilement extrapolable à la population générale : patients atteints d'une maladie rénale chronique, assez jeunes (âgées de 18 à 70 ans), avec exclusion des patients ayant un diabète de type 1 ou 2 insuliné.

2.3.2. MDRD 2006

L'équipe américaine du Dr. Levey (29) a cherché durant plus de sept ans à améliorer l'équation créée en 1999 à l'aide de l'étude MDRD. Afin de faciliter la détection, l'évaluation et la prise en charge de la maladie rénale chronique ; il est préconisé de diminuer un risque d'erreur important pouvant être dû aux variations des méthodes de dosage de la créatinine. Il est donc préconisé d'utiliser une méthode standardisée. Le collège américain de pathologiste a mis en place un isotope dilué servant au contrôle de la justesse des automates utilisés pour le dosage de la créatinine. (30,31)

Suite à l'utilisation de cette nouvelle méthode standardisée, l'équation initiale est donc modifiée pour prendre en compte cette nouvelle pratique.

Cependant, pour les patients ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 mL/min/1,73m² de nombreuses variations apparaissent, et l'utilisation de l'ancienne méthode de CG reste recommandée pour cette population.

2.4 Chronic Kidney Disease Epidemiology

L'équipe du Dr. Levey (32) a cherché une fois de plus à améliorer les équations d'estimation de la fonction rénale. Les précédentes équations comme le MDRD présentent certaines imprécisions et ont tendance à sous-estimer la mesure du DFG pour les patients ayant un DFG > 60mL/min/1,73m².

Dans le but de créer une nouvelle équation d'estimation de la fonction rénale basée sur la créatininémie, une étude transversale est menée sur la population américaine. (Figure 11)

Les données de la population américaine utilisées pour créer la nouvelle équation sont issues de 26 études basées sur des marqueurs exogènes pour obtenir des DFG mesurés. Les dosages de la créatinine sont réalisées par des méthodes calibrées.

Subject Characteristics by Dataset

	Development (n=5,504)	Internal validation (n=2,750)	External validation (n=3,896)	P values *
Mean age (SD), y	47 (15)	47 (15)	50 (15)	p<0.001
Age, n (%)				p<0.001
<40 y	2058 (37)	1018 (37)	1136 (29)	
41-65 y	2751 (50)	1403 (51)	2192 (56)	
>65 y	695 (13)	329 (12)	568 (15)	
66-70 y	476 (9)	220 (8)	254 (7)	
71-75 y	150 (3)	66 (2)	185 (5)	
76-80 y	41 (0)	30 (1)	92 (2)	
>80 y	28 (0)	13 (0)	37 (0)	
Women, n (%)	2391 (43)	1215 (44)	1767 (45)	p=0.084
Race, n (%)				p<0.001
Black	1728 (32)	857 (31)	384 (10)	
Hispanic	247 (5)	106 (4)	67 (2)	
Asian	62 (1)	38 (1)	67 (2)	
White and other	3467 (63)	1749 (64)	3378 (87)	
Kidney donor, n (%)	694 (13)	336 (12)	608 (16)	p<0.001
Transplant recipient, n (%)	241 (4)	119 (4)	1134 (29)	p<0.001
Diabetes, n (%)	1581 (29)	825 (30)	1089 (28)	p=0.173
Mean height (SD), cm	170 (10)	170 (10)	170 (10) †	p=0.90
Mean weight (SD), kg	82(20)	82 (20)	79 (18) †	p<0.001
Mean body mass index (SD), kg/m ²	28 (6)	28 (6)	27 (6) †	p<0.001
Mean body surface area (SD), m ²	1.93 (0.20)	1.93 (0.20)	1.90 (0.23) †	p<0.001
Mean GFR (SD), mL/min per 1.73 m ² ‡	68 (40)	67 (40)	68 (36)	p=0.70
Mean serum creatinine level (SD)				p<0.001
μmol/L	146 (106)	148 (106)	134 (88)	
mg/dL	1.65 (1.20)	1.67 (1.20)	1.52 (1.00)	

Figure 11 : Caractéristiques de la population de l'étude CKD-EPI (32)

La nouvelle équation obtenue utilise les mêmes paramètres que celles de MDRD : la créatininémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique. (Figure 12)

The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*

Race and Sex	Serum Creatinine $\mu\text{mol/L}$ (mg/ dL)	Equation	
Black	Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other	Female	≤ 62 (≤ 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 62 (> 0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤ 80 (≤ 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		> 80 (> 0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Figure 12 : Equations récapitulatives CKD-EPI en fonction du sexe et de l'origine ethnique (32)

Par la suite, la validation externe est réalisée en comparant le mDFG au eDFG estimé à l'aide la nouvelle équation CKD-EPI et de l'équation MDRD. Les données utilisées sont issues de la base de l'enquête nationale sur les examens de santé et de nutrition durant la période de 1999 à 2006. (*National Health and Nutrition Examination Survey NHANES*)

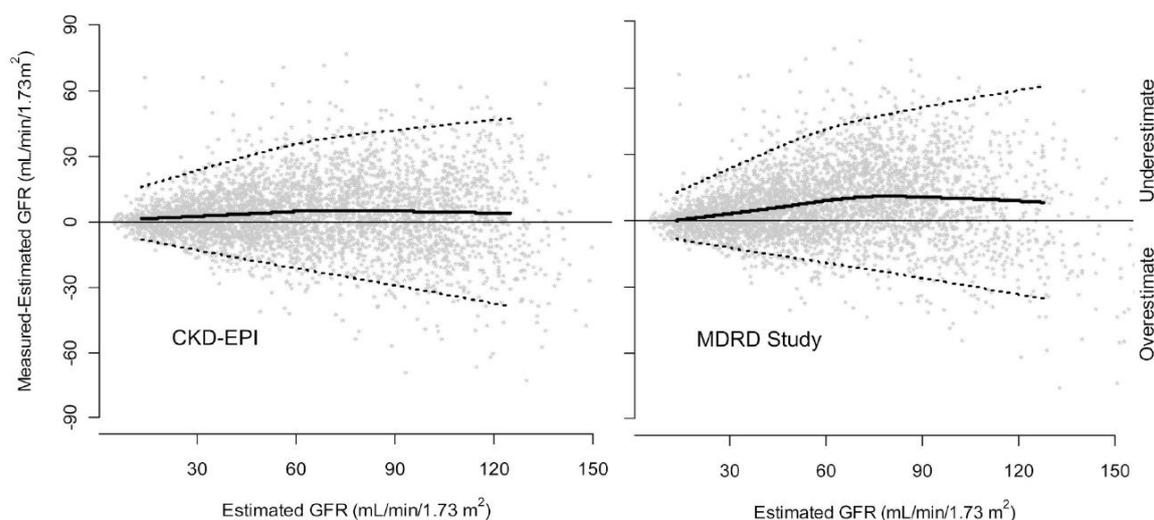


Figure 13 : DFG estimé en fonction du DFG mesuré selon CKD-EPI et MDRD (32)

L'équation CKD-EPI présente moins de biais que l'équation MDRD, notamment pour les patients ayant un DFG > 60mL/min/1,73m². Cependant, un biais persiste, il s'agit d'une sous-estimation du eDFG par rapport au mDFG pour des valeurs de DFG comprises entre 30 et 90 mL/min/1,73m².

Les équations permettant d'estimer le DFG utilisent différents paramètres, comme la race, le sexe, l'âge prenant donc en compte la masse musculaire et donc la production de créatinine. L'imprécision des estimations du DFG suggère que ces trois facteurs ne tiennent pas compte de tous les déterminants impactant la créatininémie.

L'équation CKD-EPI apporte une meilleure précision du DFG estimé. Elle devrait permettre de diminuer le taux de faux positifs de patients classés comme ayant une maladie rénale chronique stade 3 et améliorer les ajustements posologiques des médicaments. Son utilisation en pratique courante est donc recommandée.

Les créateurs de cette nouvelle équation relèvent cinq faiblesses :

- Faible probabilité qu'une seule équation corresponde à la population générale.
- Données issues d'études pouvant comporter des biais.
- Population non représentative (peu de patients âgés de plus de 70 ans, peu de patients de minorité raciale autre que les noirs présentant un risque accru de développement de la maladie rénale chronique).
- Manque de données concernant les comorbidités comme le diabète, les médicaments impactant le taux de créatinine dans le sérum.
- Complexité de l'équation par rapport à celle du MDRD, malgré l'utilisation des mêmes données.

Les chercheurs de cette étude proposent des pistes d'amélioration dans l'estimation du DFG : utilisation de nouveaux marqueurs comme la cystatine C utilisées seule ou en association à la créatininémie. Ils recommandent la réalisation d'études basées sur des populations plus représentatives comme les personnes âgées et les minorités raciales et mettent en garde sur l'utilisation de ces équations issues de la créatininémie pour les personnes ayant une masse musculaire très faible ou au contraire très développée.

2.5 Berlin International Study

2.5.1 Berlin International Study 1 et Berlin International Study 2

En 2012, le Dr. Elke S. Schaeffner accompagné de médecins allemands et belges s'intéressent à la création d'une équation d'estimation du DFG spécifique à la personne âgée. (33) Il s'agit d'une population sous-représentée dans les pools de patients ayant servi à la création des équations de CG, du MDRD et du CKD-EPI. Pourtant, la population des personnes âgées peut représenter plusieurs sources de difficultés d'estimation de la fonction rénale à partir de la créatininémie : la variation de la masse musculaire et donc de la production de la créatinine, les morbidités associées (diabète, hypercholestérolémie, hyperuricémie...). Il s'agit d'une population consommant beaucoup de médicaments et notamment des spécialités dont la posologie s'adapte à la fonction rénale.

C'est dans ce contexte que naît la Berlin International Study (BIS). Cette étude a pour but de déterminer la prévalence de la maladie rénale chronique dans une cohorte de 2000 patients ayant plus de 70 ans vivant à Berlin. (34)

Le premier objectif qui était d'obtenir un sous-groupe d'environ 600 patients comparables à la population totale ayant un DFG mesuré à l'aide de la clairance de l'iohexol est réussi avec un sous-groupe de 570 patients d'âge moyen 78,5 ans. Il est composé à 43% de femmes, de 25% de patients ayant un diabète, de 76% de patient ayant une hypertension artérielle. Cette cohorte est alors divisée en deux échantillons de 285 patients. Le premier va servir au développement des nouvelles équations et le deuxième à la validation interne.

À l'aide de cette cohorte, il est déterminé les deux équations suivantes :

$$BIS\ 1 : 3736 \times \text{créatinine}^{-0,87} \times \text{age}^{-0,95} \times 0,82 \text{ (si femme)}$$

$$BIS\ 2 : 767 \times \text{cystatine C}^{-0,61} \times \text{créatinine}^{-0,4} \times \text{age}^{-0,57} \times 0,87 \text{ (si femme)}$$

Ces deux équations prennent en compte les mêmes données clinico-biologiques que les autres formules déjà développées : la créatininémie, l'âge et le sexe.

La validation de ces équations a été réalisée en comparant la différence entre le mDFG mesuré et l'eDFG estimé à l'aide de BIS1 et BIS2.

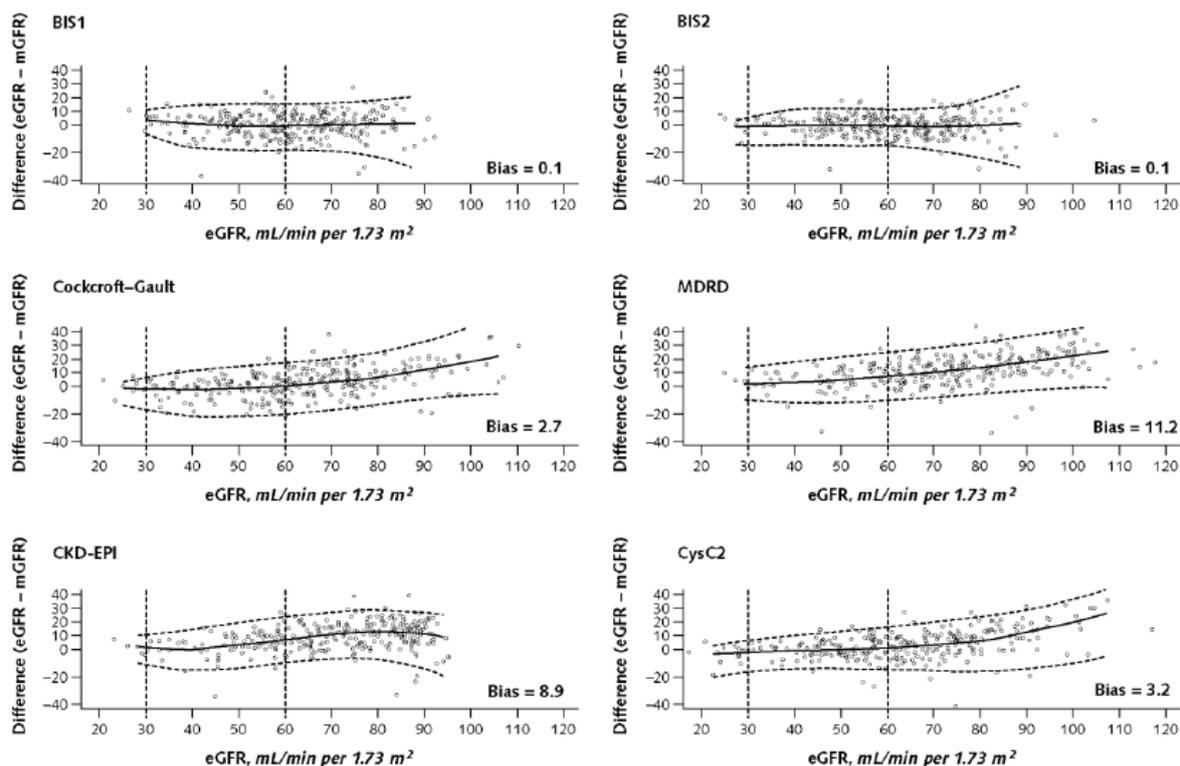


Figure 14 : Différences entre DFG estimé et DFG mesuré en fonction du DFG estimé par BIS1, CG et CKD-EPI (34)

Les équations BIS1 et BIS2 ont montré une meilleure précision et un meilleur accord avec le DFG mesuré par CKD-EPI, CG et MDRD. Les nouvelles informations que nous apportent cette étude sont tout d'abord que MDRD est une équation qui surestime le DFG chez les personnes âgées. Cette surestimation est d'autant plus importante que le DFG est élevé. Par la suite, l'équation de CG est l'équation qui présente le moins de biais de différence avec les équations de BIS mais plus de 20% des patients ont une erreur de stade de la maladie rénale chronique.

Le mDFG mesuré par la clairance de l'iohexol montre un DFG inférieur à toutes les équations d'estimation utilisées à présent ce qui a tendance à correspondre à une surestimation de la fonction rénale chez la personne âgée ayant une fonction rénale normale ou légèrement diminuée.

Cette étude comporte plusieurs biais :

- Absence de validation externe.
- Biais de sélection : les personnes se sont vues proposer d'être dans le bras « iohexol » et n'ont pas été tirées au hasard.
- La prévalence d'un eDFG estimé par le MDRD $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ était de 7% inférieure à celle d'autres cohortes de personnes âgées.
- La population sélectionnée ne prend pas en compte les patients de race noire et ne comprend pas les sujets atteints d'une insuffisance rénale sévère.
- Utilisation de l'iohexol et non de l'iothalamate qui était l'étalon utilisé pour l'étude CKD-EPI et MDRD.
- Absence de mesures répétées de créatininémie pouvant influencer le reflet d'une chronicité.

2.5.2 Validation externe française

En 2014, l'équipe française du Dr. Vidal-Petiot décide de réaliser une validation externe de l'équation BIS-1 à l'aide des données récoltées entre Janvier 2007 et Septembre 2013, des patients hospitalisés de plus de 70 ans dans deux hôpitaux parisiens.

La clairance de la créatine urinaire est utilisée pour déterminer le mDFG, il sera comparé au eDFG estimé par le CKD-EPI et le BIS1. Les participants avaient un âge moyen de 75,9 ans, 95% d'entre eux souffrent d'une insuffisance rénale chronique.

Dans la population totale, l'eDFG estimé à l'aide de BIS1 démontre des biais médian et une variation de la précision meilleure qu'avec le CKD-EPI. Cependant, BIS-1 expose à une forte variation du biais médian pour les patients avec un DFG $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ et à une plus forte variation de la précision globale en fonction de l'âge. Cette validation a permis de comparer et de valider l'équation BIS1 à l'aide d'une population différente de l'étude initiale, et à partir d'un DFG mesuré par une autre méthode que la clairance de l'iohexol ; l'équipe française ne recommande pas l'utilisation de l'équation BIS1 en pratique courante, notamment à cause des variations retrouvées dans l'étude mais également à cause de l'introduction d'une nouvelle méthode d'estimation à ajouter en fonction de l'âge des patients.

2.6 Comparaison des méthodes d'estimation rénale basées sur la créatininémie

L'utilisation de formules d'estimation de la fonction rénale chez l'Homme est une discipline assez récente, et depuis la publication de l'équation de Cockcroft & Gault, les médecins cherchent à améliorer ces méthodes.

La liste des formules présentées ci-dessus n'est pas exhaustive, cependant nous avons suivi l'évolution chronologique de la création de ces méthodes d'estimation visant à optimiser et se rapprocher au mieux d'un DFG mesuré.

Outre un ordre chronologique, il peut être intéressant de comparer ces quatre méthodes d'estimation selon plusieurs critères :

- Les formules brutes :

Tableau 8 : Formules brutes des équations d'estimation de la fonction rénale (2,29,32,34)

CG	$k \times \frac{(140 - \text{âge (année)}) \times \text{Poids (kg)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{M})}$ <p><i>k : 1.04 (femme) k : 1,25 (homme)</i></p>
MDRD 2006	$30849 \times \text{créatininémie } (\mu\text{M})^{-1,154} \times \text{âge (année)}^{-0,203}$ <p><i>× 1,212 (si ethnique noire) × 0,742 (si femme)</i></p>
CKD-EPI	<p><i>Femme : créatininémie ≤ 62μM</i></p> $: 144 \times \left(\frac{\text{créatininémie } (\mu\text{M})}{0,7} \right)^{-0,329} \times 0,993^{\text{âge (année)}}$ <p><i>Femme : créatininémie > 62μM</i></p> $: 144 \times \left(\frac{\text{créatininémie } (\mu\text{M})}{0,7} \right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge (année)}}$ <p><i>Homme : créatininémie ≤ 80μM</i></p> $: 141 \times \left(\frac{\text{créatininémie } (\mu\text{M})}{0,9} \right)^{-0,411} \times 0,993^{\text{âge (année)}}$ <p><i>Homme : créatininémie > 80μM</i></p> $: 141 \times \left(\frac{\text{créatininémie } (\mu\text{M})}{0,9} \right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge (année)}}$ <p><i>*Ces formules ne concernent que les hommes et femmes non Afro-Américain(e)s</i></p>
BIS1	$3736 \times \text{créatininémie}^{-0,87} \times \text{âge}^{-0,95} \times 0,82 \text{ (si femme)}$

- Les données clinico-biologiques utilisées :

Tableau 9 : Données cliniques utilisées par les principales équations d'estimation de la fonction rénale

	Age	Créatininémie	Sexe	Poids	Ethnie
CG	x	x	x	x	
MDRD	x	x	x		x
CKD-EPI	x	x	x		x
BIS	x	x	x		

- Les caractéristiques des études : nombre de patient, pourcentage de femmes, âge moyen, méthode de dosage de la créatininémie :

Tableau 10 : Tableau comparatif des équations CG, MDRD, CKD-EPI, BIS selon les caractéristiques des patients issues des études (26,31,32,33,34)

	Paramètres dosés	Nombres de sujets	Répartition Homme/Femme	Âge	Commentaires
CG 1976	Créatininémie (Jaffé)	249 patients Hôpital militaire Queen	4% femmes	18-92 ans	Faible population de femme (théorie -15% masse musculaire) Critère « poids » fausse les masses musculaires atypiques (œdèmes, surpoids...)
MDRD 1999	Créatininémie (Jaffé)	1628 patients	40% femmes	18-70 ans <i>moyen : 50,6 ans</i>	Patients avec MRC stades II à V ayant participé à une étude d'intervention diététique et tensionnelle sur la progression MRC
MDRD 2006	Créatininémie (IDMS)				
CKD-EPI 2009	Créatininémie (IDMS)	8254 patients 3896 (validation externe)	43% femmes	<i>moyen : 47 ans</i>	Non validée : non caucasien, 75 ans, poids extrême, végétariens
BIS	Créatininémie (IDMS)	570 patients de plus de 70 ans	43% femmes	> 70 ans <i>moyen : 78,5 ans</i>	Sous-groupe d'une cohorte de patient vivant à Berlin, pas d'ethnie noir

3. Adaptation des médicaments à la fonction rénale chez la personne âgée

3.1 Recommandations

La Haute Autorité de Santé publie en Juillet 2012 un guide de bon usage du diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (5) dans lequel il est recommandé d'utiliser l'équation de CKD-EPI pour estimer le DFG, et l'équation de CG pour adapter les posologies médicamenteuses. Il est également rappelé que l'équation CG permet d'estimer la clairance de la créatinine et non un DFG. De plus, lorsqu'on s'intéresse aux populations sur lesquelles sont basées les équations d'estimation, on observe que l'équation de CG comporte de nombreux biais (4% de femmes par exemple) et que cela risque de nous éloigner du DFG réel.

Chez les personnes âgées, nous savons que le CG a tendance à sous-estimer la clairance de la créatinine et cela peut être un argument avancé par les médecins gériatres pour utiliser cette équation lors de l'adaptation des médicaments. Les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents dans cette population, et trois catégories de médicaments peuvent exposer à ce risque iatrogène : les médicaments aggravant l'insuffisance rénale préexistante, les médicaments exposant à des effets indésirables généraux graves en cas d'accumulation, et les médicaments exposant la personne âgée à des effets indésirables plus fréquents. (35)

3.2 Choix d'une formule d'estimation du DFG pour les adaptations posologiques des médicaments

En 2015, des équipes franco-belges se sont intéressées aux choix de l'estimateur de fonction rénale et de l'impact sur l'adaptation des médicaments. (36)

Au sein de leur étude, deux opinions ont été discutées : tout d'abord, l'utilisation de l'équation de CG pour adapter les médicaments, face à l'utilisation des équations plus récentes comme le MDRD et le CKD-EPI. En complément, ils mentionnent une autre problématique : l'indexation à la surface corporelle. En effet, les méthodes récentes proposent un eDFG estimé en supposant un gabarit correspondant à une surface corporelle de 1,73m².

Cependant, cette indexation pourrait engendrer une variation du DFG et par conséquent une sous-exposition chez le sujet obèse et à l'inverse une surexposition chez le sujet très maigre.

Les KDIGO (24), la FDA (37), et l'EMA (38) recommandent l'utilisation d'un DFG non indexée à la surface corporelle. CG et les mDFG ne présentent pas d'indexation à la surface corporelle (soit un DFG exprimé en mL/min) alors CKD-EPI, MDRD, BIS1 présentent une indexation de $1,73\text{m}^2$ (soit un DFG exprimé en mL/min/ $1,73\text{m}^2$). Ces recommandations bien que logique d'un point de vue théorique, n'ont jamais été conforté par une étude analysant l'impact clinique sur l'utilisation de la désindexation ou de la non-indexation. Cette problématique a théoriquement un impact significatif chez les sujets ayant une surface corporelle éloignée de $1,73\text{m}^2$.

3.2.1 Estimation du débit de filtration glomérulaire

Trois paramètres statistiques sont utilisés pour évaluer la capacité d'une équation à estimer le DFG mesuré (36) :

- Biais : différence moyenne ou médiane entre le DFG estimé et le DFG mesuré : il s'agit de la conceptualisation de l'erreur systématique entre les deux valeurs. Si une méthode sous-estime systématiquement de 5mL/min un DFG, il sera assez aisé de rajouter cette même valeur pour en déterminer le DFG mesuré.
- Précision : écart-type ou écart interquartile autour du biais. Il s'agit de la dispersion des points autour du biais ou de la conceptualisation de l'erreur aléatoire de la formule. Elle n'est donc pas corrigeable. Pour une équation du DFG, nous cherchons une méthode la plus précise possible.
- Exactitude : pourcentage de patients dont le DFG estimé est compris entre $-x\%$ et $+x\%$ de la valeur du DFGm : ce paramètre intègre à la fois l'erreur systématique et l'erreur aléatoire.

Lorsque nous prenons ces paramètres afin de déterminer la performance intrinsèque des équations, CKD-EPI et MDRD sont bien supérieures au CG qui présente une moins bonne précision, notamment pour les DFG $< 60\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ (critère éligible à l'adaptation posologique médicamenteuse)

L'équation de MDRD a tendance à sous-estimer les DFG pour les sujets sains, notamment pour les femmes jeunes. Les recommandations internationales et l'HAS recommandent donc l'utilisation du CKD-EPI pour l'estimation du DFG.

3.2.2 Cockcroft & Gault

Le poids historique de la formule de CG est un facteur favorisant son utilisation bien que largement débattu pour l'adaptation posologique médicamenteuse à la fonction rénale.

Jusqu'en 2008, la FDA recommandait son utilisation pour les études visant à définir l'adaptation des médicaments à la fonction rénale.

De plus, les pharmacologues préfèrent l'utilisation de CG qui est la seule formule intégrant le facteur poids qui peut être une donnée corrélée à la pharmacocinétique et donc au volume de distribution (Vd).

Cependant, il existe un autre débat sur le poids à utiliser dans cette formule (poids réel, poids ajusté, ou poids dit maigre) car le poids peut être un paramètre perturbant l'équation notamment chez les sujets obèses, dénutries ou présentant des œdèmes.

Une discordance apparaît nettement lorsqu'on s'intéresse à la variable créatinine. En effet, l'équation de CG n'a jamais été réévaluée avec l'utilisation d'une méthode de standardisation du dosage de la créatinine (IDMS). Nous utilisons donc une formule d'estimation de la fonction rénale avec un dosage de la créatinine qui diffère du dosage réalisé lors de sa création, ce qui pose un problème méthodologique.

3.2.3 Etudes comparatives

De nombreuses études ont été réalisées sur l'impact clinique de l'utilisation de CG ou des méthodes plus récentes pour l'adaptation posologique. Il en ressort une hétérogénéité importante des résultats, basée notamment sur un faible nombre de molécules. Il n'existe pas d'étude prospective comparant les doses et les effets indésirables en fonction de la formule d'estimation utilisée pour l'adaptation posologique.

La problématique du choix de la bonne méthode d'estimation se pose notamment pour les sujets ayant une forte discordance du DFG estimé selon que la formule de CG ou CKD-EPI est utilisée. En l'absence de recommandations établies il pourrait s'avérer intéressant d'individualiser les situations cliniques pour lesquelles il serait nécessaire de choisir une méthode plus qu'une autre.

Exemple d'un homme de 80 ans (36) :

Pour un patient de 80 ans et mesurant 1,70m :

Selon la figure 15A :

- CG donne un résultat significativement plus bas que CKD-EPI lorsque la créatinine sérique est inférieure à 115 μM et le poids > 65kg
- CG donne un résultat significativement plus haut que CKD-EPI lorsque le poids > 105kg quel que soit la valeur de créatinine, et 70kg < poids < 105kg si la créatinine est inférieure à 71 μM

De manière plus générale, CG a tendance à sous-estimer la fonction rénale lorsque la créatinine est proche de la normale et que le patient est mince. CG a tendance à surestimer lorsque le patient est en surcharge pondérale ou qu'il a un poids normal avec une créatinine normale-basse.

Selon la figure 15B :

- CG a tendance à sous-estimer le eDFG par MDRD lorsque les poids sont bas ou lorsque les créatininémies sont basses.
- CG ne donne jamais de résultat significativement plus haut que MDRD.

Selon la figure 15C :

- CG sous-estime le eDFG par BIS1 pour tous les poids compris entre 25 et 125 kilogrammes et toutes les créatininémies comprises entre 30 et 250 $\mu\text{mol/L}$.

Ce type d'étude nous permet d'identifier des profils à risques mais ne prétend pas nous indiquer la fréquence de ces profils dans une population réelle.

15A

		Créatininémie (umol/L)																						
Poids (kg)		30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250
	25		-19,6	-26,0	-28,9	-30,3	-30,9	-31,1	-26,3	-22,8	-20,0	-17,7	-15,8	-14,3	-13,0	-11,8	-10,9	-10,0	-9,3	-8,6	-8,0	-7,5	-7,0	-6,6
30		-13,9	-22,5	-26,8	-29,0	-30,2	-30,9	-26,0	-22,4	-19,6	-17,3	-15,4	-13,9	-12,5	-11,4	-10,4	-9,6	-8,9	-8,2	-7,6	-7,1	-6,7	-6,2	-5,9
35		-7,5	-18,6	-24,2	-27,3	-29,2	-30,3	-25,3	-21,8	-18,9	-16,6	-14,8	-13,2	-11,9	-10,8	-9,9	-9,0	-8,3	-7,7	-7,1	-6,6	-6,2	-5,8	-5,4
40		-0,7	-14,2	-21,3	-25,3	-27,8	-29,3	-24,4	-20,8	-18,0	-15,8	-14,0	-12,4	-11,2	-10,1	-9,2	-8,3	-7,6	-7,0	-6,5	-6,0	-5,6	-5,2	-4,8
45		6,5	-9,5	-18,0	-23,0	-26,1	-28,1	-23,2	-19,7	-17,0	-14,8	-13,0	-11,5	-10,3	-9,2	-8,3	-7,6	-6,9	-6,3	-5,8	-5,3	-4,9	-4,5	-4,2
50		14,0	-4,5	-14,5	-20,4	-24,2	-26,7	-21,9	-18,5	-15,8	-13,7	-11,9	-10,5	-9,3	-8,3	-7,5	-6,7	-6,1	-5,5	-5,0	-4,6	-4,2	-3,8	-3,5
55		21,8	0,7	-10,8	-17,7	-22,1	-25,1	-20,4	-17,1	-14,5	-12,4	-10,8	-9,4	-8,3	-7,3	-6,5	-5,8	-5,2	-4,7	-4,2	-3,8	-3,4	-3,1	-2,8
60		29,9	6,1	-6,9	-14,7	-19,8	-23,3	-18,8	-15,6	-13,1	-11,1	-9,5	-8,2	-7,1	-6,2	-5,5	-4,8	-4,2	-3,7	-3,3	-2,9	-2,6	-2,3	-2,1
65		38,1	11,7	-2,8	-11,6	-17,4	-21,4	-17,0	-13,9	-11,6	-9,7	-8,2	-7,0	-5,9	-5,1	-4,4	-3,8	-3,3	-2,8	-2,4	-2,1	-1,8	-1,5	-1,3
70		46,5	17,5	1,4	-8,4	-14,9	-19,4	-15,2	-12,2	-10,0	-8,2	-6,8	-5,6	-4,7	-3,9	-3,3	-2,7	-2,2	-1,8	-1,5	-1,2	-0,9	-0,6	-0,4
75		55,0	23,4	5,8	-5,1	-12,3	-17,3	-13,2	-10,5	-8,3	-6,7	-5,3	-4,3	-3,4	-2,7	-2,1	-1,6	-1,2	-0,8	-0,5	-0,2	0,0	0,2	0,4
80		63,7	29,4	10,2	-1,7	-9,6	-15,1	-11,2	-8,6	-6,6	-5,1	-3,8	-2,9	-2,1	-1,4	-0,9	-0,4	-0,1	0,3	0,5	0,8	1,0	1,1	1,3
85		72,5	35,5	14,8	1,9	-6,7	-12,8	-9,1	-6,7	-4,8	-3,4	-2,3	-1,4	-0,7	-0,1	0,4	0,7	1,1	1,3	1,6	1,8	1,9	2,1	2,2
90		81,5	41,8	19,4	5,5	-3,8	-10,4	-7,0	-4,7	-3,0	-1,7	-0,7	0,1	0,7	1,2	1,6	2,0	2,2	2,4	2,6	2,8	2,9	3,0	3,1
95		90,5	48,1	24,2	9,2	-0,9	-8,0	-4,7	-2,7	-1,1	0,1	0,9	1,6	2,2	2,6	2,9	3,2	3,4	3,6	3,7	3,8	3,9	4,0	4,0
100		99,7	54,5	29,0	13,0	2,2	-5,5	-2,5	-0,6	0,8	1,8	2,6	3,2	3,6	4,0	4,3	4,5	4,6	4,7	4,8	4,9	4,9	5,0	5,0
105		108,9	61,0	33,9	16,8	5,3	-2,9	-0,1	1,6	2,8	3,7	4,3	4,8	5,2	5,4	5,6	5,7	5,8	5,9	5,9	6,0	6,0	6,0	6,0
110		118,2	67,6	38,9	20,7	8,4	-0,3	2,2	3,7	4,8	5,5	6,1	6,4	6,7	6,9	7,0	7,1	7,1	7,1	7,1	7,0	7,0	6,9	6,9
115		127,6	74,2	43,9	24,7	11,7	2,4	4,7	5,9	6,8	7,4	7,8	8,1	8,2	8,3	8,4	8,4	8,3	8,3	8,2	8,1	8,1	8,0	7,9
120		137,0	80,9	49,0	28,7	14,9	5,1	7,1	8,2	8,9	9,3	9,6	9,7	9,8	9,8	9,8	9,7	9,6	9,5	9,4	9,3	9,1	9,0	8,9
125		146,6	87,7	54,1	32,8	18,2	7,8	9,6	10,5	11,0	11,3	11,4	11,4	11,4	11,3	11,2	11,1	10,9	10,7	10,6	10,4	10,2	10,1	9,9

15B

		Créatininémie (umol/L)																						
Poids (kg)		30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250
	25		-107,5	-75,2	-56,8	-45,2	-37,2	-31,4	-27,1	-23,7	-21,0	-18,8	-16,9	-15,4	-14,1	-13,0	-12,0	-11,1	-10,4	-9,7	-9,1	-8,6	-8,1	-7,7
30		-108,8	-75,7	-57,0	-45,2	-37,1	-31,2	-26,8	-23,4	-20,7	-18,4	-16,6	-15,1	-13,8	-12,6	-11,7	-10,8	-10,1	-9,4	-8,8	-8,3	-7,8	-7,4	-7,0
35		-108,9	-75,4	-56,5	-44,6	-36,5	-30,6	-26,2	-22,8	-20,1	-17,9	-16,0	-14,5	-13,2	-12,1	-11,2	-10,3	-9,6	-8,9	-8,3	-7,8	-7,4	-6,9	-6,6
40		-108,0	-74,3	-55,4	-43,6	-35,5	-29,7	-25,3	-21,9	-19,3	-17,1	-15,3	-13,8	-12,5	-11,5	-10,5	-9,7	-9,0	-8,4	-7,8	-7,3	-6,8	-6,4	-6,1
45		-106,3	-72,7	-53,9	-42,2	-34,2	-28,5	-24,2	-20,9	-18,3	-16,2	-14,4	-13,0	-11,7	-10,7	-9,8	-9,0	-8,3	-7,7	-7,2	-6,7	-6,2	-5,9	-5,5
50		-104,0	-70,6	-52,1	-40,5	-32,7	-27,1	-22,9	-19,7	-17,1	-15,1	-13,4	-12,0	-10,8	-9,8	-9,0	-8,2	-7,6	-7,0	-6,5	-6,0	-5,6	-5,2	-4,9
55		-101,0	-68,1	-49,9	-38,6	-30,9	-25,5	-21,4	-18,3	-15,9	-13,9	-12,3	-11,0	-9,8	-8,9	-8,1	-7,3	-6,7	-6,2	-5,7	-5,3	-4,9	-4,5	-4,2
60		-97,7	-65,3	-47,5	-36,4	-29,0	-23,7	-19,8	-16,8	-14,5	-12,6	-11,1	-9,8	-8,8	-7,9	-7,1	-6,4	-5,8	-5,3	-4,9	-4,5	-4,1	-3,8	-3,5
65		-93,8	-62,1	-44,8	-34,1	-26,9	-21,9	-18,1	-15,3	-13,1	-11,3	-9,8	-8,6	-7,6	-6,8	-6,1	-5,4	-4,9	-4,4	-4,0	-3,7	-3,3	-3,0	-2,8
70		-89,7	-58,7	-41,9	-31,6	-24,7	-19,9	-16,3	-13,6	-11,5	-9,8	-8,5	-7,4	-6,4	-5,7	-5,0	-4,4	-3,9	-3,5	-3,1	-2,8	-2,5	-2,2	-2,0
75		-85,2	-55,1	-38,9	-28,9	-22,4	-17,8	-14,4	-11,9	-9,9	-8,3	-7,1	-6,1	-5,2	-4,5	-3,9	-3,4	-2,9	-2,5	-2,2	-1,9	-1,6	-1,4	-1,2
80		-80,4	-51,3	-35,6	-26,2	-19,9	-15,6	-12,4	-10,0	-8,2	-6,8	-5,6	-4,7	-3,9	-3,3	-2,7	-2,3	-1,9	-1,5	-1,2	-1,0	-0,8	-0,6	-0,4
85		-75,3	-47,2	-32,3	-23,3	-17,4	-13,3	-10,4	-8,2	-6,5	-5,2	-4,1	-3,3	-2,6	-2,0	-1,5	-1,1	-0,8	-0,5	-0,2	0,0	0,2	0,3	0,5
90		-70,0	-43,0	-28,8	-20,3	-14,7	-10,9	-8,2	-6,2	-4,7	-3,5	-2,6	-1,8	-1,2	-0,7	-0,3	0,0	0,3	0,6	0,8	0,9	1,1	1,2	1,3
95		-64,5	-38,7	-25,2	-17,2	-12,0	-8,5	-6,0	-4,2	-2,8	-1,8	-1,0	-0,3	0,2	0,6	0,9	1,2	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1	2,1	2,2
100		-58,8	-34,2	-21,4	-14,0	-9,2	-6,0	-3,8	-2,2	-1,0	-0,1	0,6	1,2	1,6	2,0	2,2	2,4	2,6	2,8	2,9	3,0	3,0	3,1	3,1
105		-52,9	-29,5	-17,6	-10,7	-6,3	-3,5	-1,5	-0,1	1,0	1,7	2,3	2,7	3,1	3,3	3,5	3,7	3,8	3,9	4,0	4,0	4,0	4,0	4,1
110		-46,8	-24,8	-13,7	-7,3	-3,4	-0,9	0,9	2,1	2,9	3,5	4,0	4,3	4,6	4,7	4,9	5,0	5,0	5,0	5,1	5,0	5,0	5,0	5,0
115		-40,5	-19,9	-9,6	-3,9	-0,4	1,8	3,3	4,3	4,9	5,4	5,7	5,9	6,1	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,1	6,1	6,0	5,9
120		-34,1	-14,9	-5,5	-0,4	2,6	4,5	5,7	6,5	7,0	7,3	7,5	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,5	7,4	7,3	7,2	7,1	7,0	6,9
125		-27,6	-9,8	-1,4	3,1	5,7	7,3	8,2	8,7	9,0	9,2	9,2	9,2	9,2	9,1	9,0	8,9	8,7	8,6	8,4	8,3	8,2	8,0	7,9

15C

		Créatininémie (umol/L)																						
Poids (kg)		30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250
	25		-121,6	-96,4	-80,5	-69,4	-61,2	-54,9	-49,9	-45,8	-42,3	-39,4	-36,9	-34,7	-32,8	-31,1	-29,6	-28,3	-27,0	-25,9	-24,9	-24,0	-23,1	-22,3
30		-124,0	-98,7	-82,6	-71,3	-63,0	-56,6	-51,5	-47,3	-43,7	-40,8	-38,2	-36,0	-34,0	-32,3	-30,7	-29,3	-28,0	-26,9	-25,8	-24,9	-24,0	-23,2	-22,4
35		-125,1	-99,9	-83,8	-72,5	-64,2	-57,7	-52,5	-48,3	-44,7	-41,7	-39,1	-36,8	-34,9	-33,1	-31,5	-30,1	-28,8	-27,6	-26,6	-25,6	-24,7	-23,8	-23,1
40		-125,2	-100,3	-84,3	-73,1	-64,8	-58,3	-53,2	-48,9	-45,3	-42,3	-39,7	-37,4	-35,4	-33,7	-32,1	-30,6	-29,3	-28,1	-27,1	-26,1	-25,2	-24,3	-23,5
45		-124,3	-100,0	-84,3	-73,2	-65,0	-58,6	-53,5	-49,2	-45,7	-42,7	-40,1	-37,8	-35,8	-34,0	-32,4	-31,0	-29,7	-28,5	-27,4	-26,4	-25,5	-24,7	-23,9
50		-122,8	-99,1	-83,8	-73,0	-64,9	-58,6	-53,5	-49,3	-45,8	-42,8	-40,2	-38,0	-36,0	-34,2	-32,6	-31,2	-29,9	-28,7	-27,6	-26,7	-25,7	-24,9	-24,1
55		-120,7	-97,8	-82,9	-72,4	-64,5	-58,3	-53,3	-49,2	-45,8	-42,8	-40,2	-38,0	-36,0	-34,3	-32,7	-31,3	-30,0	-28,8	-27,8	-26,8	-25,9	-25,0	-24,2
60		-118,0	-96,1	-81,7	-71,5	-63,8	-57,8	-52,9	-48,9	-45,5	-42,6	-40,1	-37,9	-36,0	-34,2	-32,7	-31,3	-30,0	-28,8	-27,8	-26,8	-25,9	-25,1	-24,3
65		-114,9	-94,0	-80,3	-70,4	-63,0	-57,1	-52,4	-48,4	-45,1	-42,3	-39,8	-37,7	-35,8	-34,1	-32,5	-31,2	-29,9	-28,8	-27,7	-26,7	-25,9	-25,0	-24,2
70		-111,4	-91,7	-78,5	-69,1	-61,9	-56,2	-51,6	-47,8	-44,6	-41,8	-39,4	-37,3	-35,5	-33,8	-32,3	-31,0	-29,7	-28,6	-27,6	-26,6	-25,7	-24,9	-24,3
75		-107,6	-89,0	-76,6	-67,5	-60,7	-55,2	-50,8	-47,1	-44,0	-41,3	-39,0	-36,9	-35,1	-33,5	-32,0	-30,7	-29,5	-28,4	-27,4	-26,4	-25,6	-24,8	-24,0
80		-103,4	-86,1	-74,4	-65,8	-59,3	-54,1	-49,8	-46,3	-43,3	-40,7	-38,4	-36,4	-34,6	-33,1	-31,6</								

3.2.4 Adaptation posologique chez le sujet âgé

Les sujets âgés sont les acteurs principaux de la problématique de l'adaptation posologique à la fonction rénale, du fait de la diminution physiologique et pathologique du DFG mais également du fait de leur faible représentation dans les études de développement des équations de CG, MDRD et CKD-EPI.

L'application de ces méthodes d'estimation peut se révéler problématique de par la modification théorique de la corrélation entre DFG et créatinine en réponse à une perte physiologique de masse musculaire.

La formule de CG n'est pas une bonne équation dans cette population, le biais moyen représentant l'erreur systématique augmente avec l'âge. (39)

Les gériatres préfèrent l'utilisation de CG, par principe de précaution car elle a le plus souvent tendance à sous-estimer la fonction rénale. C'est particulièrement vrai chez les personnes âgées maigres. Cependant, elle aura tendance à surestimer la fonction rénale chez le patient avec un poids normal ou supérieur à la normale.

Cette sous-estimation pourrait, selon la situation clinique, présenter une perte de chance pour le patient en cas de sous-dosage du médicament.

Chez la personne âgée, nous devons faire face à une absence de données et d'études comparant les conséquences cliniques éventuelles de l'utilisation de différentes formules. Des équations spécifiquement développées à partir d'une population gériatrique comparable pourrait avoir un intérêt dans l'adaptation posologique des médicaments. Il peut également s'avérer nécessaire de choisir une méthode d'estimation en fonction d'un profil de patient.

4. Choix de la méthode d'estimation rénale : estimation du risque d'erreur en gériatrie

Un des objectifs de notre est d'estimer un risque d'erreur ou d'écart potentiel lors du choix de la méthode d'évaluation du DFG chez la personne âgée.

Trois risques potentiels existent :

- Le risque d'erreur lié aux choix de la méthode de dosage de la créatinine (Données bibliographiques)
- Le risque d'erreur lié aux choix de la méthode d'estimation de la fonction rénale (Données bibliographique et données de l'étude)
- Le risque d'erreur lié à l'adaptation posologique des médicaments (Données de l'étude)

4.1 Choix de la méthode de dosage de la créatinine

En 2010, l'équipe du Pr.Delanaye propose un article de synthèse sur le dosage de la créatinine sérique dans lequel sont passés en revue les difficultés et biais de ce dosage. (12)

Dans un premier temps, l'équipe énonce l'importance de connaître l'évolution chronologique des méthodes de dosage afin de mieux comprendre les biais possibles lors de l'utilisation de différentes équations d'estimation d'un DFG ou d'une clairance à la créatinine selon :

- Méthode colorimétrique par la méthode de Jaffé
- Méthodes enzymatiques
- Méthodes enzymatiques standardisées (IDMS)

Dans un second temps, ils rappellent l'existence d'interférences analytiques et médicamenteuses :

- La bilirubine est connue essentiellement pour la méthode Jaffé, comme provoquant une interférence du dosage de la créatininémie. Une étude sud-coréenne (40) s'est intéressée à l'évaluation de cette interférence selon la méthode de dosage utilisée. Il est décrit l'absence d'interférence avec l'utilisation de deux méthodes enzymatiques, cependant trois dosages sur quatre utilisant la méthode colorimétrique de Jaffé ont démontré une interférence significative dépendante de la bilirubinémie.

- Médicaments présents aux concentrations très élevées pour les méthodes enzymatiques (lidocaïne, acide ascorbique, dopamine, dobutamine, acétylcystéine, cimétidine, triméthoprime, fibrates...).

Dans un troisième temps, une des plus grandes difficultés pour l'analyse de la créatininémie est la corrélation entre la production musculo-dépendante de la créatinine et la perte de la masse musculaire chez les personnes âgées.

En 2000, une équipe toulousaine du laboratoire d'analyses de biologie médicale de l'institut Claudius-Regaud a comparé les conséquences pratiques du changement de la méthode de Jaffé à une méthode enzymatique du dosage de la créatinine sérique, (41). Le biais analytique des deux méthodes est de + 15%. Cette majoration de la valeur de la créatininémie par la méthode de Jaffé est décrite dans la littérature, bien que la corrélation entre les deux méthodes soit significative.

Afin de minimiser le risque d'erreur sur le dosage plasmatique de la créatinine par méthode enzymatique (comme cité ci-dessus avec l'étude toulousaine), il est nécessaire d'utiliser une méthode de dosage standardisée IDMS « Isotopic Dilution Mass Spectroscopy » de la créatininémie afin de rendre les résultats de dosage comparables et reproductibles entre les différents laboratoires d'analyse que ce soit en milieu hospitaliers ou en ville.

Une équipe belge a évalué l'impact du choix de la méthode de dosage de la créatinine sur l'estimation du DFG (42). Pour cela, ils ont utilisé trois méthodes de dosage : enzymatique, méthode de Jaffé compensé et la méthode de Jaffé classique et ont comparé la clairance de la créatinine au eDFG par CKD-EPI.

La méthode de Jaffé compensée doit soustraire 17,7 $\mu\text{mol/L}$ au résultat obtenu par la méthode de Jaffé classique afin d'obtenir une régression linéaire significative par rapport aux résultats obtenus par la méthode enzymatique.

La différence entre CG et CKD-EPI est moins importante lorsque la créatininémie est déterminée par la méthode de Jaffé.

Ces observations illustrent que l'utilisation de méthodes de dosages enzymatiques pour estimer la clairance de la créatinine selon CG expose à un risque plus important d'erreurs et que son utilisation en pratique clinique est discutable.

4.2 Choix de l'équation d'estimation de la fonction rénale

La formule de Cockcroft et Gault est utilisée comme référence par les gériatres et sera positionnée comme référence dans l'étude présentée en partie 2.

En 2008, la revue de médecine interne (43) publie une étude comparative de trois méthodes d'estimation de la fonction rénale chez des sujets d'âge moyen 82,4 ans +/- 7,1 ans hospitalisés en unité de court séjour gériatrique. Dans cette étude, la clairance de la créatinine a été estimée à l'aide de la créatininurie, créatinémie et de la formule de CG. L'eDFG a été estimé à l'aide de l'équation, MDRD.

	Différence CG/MDRD	Différence CG/CI-Cr	Différence CI-Cr/MDRD
Moyenne (ml/mn)	-8,65	7,56	-16,79
Intervalle de confiance à 95 %	[-11,74 ; -5,57]	[1,35 ; 13,77]	[-23,10 ; -10,49]
Écart-type	11,73	20,91	21,72
Coefficient de corrélation intraclasse	0,75	0,45	0,41

Figure 16 : Moyenne des différences entre trois formules d'estimation de la fonction rénale (43)

Il existe une grande variabilité d'estimation de la fonction selon la formule d'estimation utilisée chez les personnes âgées.

Les biais de cette étude sont la difficulté d'obtenir un poids réel chez une personne alitée, la difficulté d'obtenir un prélèvement urinaire de qualité pour déterminer une clairance urinaire et la labilité de la fonction rénale chez des patients hospitalisés en phase aiguë d'une potentielle maladie.

En 2017, la revue espagnole de néphrologie, Nefrologia (44), publie une étude rétrospective comparative de trois méthodes d'estimation du eDFG : CKD-EPI, MDRD-IDMS et BIS1 chez la personne âgée de plus de 85 ans et cherche à déterminer si le choix d'une de ces trois méthodes a un impact sur la classification MRC. L'échantillon est composé de 600 patients (45,3% des hommes) d'âge moyen 87 ans.

L'estimation du DFG par la méthode BIS1 entraîne une différence de classification de la MRC dans 41% comparativement à MDRD et dans 31% comparativement au CKD-EPI. Le niveau de MRC ayant le plus de divergence est le stade 3a.

Ces différences de classe de MRC sont beaucoup moins fréquentes lorsque l'on compare CKD-EPI et MDRD. De manière générale, l'équation BIS1 a tendance à sous-estimer le DFG comparé aux deux autres équations, et l'utilisation de trois méthodes différentes entraînent des classifications de MRC divergentes ; de plus ces différences apparaissent au stade MRC 3a, pouvant ainsi entraîner des modifications importantes dans la prise en charge médicamenteuse et l'adaptation des posologies selon la méthode utilisée.

Ces deux études soulèvent la problématique de différences significatives d'estimation de la fonction rénale chez la personne âgée en fonction de l'équation utilisée.

4.3 Classification MRC et adaptation posologique

L'analyse des études comparatives d'estimation de la fonction rénale citées ci-dessus nous prouve la grande variabilité des résultats obtenus selon le choix de l'équation utilisée mais également du risque de changement de classification de MRC. Il paraît logique que les différences observées puissent avoir un impact sur l'adaptation posologique des médicaments, notamment chez les personnes âgées.

Deux études françaises portant sur l'impact des méthodes d'estimation sur l'adaptation posologique des médicaments proposent des résultats intéressants.

4.3.1 Etude CKD-REIN

CKD-REIN (45) est une étude prospective de cohorte multicentrique. Les critères d'inclusion sont les patients de plus de 18 ans, hospitalisés dans un service de néphrologie avec un diagnostic de maladie rénale chronique de stade 3 à 5 (soit un $DFG < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) n'ayant jamais été dialysé ou greffé rénal.

3033 patients ont été inclus. La méthode de CG a été utilisée pour estimer la clairance de la créatinine et l'équation CKD-EPI désindexée à la surface corporelle (calculée par la formule de Dubois & Dubois) a été utilisée pour estimer le eDFG.

La prescription médicamenteuse des trois mois précédant l'inclusion des patients a été récupérée, regroupant ainsi 779 médicaments.

L'étude a pour objectif de déterminer les prescriptions médicamenteuses inappropriées à la fonction rénale.

La prescription inappropriée est définie comme une prescription d'un médicament contre-indiquée ou de posologie anormalement élevée par rapport au DFG, selon CKD-EPI, CG et CKD-EPI désindexé.

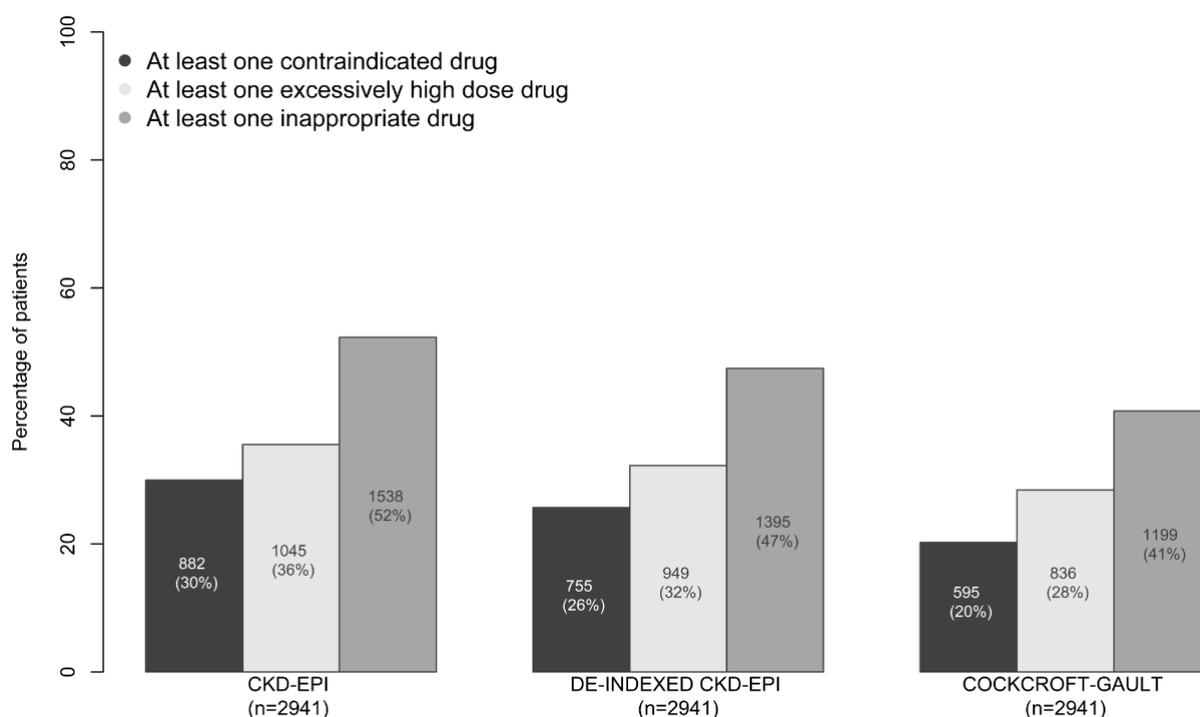


Figure 17 : Prescription inappropriée en fonction de la formule d'estimation de la fonction rénale utilisée (45)

Au sein de cette cohorte, 52% des patients avaient une prescription inappropriée et 72% bénéficiaient d'au moins 6 médicaments prescrits. Les spécialités les plus impliquées dans ces prescriptions inappropriées sont les molécules utilisées dans la prise en charge de la goutte, les médicaments du système cardiovasculaires et les antidiabétiques avec en tête l'allopurinol, le ramipril et le périndopril qui eux trois représentent plus de la moitié des prescriptions.

A l'aide de la figure 17, nous pouvons observer que lorsqu'on utilise CKD-EPI désindexé le taux global de prescriptions inappropriées diminue et cela est encore plus important lorsqu'on utilise la méthode de CG.

Les hommes, les patients diabétiques et ceux en surpoids sont exposés significativement à un plus haut risque de prescriptions inappropriées. Au contraire, les personnes âgées sont moins exposées à ce risque.

La cohorte CKD REIN souligne la complexité de la prescription médicamenteuse chez le patient atteint de MRC en raison notamment du manque d'harmonisation sur les méthodes mentionnées dans les RCP des spécialités et aux diverses équations utilisées pour estimer le DFG.

Cependant, à ce jour, aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'impact clinique (iatrogénie, hospitalisation, mortalité...) de ces prescriptions inappropriées.

4.3.2 Etude CLEAR

En France, en 2011-2012, la HAS recommande l'utilisation de la formule de CG pour l'adaptation posologique des médicaments afin de répondre à l'argument suivant : les RCP sont établis sur la base de l'utilisation de cette méthode.

Le service ICAR (fondateur du site GPR) a souhaité vérifier l'argument avancé, notamment face à la divergence avec les méthodes recommandées pour le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale. (CKD-EPI et MDR)

À la lumière de ce questionnaire, l'étude CLEAR (Clarification de la méthode utilisée pour adapter la posologie des médicaments chez les patients insuffisants rénaux) a été réalisée. (46) Ce travail a consisté à répertorier les RCP de 2248 dénominations communes internationales qui ont été analysées afin de définir la méthode d'estimation de la fonction rénale utilisée lors des études de mise sur le marché pour l'établissement des recommandations d'adaptations posologiques. Lorsque la méthode n'était pas clairement indiquée, les laboratoires ont été contactés afin d'obtenir les documents permettant d'identifier la technique utilisée.

	n	Pourcentage (par rapport au total des RCP étudiés) (%)	Pourcentage (par rapport aux RCP mentionnant une adaptation posologique) (%)
<i>RCP étudiés</i>	2447	100	-
<i>RCP mentionnant une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale</i>	438	17,9	100
<i>Cockcroft-Gault mentionné dans le RCP</i>	38	1,6	8,7
<i>Cockcroft-Gault retrouvé dans étude(s)</i>	33	1,3	7,5
<i>ClCr urinaire</i>	50	2,0	11,4
<i>Situations pour lesquelles CG pourrait être utilisé en pratique clinique</i>	121	4,9	27,6
<i>MDRD/CKD-EPI mentionné dans le RCP</i>	3	0,1	0,7
<i>MDRD/CKD-EPI retrouvé dans étude(s)</i>	32	1,3	7,3
<i>DFG mesuré retrouvé dans étude(s)</i>	6	0,2	1,4
<i>Situations pour lesquelles MDRD/CKD-EPI pourrait être utilisé en pratique clinique</i>	41	1,7	9,4
<i>Autre dans le RCP^a</i>	3	0,1	0,7
<i>Autre dans étude(s)^a</i>	3	0,1	0,7
<i>Impossible d'identifier</i>	87	3,6	19,9
<i>Pas de réponse</i>	122	5,0	27,9
<i>Refus ou confidentiel</i>	61	2,5	13,9
<i>Empirique en attendant de nouvelles études. Se référer aux « guidelines »</i>	276	11,3	63,0

Figure 18 : Résultats bruts de l'étude CLEAR (46)

Parmi les 2248 médicaments répertoriés, 17,9% d'entre eux doivent être adaptés chez le patient atteint d'une MRC. Parmi ces derniers, 89,9% des RCP préconisant une adaptation posologique ne mentionnaient pas de formule d'estimation dans le RCP. Après analyse des données issues des RCP ou des documents envoyés par les laboratoires (Figure 18), CG pourrait être utilisé en pratique clinique dans 27,6% des cas (seul 8,7% des RCP mentionne son utilisation), CKD-EPI/MDRD pourraient être utilisés dans 9,4% des cas. Pour 63% des spécialités, l'adaptation posologique doit être réalisée de manière empirique en attendant de nouvelles études face à l'impossibilité d'avoir accès aux données médico-scientifiques de référence.

En s'intéressant aux termes utilisés dans les RCP pour estimer la fonction rénale : 228 RCP mentionnent « clairance de la créatinine ». Parmi ces derniers l'accès aux études a été impossible dans 61% des cas. Concernant les RCP qui ont pu être analysés : la méthode utilisée dans les études est différente dans 50% des cas de celle mentionnée dans le RCP.

Cependant, lorsque le terme DFG était utilisé, il s'agissait d'un DFG mesuré ou estimé. Cette étude pilote permet de dénoncer l'imprécision des formulations employées dans certains RCP par rapport aux études réalisées ; mais également la forte proportion de médicament pour lesquels nous n'avons pas de recommandations concernant l'adaptation posologique selon la fonction rénale.

Les auteurs proposent des pistes d'améliorations suivantes :

- Si utilisation de la méthode de CG : pertinence de retrouver la date de mise sur le marché des médicaments afin d'utiliser une méthode de dosage de la créatininémie similaire à celle utilisée durant cette période.
- Harmonisation et précision des termes utilisés dans les RCP.
- Harmonisation de la mesure du DFG selon une méthode dite « gold-standard » exprimé en mL/min pour toutes les nouvelles molécules afin de permettre une extrapolation simple de l'utilisation en pratique clinique.
- En l'absence d'information (RCP ou études cliniques), la formule permettant l'estimation la plus précise à ce jour est CKD-EPI désindexé à la surface corporelle, tout en surveillant la tolérance du médicament et en réalisant des dosages permettant de suivre l'efficacité et ou la toxicité si cela est possible.

**Partie 2 : Estimation de la fonction rénale et impact sur
l'adaptation médicamenteuse chez le sujet hospitalisé en
unité de court séjour gériatrique**

1. Introduction

Dans les différents pôles médicaux du CHU de Montpellier, médecins et pharmaciens évaluent quotidiennement la fonction rénale des patients. Depuis une dizaine d'années, cette mesure est basée sur l'estimation du DFG à l'aide de la formule de CKD-EPI reposant sur le dosage de la créatininémie par méthode enzymatique.

Les adaptations posologiques des médicaments prescrits suivent alors les recommandations du site GPR qui constitue une base commune utilisée par médecins et pharmaciens pour la prise en charge des patients.

Cependant, les pratiques diffèrent dans les services de gériatrie, où le DFG est toujours estimé à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault mise au point en 1976 d'après des dosages de créatininémie réalisés selon l'ancienne méthode colorimétrique de Jaffé. Cette pratique repose sur la notion que le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault conduit à des valeurs de filtrations glomérulaires plus faibles qu'avec les formules plus récentes dont le CKD-EPI, donc à des adaptations posologiques plus importantes, visant théoriquement à réduire la iatrogénie médicamenteuse. De plus, l'argument selon lequel les adaptations de posologies préconisées dans les RCP des spécialités reposent sur le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault conforte les médecins gériatres dans la poursuite de l'emploi de cette formule.

Notre étude a pour objectif l'exploration des divergences d'estimation de la fonction rénale entre la méthode de référence actuellement utilisée en gériatrie (CG) et trois autres méthodes plus récentes (CKD-EPI, MDRD et BIS1).

Un échantillon de patients admis dans le service de médecine interne gériatrique nous servira pour évaluer les différences d'estimations des fonctions rénales et leurs conséquences en termes d'adaptations des posologies des médicaments prescrits à ces patients.

2. Matériels & Méthodes

2.1 Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au sein du service de médecine interne, soins aigus gériatriques du CHU de Montpellier à l'initiative de l'équipe pharmaceutique délocalisée dans ces services, composée d'un pharmacien (0,2 Équivalent temps plein : ETP) et d'un interne en pharmacie (1 ETP).

Elle a été menée durant 75 jours consécutifs (du 1^{er} décembre 2017 au 14 février 2018).

2.2 Ethique

Cette étude est en cours de soumission pour examen par *l'Institutional Review Board* du CHU de Montpellier.

2.3 Critères d'inclusion

Tous les patients admis dans le service du MISAG durant la période d'inclusion ont été inclus.

Les patients inclus pouvaient souffrir ou non d'une insuffisance rénale chronique. Les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë ont été exclus.

2.4 Critères de jugement

2.4.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la différence entre un DFG estimé, selon la méthode de CKD-EPI, MDRD et BIS1 et la clairance de la créatinine estimée par la formule de CG.

Cette différence est exprimée en millilitres par minute.

2.4.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- La différence entre un DFG estimé (eDFG) selon CKD-EPI, MDRD, BIS1 et CG avec ou sans indexation à la surface corporelle.
- La différence de classification MRC en fonction de CG, MDRD, CKD-EPI et BIS1.
- La différence d'adaptation posologique médicamenteuse en fonction de CG, MDRD, CKD-EPI et BIS1.
- Le nombre de médicaments s'adaptant à la fonction rénale.
- La différence entre une surface corporelle estimée selon les formules de Dubois² et selon les formules de Mostellers, Gehan et Georges, Boyd et Haycock.

2.5 Données recueillies

Pour chaque patient, l'équipe pharmaceutique détachée dans les services a recueilli les données suivantes :

- Identité du patient : âge, sexe, taille, poids, surface corporelle (estimée selon Dubois²), Indice de masse corporelle (IMC).
- Bilan biologique : créatininémie, albuminémie.
- La prescription médicamenteuse : liste et posologie des médicaments prescrits avant l'entrée en hospitalisation recueillie lors du bilan médicamenteux optimisé (BMO) réalisé à l'entrée en service par l'équipe pharmaceutique.
- Motif d'hospitalisation.
- Clairance de la créatinine et DFG estimé : résultats recueillis à l'aide du site Guides de Prescription et Rein. (Annexe 1)

Une extraction informatique a été réalisée grâce au logiciel Infoview® à l'aide des identifiants permanent patient (IPP) pour compléter les données biologiques non-recueillies par l'équipe pharmaceutique : pré-albuminémie, protéine C réactive (CRP), procalcitonine (PCT), bilirubine totale, conjuguée et libre.

Les données cliniques et biologiques sont disponibles en annexe (Annexe 2).

Tableau 11 : Sources d'information utilisées pour le recueil des données

Données recueillies	Sources d'information
Identité du patient	DPI DxCare®
Bilan biologique	DPI DxLab®
Prescription médicamenteuse	Extraction DPI DxCare® (conciliation médicamenteuse entrée)
Motif d'hospitalisation	Extraction DPI DxCare®
Clairance de la créatinine	Site GPR® (26)
eDFG (CKD-EPI, MDRD)	Site GPR® (29,32)
eDFG (BIS)	Tableur Excel® (34)
Repérage des différences entre les formules	Base de données Access®

2.6 Prérequis statistique

Le test de Shapiro-Wilk appartient à la famille des tests statistiques dits descriptive.

Il est utilisé pour déterminer si la population de l'étude est normalement distribuée.

Selon les résultats du test et si la distribution suit une loi normale, des tests paramétriques seront utilisés (test de Student, test F de Fisher...). Si une variable n'est pas normalement distribuée, nous devons utiliser des tests non-paramétriques.

Le test non-paramétrique de Wilcoxon permet la comparaison de deux échantillons indépendants en s'affranchissant de la normalité de la distribution et permet d'étudier la position relative des échantillons.

Le test de régression non-paramétrique de Passing-Bablok (47) est largement utilisé dans le processus de validation des méthodes analytiques. Il permet d'estimer l'accord entre deux méthodes analytiques et de déterminer un éventuel biais systématique entre elles. Il s'agit d'un test robuste, insensible à la distribution des données aberrantes. Les résultats sont représentés à l'aide d'un diagramme de dispersion, d'une ligne de régression et une équation selon le modèle suivant :

$$\text{Méthode (1)} = \text{Méthode (2)} * A + B$$

Avec A = différence proportionnelle et B = différence systématique

Si l'intervalle de confiance de A contient 0 : il n'existe pas de différence significative entre les deux méthodes.

Si l'intervalle de confiance de B contient 1 : il n'existe pas de différence significative entre les deux méthodes.

Le test de Bland-Altman (48,49) est utilisé pour la comparaison de deux techniques de mesure d'une même grandeur. Il a pour but de déterminer le biais et les limites de concordance représentant les écarts de valeurs entre deux méthodes de mesures.

La technique de Bland-Altman consiste à réaliser un graphe étudiant en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues par les deux techniques (Soit A-B) et en abscisse la moyenne des valeurs obtenues (soit $(A+B)/2$)

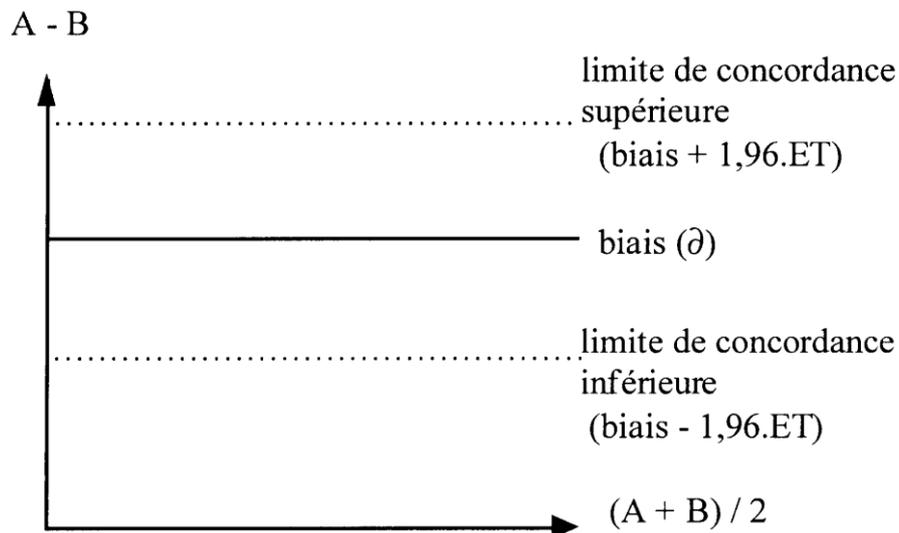


Figure 19 : Représentation générale de Bland-Altman

Le biais représente alors la moyenne de l'écart systématique d'une série de valeurs par rapport à l'autre.

Les limites de concordance fixées représentent 95% des différences. Selon le contexte clinique, ces limites peuvent être réduites ou augmentées.

(Exemple d'une méthode de dosage de l'INR, nous ne recherchons pas de grande différence entre deux méthodes, donc la limite de concordance pourra être réduite)

Le test de régression de Passing-Bablok recherche l'existence d'une relation de proportionnalité entre deux séries de données.

Le test de Bland-Altman permet de déterminer l'écart existant au sein des couples de valeurs de la même grandeur obtenus à l'aide de deux méthodes différentes.

Le test de régression de Passing-Bablok et le test de concordance de Bland-Altman sont deux méthodes complémentaires et semblent être le duo de méthode statistique le plus adapté à l'appréciation d'éventuelles différences entre deux méthodes.

2.7 Analyse statistique

Les variables quantitatives seront décrites par la médiane, le minimum et le maximum ou la moyenne et l'écart-type suivant leur distribution.

Les variables qualitatives seront décrites en fréquence et pourcentage.

La saisie des données a été effectuée par un interne en pharmacie et le contrôle qualité des données par un pharmacien.

Les statistiques et graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel® et MedCalc®.

La variable âge, taille et albuminémie suivent une distribution normale ($p < 0.05$, test de Shapiro-Wilk), les variables poids, créatinine et DFG estimé ne suivent pas une distribution normale ($p > 0,05$, test de Shapiro-Wilk) donc les médianes du eDFG estimé selon les quatre méthodes avec ou sans correction à la surface corporelle et les médianes de la surface corporelle estimée selon les cinq méthodes sont comparées par le test non paramétrique de Wilcoxon.

L'accord entre les quatre formules d'estimation du DFG sera évalué par un test de régression non paramétrique de Passing-Bablok et par corrélation de Pearson.

Des graphiques de Bland-Atman seront réalisés pour estimer la déviation entre les quatre formules, et la déviation avec ou sans la correction à la surface corporelle. Le taux d'erreur sera accepté si $p < 0,05$.

Le test de Chi-deux sera utilisé pour évaluer la dépendance entre les divergences d'adaptations posologiques et la variable sexe.

Le test de Student sera utilisé pour estimer l'impact de l'albuminémie sur la présence de divergence d'adaptation posologique.

3. Résultats

3.1 Description de la population

3.1.1 Données biologiques des patients de l'étude

Durant la période d'inclusion de l'étude, 194 patients, d'âge médian 88 ans ont été inclus. Le sexe ratio homme/femme était de 0,46.

Tableau 12 : Caractéristiques de la population à l'entrée dans le service

	Homme (n= 90)		Femme (n= 104)		Total (n= 194)	
	Moyenne ± écart-type	Minimum Maximum	Moyenne ± écart-type	Minimum Maximum	Moyenne ± écart-type	Minimum Maximum
Age (années)	86,93 ± 6,09	69,00 104,00	87,95 ± 5,75	77,00 105,00	87,48 ± 5,92	69,00 105,00
Taille (m)	1,71 ± 0,81	1,50 1,92	1,59 ± 0,66	1,44 1,77	1,65 ± 0,95	1,44 1,92
Poids (kg)	69,37 ± 12,71	44,50 115,20	58,41 ± 12,91	31,00 93,50	63,49 ± 1,91	31,00 115,20
IMC (kg/m ²)	23,74 ± 3,94	15,04 35,83	23,02 ± 4,60	13,78 36,90	23,35 ± 4,31	13,78 36,90
SC (m ²)	1,80 ± 0,17	1,43 2,35	1,59 ± 0,17	1,15 2,03	1,69 ± 0,20	1,15 2,35
Créatininémie (umol/L)	113,31 ± 52,47	46,00 372,00	85,68 ± 34,93	36,00 228,00	98,50 ± 45,95	36,00 372,00
Albuminémie (g/L)	34,24 ± 5,70	21,00 47,00	34,71 ± 5,39	19,00 51,00	34,49 ± 5,52	19,00 51,00
CG (mL/min)	46,07 ± 18,89	16,64 106,93	42,45 ± 18,22	12,01 88,90	44,13 ± 18,57	12,01 106,93
MDRD (mL/min/1.73m ²)	64,53 ± 28,53	13,59 150,21	63,80 ± 25,79	17,30 150,43	64,13 ± 27,03	13,59 150,43
MDRD corrigé (mL/min)	66,62 ± 28,8	18,45 155,54	58,44 ± 23,93	16,23 128,11	62,23 ± 26,58	16,23 155,54
CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	57,66 ± 21,03	12,21 96,54	58,92 ± 19,79	15,40 98,14	58,33 ± 20,33	12,21 98,14
CKD-EPI corrigé (mL/min)	59,66 ± 21,84	16,57 108,43	54,07 ± 19,19	14,44 91,66	56,66 ± 20,60	14,44 108,43
BIS1 (mL/min/1.73m ²)	49,66 ± 17,43	16,08 94,77	50,24 ± 16,18	17,94 104,16	49,97 ± 16,73	16,08 104,16
BIS1 corrigé (mL/min)	51,47 ± 17,81	21,84 98,75	46,15 ± 15,50	16,83 88,71	48,62 ± 16,78	16,83 98,75
Nombre de médicaments	8,50 ± 3,80	0,00 22,00	8,30 ± 3,36	0,00 2,00	8,39 ± 3,56	0,00 20,00

Les motifs d'hospitalisation étaient un bilan gériatrique (40%), une prise en charge infectieuse (23 %), un bilan de chute (18%), un accident vasculaire cérébral (9%) une décompensation cardio-pulmonaire (9%), une prise en charge post-opératoire (1%). Les patients hospitalisés pour prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë ont été exclus de l'étude.

Tableau 13 : Données biologiques de la population issues de l'extraction par Infoview®

	Nombre (dosage*)	Nombre (patient)	Moyenne ± écart- type	Minimum	Maximum
Créatininémie (µmol/L)	1281	189	99,77 ± 47,74	22,00	688,00
Albuminémie (g/L)	1014	189	33,94 ± 5,09	14,00	51,00
Pré-albuminémie (g/L)	90	85	0,16 ± 0,06	0,06	0,51
CRP (mg/L)	1087	187	48,3 ± 50,23	0,40	406,70
PCT (ng/mL)	87	32	1,02 ± 34,53	0,06	418,10
Bilirubine totale (umol/L)	404	165	12,00 ± 9,70	1,00	169,0
Bilirubine conjuguée (umol/L)	402	164	5,50 ± 6,90	0,00	144,00
Bilirubine libre (umol/L)	402	164	6,40 ± 4,13	1,00	26,00

**Nombre de dosage réalisé durant le séjour*

Tableau 14 : Variation de la créatininémie durant l'hospitalisation

	A l'entrée	Durant l'hospitalisation
Créatininémie (µmol/L) : moyenne ± écart-type	98,50 ± 45,95	99,77 ± 47,74
Variation de la créatininémie durant l'hospitalisation		
Patients avec élévation de la créatininémie	74 (38,14%)	< 10 % : 43 (22,17%) > 10 % : 31 (15,98%)
Patients avec diminution de la créatininémie	100 (51,55%)	< 10% : 48 (24,74%) > 10% : 52 (26,80%)
Patients sans modification de la créatininémie		7 (3,61%)
Patients n'ayant eu qu'un seul dosage		13 (6,70%)

La créatininémie et l'albuminémie ont été mesurées chez tous les patients de notre population. Ces dosages ont été respectivement réalisés 6,78 et 5,39 fois par patient. La pré-albuminémie n'a cependant été dosée que chez 45% des patients et la PCT que pour 17%.

La créatininémie dosée à l'admission et la créatininémie moyenne durant l'hospitalisation ne sont pas significativement différentes (test de Wilcoxon, $p = 0,1036$)

La créatininémie mesurée durant l'hospitalisation, varie pour la majorité de nos patients. Cette variation est inférieure à 10% de la créatininémie à l'entrée pour 91 patients (soit 46,91% de la population de notre étude). Elle est supérieure à 10% de la créatininémie à l'entrée pour 83 patients (soit 42,78% de la population de notre étude).

Pour les calculs des eDFG de l'étude, la créatininémie dosée à l'admission a été utilisée.

3.1.2 Prescriptions médicamenteuses des patients de l'étude

Nous avons recueilli les prescriptions médicamenteuses des patients, à l'entrée dans le service. Parmi ces prescriptions, nous retrouvons 273 médicaments différents. Par ordre décroissant, les classifications thérapeutiques les plus représentées sont les médicaments cardiologiques, psychiatriques et ceux de la sphère gastroentérologique.

Parmi les médicaments cardiologiques, les plus prescrits sont les diurétiques (22%), les inhibiteurs du SRAA (21%) et les bêta-bloquants (16%) ...

Parmi les médicaments psychiatriques, dans plus d'un tiers des cas, il s'agit de benzodiazépines et apparentées, dans un peu moins d'un tiers il s'agit d'antidépresseurs, la suite étant composée des antipsychotiques, normothymiques et hypnotiques.

La troisième classe de médicament comporte pour 94 prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui signifie que 48% de notre population a une prescription de cette classe médicamenteuse.

**Tableau 15 : Répartition des médicaments prescrits par classification
pharmacothérapeutique**

Classification pharmacothérapeutique	Nombre de dénomination commune internationale	Nombre de lignes de prescriptions
ALLERGOLOGIE	1	2 (0,12%)
ANESTHESIE-REANIMATION	3	11 (0,68%)
ANTALGIQUES & ANTISPASMODIQUES	12	123 (7,58%)
ANTI-INFLAMMATOIRES	8	11 (0,68%)
CANCEROLOGIE	9	23 (1,42%)
CARDIOLOGIE & ANGIOLOGIE	46	393 (24,21%)
DERMATOLOGIE	8	19 (1,17%)
ENDOCRINOLOGIE	14	84 (5,18%)
GASTRO-ENTERO-HEPATOLOGIE	24	181 (11,15%)
GYNECOLOGIE	1	3 (0,18%)
HEMOSTASE	13	175 (10,78%)
INFECTIOLOGIE	21	96 (5,91%)
METABOLISME ET NUTRITION	11	61 (3,76%)
NEUROLOGIE	18	60 (3,70%)
NUTRITION PARENTERALE	2	7 (0,43%)
OPHTALMOLOGIE	8	14 (0,86%)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	1	2 (0,12%)
PNEUMOLOGIE	14	53 (3,27%)
PSYCHIATRIE	38	242 (14,91%)
RHUMATOLOGIE	7	13 (0,80%)
SOLUTIONS DE PERFUSION	1	1 (0,06%)
STOMATOLOGIE	1	1 (0,06%)
UROLOGIE-NEPHROLOGIE	12	48 (2,96%)
TOTAL	273	1623

3.2 Comparaison des méthodes d'estimation de la fonction rénale

Un DFG inférieur à 60mL/min était observé respectivement chez 79,9 % des patients avec CG, chez 57,7 % avec CKD-EPI, 53,6 % avec MDRD, 75,8 % avec BIS1.

Les eDFG sont désindexés de la surface corporelle afin d'obtenir une unité de débit comparable entre les formules, soit mL/min. Par exemple, une femme de 80 ans ayant une surface corporelle estimée à 1,55m² et un eDFG par CKD-EPI à 65mL/min/1,73m² obtiendra un eDFG désindexé ($\frac{65}{1,73} \times 1,55 = 58,24 \text{ mL/min}$).

La distribution des différentes estimations du eDFG est décrite dans la figure 20.

Selon le test non-paramétrique de Wilcoxon, il existe une différence significative entre le eDFG estimé par CG et par les trois autres méthodes CKD-EPI, MDRD et BIS1.

Tableau 16 : Comparaison du eDFG, test non-paramétrique de Wilcoxon

	Médiane	Minimum	Maximum	Moyenne	<i>p</i>
CG	38,84	12,01	106,93	44,13	NA
CKD-EPI	55,59	14,44	108,43	56,66	< 0,0001
MDRD	57,88	16,23	155,54	62,23	< 0,0001
BIS1	44,76	16,83	98,75	48,62	< 0,0001

L'ensemble des calculs a été réalisé à partir des données du début de l'hospitalisation, créatinine et poids à l'entrée.

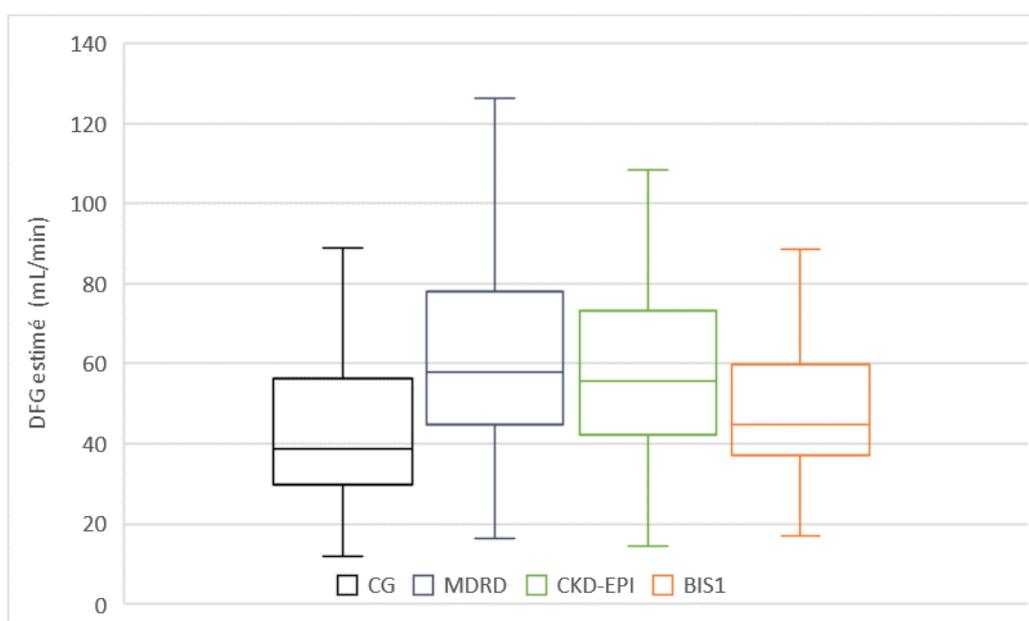
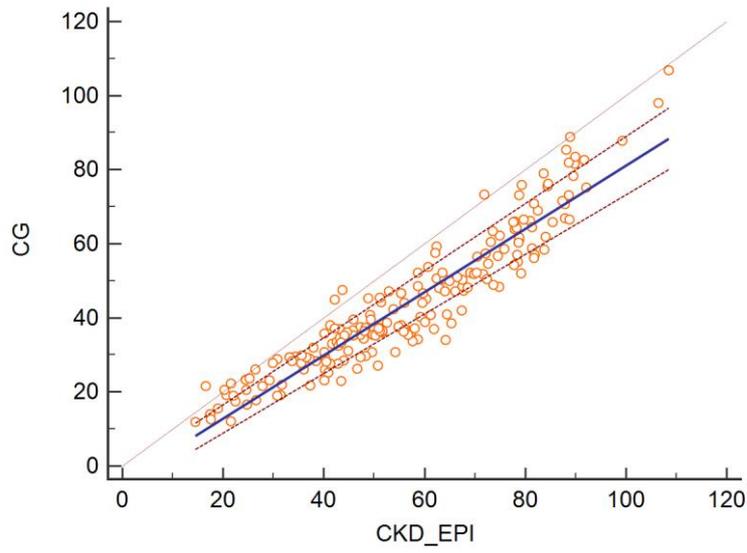
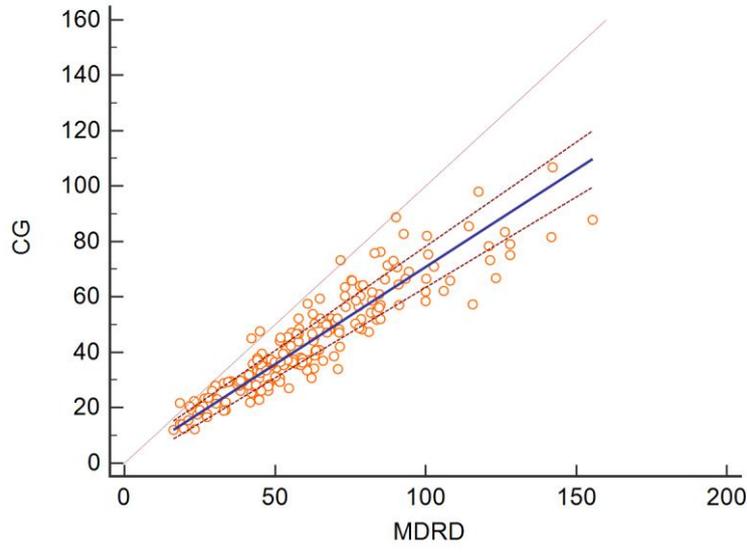


Figure 20 : Distribution des eDFG de quatre méthodes d'estimation (CG, MDRD, CKD-EPI, BIS1) selon la méthode graphique des boîtes à moustaches avec la médiane comme indicateur de position

21A



21B



21C

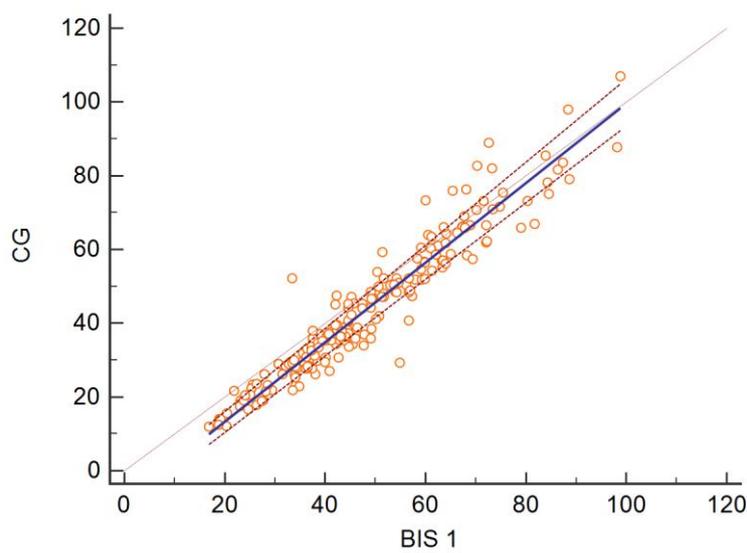


Figure 21 : Droites de régression de Passing-Bablok des équations de eDFG : CG

$$= a \cdot eDFG + b$$

Avec eDFG = CKD-EPI (A), eDFG = MDRD (B) et eDFG = BIS1 (C)

- L'équation de la droite de régression (Figure 21A) s'écrit :

$$CKD - EPI = 0,853 \times CG - 4,148$$

IC_{95%} de la pente = [0,803 ; 0,905] : ne contient pas 0, il existe une différence proportionnelle entre les deux méthodes.

IC_{95%} de l'ordonnée à l'origine = [-7,028 ; -1,449] : ne contient pas 1, il existe une différence systématique entre les deux méthodes.

Coefficient de corrélation $r = 0,944$: il est élevé et permet l'utilisation de la régression de Passing-Bablok.

Il apparaît que pour n'importe quelle valeur : CG est toujours inférieure à eDFG calculé par CKD-EPI, et cela est d'autant plus vrai pour des valeurs de eDFG > 60mL/min.

- L'équation de la droite de régression (Figure 21B) s'écrit :

$$MDRD = 0,702 \times CG + 0,610$$

IC_{95%} de la pente = [0,653 ; 0,751] : ne contient pas 0, il existe une différence proportionnelle entre les deux méthodes.

IC_{95%} de l'ordonnée à l'origine = [-1,881 ; 3,021] contient 1, il n'existe pas de différence systématique entre les deux méthodes.

Coefficient de corrélation $r = 0,929$: il est élevé et permet l'utilisation de la régression de Passing-Bablok.

Il apparaît qu'il existe moins de différences pour des valeurs d'eDFG < 60mL/min, mais que cependant pour des eDFG > 60mL/min, l'écart s'agrandit.

- L'équation de la droite de régression (Figure 21C) s'écrit :

$$BIS1 = 1,080 \times CG - 8,210$$

IC_{95%} de la pente = [1,041 ; 1,127] : ne contient pas 0, il existe une différence proportionnelle entre les deux méthodes.

IC_{95%} de l'ordonnée à l'origine = [-10,451 ; -6,488] : ne contient pas 1, il existe une différence systématique entre les deux méthodes.

Coefficient de corrélation $r = 0,951$: il est élevé et permet l'utilisation de la régression de Passing-Bablok.

Il apparaît qu'il existe de légères différences pour des eDFG < 60mL/min et il n'existe quasiment pas de différences pour des eDFG > 60mL/min.

Tableau 17 : Caractéristiques des différences entre les quatre méthodes d'évaluation du eDFG, test de Bland-Altman

	Différence CG/CKDc*	Différence CG/MDRDc*	Différence CG/BIS1c*	Différence CKDc*/MDRDc*	Différence CKDc*/BIS1c*
Moyenne (mL/min)	- 12,54	-18,11	-4,49	-5,57	8,05
Intervalle de confiance 95%	[-13,55 ; -11,52]	[-19,82 ; -16,39]	[-5,28 ; -3,70]	[-6,93 ; -4,21]	[7,13 ; 8,96]
Ecart type	7,19	12,1	5,55	9,62	6,49
Coefficient de corrélation intra-classe	0,93	0,86	0,95	0,92	0,94
<i>*La formule d'estimation de la surface corporelle utilisée pour la désindexation est la formule de Dubois & Dubois</i>					

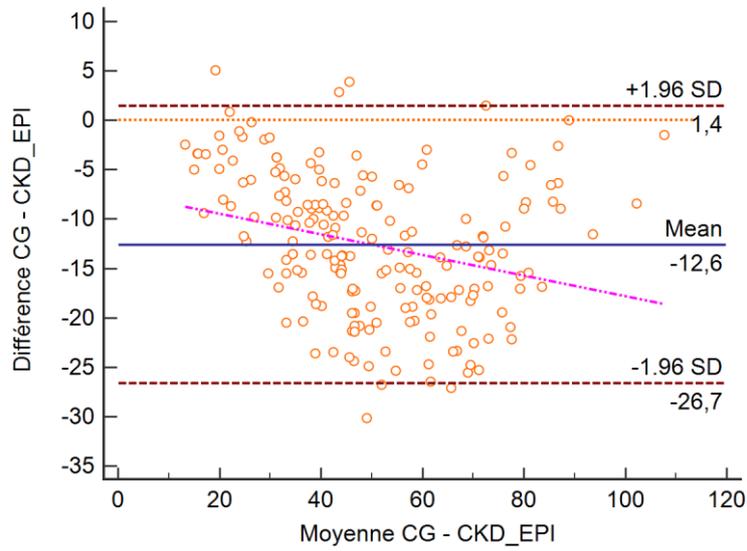
La formule de CG sous-estime de 12,54 mL/min en moyenne le DFG par rapport à CKD-EPI (Tableau 17).

Les coefficients de corrélation intra-classe de toutes ces méthodes, sont proches de 1. Ils représentent une bonne reproductibilité. Selon la représentation de Bland et Altman, CG donne des résultats globalement inférieurs à CKD-EPI quel que soit le eDFG estimé. Ces différences sont de plus en plus importantes lorsque le eDFG augmente. (Figure 22A)

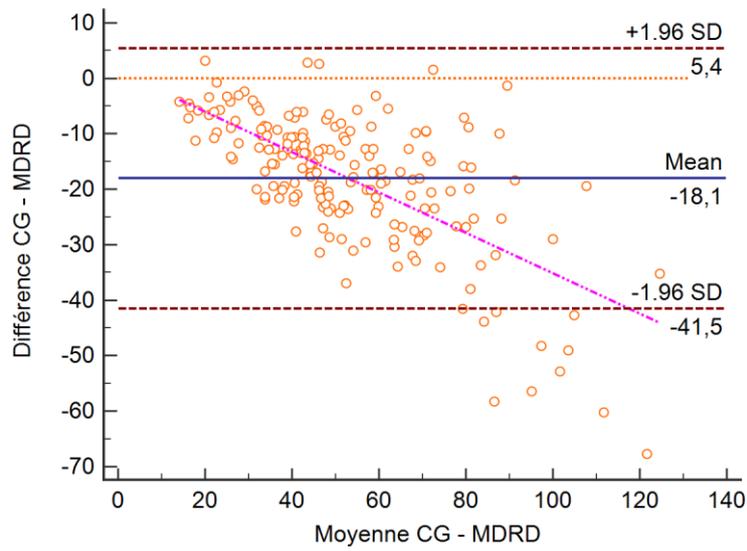
La formule de CG sous-estime de 18,11 mL/min en moyenne le eDFG par rapport à MDRD. Selon la représentation de Bland et Altman, CG donne des résultats inférieurs quelle que soit la valeur du eDFG et la différence s'accroît (en valeurs négatives) lorsque le eDFG augmentent car la droite est descendante. (Figure 22B)

La formule de CG sous-estime de 4,49 mL/min en moyenne le eDFG par rapport à BIS1, CG donne des résultats inférieurs pour les eDFG < 50 mL/min mais plus le eDFG augmente et CG aurait tendance à donner des résultats supérieurs à BIS1 car la droite est ascendante. (Figure 22C)

22A



22B



22C

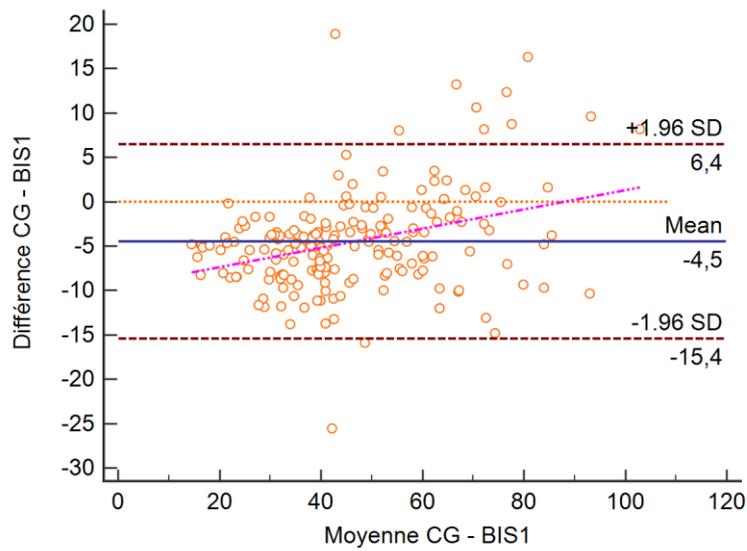


Figure 22 : Tracé selon Bland et Altman pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire selon les formules de CG et CKD-EPI (A), CG et MDRD (B), CG et BIS1 (C)

Tableau 18 : Caractéristiques des patients extérieurs aux limites de concordances des tracés de Bland-Altman de la figure 22

Population	Sexe ratio (H/F)	Âge (Années)	IMC (Kg/m ²)	Albuminémie (g/L)	Créatininémie (µmol/L)
N = 194	0,46	87,48 ± 5,92	23,35 ± 4,31	34,49 ± 5,52	98,50 ± 45,95
Figure 22A : Bland-Altman CG vs CKD-EPI					
Patient n°	Sexe	Âge	IMC	Albuminémie	Créatininémie
38	Femme	93	22,73	27	101
119	Femme	90	27,38	32	67
169	Homme	91	20,83	31	68
87	Femme	91	20,00	30	65
Figure 22B : Bland-Altman CG vs MDRD					
Patient n°	Sexe	Âge	IMC	Albuminémie	Créatininémie
7	Homme	83	34,78	37	184
30	Homme	93	25,88	47	168
57	Femme	89	23,62	40	99
72	Femme	77	29,38	23	117
96	Homme	85	18,92	37	82
104	Femme	84	16,29	39	68
106	Femme	92	26,96	38	70
175	Homme	83	18,78	27	65
Figure 22C : Bland-Altman CG vs BIS1					
Patient n°	Sexe	Âge	IMC	Albuminémie	Créatininémie
5	Femme	94	14,59	36	123
48	Homme	93	22,39	33	109
69	Femme	82	23,16	38	84
99	Femme	87	24,22	37	81
103	Homme	86	29,76	34	124
122	Femme	90	36,90	38	79
126	Femme	84	23,19	43	64
134	Homme	90	24,15	31	85
158	Femme	77	24,54	43	65
168	Femme	80	28,52	39	60
118	Femme	88	30,59	34	79

Tous les patients sortants des limites de concordance, de la représentation de Bland-Altman (Figures 22A, 22B et 22C) sont des patients différents.

3.3 Impact sur l'adaptation médicamenteuse

3.3.1. Classification de la maladie rénale chronique

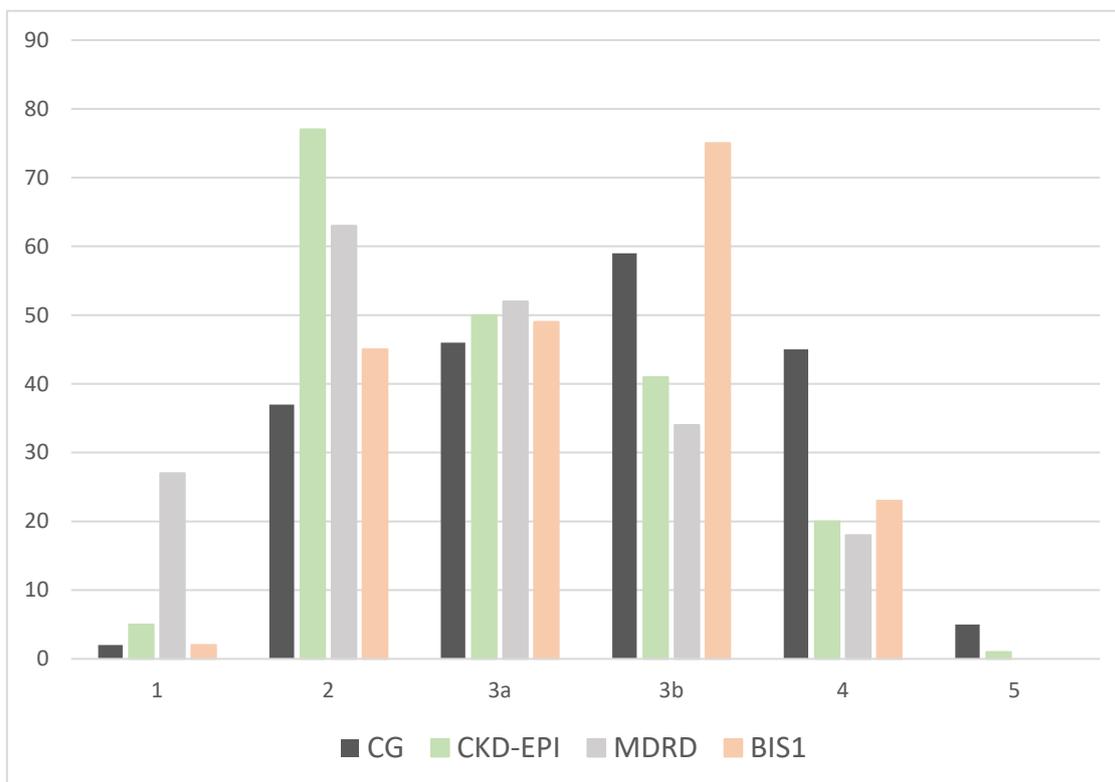


Figure 23 : Distribution du stade de l'insuffisance rénale en fonction de l'équation d'estimation du eDFG

Tableau 19 : Distribution du stade MRC en fonction de l'équation du eDFG

mL/min	MRC 1	MRC 2	MRC 3a	MRC 3b	MRC 4	MRC 5
	eDFG > 90	60 < eDFG < 89	45 < eDFG < 59	30 < eDFG < 44	15 < eDFG < 29	eDFG < 15
CG	2 (1,03%)	37 (19,07%)	46 (23,71%)	59 (30,41%)	45 (23,20%)	5 (2,58%)
CKD-EPI corrigé	5 (2,58%)	77 (39,69%)	50 (25,77%)	41 (21,13%)	20 (10,31%)	1 (0,52%)
MDRD corrigé	27 (13,92%)	63 (32,47%)	52 (26,80%)	34 (17,53%)	18 (9,28%)	0 (0,00%)
BIS1 corrigé	2 (1,03%)	45 (23,20%)	49 (25,26%)	75 (38,66%)	23 (11,86%)	0 (0,00%)

Tableau 20 : Nombre de sujets aux stades MRC selon les estimations avec CG, CKD-EPI, MDRD et BIS1

CKD - EPI							
CG	1	2	3a	3b	4	5	Total
1	2	0	0	0	0	0	2
2	3	34	0	0	0	0	37
3a	0	36	8	2	0	0	46
3b	0	7	38	14	0	0	59
4	0	0	4	25	16	0	45
5	0	0	0	0	4	1	5
Total	5	77	50	41	20	1	194

MDRD							
CG	1	2	3a	3b	4	5	Total
1	2	0	0	0	0	0	2
2	22	15	0	0	0	0	37
3a	3	34	7	2	0	0	46
3b	0	14	38	7	0	0	59
4	0	0	7	25	13	0	45
5	0	0	0	0	5	0	5
Total	27	63	52	34	18	0	194

BIS 1							
CG	1	2	3a	3b	4	5	Total
1	1	1	0	0	0	0	2
2	1	35	1	0	0	0	37
3a	0	9	33	4	0	0	46
3b	0	0	14	45	0	0	59
4	0	0	1	26	18	0	45
5	0	0	0	0	5	0	5
Total	2	45	49	75	23	0	194

La classification des stades de la maladie rénale chronique estimée par CG par rapport à l'équation CKD-EPI, MDRD et BIS1 est présentée dans le tableau 19.

L'estimation du DFG par l'équation CG modifie le stade de la MRC chez 119 patients (61,34%) par rapport à l'utilisation du CKD-EPI ; chez 150 patients (77,32%) par rapport à l'utilisation du MDRD et chez 62 patients (31,96%) par rapport à l'utilisation du BIS1.

En comparant les stades d'insuffisance rénale par méthode, on observe plus de 10% de différences avec la classification déterminée par CG :

- CKD-EPI : Stades 3a, 3b et 4 (32%, 38% et 24% de différence)
- MDRD : Stades 2, 3a, 3b,4 (15%, 26%, 35%, 21% de différence)
- BIS1 : Stades 3a, 3b, 4 (21%, 23%, 44% de différence)

En comparant la classification estimée par CG et les trois autres méthodes d'estimation, dans plus de 85% des cas on retrouve une différence de classification pour un DFG < 60mL/min.

On observe qu'en utilisant CG, 155 sur 194 patients (79,90%) ont un eDFG < 60mL/min. Ce nombre passe à 112 (57,73%), 104 (53,61%) et 147 (75,77%) respectivement en utilisant CKD-EPI, MDRD, BIS1.

Les écarts sont d'autant plus importants pour les stades 3b et 4 comme nous pouvons le voir sur la figure 23 et le tableau 20.

3.3.2. Adaptation médicamenteuse

3.3.2.1. Adaptation médicamenteuse selon les médicaments

3.3.2.1.1. Données globales

Un médicament sur trois utilisé au MISAG doit s'adapter à la fonction rénale des patients ce qui impacte quatre prescriptions sur dix comme nous pouvons le voir sur le tableau 21.

Chez les 194 patients de l'étude, nous avons observé 48 médicaments (soit 56,5% des médicaments devant être adaptés à la fonction rénale) pour lesquels il existe une divergence de stade de MRC entraînant un impact sur l'adaptation posologique des prescriptions médicamenteuses.

Parmi ces divergences, nous observons que dans 73% des cas CG propose une adaptation posologique alors que les trois autres méthodes ne la proposent pas. Dans 19% des cas CG et BIS proposent une adaptation posologique alors que CKD-EPI et MDRD ne la préconise pas. (Figure 24)

Tableau 21 : Distribution des médicaments et prescriptions s'adaptant à la fonction rénale et des divergences selon la formule d'estimation utilisée

	Médicaments	Prescriptions
Adaptation posologique à la fonction rénale	85 (31,60%)	690 (42,28%)
Divergence d'adaptation posologique vs CG	48 (17,84%)	170 (24,64%)
Absence d'adaptation posologique à la fonction rénale	114 (42,38%)	685 (41,97%)
Absence de données	70 (26,02%)	257 (15,75%)
Total	269	1632

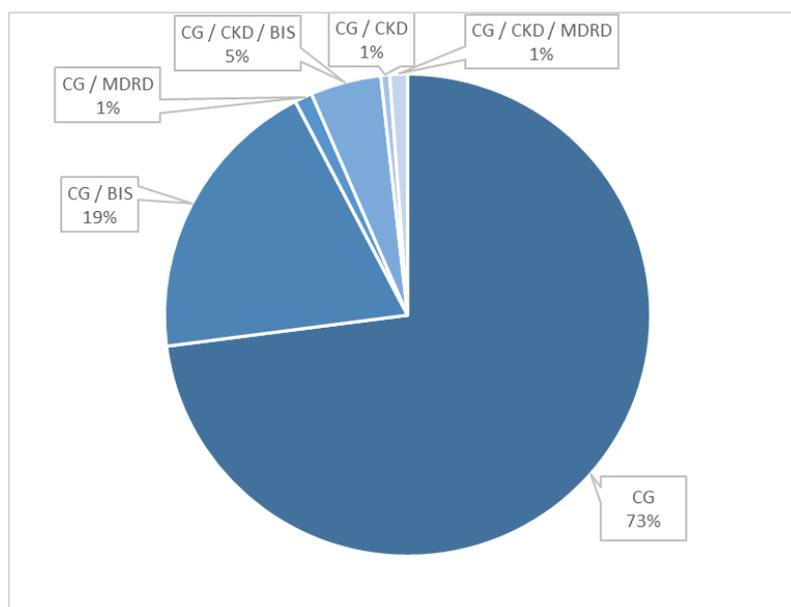


Figure 24 : Répartition des divergences d'adaptation posologique selon la méthode d'estimation de la fonction rénale

Tableau 22 : Distribution des médicaments sujets aux divergences d'adaptation posologique par classe médico-thérapeutique

Cardiologie	Coagulation	Douleurs	Endocrinologie	Infectiologie	Neurologie	Divers
Atenolol	Apixaban	Morphine	Gliclazide	Amoxicilline	Alprazolam	Acide
Bisoprolol	Enoxaparine	Paracétamol	Metformine	Aztreonam	Duloxetine	zoledronique
Bumetanide	Rivaroxaban	Paracétamol	Sitagliptine	Cefepime	Gabapentine	Allopurinol
Digoxine		/Codéine	Vildagliptine	Cefotaxime	Lacosamide	Celecoxib
Enalapril				Cotrimoxazole	Lithium	Cetirizine
Flecainide				Fluconazole	Metoclopramide	Colchicine
Furosemide				Piperacilline/	Pregabaline	Esomeprazole
Hydrochlorot-				Tazobactam	Risperidone	Pamidronate
hiazide					Tiapride	de sodium
Lercanidipine					Venlafaxine	Simvastatine
Nebivolol					Zopiclone	
Perindopril						
Ramipril						

Le tableau 22 (ci-dessus) permet d'obtenir une liste de 48 médicaments pour lesquels nous avons observé au moins une divergence d'adaptation posologique si on utilise CG ou une autre méthode d'estimation.

La figure 25 (ci-dessous) représente la distribution des médicaments par grande famille thérapeutiques présentant des divergences : dans 25% des cas, il s'agit de médicaments cardiologiques correspondant à 38% des 170 prescriptions sujettes aux divergences d'adaptations posologiques.

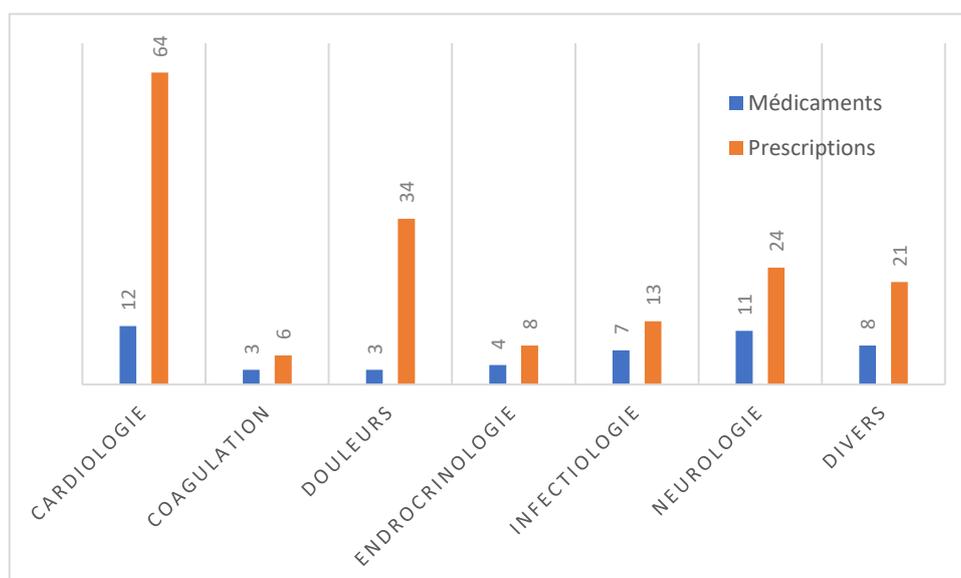


Figure 25 : Distribution des divergences d'adaptation posologique par classe médico-thérapeutique

Parmi la liste des 48 médicaments présentant des divergences d'adaptation posologique, la digoxine, la codéine, l'alprazolam et la zopiclone font également partie de la liste des médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées, proposée par M.-L. Laroche (50).

En utilisant le thésaurus des médicaments à risque du CHU de Grenoble élaboré par le projet Med-APPRAISE (51), nous retrouvons 10 médicaments classifiés à risque (médicament désigné en gras dans les tableaux 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

3.3.2.1.2. Médicaments cardiologiques

Tableau 23 : Distribution des divergences des médicaments cardiologiques

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque selon Med-APPRAISE
FLECAINIDE	2 (66,67%)	NON
NEBIVOLOL	4 (57,14%)	NON
BUMETANIDE	1 (50,00%)	NON
PERINDOPRIL	6 (42,86%)	NON
FUROSEMIDE	24 (35,82%)	NON
HYDROCHLOROTHIAZIDE	6 (35,29%)	NON
DIGOXINE	1 (33,33%)	OUI
BISOPROLOL	12 (31,58%)	NON
RAMIPRIL	4 (28,57%)	NON
ENALAPRIL	1 (25,00%)	NON
ATENOLOL	1 (20,00%)	NON
LERCANIDIPINE	2 (12,50%)	NON

3.3.2.1.3. Médicaments de la coagulation

Tableau 24 : Distribution des divergences des médicaments de la coagulation

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque selon Med-APPRaISE
RIVAROXABAN	3 (50,00%)	OUI
APIXABAN	1 (9,09%)	OUI
ENOXAPARINE	2 (6,90%)	OUI

3.3.2.1.4. Médicaments de la douleur

Tableau 25 : Distribution des divergences des médicaments de la douleur

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque Med-APPRaISE
PARACETAMOL/CODEINE	1 (100,00%)	NON
PARACETAMOL	32 (40,00%)	NON
MORPHINE	1 (8,33%)	NON

3.3.2.1.5. Médicaments endocrinologiques

Tableau 26 : Distribution des divergences des médicaments endocrinologiques

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque Med-APPRaISE
VILDAGLIPTINE	2 (100,00%)	OUI
GLICLAZIDE	2 (40,00%)	OUI
SITAGLIPTINE	1 (20,00%)	OUI
METFORMINE	3 (18,75%)	OUI

3.3.2.1.6. Médicaments anti-infectieux

Tableau 27 : Distribution des divergences des médicaments anti-infectieux

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque Med-APPRaISE
AZTREONAM	1 (100,00%)	NON
FLUCONAZOLE	2 (66,67%)	NON
CEFEPIME	1 (50,00%)	NON
CEFOTAXIME	6 (50,00%)	NON
COTRIMOXAZOLE	1 (33,33%)	NON
AMOXICILLINE	1 (12,50%)	NON
PIPERACILLINE/ TAZOBACTAM	1 (12,50%)	NON

3.3.2.1.7. Médicaments neurologiques

Tableau 28 : Distribution des divergences des médicaments neurologiques

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque selon Med-APPRaISE
LACOSAMIDE	1 (100,00%)	NON
METOCLOPRAMIDE	3 (60,00%)	NON
LITHIUM	1 (50,00%)	NON
ZOPICLONE	5 (41,67%)	NON
PREGABALINE	2 (40,00%)	NON
ALPRAZOLAM	2 (28,57%)	NON
TIAPRIDE	2 (28,57%)	NON
GABAPENTINE	1 (25,00%)	NON
RISPERIDONE	4 (22,22%)	NON
DULOXETINE	2 (18,18%)	NON
VENLAFAXINE	1 (14,29%)	NON

3.3.2.1.8. Médicaments : divers

Tableau 29 : Distribution des divergences des médicaments : divers

	Nombre et proportion de prescription divergentes	Médicament à risque selon Med-APPRaISE
CELECOXIB	1 (100,00%)	NON
PAMIDRONATE SODIQUE	2 (100,00%)	NON
COLCHICINE/ OPIUM/TIEMONIUM	1 (100,00%)	OUI
ZOLEDRONATE SODIQUE	1 (50,00%)	NON
CETIRIZINE	1 (50,00%)	NON
SIMVASTATINE	3 (50,00%)	OUI
ESOMEPRAZOLE	11 (31,43%)	NON
ALLOPURINOL	1 (25,00%)	NON

3.3.2.1.9. Motifs d'adaptation posologique

Parmi les 48 médicaments présentant des divergences au sein de notre population :

- 3 médicaments (6,25%) sont susceptibles d'être inefficaces en cas d'insuffisance rénale, il s'agit de trois diurétiques (bumétanide, furosémide et hydrochlorothiazide)
- 2 médicaments (4,17%) sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (**gliclazide, metformine**)
- 43 médicaments (89,58%) exposent à un risque de toxicité en cas de mauvaise adaptation posologique.

Tableau 30 : Liste des 41 médicaments exposant à un risque de toxicité lors d'une mauvaise adaptation posologique (liste non-exhaustive)

Atenolol, Bisoprolol, Nébivolol	Bradycardie, Hypotension, Bronchospasme, Insuffisance cardiaque aiguë et Hypoglycémie...
Digoxine	Troubles digestifs, Toxicité cardiaque...
Flécainide	Troubles neurosensoriels, Troubles cardiaques, Myoclonies...
Lercanidipine	Hypotension, Choc, troubles du rythme cardiaque...
Enalapril, Perindopril, Ramipril	Hypotension, Toxicité rénale...
Enoxaparine	Complications hémorragiques...
Apixaban, Rivaroxaban	Complications hémorragiques
Morphine	Somnolence, Myosis, Hypotension, Hypothermie, Dépression respiratoire, Coma...
Paracétamol	Troubles digestifs, Atteintes hépatiques...
Paracétamol/Codéine	Troubles digestifs et neurologiques, Atteintes hépatiques, Acidose métabolique...
Sitagliptine, Vildagliptine	Troubles digestifs, Hypoglycémie, Somnolence, Myalgies...
Amoxicilline	Troubles digestifs, Troubles de la conscience, Insuffisance rénale aiguë...
Aztréonam	<i>Aucun surdosage d'après le RCP</i>
Cefepime, piperacilline/tazobactam	Troubles digestifs, Troubles neurologiques (confusion, convulsion, coma...)
Cefotaxime	Troubles digestifs, Encéphalopathie métabolique...
Cotrimoxazole	Troubles digestifs, Atteintes cutanées (Lyell), Atteintes hématologiques (agranulocytose), Hyperkaliémie, Hypoglycémie...
Fluconazole	Hallucinations, Comportement paranoïaque...
Acide zoledronique	Hypoglycémie, Néphrotoxicité...
Allopurinol	Troubles digestifs, Hématotoxicité...
Celecoxib	Troubles digestifs, Troubles neurologiques, Néphrotoxicité, Hépatotoxicité...
Cetirizine	Troubles digestifs, Troubles neurologiques, Tachycardie, Tremblements...
Esomeprazole	Troubles digestifs, Faiblesse musculaire...
Acide pamidronique	Hypoglycémie, Douleurs osseuses, Troubles ioniques...
Simvastatine	Troubles digestifs, Céphalées, Toxicité musculaire, Néphrotoxicité
Colchicine/Tiemonium/Caféine	Troubles digestifs, Faiblesse musculaire, Néphrotoxicité
Alprazolam, Zopiclone	Somnolence, Confusion, Hypotension artérielle, Hypotonie, Dépression respiratoire...
Duloxétine	Syndrome sérotoninergique, Troubles digestifs, Somnolence...
Gabapentine	Troubles digestifs, Troubles neurologiques, Affections psychiatriques...
Lacosamide	Sensations vertigineuse, Nausées...
Lithium	Néphrotoxicité, Cardiotoxicité, Troubles de la vigilance...
Metoclopramide	Syndrome extrapyramidal, Somnolence, Troubles de la conscience, Crise hypertensive...
Pregabaline	Etourdissement, Somnolence, Confusion, Vertiges, Troubles digestifs...
Risperidone, Tiapride	Somnolence, Sédation, Tachycardie, Hypotension, Symptômes extrapyramidaux, Allongement de l'espace QT...
Venlafaxine	Troubles digestifs, Somnolence, Confusion, Hypersudation...

3.3.2.1.10. Médicaments à risque (Med-APPRaISE)

Tableau 31 : Liste des 10 médicaments à risque selon l'étude Med-APPRaISE (51)

	Risques liés au surdosage selon GPR
DIGOXINE	Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées) Toxicité cardiaque
RIVAROXABAN	Complications hémorragiques Risque d'inefficacité
ENOXAPARINE	
APIXABAN	
VILDAGLIPTINE	Myalgies, paresthésies légères et transitoires, augmentation des lipases
GLICLAZIDE	Hypoglycémie, convulsions, coma
SITAGLIPTINE	Toxicité digestive (diarrhées, nausées), hypoglycémie, somnolence
METFORMINE	Acidose lactique
COLCHICINE/ OPIUM/TIEMONIUM	Troubles digestifs, douleurs musculaires, leucopénie, néphrotoxicité
SIMVASTATINE	Troubles digestifs, céphalées, toxicités musculaires

3.3.2.2. Adaptation médicamenteuse selon le profil du patient

Tableau 32 : Distribution des patients en fonction de la présence ou de l'absence de divergences d'adaptation posologique

	Divergences	Pas de divergences
Femme	53 (27,32%)	51 (26,29%)
Homme	34 (17,52%)	56 (28,87%)
> 25% de la prescription a des divergences	32	0
> 50% de la prescription a des divergences	11	0
Âge moyen	88,61 ± 5.67	86,56 ± 5,98
IMC moyen	22,70 ± 4.07	23,88 ± 4,44
Albuminémie	34,56 ± 5.22	34,44 ± 5,78

Divergence : différence de classification IRC entre une des trois méthodes (CKD-EPI, MDRD, BIS1) et CG entraînant un changement de posologie

Le tableau 32, ci-dessus, permet de décrire la population selon l'existence d'une divergence de posologie détecté ou de l'absence de divergences.

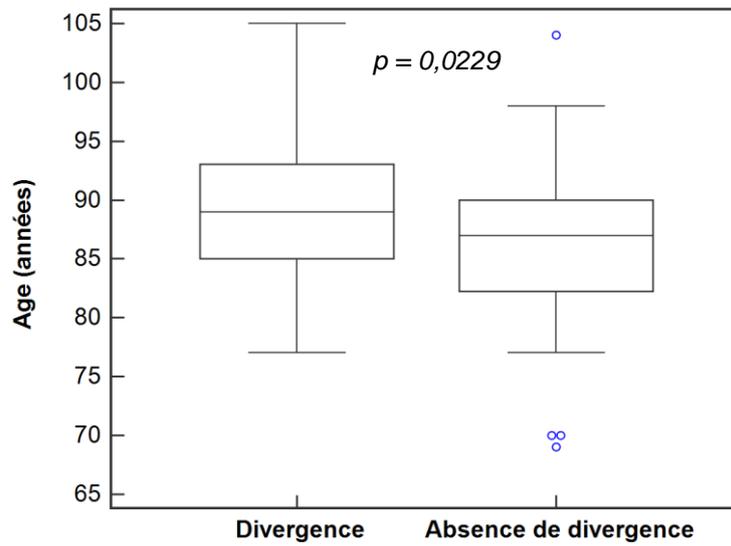
Le sexe n'a pas d'influence significative sur l'existence ou non d'une divergence ($p=0,131$, Test Chi2).

Au sein de la population, 44,85% des patients possèdent une divergence d'adaptation posologique sur au moins une de leurs prescriptions. Parmi les patients concernés, en moyenne 23,83% de leurs ordonnances globales possèdent une divergence d'adaptation posologique en fonction de la méthode d'estimation de la fonction rénale choisie.

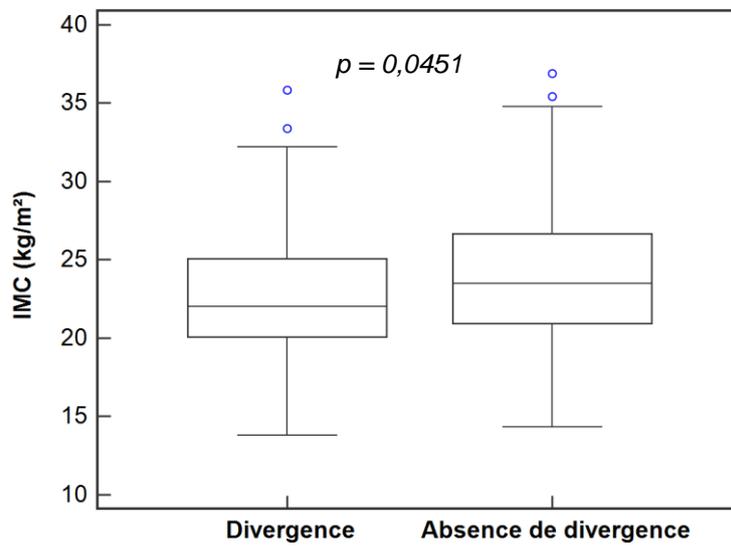
Nous observons que la variable « âge » est significativement différente au sein de la population avec divergence d'adaptation posologique ($p < 0,05$, test non paramétrique de Mann Whitney) avec une médiane de 89 ans chez la population avec divergence vs 87 ans chez la population sans divergence. (Figure 26A)

Nous observons également que l'IMC de la population avec divergence est significativement différent que celui de la population sans divergence ($p = 0,045$, test non-paramétrique de Mann Whitney) avec une médiane de 22,04 vs 23,51 dans la population sans divergence. (Figure 26B) L'albuminémie au sein des deux groupes n'est pas significativement différente. ($p = 0,8756$, test paramétrique de Student) (Figure 26C)

26A



26B



26C

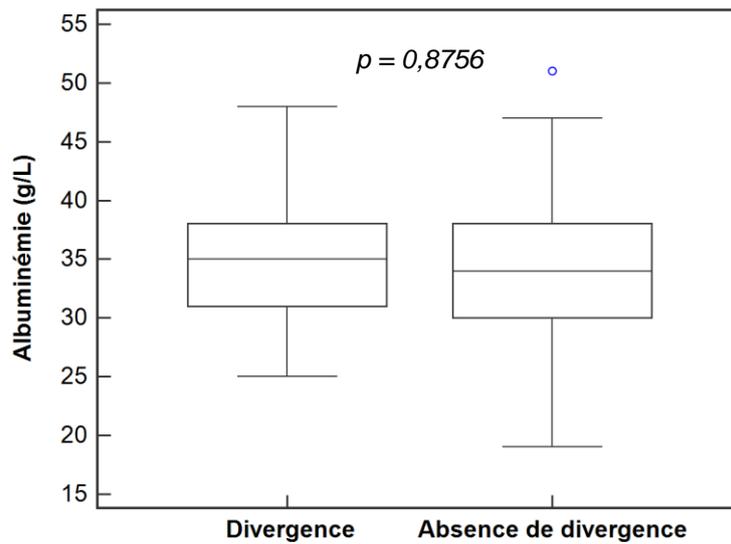


Figure 26 : Comparaison des divergences d'adaptation posologique détectée selon l'Âge (A), l'IMC (B) - test non paramétrique de Mann Whitney Selon l'Albuminémie (C) - test paramétrique de Student

3.4 Impact de l'indexation à la surface corporelle

3.4.1. Correction à la surface corporelle

Selon le test non-paramétrique de Wilcoxon (Tableau 33), il existe une différence significative entre les eDFG sans correction à la surface corporelle ou avec correction à la surface corporelle, estimée selon la formule de Dubois et Dubois.

Tableau 33 : Comparaison du eDFG en fonction de la correction à la surface corporelle selon la formule de Dubois², test non paramétrique de Wilcoxon

	Médiane	Minimal	Maximal	<i>p</i>
CKD-EPI	59,11	12,21	98,14	<i>0,0006</i>
CKD-EPIc	55,59	14,44	108,43	
MDRD	61,64	13,59	150,43	<i>0,0005</i>
MDRDc	57,88	16,23	155,54	
BIS1	48,51	16,08	104,16	<i>0,0011</i>
BIS1c	44,76	16,83	98,75	

Tableau 34 : Caractéristiques des différences entre un eDFG estimé avec ou sans correction à la surface corporelle

	Différence CKD/CKDc	Différence MDRD/MDRDc	Différence BIS1/BIS1c
Moyenne (mL/min)	1,67	1,90	1,36
Intervalle de confiance 95%	[0,68 ; 2,66]	[0,80 ; 3,00]	[0,52 ; 2,20]
Ecart type	6,99	7,75	5,93
Coefficient de corrélation intra- classe	0,94	0,96	0,94

La formule CKD-EPI non corrigé à la surface corporelle surestime en moyenne de 1,67 mL/min le eDFG estimé par rapport au CKD-EPI corrigé. (Tableau 34)

Selon la représentation de Bland et Altman, CKD-EPI donne des résultats supérieurs quel que soit le niveau du eDFG. Cette différence (valeur positive) a tendance à diminuer pour des eDFG > 60mL/min car la droite est descendante. (Figure 27A)

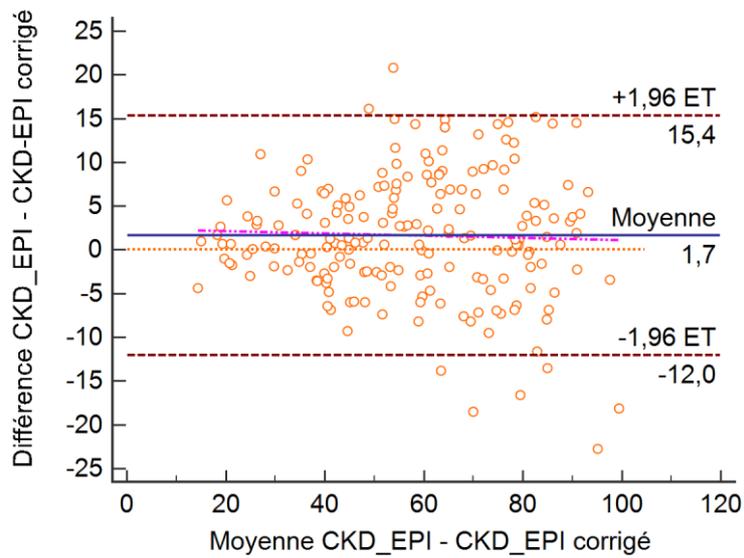
La formule MDRD non corrigé à la surface corporelle surestime en moyenne de 1,90 mL/min le eDFG estimé par rapport au MDRD corrigé. (Tableau 34) Cette différence a tendance à augmenter pour des eDFG > 70 mL/min car la droite est ascendante.

Selon la représentation de Bland et Altman, MDRD donne des résultats supérieurs quel que soit le niveau du eDFG. (Figure 27B)

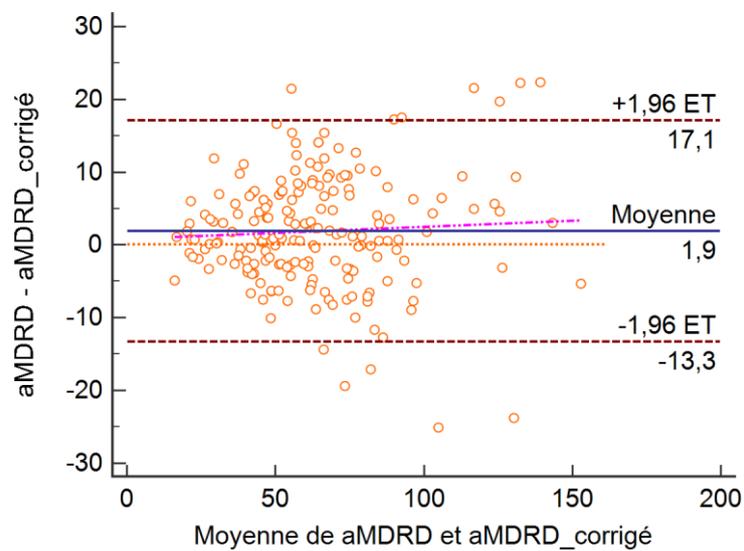
La formule BIS non corrigé à la surface corporelle surestime en moyenne de 1,36 mL/min le eDFG estimé par rapport au BIS corrigé. (Tableau 34)

Selon la représentation de Bland et Altman, BIS donne des résultats supérieurs quel que soit le niveau du eDFG et cette différence reste constante pour n'importe quel eDFG car la droite est parallèle à la ligne des abscisses. (Figure 27C)

27A



27B



27C

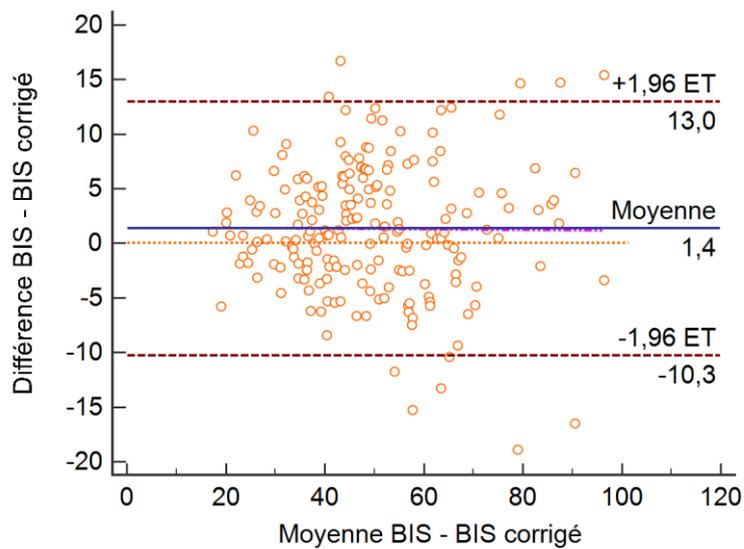


Figure 27 : Tracé de Bland et Altman pour l'estimation du DFG avec ou sans correction à la surface corporelle selon CKD-EPI (A), selon MDRD (B), selon BIS (C)

3.4.2. Méthode d'estimation de la surface corporelle

Selon le test non-paramétrique de Wilcoxon, il existe une différence significative entre la surface corporelle estimée selon la formule de Dubois & Dubois et la surface corporelle estimée selon la formule Mostellers ($p = 0,008$), selon la formule Boyd, de Gehan & Georges et de Haycock ($p < 0,001$).

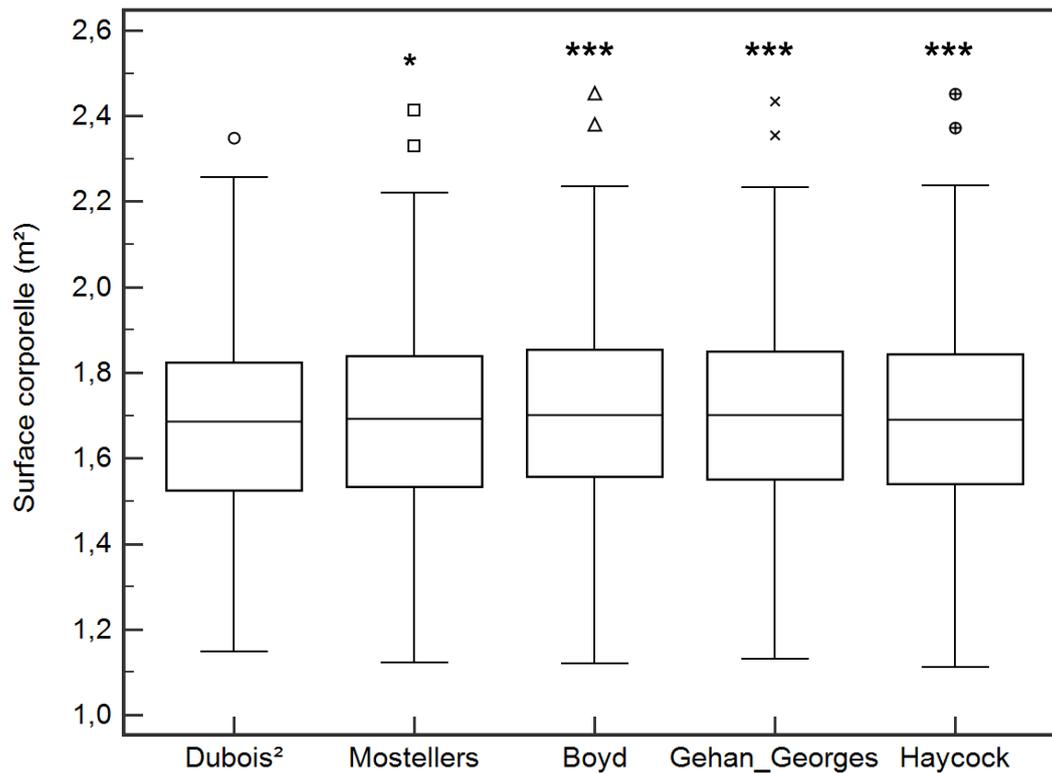


Figure 28 : Distribution des médianes de la surface corporelle estimée selon cinq méthodes

4. Discussion

4.1 Limites de l'étude

Les grandes limites de notre étude sont :

- **Le choix du comparateur**

Notre étude se base sur quatre formules d'estimations du DFG et ne compare pas un DFG mesuré selon une méthode de référence par l'utilisation d'un marqueur exogène comme préconisé par l'EMA.

Cependant, le choix de ce comparateur (Cockcroft & Gault) est en lien avec la pratique clinique habituelle des médecins gériatres. (Chapitre 3.2.4.)

- **Données issues du premier jour d'une hospitalisation**

Les paramètres clinico-biologiques saisis sont ceux du premier jour d'hospitalisation, il est probable que certaines estimations de la fonction rénale ne soient pas celles du niveau de base de nos patients âgés. (Tableau 14)

4.2 Description de la population

- **Absence de données sur l'état nutritionnel des sujets de l'étude**

La créatinine est un bon marqueur pour étudier la clairance afin d'estimer le DFG. Sa synthèse dépend de la masse musculaire du patient. (Partie 1 - Chapitre 1.2.2.1)

Au sein de notre population (Tableau 12) : la créatininémie moyenne chez les hommes et chez les femmes, est respectivement de 113 ± 52 $\mu\text{mol/L}$ et 85 ± 34 $\mu\text{mol/L}$.

L'état nutritionnel des personnes âgées conditionne leur état musculaire et donc leur synthèse de créatinine. En Mars 2020, la HAS (52) a défini les critères de la dénutrition de la personne âgée : au moins un critère parmi les suivants : perte de poids $\geq 5\%$ en 1 mois ou $\geq 10\%$ en 6 mois, IMC < 21 , albuminémie $< 35\text{g/L}$, Score du Mini Nutritional Assessment (MNA) global < 17 .

Au sein de notre étude, les deux seuls critères diagnostiques que nous avons pu obtenir sont l'albuminémie et l'IMC. En observant le critère albuminémie, 101 patients (soit 52% de notre population) sont dénutris, à l'aide du critère IMC, 58 patients (29,90% de notre population) sont dénutris.

En l'absence d'information concernant l'évolution du poids et l'absence du score MNA, les deux seuls critères disponibles sous-estiment très probablement l'état de dénutrition des patients hospitalisés en court séjour gériatrique.

À cette problématique de détection de la dénutrition se superpose celle des patients souffrant d'obésité sarcopénique (53,54) qui représente de 5 à 15% des personnes âgées. Le poids et l'IMC sont alors deux critères ne permettant pas de détecter la dénutrition, ni de refléter l'état musculaire de nos patients âgés.

- **Facteurs pouvant influencer le dosage de la créatininémie**

En tant que marqueur de la fonction rénale, la créatinine possède deux grands inconvénients : tout d'abord elle dépend de la masse musculaire comme expliqué ci-dessus mais est également sécrété au niveau tubulaire. Ces deux facteurs peuvent alors influencer la créatininémie servant à l'estimation d'un DFG. Il est par ailleurs difficile de quantifier ce risque d'erreur.

Le dosage de la créatininémie (12) est une étape très importante dans l'estimation du eDFG.

Les différentes méthodes de dosage, bien que très étroitement corrélées, (Colorimétrique par Jaffé, enzymatiques, enzymatiques standardisées...) ne donnent pas des résultats complètement équivalents pour un même échantillon sanguin. (Partie 1 - Chapitre 4.1)

En moyenne, la méthode colorimétrique de Jaffé surestime la créatininémie de 15% par rapport aux méthodes enzymatiques. (55) Les résultats de certaines méthodes (Jaffé) sont aussi soumis à des interférences analytiques.

Pour les patients de notre étude, une seule méthode analytique a été utilisée et ne permet pas de créer de différence au sein même de notre population.

L'utilisation de méthodes enzymatiques standardisées tend à limiter ce type de biais, mais ces problématiques analytiques peuvent expliquer certaines différences observées entre un résultat obtenu par un laboratoire de ville et un laboratoire hospitalier.

Les paramètres biologiques pouvant interférer le dosage enzymatique de la créatininémie, comme la bilirubinémie, la CRP, la PCT (Tableau 13) sont incomplets sur l'ensemble de notre population. Les interférences sont bien plus nombreuses avec la méthode colorimétrique de Jaffé (40) que pour les méthodes enzymatiques. En pratique, les médicaments pouvant interférer avec le dosage de la créatinine sont peu connus et sont rarement notifiés lors de la demande d'examen biologique.

- **Profils des patients de notre étude par rapport à ceux des études de création de CG, MDRD, CKD-EPI et BIS1**

Les personnes âgées de plus de 75 ans ne sont quasiment pas représentées au sein des études de création du MDRD, CKD-EPI. (Partie 1 – Chapitre 2)

La formule de CG (26) a été élaborée à l'aide d'une population âgée dont on ne connaît pas précisément l'âge moyen, MDRD (29) chez une population d'âge moyen 50,6 ans, CKD-EPI (32) 47 ans et la méthode d'estimation dite « gériatrique » BIS1 (34) au sein d'une population ayant un âge moyen de 78,5 ans. Notre population est plus âgée. (Tableau 12) Ces populations ne sont pas représentatives de la population présente en service de court séjour gériatrique.

4.3 Comparaison des méthodes d'estimation de la fonction rénale

Peu d'études ont évalué plus de trois méthodes d'estimation du DFG. Notre étude est la seule à notre connaissance mesurant les performances de trois formules d'estimation du DFG (CKD-EPI, MDRD, BIS1) à une équation historique jouant le rôle du comparateur (CG). Le choix de la formule de CG s'appuie sur les consignes de la HAS recommandant son utilisation pour les adaptations posologiques des médicaments (5) mais également son utilisation par les gériatres de notre établissement.

L'Agence Européenne du Médicament (56) énonce des recommandations sur les formules d'estimation de la fonction rénale à utiliser dans les RCP. Afin de se baser sur les valeurs de DFG les plus précises possible, il est recommandé d'utiliser une mesure du DFG « vrai » du patient à l'aide d'une méthode "gold-standard" basée sur un marqueur exogène et il n'est pas recommandé d'utiliser la mesure de la clairance de la créatinine car elle n'estime pas le DFG.

De plus, en routine lors de la prescription médicamenteuse, l'EMA recommande d'utiliser un eDFG estimé à l'aide du CKD-EPI.

Le eDFG estimé par CKD-EPI, MDRD ou BIS1 est significativement différent de la clairance de la créatinine estimé par CG. (Tableau 16).

Ces différences sont bien représentées lorsqu'on s'intéresse à la distribution des médianes des eDFG selon ces quatre méthodes (Figure 20).

Lorsqu'on fixe le seuil de la maladie rénale chronique (DFG < 60mL/min), 80% de notre population est concernée en utilisant CG, 76% en utilisant BIS1, 58% en utilisant CKD-EPI et 54% en utilisant MDRD.

La formule de CG obtient des résultats de DFG constamment inférieurs, par ordre décroissant, les écarts médians retrouvés sont plus importants avec la formule MDRD (-32%), CKD-EPI (-30%) et BIS1 (-13%). (Tableau 17).

D'un point de vue théorique, les résultats obtenus sont cohérents en ce qui concerne la formule d'estimation de Cockcroft & Gault. Un facteur est exclusivement présent dans cette formule : l'âge.

Le biais moyen représente l'erreur systématique lors de l'utilisation de CG augmente avec l'âge, en d'autres termes : plus le patient va être âgé, plus la clairance de la créatinine obtenue sera faible, plus le risque d'erreur (sous-dosage médicamenteux) est important. (Figure 22)

Quelques études rétrospectives réalisées dans des centres gériatriques ont tenté d'estimer les écarts entre les différentes formules.

Pour un échantillon de 81 patients hospitalisés en unité de court séjour gériatrique ayant une moyenne d'âge de 82 ± 7 ans, soit environ 4 ans de moins que notre échantillon. (42) Ainsi qu'un échantillon de 12 778 patients d'un groupe italien de pharmacovigilance ayant un âge moyen de $77,8 \pm 7,2$ ans (57) ; CG sous-estime respectivement l'eDFG de 8,65mL/min et 3,7mL/min par rapport au eDFG obtenu par MDRD.

Sur un échantillon de 600 patients âgés de 85 à 98 ans hospitalisés dans un centre gériatrique Espagnol (44), la différence d'estimation entre le DFG estimé par BIS1 et MDRD ou CKD-EPI est significative ; BIS1 sous-estime en moyenne de 4,2 mL/min le eDFG obtenu par CKD-EPI, et de 7,7mL/min le eDFG obtenu par MDRD.

Le eDFG estimé à l'aide de l'équation MDRD expose à de plus grand écart avec CG (Tableau 16). Ces écarts sont d'autant plus importants pour un DFG estimé > 60mL/min/1,73m² (Figure 21). Ces différences observées sont similaires aux résultats obtenus lors de l'étude de création du MDRD (29) et confirment le risque d'erreur de classification de maladie rénale chronique, et donc *in fine* d'adaptations posologiques lors de l'utilisation de cette formule.

Concernant notre étude, nous avons tenté d'exclure les patients hospitalisés pour prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë, à l'aide des motifs d'hospitalisation.

Il est donc assez probable, que certains eDFG utilisés pour notre étude, ne soit pas représentative du eDFG de base de nos patients.

4.4 Impact sur l'adaptation médicamenteuse

- Classification de la maladie rénale chronique

Le eDFG calculé par CKD-EPI, MDRD et BIS1 modifie respectivement le stade de MRC chez 61,3%, 77,3% et 31,9% de notre population, par rapport à l'utilisation de CG. La distribution des stades de MRC (Figure 23) permet de déterminer que CG et BIS1 ont tendance à sous-estimer le DFG par rapport au CKD et MDRD, mais également que MDRD a tendance à encore plus surestimer le DFG. Ces résultats sont comparables à ceux présentés au sein d'un échantillon de population de plus de 85 ans. (44)

Les différences de classification sont majoritairement présentes lorsque le DFG est inférieur à 60mL/min et encore plus pour les stades 3a, 3b et 4. Ce sont les patients ayant une maladie rénale modérée à sévère, pour lesquels il est nécessaire d'adapter les médicaments éliminés par le rein. Un tiers des médicaments prescrits au MISAG s'adaptent à la fonction rénale. (Tableau 21).

Un eDFG estimé par CG et BIS1 entraîne respectivement 73% et 19% d'adaptations posologiques des médicaments qui ne l'auraient pas été par un DFG estimé par CKD-EPI et MDRD. (Figure 24)

Nous obtenons une liste de 48 médicaments pour lesquels, une divergence de classification de MRC est détectée, pouvant entraîner des adaptations posologiques non-optimales. (Tableau 22)

- Médicaments à index thérapeutique étroit

La définition de médicament à marge thérapeutique étroite établit par l'arrêté du 19 Novembre 2019 concernant les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite par une spécialité générique, n'est pas applicable à leur utilisation hospitalière. (58)

Des préconisations concernant l'utilisation des médicaments chez le sujet âgé sont disponibles :

La liste « Laroche », du nom de son auteur (50) élaborée en 2009, répertorie des médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées. Elle énumère pour les principaux médicaments concernés, les raisons de ces mises en gardes et propose des alternatives thérapeutiques.

Les critères de Beers (59) sont élaborés tous les 3 ans par la société américaine de gériatrie. Il s'agit d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée présentés sous forme de tableaux énumérant les risques éventuels ainsi que leur niveau de preuve.

Les critères STOPP/START (60) initialement développés en 2008, proposent une liste d'éléments de prescriptions potentiellement inappropriées (versant STOPP) et une liste de points d'omissions potentiels (versant START). Une deuxième version est disponible depuis 2015.

Une étude nommée Med-APPRaISE (51), cherchant à créer un thésaurus des médicaments à risque, a été menée au CHU Grenoble-Alpes. Ce thésaurus est élaboré à l'aide de six sources : la liste des « médicaments à haut risque » de l'Institute for Safe Medication & Practices (ISMP) (61), la liste des Never Events de l'ANSM (62), les Triggers de la HAS (63), les listes gériatriques de Beers et Laroche, la liste des médicaments à marge thérapeutique du centre régional de pharmacovigilance de Grenoble (CRPV) et les experts de l'étude.

Pour élaborer une liste de 10 médicaments à risque d'erreurs d'adaptations posologiques, nous nous sommes servis du thésaurus obtenu par l'étude grenobloise. (Tableau 31)

Les médicaments cardiologiques sont les plus représentés de cette liste, mais un seul d'entre eux est particulièrement à risque chez la personne âgée, la digoxine. (Tableau 23)

La digoxine possède une demi-vie d'élimination de l'ordre de 36 heures et fait partie des médicaments inappropriés à une dose > 1,25mg par jour chez la personne âgée selon la liste de Laroche (50). Ces caractéristiques ne facilitent pas l'adaptation posologique mais l'existence d'un dosage plasmatique permet d'optimiser son utilisation.

Les médicaments anticoagulants (rivaroxaban, apixaban et enoxaparine) sont par définition à risque. Ils ne sont pas recommandés pour un DFG < 15 mL/min.

(Tableau 24) Si un DFG estimé est inférieur au DFG vrai, il y a un risque de sous-dosage de l'anticoagulation qui expose les patients à un risque thrombo-emboliques. Si le DFG estimé est supérieur au DFG réel, il existe un risque de surdosage, d'accumulation de la molécule qui expose les patients à un risque hémorragique.

Les médicaments de la douleur prescrits aux patients de l'étude sont le paracétamol et la morphine. Ils ne sont pas considérés à risque. (Tableau 25)

Ils sont très fréquemment prescrits chez la personne âgée et les adaptations posologiques se font notamment avec l'âge et la tolérance clinique. Cependant, il est nécessaire de surveiller le bilan hépatique, notamment lors d'une utilisation fréquente de paracétamol.

Les médicaments utilisés en endocrinologie (Tableau 26) sont quatre antidiabétiques oraux. Ils sont particulièrement à risques en raison de leur mécanisme d'action mais également du profil de nos patients. En effet, les patients souffrant de diabète développent plus fréquemment des néphropathies dont l'évolution peut engendrer des surdosages si on évalue mal la fonction rénale lors de la mise en route de ces traitements. Ces médicaments ne sont pas dosables, et exposent de nombreux patients à des troubles digestifs et de la vigilance pourvoyeurs de chutes. La metformine et le gliclazide sont contre-indiqués chez les malades ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30mL/min).

Les anti-infectieux font partie des médicaments où l'adaptation à la fonction rénale est fréquente (Tableau 27).

La dégradation de la fonction rénale et les perturbations pharmacocinétiques sont d'autant plus importantes chez les patients de réanimation, un sous-dosage pouvant favoriser l'émergence de résistances et un surdosage peut exposer les patients à une toxicité. L'utilisation de dosages plasmatiques de l'anti-infectieux est alors préconisée pour optimiser l'utilisation de ces médicaments.

Les médicaments neurologiques comme les antidépresseurs (duloxetine, venlafaxine), les anxiolytiques (alprazolam, zopiclone), les antiépileptiques (lacosamide), les médicaments antalgiques neuropathiques (pregabaline, gabapentine), les antipsychotiques (risperidone, tiapride), les antiémétiques d'action centrale (métoclopramide) et les normothymiques (lithium) sont souvent utilisées à doses infrathérapeutiques chez la personne âgée. Leur utilisation est étroitement surveillée. Le lithium pourrait exposer à un risque important, mais l'existence de son dosage plasmatique permet également de diminuer ce risque. (Tableau 28)

Divers médicaments sont à risque comme la colchicine associée à l'opium et au tiémonium, qui en cas de surdosage expose les patients à des risques digestifs dont la constipation due à l'opium et à des néphrotoxicités ; et la simvastatine qui en cas de surdosage expose le patient à un risque de rhabdomyolyse pouvant engendrer une insuffisance rénale aiguë secondaire. (Tableau 29)

- **Profil des patients à risques d'erreur d'adaptations posologiques**

Près d'un patient sur deux de notre étude, présente une divergence d'adaptation posologique sur au moins un des médicaments prescrits.

Le sexe n'a pas d'impact significatif sur le risque d'erreurs d'adaptations posologiques. (Figure 26)

Les variables âge et IMC sont significativement différentes dans la population ne présentant pas d'écart d'adaptation par rapport à la population présentant des divergences. Pour les sujets de notre étude, plus l'âge est important et moins l'IMC est grand plus les patients sont à risques de divergences d'adaptations posologiques.

L'albuminémie qui fait partie du reflet de l'état nutritionnel n'est pas significativement différente.

Ce constat est cohérent avec l'utilisation de la variable poids dans la formule de CG.

- **Du manque d'homogénéité des RCP vers une harmonisation visant à diminuer le risque d'erreur d'adaptations posologiques**

L'équipe du service de néphrologie et du service ICAR du CHU de Pitié-Salpêtrière ont publié en 2020 une étude nommée « Clarification de la méthode utilisée pour adapter la posologie des médicaments chez les patients insuffisants rénaux : étude CLEAR ». (Partie 1 – Chapitre 4.3.2)

L'étude CLEAR constate que pour 89,9% des RCP préconisant une adaptation posologique, aucune formule d'estimation de la fonction rénale n'était mentionnée dans le RCP. Après contact des laboratoires, les résultats finaux énoncent que 16,2% des médicaments nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale sont basés sur la formule de CG.

Cela ne fait que confirmer l'hétérogénéité méthodologique d'estimation et d'expression de la fonction rénale dans les RCP, et par conséquent les difficultés d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse.

4.4 Impact de l'indexation a la surface corporelle

Les résultats de eDFG obtenus par les laboratoires d'analyses sont exprimés en mL/min/1,73m². Au sein de notre population gériatrique, la surface corporelle moyenne est 1,69 ± 0,2m². Les eDFG estimés avec désindexation sont significativement inférieurs aux eDFG indexés à 1,73m². (Tableau 33,34)

Le eDFG correspond alors à un eDFG que le patient aurait s'il avait une surface corporelle correspondante à 1,73m². Théoriquement, le DFG obtenu aurait donc tendance à être surestimé et expose donc potentiellement à un risque de surdosage médicamenteux. L'utilisation en pratique d'un DFG non indexé pour l'adaptation posologique est recommandée par les KDIGO, FDA et EMA (36).

Pour être encore plus précis dans l'interprétation d'un eDFG, il faudrait utiliser une formule d'estimation de surface corporelle similaire à celle utilisée dans les études cliniques de mise sur le marché ; cela ne peut être le cas en pratique courante.

La non-indexation et/ou désindexation, n'a pas prouvé sa supériorité dans une étude clinique et se base donc sur de la logique et de la théorie. Cependant, il est intéressant de garder cette différence potentielle pour les sujets ayant une SC corporelle très différentes de cette normalité fixée à 1,73m² ; ce qui est le cas des sujets obèses ou très maigres.

La formule d'estimation de la surface corporelle utilisée par le logiciel DxCare® est Dubois², les surfaces corporelles estimées par les équations de Mostellers (+ 0,40%), Boyd (+ 1,40%), Gehan et Georges (+ 1,20%) et la formule de Haycock (+ 0,76%) sont significativement différentes. (Figure 28)

La formule de Dubois et Dubois est la plus largement utilisée en santé bien qu'elle ne soit dérivée que de 9 sujets. Ces différences entre la formule de Dubois² et la formule Mostellers sont connues en oncologie médicale. (64) L'estimation par la formule de Dubois² a tendance à sous-estimer la SC. (65)

L'estimation d'une surface corporelle est complexe, plurifactorielle. Au-delà, des différences de eDFG obtenues entre une formule indexée à 1,73m² et une formule désindexée, il peut se rajouter un écart de la surface corporelle « vraie » selon la formule d'estimation utilisée.

Pour mettre en application les problématiques présentées ci-dessus, un cas clinique et un tableau récapitulatif sont proposés en annexes. (Annexes 3 et 4)

Conclusion

Dans la prise en charge des personnes âgées, médecins gériatres et pharmaciens sont confrontés au besoin d'estimer précisément la fonction rénale des patients afin d'adapter au mieux les posologies des médicaments prescrits.

Pour ce faire, le choix d'un marqueur, d'une méthode de dosage, d'une formule d'estimation de la fonction rénale, d'une indexation ou non à la surface corporelle des patients et d'une formule d'estimation de la surface corporelle pour réaliser cette indexation constituent autant de points clés pouvant influencer l'évaluation de la fonction rénale des patients et conduire à des adaptations posologiques erronées.

Le but de cette thèse était de quantifier l'impact de ces points clés dans l'adaptation des posologies médicamenteuses.

Le choix du marqueur, bien que majeur dans le résultat final, est limité dans la pratique courante à la créatininémie.

La méthode de dosage conditionne par contre grandement le résultat. Notre revue bibliographique permet d'estimer à environ 15 % l'écart en faveur de la méthode colorimétrique de Jaffé, historique et peu coûteuse, par rapport à la méthode enzymatique actuellement employé notamment dans notre établissement. En d'autres termes, pour un même échantillon sanguin, il faut s'attendre à un résultat supérieur en moyenne de 15 % si on réalise le dosage selon une méthode colorimétrique de Jaffé par rapport à une méthode enzymatique.

Le choix de la méthode d'estimation du eDFG (CG, CKD-EPI, MDRD ou BIS1) est crucial dans l'estimation de la fonction rénale. Sur l'échantillon de 194 patients de notre étude, l'ancienne méthode de CG, actuellement utilisée dans les services de gériatrie de notre établissement, sous-estime systématiquement le eDFG par rapport aux autres formules dans des proportions de 10 à 41 %. Comme attendu, la formule CG est celle qui conduit aux eDFG les plus bas suivi, par ordre croissante de DFG médian par l'équation BIS-1, CKD-EPI et MDRD. L'attitude « prudente » des gériatres consistante à calculer l'eDFG par la formule de CG pour conduire à des estimations de eDFG plus basses est confirmée. Il est intéressant de constater que l'équation BIS-1, récemment créé (2012) à partir d'un échantillon de sujets assez âgés (78,5 ans d'âge moyen) donne les résultats médians les plus bas après CG. L'indexation à la surface corporelle des formules de MDRD, CKD-EPI et BIS-1 conduit à des résultats significativement différents de ceux des formules non indexées avec des écarts plus modestes (3,1% et 4,3%) par rapport à des résultats non indexés.

Enfin, le choix de la méthode de mesure de la surface corporelle (Dubois², Mosteller, Boyd, Gehan&Georges ou Haycock) pour réaliser l'indexation à la surface corporelle induit elle aussi des résultats significativement différents pour les patients de notre étude.

Dans la pratique médicale courante, les adaptations de posologies des médicaments à élimination rénale étant liées au niveau de MRC selon les classifications KDIGO, il était intéressant de mesurer l'impact des choix des formules d'évaluation du eDFG (CG, CKD-EPI, MDRD ou BIS1) dans l'établissement du stade de MRC. Le niveau de MRC s'avère impacté avec 30,4% de patients en stade MRC3b pour la formule CG, 21,1% avec CKD-EPI, 17,5% pour MDRD et 38,6% avec BIS1. Ces différences de classification sont corrélées aux divergences d'adaptations posologiques et sont encore plus fréquentes avec un âge élevé et un IMC bas.

Ces divergences sont présentes pour 41 médicaments prescrits à nos patients, parmi lesquels peuvent être isolés une liste de 10 médicaments caractérisés comme encore plus à risques d'erreurs d'adaptations posologiques (Digoxine, Rivaroxaban, Apixaban, Enoxaparine, Vildagliptine, Gliclazide, Sitagliptine, Metformine, Colchimax®, Simvastatine).

Le dernier argument de nos collègues gériatres en faveur de CG consistant à mettre en avant sa grande utilisation par les firmes pharmaceutiques pour régler dans les RCP, les adaptations posologiques n'est pas confirmé par la récente étude CLEAR de l'équipe GPR. Cette étude met en avant l'absence de préconisation précise de formules d'évaluations du eDFG dans 89,9 % des RCP mentionnant une adaptation posologique à la fonction rénale.

Il résulte de l'évaluation bibliographiques et des données de notre étude que le choix d'une méthode d'eDFG conditionne grandement le niveau d'adaptation posologiques pour les sujets âgés et qu'aucune des formules actuellement utilisées n'est complètement adaptée au sujet âgé.

Cependant, la formule CG cumule de nombreuses faiblesses. Etablie sur un faible échantillon de 249 patients quasi exclusivement masculin (4% de femmes), comprenant peu de sujets âgés (23,6 % de patients de 70 ans et plus), sans validation externe, elle repose sur des dosages de créatininémie réalisés avec la méthode colorimétrique de Jaffé dont on estime qu'elle surévalue les résultats d'environ 15 % par rapport à l'actuelle méthode enzymatique standardisée utilisée dans notre établissement.

Elle ne devrait plus, selon nous, être utilisée quel que soit le type de patient.

La formule BIS-1, bien que plus adaptée aux sujets âgés (âge moyen des patients étudiés 78,5 ans) est difficile à calculer et manque encore de diffusion.

La formule de CKD-EPI, présente sur tous les comptes rendus de biologie de notre établissement, représente actuellement le meilleur compromis du fait de la taille de l'échantillon aillant servi à la constituer et de la présence d'une validation externe, sa principale faiblesse étant l'âge moyen élevé de son échantillon de patients (47 ans).

Bibliographie

1. Anatomie du rein - Cancer du rein [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>
2. Henry N, Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC-Nephrol [Internet]. 31 juill 2018 [cité 4 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/179610/anatomie-des-reins-et-de-la-voie-excretrice-superi>
3. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Contrôle du DFG [Internet]. [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain2_2_3_1_2.html
4. NEPHROLOGIE. 7ème édition. Ellipses; (Réussir l'ECN).
5. HAS. HAS - BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTE - Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [Internet]. 2012 [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e12ecef10cbaad6c1ff9ada06eda0a.pdf
6. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée : aspects diagnostiques et thérapeutiques - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S2211423814000935>
7. Flamant M, Vidal-Petiot E. Traité de néphrologie. 2017. 43-49 p.
8. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr.* 1 mars 1983;37(3):478-94.
9. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol.* févr 1983;15(2):227-30.
10. Vidal-Petiot E, Flamant M. [Measurement and estimation of glomerular filtration rate]. *Nephrol Ther.* déc 2017;13(7):560-8.
11. Netgen. Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiel d'interactions [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23718>
12. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J-M, Mariat C, Cristol J-P, et al. La créatinine : d'hier à aujourd'hui. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 sept 2010;68(5):531-43.
13. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z Für Physiol Chem.* 2009;10(5):391-400.

14. Kumar V, Gill KD. To Determine Creatinine Clearance. In: Kumar V, Gill KD, éditeurs. *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide* [Internet]. Singapore: Springer; 2018 [cité 15 mars 2020]. p. 79-80. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8186-6_19
15. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest.* nov 1979;39(7):619-26.
16. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503.
17. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* avr 1985;45(2):97-101.
18. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol J-P. Cystatine C : point d'étape et perspectives. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 mai 2008;66(3):301-23.
19. INESS (Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux). Cystatine C - Mesure quantitative par immunoturbidimétrie [Internet]. 2018 mars. Report No.: 2017.02.003. Disponible sur: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Cystatine-C-Mesure-quantitative-immunoturbidimetrie.pdf
20. Olbrich O, Ferguson MH, Robson JS, Stewart CP. Simplified procedure for determining the renal clearance of inulin and diodone. *Lancet Lond Engl.* 18 nov 1950;2(6638):565-7.
21. Van Pottelbergh G, Hoste L, Degryse J, Pottel H, Claes K, Demoulin N, et al. Measuring the glomerular filtration rate in different age groups using iohexol, the protocol from the Belgian iohexol study. *Clin Biochem.* 1 janv 2013;46(1):31-6.
22. Gaspari F, Guerini E, Perico N, Mosconi L, Ruggenenti P, Remuzzi G. Glomerular filtration rate determined from a single plasma sample after intravenous iohexol injection: is it reliable? *J Am Soc Nephrol JASN.* déc 1996;7(12):2689-93.
23. HAS 2012. *Maladie Rénale Chronique de l'adulte* [Internet]. 2012 févr. (Les Parcours de Soins). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
24. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. ISN [Internet]. janv 2013;3(1). Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
25. Froissart M, Delanaye P, Séronie-Vivien S, Cristol J-P. Evaluation de la fonction rénale : une actualisation. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 mai 2008;66(3):269-75.
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.

27. Siersbaek-Nielsen K, Hansen JM, Kampmann J, Kristensen M. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Lancet Lond Engl*. 29 mai 1971;1(7709):1133-4.
28. 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 16 mars 1999;130(6):461-70.
29. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. avr 2007;53(4):766-72.
30. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 2002;39(5):920-9.
31. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. janv 2006;52(1):5-18.
32. 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*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
33. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 2014;63(5):862-5.
34. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, Tölle M, Ebert N, Kuhlmann MK, et al. The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol*. mars 2010;25(3):203-10.
35. Baumelou A, Launay-Vacher V, Verny M. Médicaments et insuffisance rénale chronique du sujet âgé. 2005;55:2268-77.
36. Delanaye P, Flamant M, Cavalier É, Guerber F, Vallotton T, Moranne O, et al. [Dosing adjustment and renal function: Which equation(s)?]. *Nephrol Ther*. févr 2016;12(1):18-31.
37. Research C for DE and. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and>

38. Anonymous. Evaluation of the pharmacokinetics medicinal products in patients with decreased renal function [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function>
39. Flamant M, Haymann J-P, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa J-J, et al. GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 1 nov 2012;60(5):847-9.
40. Nah H, Lee S-G, Lee K-S, Won J-H, Kim HO, Kim J-H. Evaluation of bilirubin interference and accuracy of six creatinine assays compared with isotope dilution-liquid chromatography mass spectrometry. *Clin Biochem.* févr 2016;49(3):274-81.
41. Jaudon T, Séronie-Vivien S, É C, Chanut C, Favre G. Comparaison de la méthode de Jaffé modifiée et d'une méthode enzymatique de dosage de la créatinine sérique : conséquences pratiques d'un changement de méthode au sein d'un laboratoire de biologie clinique oncologique. *Ann Biol Clin (Paris).* 7 août 2000;58(4):499-504.
42. Hoste L, Martens F, Cooreman S, Doubel P, Pottel H. Does the type of creatinine assay affect creatinine clearance determination? *Scand J Clin Lab Invest.* août 2014;74(5):392-8.
43. Carbonnel C, Seux V, Pauly V, Oddoze C, Roubicek C, Larue JR, et al. Quelle méthode d'évaluation de la fonction rénale utiliser chez le sujet âgé hospitalisé en unité de court séjour gériatrique ? Comparaison de quatre méthodes. </data/revues/02488663/00290005/07013781/> [Internet]. 23 avr 2008 [cité 18 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/151226>
44. Bustos-Guadaño F, Martín-Calderón JL, Criado-Álvarez JJ, Muñoz-Jara R, Cantalejo-Gutiérrez A, Mena-Moreno MC. Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* avr 2017;37(2):172-80.
45. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2018;84(12):2811-23.
46. Berdugo J, Delorière É, Deray G, Launay-Vacher V. [Clarification of the method used for drug dosage adjustment in patients with renal failure: The CLEAR study]. *Nephrol Ther.* 24 janv 2020;
47. Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochem Medica.* 2011;21(1):49-52.
48. Grenier B, Dubreuil M, Journois D. [Comparison of two measurement methods: the Bland and Altman assessment]. *Ann Fr Anesth Reanim.* févr 2000;19(2):128-35.
49. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl.* 8 févr 1986;1(8476):307-10.

50. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Med Interne*. juill 2009;30(7):592-601.
51. Richard R, Michel T. Élaboration d'un thesaurus des médicaments à risque au CHU Grenoble Alpes : projet Med-APPRaISE. 7 juill 2017;104.
52. Diagnostic de la dénutrition de la personne âgée - Note de cadrage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165944/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-la-personne-agee-note-de-cadrage
53. Tardif N, Salles J, Guillet C, Gadéa E, Boirie Y, Walrand S. Sarcopenic obesity and muscle protein metabolism. *Nutr Clin Métabolisme*. 2011;25(3):138-51.
54. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-37.
55. Jaudon T, Seronie-Vivien S, é C, Chanut C, Favre G. [Comparison of the modified Jaffé method and an enzymatic method for the measurement of serum creatinine: practical consequences of a method change in the milieu of laboratory of oncologic clinical biology]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 juill 2000;58:499-504.
56. Anonymous. Evaluation of the pharmacokinetics medicinal products in patients with decreased renal function [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function>
57. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA, GIFA Investigators. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing*. mars 2006;35(2):121-6.
58. Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique.
59. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94.
60. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 1 mars 2015;44(2):213-8.
61. High-Alert Medications in Acute Care Settings [Internet]. Institute For Safe Medication Practices. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>

62. Les évènements qui ne devraient jamais arriver - « Never Events » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Les-evenements-qui-ne-devraient-jamais-arriver-Never-Events/(offset)/0)
63. HAS. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/2ebat_synthese_gdr-220312.pdf
64. Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* oct 2016;22(5):690-5.
65. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* avr 2006;55(4):515-24.

Annexes

Annexe 1 : Outil d'estimation de la fonction rénale chez l'adulte du site GPR

Guide de Prescriptions et Rein né en 2000, grâce au service ICAR dirigé par le Pr Gilbert Deray et Docteur Vincent Launay-Vacher.

Le service ICAR a été créé en 1999 au sein du Service de Néphrologie du Centre Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Service à vocation de recherche clinique, il réalise de nombreuses études cliniques qui permettent de faire progresser les connaissances et les pratiques, sur le thème « Médicaments et Rein ».



Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Âge*	Créatininémie*
<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> $\mu\text{mol/l}$ <input type="checkbox"/> mg/l <input type="checkbox"/> mg/dl
Sexe*	Poids (kg)
<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme	<input type="text"/>
Origine ethnique*	Taille (cm)
<input type="checkbox"/> Afro-Américain <input type="checkbox"/> Non Afro-Américain	<input type="text"/>
	<input type="button" value="CALCULER"/>

* Champs obligatoires

Parrainages



Annexe 2 : Paramètres clinico-biologiques

n°	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	Créatininémie (umol/L)	Albuminémie (g/L)	Cockcroft (mL/min)	MDRDc (mL/min)	CKD-EPIc (mL/min)	BIS1c (mL/min)
1	F	94	57,0	165	228	30	12,01	16,23	14,44	16,83
2	F	96	49,1	162	180	33	12,54	19,66	17,55	18,76
3	F	86	42,2	145	171	32	13,99	18,49	17,37	18,85
4	F	93	54,8	162	192	46	14,01	19,24	17,37	19,16
5	F	94	31,1	146	123	36	12,15	23,4	21,55	20,36
6	F	96	62,3	163	184	37	15,56	21,3	19	20,46
7	H	83	115,2	182	372	29	21,66	18,45	16,57	21,84
8	F	90	50,3	156	150	30	17,52	24,17	22,44	22,98
9	H	84	64,8	160	233	27	19,14	22,54	20,68	23,14
10	H	93	76,0	170	230	35	19,09	25,06	22,05	23,76
11	H	79	71,6	169	262	34	20,49	21,64	20,18	24,05
12	H	91	50,0	167	181	45	16,64	27,42	24,68	24,68
13	F	88	54,6	155	144	35	20,6	26,23	24,64	25,07
14	H	79	75,5	169	253	33	22,37	23,04	21,53	25,35
15	F	91	73,5	160	161	28	23,37	26,59	24,47	25,59
16	H	88	72,8	155	197	33	23,62	27,82	25,29	26,31
17	F	84	39,0	165	128	33	17,83	27,51	26,5	26,33
18	F	94	41,0	153	104	35	18,95	33,04	30,7	27,42
19	F	94	39,8	150	100	37	19,13	33,65	31,34	27,61
20	H	89	87,7	165	210	36	26,18	29,2	26,33	27,88
21	H	88	61,0	170	181	33	21,54	30,43	27,79	28,09
22	F	88	55,0	162	129	28	23,16	30,84	29,15	28,58
23	F	90	47,4	162	113	29	21,91	33,58	31,67	29,47
24	F	90	77,0	165	139	38	28,94	32,93	30,7	30,65
25	F	94	53,4	148	98	36	26,19	38,65	36,03	31,53
26	F	77	61,4	171	145	44	27,87	30,18	29,79	31,94
27	H	93	79,2	164	161	31	28,42	37,5	33,65	32,13
28	F	91	55,0	145	97	33	29,03	39,28	37,18	32,74
29	F	83	56,5	155	114	48	29,51	35,26	34,34	32,96
30	H	93	82,0	178	168	47	52,27	65	63,53	33,34
31	F	86	53,0	150	102	36	29,31	37,83	36,56	33,36
32	H	96	55,8	185	138	28	21,87	41,86	37,33	33,52
33	H	78	62,1	160	161	31	29,39	34,42	33,12	33,63
34	H	88	70,7	162	151	26	29,93	38,57	35,57	33,81
35	F	105	68,3	160	96	38	26,05	45,5	40,2	33,96
36	H	96	50,0	165	117	27	23,11	44,48	40,04	33,99
37	F	88	37,3	146	80	34	25,33	42,09	40,84	34,05
38	F	93	58,2	160	101	27	28,29	41,06	38,4	34,06
39	H	86	65,5	175	156	37	27,87	38,2	35,51	34,39
40	F	89	31,0	150	72	39	22,94	44,71	43,42	34,81
41	F	90	55,0	160	97	33	29,62	42,28	40,21	35,53
42	H	89	75,0	165	147	35	31,98	41,24	37,92	35,58
43	F	89	48,3	165	93	28	27,67	43,05	41,23	36,04
44	H	95	78,1	170	140	40	30,85	44,76	40,09	36,28
45	F	93	61,0	160	96	26	27,67	43,05	41,23	36,31
46	F	95	69,0	157	98	34	33,1	44,89	41,64	36,33
47	H	89	58,6	170	130	32	28,26	43,73	40,48	36,44

n°	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	Créatininémie (umol/L)	Albuminémie (g/L)	Cockcroft (mL/min)	MDRDc (mL/min)	CKD-EPIc (mL/min)	BIS1c (mL/min)
48	H	93	53,8	155	109	33	28,51	47,9	43,92	36,74
49	F	91	59,1	158	93	40	32,53	45,25	42,92	37,26
50	F	88	57,5	154	93	29	33,59	44,2	42,53	37,32
51	H	96	65,0	178	127	30	27,68	47,8	42,83	37,39
52	F	90	78,2	170	114	27	35,83	42,59	40,14	37,46
53	F	92	81,8	160	108	34	37,98	44,02	41,22	37,51
54	H	97	69,1	161	117	35	31,21	50,04	44,81	37,94
55	F	88	36,2	160	75	34	26,22	47,85	46,59	38,00
56	F	94	45,8	152	74	35	29,74	51,05	48,34	38,46
57	F	89	64,3	165	99	40	34,61	45,23	43,17	38,55
58	H	90	69,1	165	127	28	33,44	47,05	43,39	38,61
59	H	93	87,3	165	136	46	37,08	47,69	43,2	38,95
60	F	87	61,7	165	97	36	35,22	45,71	44,09	39,40
61	H	93	57,5	175	113	25	29,4	51,61	47,23	39,99
62	F	91	45,6	160	76	36	30,72	51,63	49,52	40,14
63	H	94	87,8	176	137	35	36,15	49,52	44,62	40,24
64	F	86	52,8	155	84	34	35,46	48,39	47,26	40,38
65	H	87	67,5	159	120	29	36,64	48,75	45,75	40,38
66	F	95	60,0	147	76	33	37,12	54,08	50,88	40,72
67	H	81	74,8	175	146	29	37,15	44,17	42,15	40,80
68	H	92	44,5	172	97	32	27,07	54,64	50,66	40,87
69	F	82	52,1	150	84	38	37,58	47,44	47,2	41,02
70	H	86	67,0	172	126	28	35,29	48,74	45,83	41,29
71	F	83	52,7	155	84	32	37,36	48,7	48,23	41,73
72	F	77	80,0	165	117	23	45	42,15	42,11	41,97
73	F	94	75,0	165	91	28	39,61	52,63	49,27	42,04
74	H	85	59,0	170	116	28	34,38	50,49	47,92	42,15
75	F	83	93,5	168	117	36	47,59	44,94	43,7	42,31
76	F	78	58,0	160	95	42	39,55	45,61	45,88	42,39
77	F	88	55,0	158	80	29	37,35	52,57	51,01	42,53
78	H	104	68,7	170	99	35	30,71	62,08	54,18	42,61
79	H	86	57,5	165	108	38	35,34	52,94	50,21	42,94
80	H	92	65,7	163	106	45	36,57	55,98	51,65	42,94
81	F	95	52,6	150	68	35	36,37	59	55,85	43,04
82	H	89	75,0	184	129	21	36,44	51,89	48,05	43,14
83	F	98	64,5	157	75	37	37,74	59,02	54,75	43,26
84	H	88	65,5	178	118	38	35,53	53,16	49,71	43,45
85	F	87	53,4	168	82	37	36,06	52,88	51,47	43,45
86	H	93	69,5	172	111	38	36,17	56,4	51,66	43,48
87	F	91	45,0	150	65	30	35,44	58,68	56,77	43,64
88	F	85	52,0	155	77	26	38,8	53,28	52,53	43,76
89	F	88	49,0	153	71	41	37,49	56,12	54,81	43,89
90	F	77	42,1	153	76	40	36,46	49,98	51,13	44,03
91	F	94	60,2	163	76	36	38,07	58,5	55,3	44,40
92	F	93	50,0	152	66	35	37,2	60,6	58,02	44,54
93	F	98	59,8	144	65	33	40,37	63,32	59,21	44,56
94	F	82	61,2	153	84	44	44,22	51,57	51,31	44,58
95	H	90	89,0	185	134	25	40,82	53,5	49,2	44,59
96	H	85	87,0	168	130	33	45,24	51,77	48,82	44,64

n°	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	Créatininémie (umol/L)	Albuminémie (g/L)	Cockcroft (mL/min)	MDRDc (mL/min)	CKD-EPIc (mL/min)	BIS1c (mL/min)
97	F	94	48,3	167	69	25	33,64	60,61	57,6	44,75
98	F	90	50,0	160	71	31	36,79	58,2	56,3	44,76
99	F	87	62,0	160	81	37	42,38	55,16	53,73	45,16
100	F	90	79,6	160	88	38	47,25	55,36	52,93	45,25
101	F	94	55,8	170	74	30	36,24	60,22	57,01	45,36
102	H	92	50,0	161	86	41	34,3	62,88	58,69	45,45
103	H	86	85,0	169	124	34	45,5	54,23	51,05	45,74
104	F	84	41,7	160	68	39	35,88	57,43	57,28	45,94
105	F	94	55,0	160	68	33	38,87	63,15	60,06	46,43
106	F	92	63,1	153	70	38	45,2	62,95	60,36	47,43
107	F	88	68,1	172	84	28	44,04	57,87	56	47,47
108	H	98	52,0	165	79	26	33,98	70,87	64,12	47,70
109	H	91	52,1	164	85	37	36,92	65,88	61,83	47,85
110	F	98	48,0	160	57	31	35,88	57,43	57,28	49,11
111	F	80	56,5	150	73	42	48,52	58,03	58,71	49,12
112	H	87	66,4	165	98	33	44,14	62,81	59,61	49,13
113	F	95	50,0	163	61	32	38,54	69,52	65,31	49,18
114	H	85	66,2	157	96	43	46,62	62,26	59,71	49,26
115	H	81	74,0	172	115	42	46,66	57,18	55,3	49,37
116	H	83	80,0	180	120	40	46,71	57,88	55,33	49,66
117	F	85	45,0	160	63	37	41,04	64,63	64,43	50,14
118	F	88	78,3	160	79	34	53,85	62,55	60,73	50,42
119	F	90	64,1	153	67	32	49,98	66,95	64,98	50,65
120	H	92	57,0	159	80	28	42,04	71,62	67,35	50,71
121	H	87	65,1	160	90	32	47,12	67,21	64,08	51,31
122	F	90	89,8	156	79	38	59,38	64,8	62,32	51,36
123	F	78	66,0	163	82	51	52,14	57,87	58,7	51,59
124	H	93	72,6	163	89	40	47,12	71,3	66,11	51,62
125	H	92	83,0	175	102	26	48,01	68,05	62,92	51,63
126	F	84	55,0	154	64	43	50,28	67,39	67,44	52,98
127	H	83	76,0	175	105	40	50,71	64,73	62,34	53,47
128	F	80	59,6	167	74	30	50,49	63,17	63,86	53,67
129	H	85	63,2	165	88	33	48,55	69,97	67,43	54,01
130	F	83	55,3	153	63	33	52,27	68,63	69,05	54,20
131	H	86	62,6	165	86	42	48,31	71,39	68,56	54,27
132	H	87	76,0	174	97	28	51,04	69,96	66,43	54,56
133	H	80	73,0	173	103	38	29,39	34,42	33,12	54,89
134	H	90	69,8	170	85	31	50,47	76,74	72,36	56,20
135	F	80	50,0	155	60	33	52,24	70,75	70,35	56,63
136	H	84	58,0	180	87	30	40,74	63,62	61,22	56,65
137	H	90	63,0	170	80	43	48,4	78,79	74,81	56,72
138	H	90	66,8	175	84	38	48,87	77,98	73,58	56,91
139	F	89	45,3	158	51	33	47,33	81,2	67,74	57,32
140	F	87	52,4	160	56	40	51,91	78,68	71,57	57,99
141	H	69	72,0	167	109	33	57,64	60,8	62,11	58,28
142	F	79	56,9	150	60	27	60,44	73,17	73,08	59,13
143	F	91	57,6	158	54	39	54,61	83,81	72,59	59,14
144	H	85	49,8	150	65	30	51,79	83,71	69,74	59,29
145	H	86	76,0	175	89	40	56,68	77,77	74,54	59,70

n°	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	Créatininémie (umol/L)	Albuminémie (g/L)	Cockcroft (mL/min)	MDRDc (mL/min)	CKD-EPIc (mL/min)	BIS1c (mL/min)
146	H	93	73,0	178	81	31	52,06	84,92	79,15	59,86
147	H	84	85,4	192	104	26	56,52	73,37	70,38	59,91
148	F	82	90,7	160	75	36	73,28	71,72	71,79	60,05
149	F	85	70,1	160	63	32	64,03	78,08	77,84	60,55
150	F	84	64,0	165	62	31	60,39	78,38	78,63	61,07
151	F	82	77,6	177	74	34	63,54	73,34	73,48	61,17
152	H	88	74,0	185	87	33	54,36	81,8	77,77	61,32
153	H	80	70,0	174	88	38	58,66	76,89	75,8	62,10
154	F	88	65,2	165	58	36	61,07	84,52	78,77	62,41
155	H	90	65,0	165	70	38	57,07	91,15	78,38	63,17
156	H	82	58,0	170	75	32	55,13	83,52	78,46	63,28
157	H	86	69,7	179	81	41	57,11	84,95	81,85	63,49
158	F	77	65,2	163	65	43	66,02	75,47	77,88	63,60
159	H	85	68,2	183	82	33	56,22	84,52	81,76	63,95
160	F	82	59,1	165	58	27	61,74	82,24	78,8	64,01
161	H	80	76,8	172	88	43	64,36	79,31	78,19	64,05
162	H	79	62,0	172	79	32	58,84	82,23	81,38	65,01
163	H	86	111,0	176	97	40	75,95	83,06	79,24	65,33
164	F	88	65,3	168	55	38	64,5	91,11	81,26	66,26
165	F	81	60,2	165	56	32	66,26	86,52	80,91	67,29
166	F	89	70,0	165	54	35	69,07	94,38	82,53	67,72
167	H	70	69,0	171	90	36	65,96	75,55	77,67	67,85
168	F	80	73,0	160	60	39	76,27	85,03	84,54	68,07
169	H	91	66,0	178	68	31	58,45	100	83,75	68,18
170	F	84	58,0	163	51	40	66,54	93,35	79,71	68,80
171	F	99	50,9	155	38	38	57,38	115,64	72,08	69,35
172	H	84	88,4	186	86	32	70,75	90,61	87,82	70,10
173	F	87	92,6	169	62	19	82,7	92,65	91,66	70,32
174	H	79	81,0	178	83	35	73,17	89,2	88,62	71,52
175	H	83	57,5	175	65	27	61,98	99,99	84,07	72,08
176	H	86	71,2	180	71	40	66,56	100,2	88,73	72,14
177	F	86	45,2	160	41	33	62,2	106,05	74,94	72,19
178	F	79	82,3	157	59	36	88,9	90,21	88,86	72,55
179	F	87	80,0	165	54	40	82,03	100,36	88,59	73,23
180	F	85	58,0	164	47	46	70,91	102,78	81,67	73,37
181	H	70	63,2	168	76	40	71,55	87,34	87,3	74,76
182	F	81	60,0	165	49	38	75,48	100,8	84,42	75,48
183	H	78	50,2	173	58	25	65,96	108,11	85,42	79,04
184	F	86	48,0	158	37	36	73,19	121,37	78,8	80,24
185	H	86	53,4	178	53	31	66,87	123,25	87,83	81,66
186	F	80	60,0	165	44	30	85,48	114,42	88,08	83,87
187	H	81	58,3	167	54	43	78,29	121,01	89,47	84,29
188	H	87	62,3	177	54	34	75,16	127,97	92,03	84,50
189	H	92	65,0	162	47	31	81,59	141,81	89,83	86,34
190	H	80	57,8	162	51	40	83,58	126,3	89,9	87,36
191	H	81	96,0	185	71	42	98,05	117,48	106,44	88,44
192	F	80	45,4	165	36	34	79,05	128,11	83,58	88,71
193	H	87	62,0	180	46	34	87,8	155,54	99,3	98,14
194	H	83	87,0	181	57	36	106,93	142,17	108,43	98,75

Annexe 3 : Cas clinique d'estimation de la fonction rénale en gériatrie

Madame R est hospitalisée dans le service du MISAG. Elle a 86 ans, pèse 45kg pour 164cm. La mesure de la créatininémie est de 120 $\mu\text{mol/L}$. Elle est réalisée par une méthode enzymatique.

L'utilisation d'une méthode enzymatique pour la mesure de la créatininémie conduit à l'obtention d'un résultat en moyenne 15% plus faible que celui obtenu par la méthode colorimétrique de Jaffé, à partir de laquelle la formule de CG a été élaborée.

L'eDFG selon CG est 21,26mL/min. Le DFG obtenu par la méthode de CKD-EPI est présentée sous forme indexé par le logiciel de résultats biologiques : 35,39 mL/min/1,73m².

Les seules formules qui semblent adaptées à l'estimation de la fonction rénale chez la personne âgée sont BIS1 et CKD-EPI. L'utilisation de BIS1 n'est cependant pas recommandée par les agences françaises, européennes et américaines du médicament. L'utilisation de CKD-EPI semble être la plus adaptée chez l'adulte jeune, l'âge moyen de la population lors de sa création était de 47 ans. De plus, il n'existe pas de validation externe chez les patients de plus de 75 ans. Cependant, cette méthode d'estimation est la plus récente et celle se rapprochant le plus d'un DFG mesuré. Quant à l'utilisation de CG, elle n'est pas recommandée. Il s'agit d'une femme, ce qui correspond à 4% de l'échantillon de 249 patients ayant servi à la création de la formule de CG.

Le clinicien doute d'un écart de la surface corporelle, avec celle de de l'indexation à 1,73m². Il décide de désindexer l'eDFG avec la formule d'estimation de surface corporelle de Boyd, elle est alors égale à 1,42m².

Cette désindexation permet d'obtenir eDFG de 29,05 mL/min. Comparativement à un eDFG de 29,89mL/min avec une surface corporelle estimée par Dubois².

La désindexation du eDFG est recommandée par le KDIGO, la FDA et l'EMA pour les adaptations posologiques des médicaments. Le clinicien a utilisé une autre formule d'estimation de la surface corporelle que celle du logiciel DPI ce qui engendre un écart d'eDFG désindexé. Cependant cet écart est plutôt faible, et n'aura pas des conséquences importantes concernant les adaptations posologiques.

La classe KDIGO de la maladie rénale chronique diffère entre CG : classe 4 et CKD-EPI : classe 3b.

L'écart d'eDFG est assez mince, mais engendre un changement de classe de MRC...

Nous découvrons un diabète de type 2 chez cette patiente. Le clinicien veut prescrire de la metformine mais elle est contre-indiquée pour un eDFG < 30mL/min. Si l'on utilise CG ou CKD-EPI corrigé, la prescription est contre-indiquée alors que si l'on utilise CKD-EPI non corrigé, la prescription est possible avec une adaptation posologique. (Dose maximale journalière : 2000mg)

Ce changement de classe peut causer différentes adaptations posologiques. Il est préférable, si cela est possible, d'effectuer un dosage afin de suivre les concentrations plasmatiques et de surveiller le risque de sous-dosage ou de surdosage. (Exemple : vancomycinémie, digoxinémie...)

Ce risque de divergence d'adaptations posologiques augmente avec l'âge et diminue avec un IMC bas.

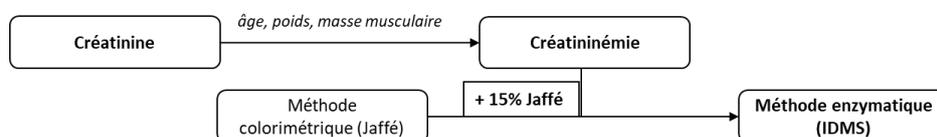
Imaginons maintenant, que madame R pèse en réalité 90kg, nous obtenons un CG à 42,31mL/min et un CKD-EPI à 35,39mL/min/1,73m² ou 40,13mL/min.

Pour la prise en charge en service de rééducation, on demande au clinicien d'effectuer un test d'effort musculaire à notre patiente R qui présente un résultat de sarcopénie sévère.

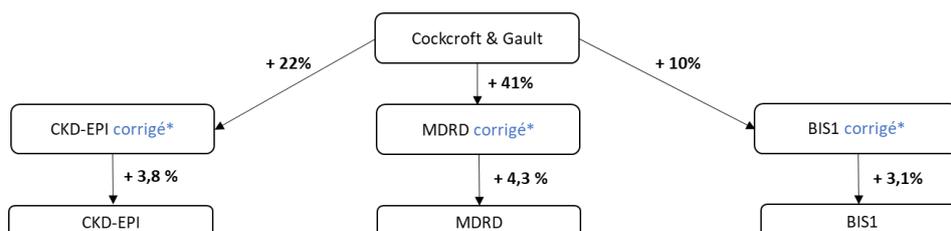
Madame R fait partie de la population des sujets obèses sarcopéniques. Le poids et l'IMC de ces patients ne peuvent donc être utilisés pour déterminer un état de dénutrition et/ou le reflet musculaire.

Annexe 4 : Risques d'erreurs lors de l'estimation de la fonction rénale d'une personne âgée et des adaptations posologiques sur un échantillon de 194 patients du MISAG

Mesure de la créatininémie



Mesure du eDFG



Corrigé : adapté à la surface corporelle du patient selon la formule de Dubois²

Classification MRC

mL/min	MRC 1 eDFG > 90	MRC 2 60 < eDFG < 89	MRC 3a 45 < eDFG < 59	MRC 3b 30 < eDFG < 44	MRC 4 15 < eDFG < 29	MRC 5 eDFG < 15
CG	2 (1,03%)	37 (19,07%)	46 (23,71%)	59 (30,41%)	45 (23,20%)	5 (2,58%)
CKD-EPI	5 (2,58%)	77 (39,69%)	50 (25,77%)	41 (21,13%)	20 (10,31%)	1 (0,52%)
MDRD	27 (13,92%)	63 (32,47%)	52 (26,80%)	34 (17,53%)	18 (9,28%)	0 (0,00%)
BIS1	2 (1,03%)	45 (23,20%)	49 (25,26%)	75 (38,66%)	23 (11,86%)	0 (0,00%)

Liste des médicaments à risques

Digoxine
Rivaroxaban
Apixaban
Enoxaparine
Vildagliptine

Gliclazide
Sitagliptine
Metformine
Colchimax®
Simvastatine

Serment de Galien

**Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des
conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes
condisciples :**

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes
de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma
profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les
règles de l'honneur, de la probité et du
désintéressement.**
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs
envers le malade et sa dignité humaine, de respecter
le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes
connaissances et mon état pour corrompre les mœurs
et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères,
si j'y manque.**

Résumé

Etude rétrospective sur les méthodes d'estimation de la fonction rénale et leur impact sur l'adaptation posologique médicamenteuse dans un service de court séjour gériatrique.

Estimation de la fonction rénale chez le sujet âgé : éléments de choix d'une formule de calcul et conséquences pharmacologiques

La population gériatrique est une population fragile, polymédiquée et à fort risque iatrogénique. L'élimination de nombreux médicaments est influencée par l'état de la fonction rénale dont la mesure directe est difficile. Ainsi, diverses méthodes d'évaluation de la fonction rénale reposant sur l'estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (eDFG) basées principalement sur la mesure de la créatinine plasmatique sont actuellement utilisées par les cliniciens.

Le choix d'une formule d'eDFG est cependant difficile et les recommandations actuelles manquent d'homogénéité. Les gériatres utilisent préférentiellement eDFG selon la formule de Cockcroft & Gault (CG) datant de 1976 afin d'adapter les posologies des médicaments prescrits mais 3 autres équations d'intérêt ont depuis été développées : MDRD, CKD-EPI et BIS1. La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise elle l'utilisation l'eDFG selon CKD-EPI pour déterminer le stade d'une insuffisance rénale chronique mais recommande d'utiliser l'eDFG selon CG pour adapter les posologies des médicaments à la fonction rénale.

Une étude a donc été conduite dans le service de médecine interne gériatrique du CHU de Montpellier afin d'évaluer l'eDFG selon quatre méthodes, indexées ou non à la surface corporelle des patients. L'impact sur l'adaptation des posologies des médicaments prescrits en fonction du type de formule de calcul de l'eDFG a aussi été mesuré.

Durant les 75 jours de l'étude, 194 patients d'âge moyen $87,8 \pm 5,9$ ans ont été inclus (sex ratio H/F 0,46). Les eDFG calculés selon les 3 formules CKD-EPI, MDRD et BIS1 diffèrent significativement par rapport à la clairance de la créatinine estimée par CG. La classification de maladie rénale chronique diffère de l'estimation obtenue par la formule de CG dans 61% des cas quand on utilise CKD-EPI, 77% avec MDRD et 32% avec BIS1. L'indexation des eDFG mesurés par les 3 formules les plus récentes (CKD-EPI, MDRD et BIS1) influence de manière significative les résultats obtenus.

Les 194 patients de l'étude ont bénéficié de 1632 prescriptions médicamenteuses (8,4 spécialités par patients) couvrant un panel de 269 molécules différentes. Une divergence d'adaptation posologique est présente pour 25% des prescriptions lorsqu'on utilise une des trois méthodes CKD-EPI, MDRD et BIS1 en remplacement de CG. Ces écarts sont observés pour 48 molécules différentes dont plus d'un quart concernent des médicaments à visée cardiologiques.

Cette étude démontre la forte variabilité entre les 4 formules d'eDFG au sein d'une population gériatrique. Les divergences observées peuvent avoir un impact sur le bon usage des médicaments.