

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2020

N° 49

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par NEILZ Benoît, né le 17/12/1995, Vendôme

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 9 OCTOBRE 2020**

**Comment impliquer le pharmacien d'officine dans l'adaptation des
posologies à la fonction rénale ?
Réflexion autour d'une étude réalisée sur un EHPAD**

JURY

Présidente : Mme Maupoil Véronique, Pharmacien, Professeur des universités,
Directrice de la Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Mme Foucault-Fruchard Laura, Pharmacien AHU
Mme Vuittenez Florence, Pharmacien d'officine
Mme Lebreton Aline, Pharmacien d'officine
Mme Bourdareau-Chambriard Adeline, Pharmacien hospitalier

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAZE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 10/09/2020

L'étudiant

M NEILZ Benoît

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Remerciements

A la présidente du jury, Mme Maupoil,

Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance pour avoir accepté de présider ce jury dans ce contexte compliqué.

A mes deux directrices de thèse, Laura Foucault-Fruchard et Florence Vuittenez,

Merci pour votre confiance, votre disponibilité, votre implication, votre pédagogie au cours de cette année et durant mes stages à l'hôpital et en pharmacie. Vous êtes deux personnes très inspirantes professionnellement.

A Aline,

Merci pour ta gentillesse, pour ton professionnalisme, et merci d'avoir répondu présente quand j'en avais le plus besoin, je ne l'oublierai pas.

A Adeline,

Merci pour ta gentillesse, ton empathie et ton accessibilité pendant mon stage hospitalier et encore aujourd'hui. Ces quelques mois passés à tes côtés dans le service de néphrologie m'ont beaucoup inspiré pour l'initiation de ce projet, je t'en remercie.

A mes parents et ma sœur,

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant toutes ces années et aujourd'hui encore. Merci de m'avoir encouragé à faire ces études. Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez prodiguées, j'ai beaucoup de chance de vous avoir. Merci également à ma sœur Célia et mon beau-frère Victor pour votre hospitalité durant cette année et pour avoir fait en sorte que je ne manque de rien dans mes rares moments de repos.

A Laurene, Laura, Fanny, Claire et Nicolas,

Merci pour toutes ces belles années d'amitié et les nombreuses à venir. Merci pour votre présence depuis maintenant plus de 10 ans et ce même à des milliers de kilomètres. « Dans l'amitié il n'y a pas de fiançailles, d'alliances, pas de cérémonie. Pourtant de toutes les relations que l'on a dans la vie, il y a des chances pour que les amitiés soient celles qui durent le plus longtemps ».

A Juliette, Justine, Camille, Sandrine, Mathilde, Clémence, Marie, Mathieu, Julien et tant d'autres,

Merci pour tous ces moments partagés, ces soirées, ces WEI, ces après-midis de révisions et de détente dans les parcs de Tours ou autour d'un verre en terrasse. Je garderai de très bons souvenirs de mes années à la fac grâce à vous et je me réjouis que ces amitiés aient pu dépasser les bancs de la fac. Un merci tout particulier à Juliette, pour ta disponibilité, pour tes conseils précieux, pour toutes ces journées plus ou moins studieuses et surtout pour cette complicité qui nous caractérise. Ce travail n'aurait pas été le même sans toi. Un merci également à tes parents pour leur hospitalité dans leur maison dépareillée.

A Monsieur et Madame Renard, Fanny et Mireille,

Je me souviendrai longtemps de ma première expérience professionnelle à vos côtés. Je n'oublierai jamais votre accueil, ces moments partagés à rire et à échanger mais surtout cette très belle équipe qui m'a accompagné au cours de cette année si particulière.

A toute l'équipe de la pharmacie Centrale de Mondoubleau,

Merci de m'avoir suivi durant toutes mes études, depuis mon stage de 3^{ème} au collège jusqu'à ma dernière année de faculté. Merci pour votre pédagogie, vos enseignements et votre bienveillance.

A Monsieur Sanchez,

Merci pour votre disponibilité, votre patience, votre gentillesse et vos conseils avisés.

A la directrice de l'EHPAD,

Merci de votre confiance, de votre écoute et merci d'avoir permis la réalisation de ce projet.

Pour finir, merci à toutes ces personnes rencontrées durant mes études, à ces patients accompagnés au quotidien, à tous ceux qui chaque jour m'ont permis de grandir, de m'améliorer en tant que professionnel de santé et en tant que personne.

Table des matières

Liste des abréviations.....	11
Liste des tableaux et figures	13
Introduction.....	15
Partie I : Bases théoriques en néphrologie.....	17
I. Bases physiologiques et anatomiques du rein.....	17
1. La filtration glomérulaire	19
2. La réabsorption et la sécrétion tubulaire	20
II. Evaluation de la fonction rénale.....	21
1. Notion de clairance.....	22
2. La créatinine	23
3. Formules d'estimation de la fonction rénale	24
a. La formule de Cockcroft-Gault (CG).....	24
b. La formule Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD).....	26
c. La formule Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)	27
d. Comparaison des formules d'estimation de la fonction rénale	28
e. Cas du sujet âgé.....	30
f. Quel estimateur choisir pour l'adaptation des posologies à la fonction rénale ?	30
III. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale.....	31
1. Modifications anatomiques	31
2. Modifications fonctionnelles.....	32
IV. Insuffisance rénale	33
1. L'insuffisance rénale aiguë	34
2. L'insuffisance rénale chronique	34
3. Principales modifications pharmacocinétiques observées au cours de l'insuffisance rénale	36
V. Adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale	38
1. Pourquoi adapter la posologie des médicaments en cas d'insuffisance rénale ?..	38
2. Quelles sont les modifications du schéma thérapeutique à effectuer pour adapter une posologie en cas d'IR ?.....	39
3. Quelles sont les sources d'informations disponibles ?.....	40

Partie II : Présentation de l'étude observationnelle réalisée au sein d'un EHPAD du Loir et Cher	41
I. Contexte	41
II. Objectifs de l'étude	41
III. Mise en œuvre de l'étude	42
1. Type d'étude.....	42
2. Population cible.....	42
3. Démarche méthodologique.....	42
a. Cadre réglementaire	43
b. Collecte des données	43
i. Critères d'inclusion	44
ii. Critères d'exclusion	44
c. Analyse pharmaceutique des données	45
IV. Résultats	47
1. Présentation générale de l'effectif.....	47
2. Proportion de patients IRC au sein de l'étude	47
a. IRC et sexe	48
3. Médicaments et IRC.....	49
a. Médication quotidienne chez le patient IRC	49
b. PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale chez le patient IRC	50
c. PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale chez le patient IRC	51
d. Prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale.....	53
e. Synthèse des résultats	54
f. Médicaments et classes thérapeutiques les plus concernés par les adaptations posologiques à la fonction rénale	54
V. Discussion	56
1. Nature des médicaments à adapter	56
a. La sitagliptine	56
b. La metformine	57
c. Le paracétamol	60
d. L'allopurinol.....	61
e. Le métoclopramide.....	63
f. Tableau de synthèse.....	65

2. Epidémiologie de l'IRC.....	66
3. Des disparités entre les sexes	67
4. L'inadaptation des posologies à la fonction rénale, des résultats qui interpellent	68
5. Implication du pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies à la fonction rénale	71
a. Pourquoi impliquer le pharmacien d'officine ?.....	71
b. Comment obtenir l'évaluation de la fonction rénale des patients ?	73
c. Comment améliorer la formation du pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies à la fonction rénale ?	75
d. Comment faire en pratique ?	76
6. Limites et biais de l'étude.....	78
7. Perspectives	79
Conclusion.....	80
Bibliographie	81

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

BPM : Bilan Partagé de Médication

CG : Cockcroft and Gault

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

ClCr : Clairance de la Créatinine

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMP : Dossier Médical Partagé

DPC : Développement Professionnel Continu

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPIRAN : Epidémiologie de l'Insuffisance Rénale dans l'Agglomération Nancéienne

EPO : Érythropoïétine

FDA : Food and Drug Administration

GPR : Guide de Prescription et Rein

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

IR : Insuffisance Rénale

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

KDIGO : Kidney Deasease Improving Global Outcomes

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease equation

MRC : Maladie Rénale Chronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGPD : Règlement Général Sur la protection des Données

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Avantages et inconvénients des formules d'estimation du DFG

Tableau II : Stades de gravité de l'IRC

Tableau III : Prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale selon les stades d'évolution de l'IRC

Tableau IV : PA et classes thérapeutiques les plus concernés par l'adaptation posologique à la fonction rénale dans notre étude

Tableau V : : Recommandations posologiques de la sitagliptine selon le site GPR

Tableau VI : Recommandations posologiques de la metformine selon le RCP

Tableau VII : Recommandations posologiques du paracétamol selon le site GPR

Tableau VIII : Recommandations posologiques de l'allopurinol selon le RCP

Tableau IX : Recommandations posologiques du métoclopramide selon le site GPR

Tableau X : Recommandations posologiques des molécules de l'étude

Figures

Figure 1 : Localisation (1a) et anatomie (1b) du rein

Figure 2 : Anatomie du néphron

Figure 3 : Réabsorption et sécrétion tubulaire

Figure 4 : Formule de Cockcroft-Gault

Figure 5 : Formule MDRD

Figure 6 : Formule CKD-EPI

Figure 7 : Proportion des patients insuffisants rénaux au sein de l'étude

Figure 8 : Répartition des patients selon les stades d'évolution de l'IRC

Figure 9 : Nombre moyen de PA prescrits quotidiennement par patient selon les stades de l'IRC

Figure 10 : Proportion de PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale chez les patients IRC inclus dans notre étude

Figure 11 : Nombre moyen de PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale selon les stades de l'IRC

Figure 12 : Proportion de PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale chez les patients IRC inclus dans notre étude

Figure 13 : Nombre moyen de PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale selon les stades de l'IRC

Figure 14 : Graphique récapitulatif des résultats

Introduction

En France, la maladie rénale chronique est un véritable enjeu de santé publique concernant près de 3 millions de personnes (1). La prévalence de cette maladie est en constante augmentation. Le vieillissement de la population générale et l'augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle et du diabète sont les principales causes de cet accroissement (2). Par ailleurs, la maladie reste sous diagnostiquée du fait de son développement progressif et silencieux. (3)

Le diagnostic de l'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) repose sur l'évaluation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG). L'IRC est définie, indépendamment de sa cause, par la baisse du DFG à un niveau inférieur à 60 ml/min/1,73m² pendant plus de 3 mois (1). L'évaluation du DFG est également nécessaire au suivi et la classification de l'IRC ainsi que pour l'adaptation des posologies des médicaments (4).

Les modifications physiopathologiques secondaires à l'IRC sont à l'origine de l'altération des paramètres pharmacocinétiques des Principes Actifs (PA). Afin d'éviter l'accumulation des PA et la survenue d'effets indésirables, il est nécessaire d'adapter les posologies des médicaments chez les patients insuffisants rénaux.

La prévention de la iatrogénie médicamenteuse et l'amélioration de la prise en charge des patients IRC est l'affaire de tous les professionnels de santé. En tant qu'acteur de prévention, le pharmacien d'officine se doit d'accompagner les patients IRC dans leur parcours de soin, par le contrôle des posologies des médicaments prescrits en fonction du degré de l'atteinte rénale, par la dispensation de conseils adaptés mais également par la participation à l'éducation thérapeutique des patients.

A l'heure actuelle, les pharmaciens d'officine contrairement aux pharmaciens hospitaliers n'ont pas facilement accès aux données biologiques des patients, limitant ainsi leur action dans ce domaine (2).

Après une présentation des bases physiologiques du rein et de l'évaluation de la fonction rénale, nous décrirons le vieillissement rénal et la physiopathologie de la maladie rénale chronique. Dans une seconde partie, nous discuterons de l'intervention du pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale. Pour cela, nous nous appuierons sur les résultats de l'étude menée sur les prescriptions des patients d'un EHPAD du Loir et Cher qui vise à déterminer la prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale en médecine de ville.

Partie I : Bases théoriques en néphrologie

I. Bases physiologiques et anatomiques du rein

Les reins sont des organes indispensables à la survie de l'organisme. Chaque individu est doté de deux reins, placés de part et d'autre de la colonne vertébrale, sous les dernières côtes (figure 1a). Le rein est composé de deux régions distinctes (figure 1b) :

- **La partie corticale externe ou cortex**
- **La partie médullaire interne ou médulla**

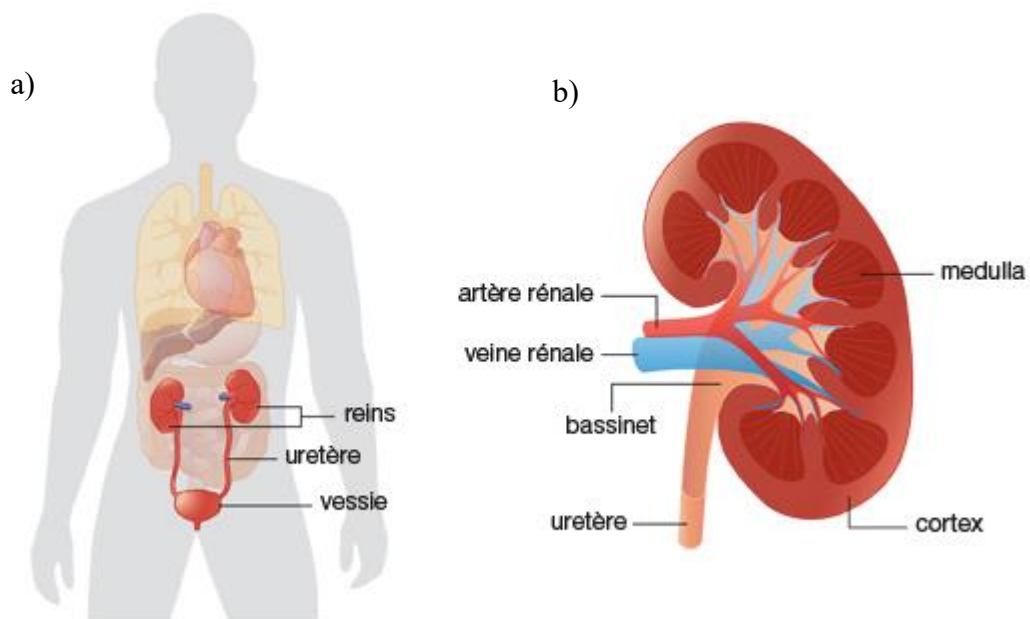


Figure 1 : Localisation (1a) et anatomie du rein (1b) (source : centre de transplantations d'organes (5))

Le rein assure de nombreux rôles physiologiques, à savoir la filtration du plasma et l'excrétion dans les urines des déchets de l'organisme (urée, acide urique), le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur en eau et en sels minéraux et la régulation de la pression artérielle. Il possède également une fonction endocrine à travers la production de trois hormones :

- **La rénine**, produite par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, en réponse aux variations de volémie. Il s'agit de l'hormone clef du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA). Elle permet de réguler la pression artérielle et le métabolisme du potassium et du sodium.
- **L'Érythropoïétine (EPO)**, sécrétée par les cellules péri-tubulaires en réponse à l'hypoxie tissulaire. Elle stimule la production d'érythrocytes par la moelle osseuse.
- **La vitamine D3 active** ou **calcitriol**, sécrétée par les cellules tubulaires proximales à partir de la 25 hydroxyvitamine D3. Elle permet au rein d'intervenir dans le métabolisme phosphocalcique.

La capacité du rein à produire ces hormones peut être directement impactée en cas de dégradation de la fonction rénale (5-8).

Les reins filtrent 180 litres d'eau par jour et permettent l'élimination de 1 à 2 litres d'urine quotidiennement (6,7,9). La formation de l'urine repose sur le travail des unités fonctionnelles du rein appelées **néphrons** (figure 2) qui sont au nombre d'un million par rein (6-9). Chaque néphron est composé d'un glomérule, suivi par un tubule qui permettront l'obtention de l'urine définitive à partir de l'ultrafiltrat glomérulaire (6,7).

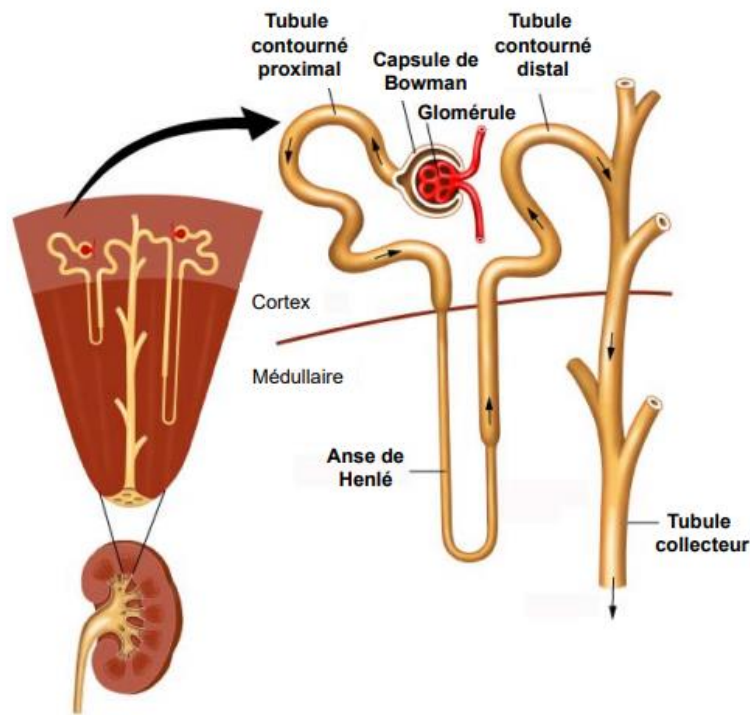


Figure 2 : Anatomie du néphron (source inconnue)

1. La filtration glomérulaire

Il s'agit de la première étape de la formation de l'urine. La filtration du liquide plasmatique est assurée par le **glomérule** qui est constitué d'un réseau de capillaires issus de l'artériole afférente. La filtration du plasma à travers la membrane glomérulaire permet l'obtention de l'urine primitive. Bien que la composition du filtrat se rapproche de celle du sang, elle est dépourvue de molécules de grandes tailles et de cellules. La **filtration glomérulaire** dépend de nombreux paramètres tels que le nombre de néphrons fonctionnels ou encore du **DFG** (6,9).

Le DFG peut être défini comme la fraction du volume plasmatique filtrée pendant le passage du sang au glomérule (9). Le DFG possède une valeur égale à 20% du débit sanguin rénal, c'est à dire approximativement 120 ml/min (6,7,9).

De nombreux mécanismes d'autorégulation permettent de maintenir le DFG constant. Une diminution du DFG met en évidence la perte de fonctionnalité d'un certain nombre de glomérules caractérisant l'insuffisance rénale (6).

2. La réabsorption et la sécrétion tubulaire

Le **tubule** est constitué dans l'ordre, du tubule contourné proximal, de l'anse de Henlé, du tubule contourné distal et du canal collecteur (Figure 2). L'ensemble de ces segments permet la transformation de l'urine primitive issue de la filtration glomérulaire à l'urine définitive.

L'obtention de l'urine définitive se fait de façon progressive à l'aide de divers phénomènes d'échange (figure 3) :

- la **réabsorption**, pouvant être définie comme le passage d'une substance de l'urine dans le sang,
- la **sécrétion** correspondant au transfert d'une substance du sang dans l'urine,
- l'**excrétion** faisant référence à l'élimination d'une substance dans les urines,

L'excrétion est donc le produit des phénomènes de filtration et de sécrétion moins le phénomène de réabsorption.

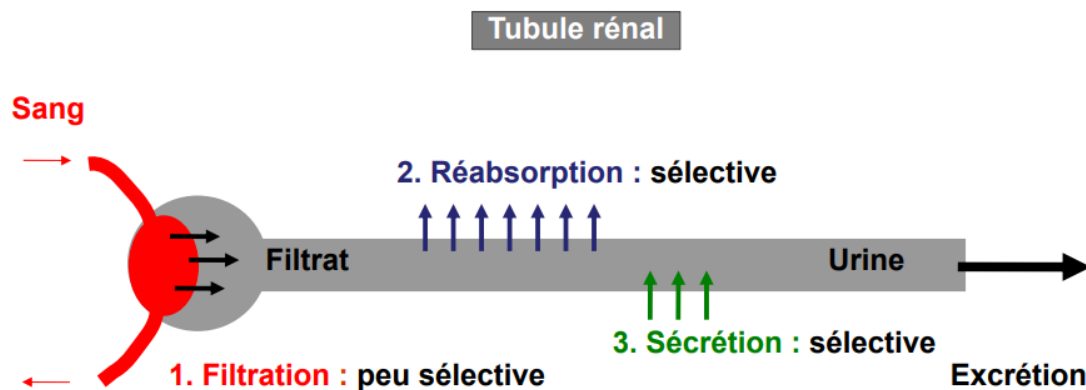


Figure 3 : Réabsorption et sécrétion tubulaire (source inconnue)

L'ensemble des échanges de solutés est permis grâce à l'action de transporteurs spécifiques fonctionnant à la faveur de gradients chimiques et électriques et sous influence hormonale (6,7).

II. Évaluation de la fonction rénale

En pratique, l'évaluation de la fonction rénale joue un rôle primordial dans le diagnostic de la maladie rénale, de son suivi, ainsi que dans l'adaptation des posologies des médicaments (4,10,11).

La mesure de la fonction rénale repose sur le DFG. Il s'agit du meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale, c'est à dire que sa valeur est corrélée positivement à la masse néphronique. En cas de perte néphronique, qu'elle soit pathologique ou physiologique (vieillessement rénal), la valeur du DFG diminue (4). Il permet la classification de la maladie rénale en 5 stades, présentés ultérieurement.

Le DFG ne peut être mesuré directement mais doit être estimé à l'aide de méthodes utilisant des marqueurs éliminés par les reins (4,6,7,9-11).

De nombreuses méthodes d'estimation sont à disposition, chacune avec leurs limites et leurs avantages, que nous détaillerons dans la suite de ce chapitre.

1. Notion de clairance

La mesure du DFG fait appel à la notion de **clairance rénale** (4,9). Pour chaque substance, peut être définie une clairance rénale correspondant à la somme des filtrations glomérulaires et des processus de sécrétion et de réabsorption subis au cours de la traversée du tubule. Afin d'estimer au mieux le DFG, il est nécessaire de trouver un marqueur de filtration répondant à certains critères. Durant la traversée du tubule, la substance doit être filtrée librement au niveau du glomérule (substance de faible poids moléculaire), ne subir ni sécrétion ni réabsorption. Dans ce cas, le marqueur de filtration est dit « idéal » car sa clairance rénale est égale au DFG (4,10,11).

En pratique, peuvent être utilisés des **marqueurs exogènes** comme l'inuline (polysaccharides de fructose), des produits de contraste iodés ou des marqueurs radiopharmaceutiques. Ils permettent d'obtenir une mesure précise du DFG mais ils sont peu utilisés en pratique clinique du fait de leur coût et de leur complexité. Des marqueurs dits endogènes peuvent également être utilisés tels que la créatinine, bien qu'elle ne réponde pas parfaitement aux critères d'une substance dite « idéale » (4,6,9,11).

2. La créatinine

Dans la majorité des cas, le DFG est estimé à l'aide de la **créatinine sérique ou créatininémie (Cr)**.

La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine du muscle. De ce fait, il existe des taux physiologiquement différents au sein de la population selon le taux de masse musculaire :

- La créatininémie sera plus élevée chez les hommes, les personnes de peau noire, et les personnes ayant un fort apport protéique.
- La créatininémie sera par ailleurs plus faible chez les personnes âgées, les femmes, les végétariens ou encore les personnes dénutries.

La créatinine est non liée aux protéines et est donc filtrée librement par le glomérule. Elle n'est pas réabsorbée mais sécrétée par les cellules tubulaires. Elle est finalement excrétée dans les urines sous forme inchangée. Bien que ses caractéristiques ne soient pas parfaites, la créatinine est la substance endogène qui se rapproche le plus d'une substance idéale, c'est pourquoi, elle est le marqueur le plus utilisé en pratique clinique (4,9-11).

La clairance de la créatinine (ClCr) évalue la somme des processus de filtration et de sécrétion que la créatinine aura subi à travers le passage des néphrons. Étant donné la sécrétion active dont fait l'objet la créatinine, sa clairance sera légèrement supérieure à la valeur du DFG mesuré avec des traceurs exogènes.

Pour calculer la ClCr, il est nécessaire d'obtenir la créatininémie à partir d'un prélèvement sanguin et les taux de créatinine urinaire après recueil urinaire de 24 heures. Cette collecte urinaire est une source importante d'erreurs, limitant la précision de cette estimation (4).

3. Formules d'estimation de la fonction rénale

Comme mentionné précédemment, le taux sérique de la créatinine est influencé par de nombreux facteurs corrélés à la masse musculaire, à savoir l'âge, le sexe, l'ethnie, la corpulence, la présence d'une dénutrition et le régime alimentaire. Cela fait donc de la créatinine sérique une méthode non suffisante pour estimer seule la fonction rénale.

Des équations ont donc été développées afin de pallier l'influence de ces facteurs, et ainsi estimer plus précisément le DFG. Elles sont recommandées pour le diagnostic et la classification de la maladie rénale chronique (4,11).

a. La formule de Cockcroft-Gault (CG)

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{Cr}} \times k$$

{

- ClCr en ml/min
- âge en années
- poids en kg
- Cr en $\mu\text{mol/l}$
- $k = 1,23$ chez l'homme
- $k = 1,04$ chez la femme

Figure 4 : Formule de Cockcroft-Gault

La formule de CG (figure 4) fut développée par Donald W. Cockcroft et M. Henry Gault et publiée en 1976. Il s'agit de la première formule d'estimation de la fonction rénale développée (10,11).

Cette formule permet d'estimer la clairance de la créatinine en ml/min, qui est elle-même une estimation du DFG.

Cette équation présente de nombreuses limites mais elle est, encore aujourd'hui, largement utilisée du fait qu'elle fut préférentiellement utilisée pour adapter les posologies des médicaments avant leur mise sur le marché.

Ces limites peuvent être expliquées par le développement de la formule, qui a exclu certaines catégories de population (femmes, personnes de peau noire, sujets obèses ou de maigreur extrême etc.) et a été réalisé sur un faible effectif. Elle n'est donc pas valable chez les sujets âgés de plus de 65 ans et les personnes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² ou inférieur à 18,5 kg/m² (12).

En estimant la clairance de la créatinine, la formule de CG tient compte de sa sécrétion tubulaire. Elle surestime donc systématiquement le DFG. Par ailleurs, la formule de CG n'a jamais été réévaluée selon les méthodes de dosage de la créatinine recommandée actuellement, que sont les méthodes spectrométriques (4,10,12).

La HAS (Haute Autorité de Santé) et la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recommandent donc de ne plus proposer la formule de CG comme outil de diagnostic et de classification de la maladie rénale chronique (4).

b. La formule Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD)

$$\text{DFG} = 175 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times k_{\text{genre}} \times k_{\text{ethnie}}$$

- DFG en ml/min/1,73m²
- âge en années
- Cr en mg/dl
- $k_{\text{genre}} = 1$ pour l'homme et 0,742 pour la femme
- $k_{\text{ethnie}} = 1,21$ pour les sujets afro-américains

Figure 5 : Formule MDRD

L'équation MDRD (figure 5) a été développée par Levey et coll en 1999 (10,11). Son élaboration s'est faite sur une étude de 1600 patients atteints de maladie rénale chronique. De nombreuses variables ont été retenues lors du développement de la formule dont la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'ethnie (4,11).

Elle présente de nombreux avantages notamment le fait d'estimer directement le DFG et non la ClCr en faisant abstraction de sa sécrétion tubulaire. Elle permet un ajustement à l'âge, au sexe et aux origines ethniques. Elle est valide chez les sujets âgés et obèses (12).

Sa principale limite est qu'elle sous-estime les DFG supérieurs de 60 ml/min et a donc tendance à surestimer la prévalence de l'insuffisance rénale chronique. Elle semble pour autant détenir de bonnes performances dans les populations atteintes de maladie rénale chronique (10).

c. La formule Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

Cr				
Femmes	≤62	DFG = 166 x (Cr/0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{âge}	Africains	<div><div>- DFG en ml/min/1,73m²</div><div>- âge en années</div><div>- Cr en µmol/l</div></div>
	>62	DFG = 166 x (Cr/0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{âge}		
Hommes	≤80	DFG = 163 x (Cr/0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{âge}		
	>80	DFG = 163 x (Cr/0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{âge}		
Femmes	≤62	DFG = 144 x (Cr/0,7) ^{-0,329} x 0,993 ^{âge}	Autres	
	>62	DFG = 144 x (Cr/0,7) ^{-1,209} x 0,993 ^{âge}		
Hommes	≤80	DFG = 141 x (Cr/0,9) ^{-0,411} x 0,993 ^{âge}		
	>80	DFG = 141 x (Cr/0,9) ^{-1,209} x 0,993 ^{âge}		

Figure 6 : Formule CKD-EPI

La formule CKD-EPI (figure 6) fut développée en 2009 sous la direction de Levey et coll pour compenser les imprécisions des deux formules précédentes et pour améliorer la précision de l'estimation des DFG supérieurs à 60 ml/min/1,73m² (10,11). Tout comme la formule MDRD, elle donne des valeurs ajustées à la surface corporelle. Ses performances paraissent plus précises pour des valeurs de DFG supérieures ou égales à 60 ml/min/1,73m² (10-12).

La formule CKD-EPI semble posséder les meilleures performances sur l'ensemble du spectre du DFG. C'est donc pour cette raison que la HAS a recommandé, en 2015, de l'utiliser en première intention pour estimer le DFG dans le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique (1,13).

d. Comparaison des formules d'estimation de la fonction rénale

Le choix d'une formule d'estimation du DFG sur une autre fait encore aujourd'hui débat. Cependant, pour le diagnostic et le suivi de la maladie rénale chronique, les autorités de santé recommandent l'abandon de la formule de CG au profit de l'utilisation de la formule CKD-EPI ou à défaut MDRD dès lors que le DFG est inférieur à $60 \text{ ml/min } 1,73 \text{ m}^2$ (1,13).

Il est à noter qu'aucune de ces équations n'est actuellement validée pour les patients ayant un l'IMC inférieur à 18.5 kg/m^2 . Dans ce cas, il est alors conseillé de mesurer le DFG à l'aide d'un marqueur exogène (12).

Le tableau ci-dessous compare les 3 formules d'estimation du DFG selon leurs performances et leurs limites respectives.

	<i>Cockcroft-Gault</i>	<i>MDRD</i>	<i>CKD-EPI</i>
<i>Avantages</i>	<p>Simplicité d'utilisation</p> <p>Bénéficie d'un poids historique</p> <p>Très souvent utilisée pour les adaptations des posologies indiquées dans les monographies des médicaments</p>	<p>Développée sur des milliers de patients</p> <p>Estime directement le DFG</p> <p>Résultats normalisés à la surface corporelle</p> <p>Adaptée aux sujets âgés de plus de 65 ans, patients obèses</p>	<p>Développée sur des milliers de patients</p> <p>Estime directement le DFG</p> <p>Résultats normalisés à la surface corporelle</p> <p>Adaptée aux plus de 65 ans, patients obèses, DFG élevés</p>
<i>Inconvénients</i>	<p>Estime la Clairance de la créatinine</p> <p>Moins bonne performance dans la population générale et sous populations (sujets âgés de plus de 65 ans, patients obèses ou d'extrême maigreur)</p> <p>Intègre le poids</p> <p>Non réévaluée selon dosage actuelle de la créatinine</p>	<p>Moins bonne performance pour les DFG normaux ou hauts.</p> <p>Non validée chez les patients avec $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$</p>	<p>Coût du dosage enzymatique</p> <p>Non validée chez les patients avec $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$</p>

Tableau I : Avantages et inconvénients des formules d'estimation du DFG

e. Cas du sujet âgé

Le choix de la formule d'estimation du DFG pour le suivi et le diagnostic de la maladie rénale est confronté à de réelles problématiques au sein de la population âgée. Plusieurs raisons sont à évoquer. Dans un premier temps, la population âgée représente une minorité de sujets dans les études sur le développement des équations d'estimation.

De plus, la perte physiologique de masse musculaire chez le sujet âgé entraîne une discordance de la relation entre la créatinine et le DFG. C'est pour cette raison que la formule de CG n'est pas adaptée à cette population (8,10,11).

Chez le sujet âgé, les performances de la formule CKD-EPI par rapport au MDRD ne semblent pas significativement différentes, bien que la formule MDRD surestime légèrement le DFG dans cette population. Dans tous les cas, leur précision respective reste meilleure que celle de CG (11).

f. Quel estimateur choisir pour l'adaptation des posologies à la fonction rénale ?

Concernant la problématique de l'adaptation des posologies des médicaments, les autorités de santé, qu'elles soient nationales (HAS) ou internationales (KDIGO) ne statuent pas en faveur d'une formule d'estimation. Cependant, la HAS souligne le fait que les recommandations des adaptations des posologies des RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) ont été établies sur la base de la clairance de la créatinine estimée par la formule de CG. Elle souhaite par ailleurs que ces RCP soient à l'avenir réévalués à l'aide de l'équation CKD-EPI (1,13).

Dans tous les cas, il est important de souligner, que le choix d'une formule dans l'adaptation des posologies au DFG, doit toujours se faire selon les caractéristiques individuelles d'un patient donné (IMC, âge etc) et à l'aide d'une formule corrigée en fonction de la surface corporelle réelle de chaque individu. En effet, les formules MDRD et CKD-EPI expriment directement les valeurs de DFG en ml/min/1,73m² soit pour une surface corporelle normalisée de 1,73m². Cette modalité d'expression permet ainsi la comparaison des DFG entre différents groupes d'individus, que ce soit chez l'enfant, l'adulte ou encore les personnes obèses (4,10,12,13).

III. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale

Au cours du vieillissement, le rein va subir des modifications aussi bien sur le plan structurel que sur le plan fonctionnel. Il est dans un premier temps nécessaire de faire la distinction parmi les facteurs accélérant la dégradation de la fonction rénale, entre ce qui est de l'ordre du **vieillissement intrinsèque**, non modifiable (facteurs génétiques, sexe etc) et du **vieillissement extrinsèque**, c'est à dire des facteurs environnementaux potentiellement modifiables (régime alimentaire, tabac, diabète, hypertension, obésité etc) (8,14,15).

1. Modifications anatomiques

Avec l'avancée de l'âge, la morphologie des reins va évoluer. Leur taille et leur masse vont diminuer. A l'échelle microscopique, on estime à 20% la perte des glomérules fonctionnels à l'âge de 80 ans (8). Cette perte rénale concerne essentiellement le cortex.

Par ailleurs, la membrane basale du glomérule va s'épaissir, la paroi de l'épithélium tubulaire va s'amincir et les artéioles vont s'atrophier. Les modifications vasculaires rénales sont semblables aux modifications vasculaires systémiques, avec notamment un épaississement de la paroi des vaisseaux.

Des systèmes compensatoires sont alors mis en place par les néphrons restants afin de pallier la réduction néphronique et maintenir la filtration glomérulaire, se traduisant par des modifications hémodynamiques et une hausse de la pression hydrostatique. Cependant, à long terme, l'augmentation de la pression intraglomérulaire entraîne une hyper-filtration non suffisamment compensée par les glomérules fonctionnels restants, à l'origine d'une sclérose rénale.

De nombreux autres facteurs intrinsèques peuvent accélérer le développement de la glomérulosclérose notamment l'hypertension artérielle, le diabète ou bien encore un régime riche en protéines (8,14,15).

2. Modifications fonctionnelles

A partir de 50 ans, la diminution du nombre de néphrons fonctionnels conduira à une baisse continue du DFG de l'ordre de 0,5 à 1 ml/min/1,73m² et par an (8,15,16). Cette diminution est très variable d'un sujet à un autre.

Sur le plan fonctionnel, les tubules rénaux sont impactés avec un contrôle du métabolisme hydrosodé limité. Les mécanismes d'adaptation aux situations de restriction ou de charge sodée auront chez le sujet âgé, contrairement au sujet jeune, une réponse retardée dans le temps.

C'est notamment le cas lors de modifications rapides des apports, de situations pathologiques (déshydratation) ou de prescriptions médicamenteuses (diurétiques). Le sujet âgé est donc exposé à un risque significatif d'hypovolémie ou au contraire de surcharge hydrosodée.

Deuxièmement, la régulation de la kaliémie est perturbée avec une tendance vers l'hyperkaliémie. Ceci peut s'expliquer par la diminution au repos des taux de rénine et d'aldostérone ainsi que par la moindre efficacité des facteurs d'activation du SRAA (perte de sensibilité des barorécepteurs, diminution de la stimulation du système rénine angiotensine aldostérone). Enfin, cette hyperkaliémie peut être favorisée par la prise de certains médicaments tels que les diurétiques épargneurs de potassium, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les sartans ou encore les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).

Enfin, les reins vont également perdre leur capacité à concentrer les urines en cas de restriction hydrique. Dans une telle situation, et en prenant en compte la réduction de la sensation de soif avec l'âge, le sujet âgé s'expose à un état de déshydratation avec hypernatrémie.

Ainsi, l'ensemble de ces modifications anatomiques et fonctionnelles au cours du vieillissement fragilisent le sujet âgé et le rendent vulnérable à toutes modifications environnementales (8,14,15).

IV. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale peut être définie comme l'altération du fonctionnement des reins, ne pouvant plus assurer leurs rôles physiologiques, notamment la filtration du sang de l'organisme. Elle peut être de deux types selon sa chronicité.

1. L'insuffisance rénale aiguë

L'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA) correspond à la perte brutale, transitoire et réversible du fonctionnement des reins (3,16). L'IRA englobe de nombreuses étiologies qui permettent de définir différents types d'IRA :

- L'IRA fonctionnelle, qui fait suite à une hypoperfusion rénale.
- L'IRA organique, qui est la conséquence d'une lésion anatomique du tissu rénal. Les causes sont diverses et nombreuses et conditionnent la prise en charge. Elles peuvent être infectieuses, médicamenteuses ou encore immuno-allergiques.
- L'IRA obstructive caractérisée par la présence d'un obstacle sur les voies urinaires.

2. L'insuffisance rénale chronique

L'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) correspond quant à elle à la perte progressive et irréversible du fonctionnement des reins (3,16). La maladie rénale chronique est très souvent silencieuse et le diagnostic est quant à lui retardé. Ce retard peut être expliqué par le fait que les néphrons fonctionnels restants compenseront un temps le maintien de l'homéostasie hydro-électrolytique.

Biologiquement, peuvent être retrouvées une augmentation de la créatininémie, une diminution de la forme active de la vitamine D, une hypertension artérielle ou encore une anémie traduisant la diminution de la fonction endocrine du rein. Ces complications biologiques et cliniques apparaîtront lorsque 50% des néphrons ne seront plus fonctionnels, correspondant à un DFG inférieur à 60 ml/min (17).

Les causes de l'insuffisance rénale chronique sont nombreuses. Elles peuvent être héréditaires comme acquises. Cependant les principales causes d'insuffisance rénale au stade terminal sont dans près d'un cas sur deux, les néphropathies hypertensives et diabétiques (3,16).

Comme présenté dans la précédente partie, le diagnostic de la maladie rénale chronique repose sur la diminution du DFG. La HAS définit l'IRC pour une valeur de DFG inférieure à 60 ml/min/1,73m² persistant depuis plus de 3 mois, indépendamment de la cause initiale (1). En revanche, on emploiera le terme de Maladie Rénale Chronique (MRC) en cas de DFG supérieur à 60 ml/min/1.73m² accompagné de marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique ou histologique, marqueur de dysfonction tubulaire) persistants depuis plus de 3 mois (12,16). Le DFG permet de classer la maladie rénale chronique en 5 stades de gravité, présentés dans le tableau suivant.

Stades	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	> 90	MRC* avec DFG normal ou augmenté
2	60 – 89	MRC* avec légère diminution du DFG
3a	45 – 59	IRC légère à modéré
3b	30 – 44	IRC modérée à sévère
4	15 – 29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

*accompagnée de signes extra rénaux (12,16).

Tableau II : Stades de gravité de l'IRC

Pour un DFG en dessous de 15 ml/min/1,73m², l'insuffisance rénale chronique est dite terminale. Il sera alors nécessaire de mettre en place un traitement par dialyse ou d'effectuer une transplantation rénale afin de suppléer la perte totale des fonctions du rein. En France, l'IRC terminale concerne environ 80 000 personnes (3,16).

3. Principales modifications pharmacocinétiques observées au cours de l'insuffisance rénale

La diminution de la fonction rénale d'un patient influence directement le devenir du PA dans l'organisme, c'est à dire son absorption, sa distribution, son métabolisme et pour finir son élimination. Cette partie traite des conséquences de l'insuffisance rénale chronique sur les 4 étapes de la pharmacocinétique d'un PA.

- **Absorption** : Dans le cas d'une IRC, les changements physiopathologiques observés au cours de cette étape concernent essentiellement les médicaments administrés par voie orale. En effet, le pH gastrique est modifié, altérant ainsi l'état d'ionisation des PA, leur dissolution et donc leur biodisponibilité. De plus, la perméabilité intestinale est augmentée conduisant à la majoration de l'absorption des PA. Ceci résulte de la présence d'une inflammation intestinale asymptomatique souvent décrite chez ces patients (18). Il peut également être observé une diminution de l'activité et de l'expression de certaines isoenzymes intestinales et hépatiques du cytochrome P450, induisant une diminution des effets de premier passage intestinal et hépatique.

- **Distribution** : Le volume de distribution et la demi-vie des PA hydrophiles peuvent être augmentés en cas de surcharge liquidienne (œdème, ascite) ou diminués en cas de déshydratation. Une hypoalbuminémie physiologique peut être observée chez les patients IRC, conduisant à l'augmentation de la fraction libre des PA acides-faibles dans le compartiment plasmatique et exposant les sujets à un risque de surdosage. Il est également nécessaire de prendre en compte la présence des toxines urémiques, composés s'accumulant chez l'IR, du fait d'une diminution de la fonction rénale.

Ces toxines peuvent rentrer en compétition avec les PA conduisant à l'augmentation de leur fraction libre et donc à l'augmentation de la quantité de PA disponible pour atteindre le site d'action.

- **Métabolisme** : Compte tenu du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques (réductions, acétylations et oxydations), par l'implication des toxines urémiques, il existe une diminution du métabolisme hépatique chez l'insuffisant rénal même en l'absence d'une insuffisance hépatique. Le métabolisme rénal est également très fortement diminué.

- **Élimination** : Il s'agit de la principale étape altérée chez les sujets IR. Cette modification concerne le PA mais également ses métabolites. Les phénomènes de filtration glomérulaire, de sécrétion tubulaire ainsi que de réabsorption sont tous les trois plus ou moins altérés, selon la nature de l'insuffisance rénale, par la modification de l'expression et de l'activité des transporteurs.

Les PA principalement éliminés par voie rénale sont les plus touchés, par l'augmentation de leur demi-vie et cela est d'autant plus marqué que l'insuffisance rénale est à un stade avancé.

Ainsi, lors d'une insuffisance rénale, l'ensemble des mécanismes décrits conditionnent le devenir du PA dans l'organisme. Il est donc nécessaire de s'intéresser au profil pharmacocinétique de chaque PA, afin d'adapter les posologies, le plus souvent les diminuer, en vue de prévenir tout risque de surdosage, donc de mauvaise tolérance ou de sous-dosage et donc d'inefficacité thérapeutique (12,18-20).

V. Adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale

1. Pourquoi adapter la posologie des médicaments en cas d'insuffisance rénale ?

Tous les médicaments ne sont pas concernés par les adaptations posologiques à la fonction rénale. Seuls les PA ayant une excrétion rénale ont un risque d'accumulation lors d'une insuffisance rénale. Il est considéré qu'environ 75% des PA commercialisés en France, présentent une excrétion urinaire complète ou partielle (20).

Une mauvaise adaptation des posologies des médicaments à la fonction rénale expose les patients IR à un risque de surdosage voire de toxicité rénale ou extra rénale. Une attention particulière devra être portée aux médicaments néphrotoxiques ou considérés comme à marge thérapeutique étroite.

A contrario, une diminution de la posologie trop importante par rapport à l'état de la fonction rénale ou une diminution de la posologie d'un médicament ne nécessitant pas d'ajustement, expose dans ce cas le patient à un risque de sous dosage et donc d'inefficacité thérapeutique (12,19).

2. Quelles sont les modifications du schéma thérapeutique à effectuer pour adapter une posologie en cas d'IR ?

La grande majorité des PA présente une pharmacocinétique modifiée pour des DFG inférieurs à 60 ml/min/1,73m² (12). Les adaptations des schémas thérapeutiques peuvent se faire à l'aide de différentes méthodes :

- **La méthode de la dose** : elle consiste à diminuer la dose unitaire et à maintenir la fréquence des administrations. « Donner moins de médicament, aussi souvent ».
- **La méthode de l'intervalle** : elle réside dans l'augmentation de l'intervalle d'administration sans modification de la dose unitaire. « Donner autant de médicament, mais moins souvent ».
- **La méthode mixte** : dans ce cas, la dose unitaire ainsi que l'intervalle de prise seront tous les deux réduits. « Donner moins et moins souvent ».

Le choix de la méthode dépend du DFG du patient et de la molécule. Les méthodes ont pour objectif de maintenir une concentration plasmatique en PA à des doses thérapeutiques usuelles, donc de garantir un bon profil d'efficacité et de tolérance des médicaments (17,19).

3. Quelles sont les sources d'informations disponibles ?

De nombreuses sources d'informations sont à disposition des professionnels de santé afin de parfaire leurs connaissances à l'égard des adaptations des posologies des médicaments à la fonction rénale. A titre d'exemple, des sources telles que les RCP des médicaments ou encore le site internet GPR peuvent être utilisées.

- **Les RCP** sont une source d'informations officielles publiées par les laboratoires commercialisant les molécules. Cependant, les essais cliniques conduits lors de la mise sur le marché des médicaments incluent, de manière générale, peu de sujets âgés. De plus, les monographies des médicaments ne sont pas ou peu mises à jour par les firmes selon les données récentes de la littérature, d'autant plus s'il s'agit de médicaments anciens (17,19).
- **Le Guide Prescription & Rein (GPR)** est un outil proposé par le service ICAR (service de conseil et d'aide à la prescription) mettant en ligne les recommandations d'adaptations posologiques issues de la synthèse des RCP et des données de la littérature scientifique internationale actuelle. Il offre de nombreuses possibilités comme par exemple un outil d'aide au calcul du DFG ou un outil d'analyse des interactions médicamenteuses. Ce site internet est accessible à tous les professionnels de santé et est régulièrement mis à jour (12,17,19)

Partie II : Présentation de l'étude observationnelle réalisée au sein d'un EHPAD du Loir et Cher

I. Contexte

La iatrogénie médicamenteuse est définie par l'assurance maladie comme l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments (21). Selon la HAS, elle serait responsable de plus de 10% des hospitalisations chez les sujets âgés (22,23). Qui plus est, une grande partie des événements iatrogènes graves seraient évitables. La iatrogénie médicamenteuse liée à l'inadaptation des posologies à la fonction rénale est quant à elle peu documentée mais son existence semble certaine.

De ce constat, nous avons souhaité réaliser une étude sur un groupe de sujets âgés et donc à risque d'IRC. Pour cela, nous avons analysé les traitements des résidents d'un EHPAD en les rapportant à leur fonction rénale.

II. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient les suivants :

- Evaluer la prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale au sein d'une population de sujets âgés.
- Identifier les principaux PA et les principales classes thérapeutiques nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale dans notre étude.

- Déterminer les freins à l'adaptation des posologies à la fonction rénale en ville et proposer des pistes d'amélioration pour prévenir la iatrogénie liée à l'inadaptation des posologies à la fonction rénale.

III. Mise en œuvre de l'étude

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, réalisée à partir de l'analyse des prescriptions médicales et des bilans biologiques des résidents d'un EHPAD du Loir et Cher, du 1^{er} juin 2019 au 1^{er} mars 2020.

2. Population cible

Il s'agit des résidents d'un EHPAD du Loir et Cher qui, au moment de l'étude, hébergeait 86 personnes.

3. Démarche méthodologique

L'étude s'est déroulée en 2 phases :

- **Phase 1** : Nous avons collecté les résultats d'analyse de la fonction rénale et établi le bilan médicamenteux de chaque patient.
- **Phase 2** : Nous avons procédé à l'analyse pharmaceutique des médicaments prescrits rapportés aux résultats d'analyse de la fonction rénale.

a. Cadre réglementaire

Le code de la santé publique prévoit que le pharmacien puisse recueillir dans l'historique du logiciel d'aide à la dispensation mais également auprès du patient les informations nécessaires telles que son âge, son sexe, son poids, sa taille, ses traitements en cours ou encore ses antécédents allergiques. Un pharmacien peut également recueillir dans le Dossier Médical Partagé (DMP) ou auprès du patient et/ou du prescripteur les résultats des analyses biologiques, les états physiopathologiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic établi par le médecin chaque fois qu'il le juge nécessaire et notamment dans l'objectif de détecter d'éventuelles contre-indications aux médicaments prescrits (24).

Par ailleurs, conformément au Règlement Général sur la Protection des Données à caractère personnel (RGPD), les résidents ou leur famille, le cas échéant, ont été informés par le biais d'une lettre d'information de l'utilisation par des professionnels de santé de données sur les médicaments et sur la fonction rénale de façon totalement anonymisée et confidentielle, et selon les dispositions éthiques et déontologiques en vigueur (25).

Ils ont été informés de leur droit d'accès à leurs données personnelles ainsi que leur droit de rectification, d'effacement, de limitation et d'opposition à l'utilisation de leurs données.

De plus, ce projet a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), inscrit au numéro 136-2020.

b. Collecte des données

L'EHPAD concerné n'ayant pas de pharmacie à usage intérieur, la collecte des données a été réalisée par le biais de l'officine de ville qui assure la dispensation des médicaments aux résidents de l'EHPAD. La collecte des données s'est étendue du 1^{er} juillet 2019 au 1^{er} mars 2020 et concernait l'ensemble des 86 résidents de l'EHPAD.

Afin de limiter le nombre de biais et d'améliorer la précision de l'étude, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été déterminés.

i. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Seuls les traitements chroniques prescrits depuis plus de 3 mois et administrés par voie orale entraient dans le champ de l'étude.
- La mesure de la créatininémie et l'évaluation du DFG devaient dater de moins de 12 mois et être réalisées à 2 reprises sur une période minimum de 3 mois.
- Les bilans biologiques devaient concorder avec les ordonnances en cours, donc couvrir la période de prescription.

ii. Critères d'exclusion

Étaient exclus de l'étude tous les patients dont les traitements étaient prescrits depuis moins de 3 mois et dont les bilans biologiques dataient de plus d'un an ou pour lesquels on disposait d'une seule créatininémie et/ou d'un seul DFG.

c. Analyse pharmaceutique des données

Une fois les dossiers reçus et sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons pu procéder à l'analyse pharmaceutique des données.

Dans un premier temps, nous avons séparé les patients en 2 groupes selon le niveau de leur DFG :

- Le premier groupe correspondait au groupe des patients IRC ayant un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² depuis plus de 3 mois.
- Le second groupe correspondait au groupe des patients normo-rénaux dont le DFG était supérieur à 60 ml/min/1,73m².

Les patients IRC ont ensuite été classés en sous-groupes correspondant aux stades d'évolution de la maladie (3a ,3b et 4). Les patients ayant un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m² ne pouvant pas être considérés IRC de stade 1 ou 2 sans mettre en évidence la présence de marqueurs d'atteinte rénale, ont été considérés comme normo rénaux.

Dans notre étude, le niveau de DFG a été évalué à l'aide de la formule CKD-EPI.

Dans un second temps, les traitements des patients IRC ont été analysés à l'aide du site internet GPR. Le site GPR a été privilégié aux autres sources pour les raisons énoncées dans le paragraphe « Quelles sont les sources d'informations disponibles » (pages 39-40). Pour chaque patient IRC, nous avons retenu les médicaments administrés par voie orale. Chaque ligne de prescription a été intégrée dans le site GPR et analysée selon le DFG du patient. Une recommandation posologique a ainsi été obtenue. Nous avons ensuite comparé la posologie recommandée par le site GPR à celle prescrite.

Ces recommandations nous ont permis de définir les données suivantes :

- Dans le cas où la dose prescrite respectait les recommandations du site GPR, la posologie était considérée comme **adaptée à la fonction rénale**.
- Dans le cas où la dose prescrite ne respectait pas les recommandations du site GPR, la posologie était considérée **comme inadaptée à la fonction rénale**.
- Dans les deux cas, que la posologie soit adaptée ou inadaptée, la prescription était considérée comme **nécessitant une adaptation des posologies à la fonction rénale**.

Le restant des médicaments, du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, ne nécessitait pas d'adaptation posologique à la fonction rénale.

Cette analyse pharmaceutique a également permis de connaître les PA et classes thérapeutiques les plus concernés par les adaptations posologiques à la fonction rénale dans notre étude.

IV. Résultats

1. Présentation générale de l'effectif

Au total, sur l'ensemble des résidents de l'EHPAD, **41 dossiers exploitables** ont été obtenus. Sur les 41 résidents inclus dans l'étude, la moyenne d'âge était de 91 ans. L'âge minimal était de 78 ans, l'âge maximal de 100 ans.

L'effectif était constitué de 34 femmes (**83%**) et de 7 hommes (**17%**). L'âge moyen des femmes était de 93 ans et de 88 ans pour les hommes.

Le DFG moyen de l'effectif étudié était de 63 ml/min/1,73m² (+/- 19 ml/min/1,73m²) avec un DFG maximal à 94 ml/min/1,73m² et un DFG minimal à 22 ml/min/1,73m².

2. Proportion de patients IRC au sein de l'étude

Au sein de l'effectif total, **13 patients** de l'étude (**32%**) dont 9 femmes et 4 hommes ont été considérés comme IRC selon la définition de la HAS (1). Les **28 autres résidents** (**68%**) ont été considérés comme normo-rénaux (figure 7).

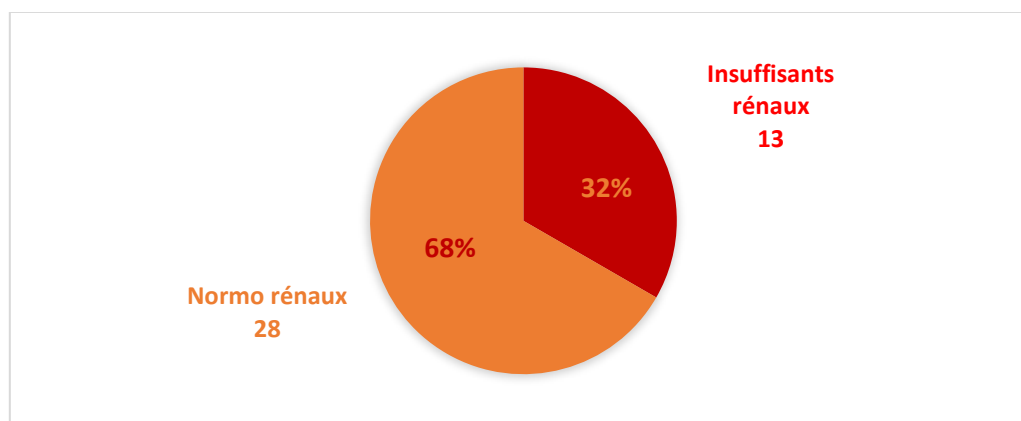


Figure 7 : Proportion des patients insuffisants rénaux au sein de l'étude

a. IRC et sexe

Sur 34 femmes incluses dans l'étude, 9 avaient un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² et 25 avaient un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m².

Sur les 7 hommes inclus dans l'étude, 4 avaient un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² et 3 avaient un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m².

Il apparaît ainsi que **57% des hommes** étaient atteints d'IRC (4 hommes sur 7) versus **26% chez les femmes** (9 femmes sur 34).

Aucun résident de l'EHPAD n'avait de DFG inférieur à 15 ml/min/1,73m², correspondant au stade 5 de l'IRC dite terminale.

La répartition des patients IRC selon les stades d'évolution de la maladie apparaît dans la figure 8.

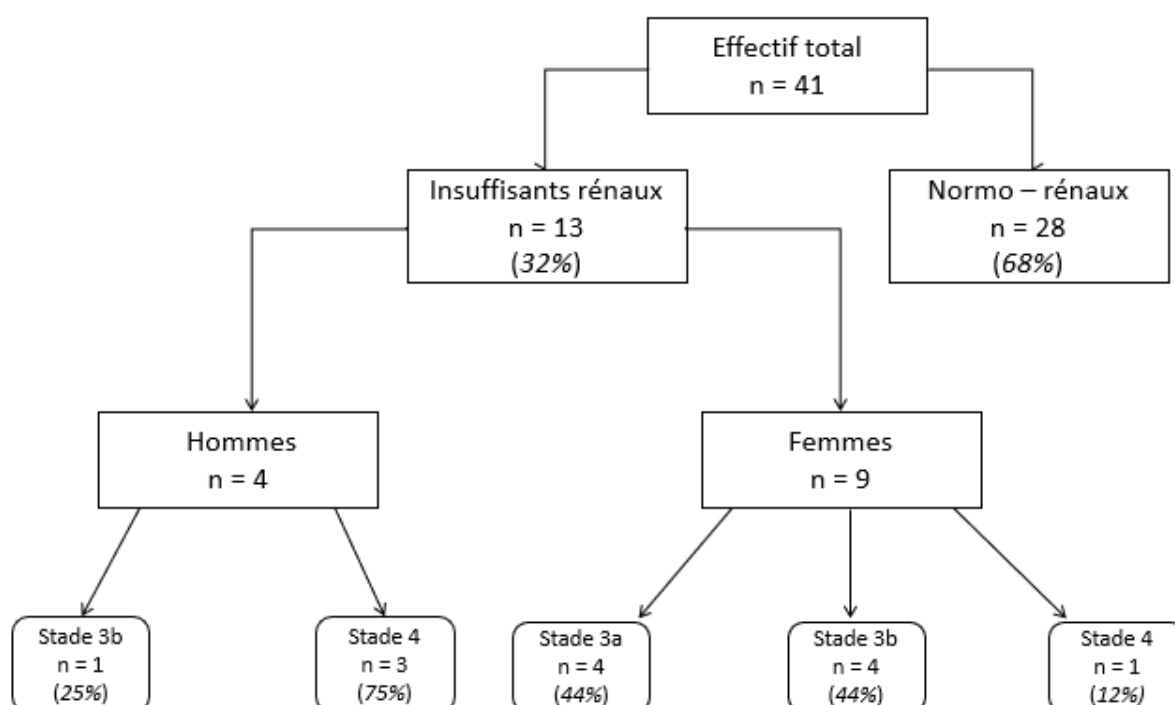


Figure 8 : Répartition des patients selon les stades d'évolution de l'IRC

3. Médicaments et IRC

a. Médication quotidienne chez le patient IRC

La suite de notre étude a ciblé uniquement les patients ayant un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m² soit le seuil permettant de définir l'IRC. Pour rappel, les patients ayant un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m² ne peuvent être considérés comme IRC qu'en présence de marqueurs de l'atteinte rénale (protéinurie, hématurie etc) (12).

Pour la totalité des patients IRC de l'étude soit 13 patients, **129 PA** étaient prescrits quotidiennement. Ainsi, les patients IRC de l'étude prenaient en moyenne 9 PA par jour (+/- 3 PA), avec un minimum de 5 PA par jour et un maximum de 15 PA par jour.

La figure ci-dessous permet de visualiser le nombre moyen de PA pris quotidiennement selon les 3 groupes de patients IRC (stades 3a, 3b et 4). Ainsi, les patients IRC de stade 3a prenaient en moyenne 7,4 PA quotidiennement. Les patients IRC de stade 3b prenaient en moyenne 11,8 PA par jour. Les patients IRC de stade 4 prenaient en moyenne 9 PA par jour.

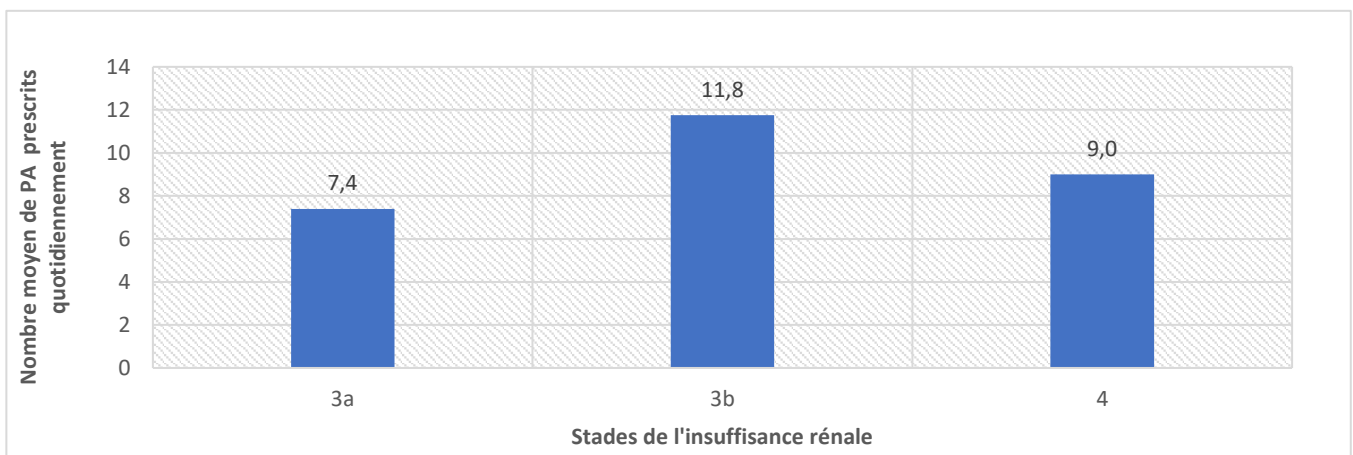


Figure 9 : Nombre moyen de PA prescrits quotidiennement par patient selon les stades de l'IRC

b. PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale chez le patient
IRC

Sur les 129 PA prescrits aux 13 patients IRC, 29 PA (**22%**) nécessitaient une adaptation posologique à la fonction rénale (figure 10).

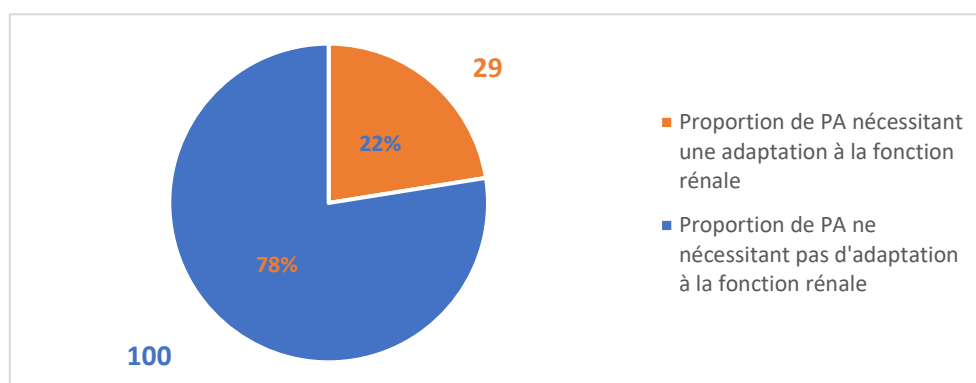


Figure 10 : Proportion de PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale chez les patients IRC inclus dans notre étude

Il est à préciser qu'il ne s'agit pas nécessairement de 29 molécules différentes. Un même PA pouvant être retrouvé chez des patients différents.

En moyenne, les patients IRC prenaient quotidiennement 2 PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale.

En s'intéressant aux groupes de sévérité de l'IRC, il est possible d'observer que les patients IRC de stades 3a et 3b prenaient en moyenne moins de 2 PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale par jour. Les patients IRC de stade 4 prenaient quotidiennement 3 PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale (figure 11).

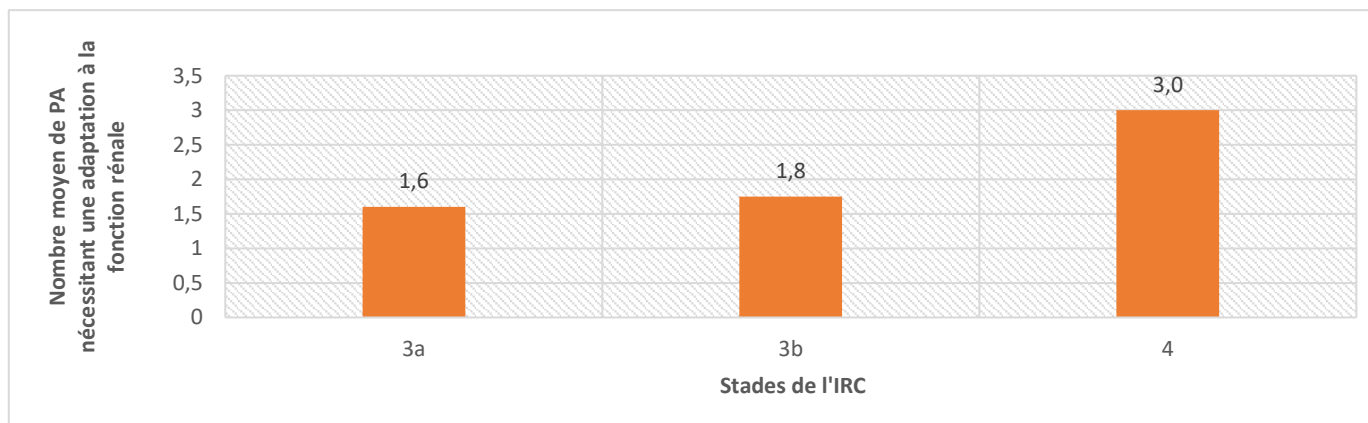


Figure 11 : Nombre moyen de PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale selon les stades de l'IRC

c. PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale chez le patient IRC

Sur l'ensemble des PA nécessitant une adaptation des posologies à la fonction rénale, soit 29 PA, plus de la moitié (**52%**) faisaient l'objet d'une prescription inadaptée (figure 12). Au total, sur les 129 PA administrés quotidiennement, ce sont 15 PA qui étaient administrés chaque jour à des posologies inadaptées à la fonction rénale soit **12% des prescriptions**.

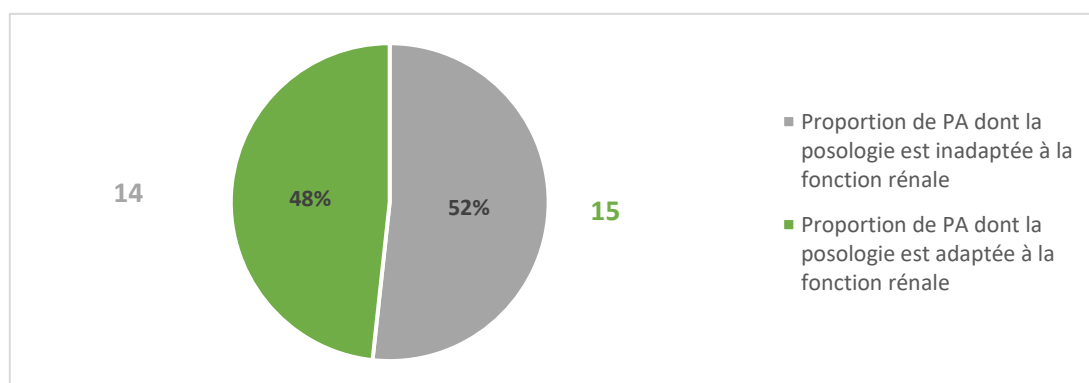


Figure 12 : Proportion de PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale chez les patients IRC inclus dans notre étude

En moyenne, les patients IRC de l'étude prenaient quotidiennement 1 PA à une posologie inadaptée à la fonction rénale.

Les patients IRC de stades 3a et 3b prenaient en moyenne moins d'un PA par jour à une posologie inadaptée à la fonction rénale tandis que les patients IRC de stade 4 de l'étude prenaient plus de 2 PA par jour à une posologie inadaptée à la fonction rénale (Figure 13).

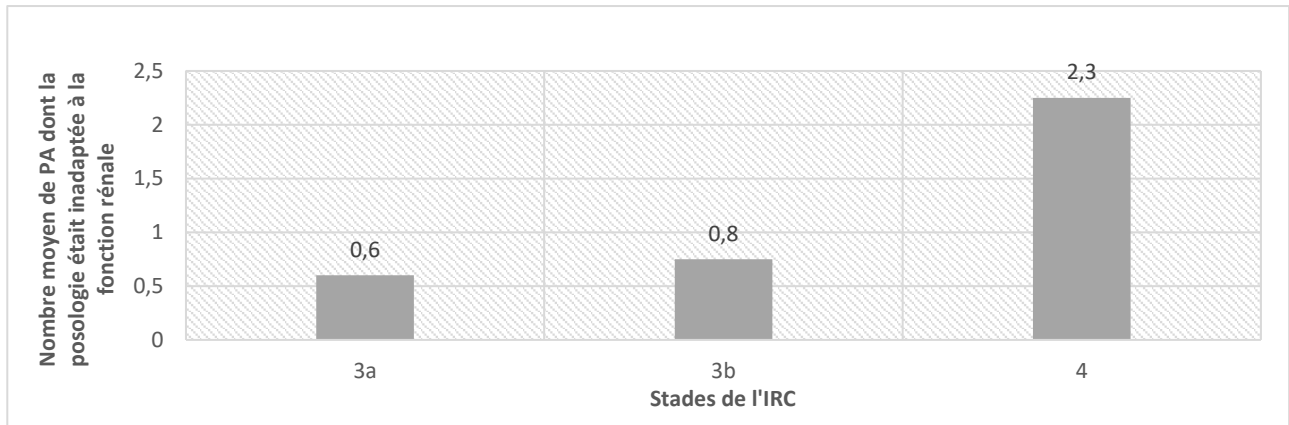


Figure 13 : Nombre moyen de PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale selon les stades de l'IRC

d. Prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale

Sur l'ensemble des 13 patients IRC, 12 prenaient **au moins un PA nécessitant une adaptation posologique** à la fonction rénale soit **92%** des sujets IRC. Qui plus est, près de **70%** des sujets IRC de l'étude (n=13) étaient exposés à **une prescription inadaptée à la fonction rénale**.

Les proportions des sujets IRC exposés à au moins une prescription inadaptée à la fonction rénale selon les stades d'évolution de la maladie apparaissent dans le tableau III.

Stades d'évolution de l'IRC	Stade 3a DFG 59 – 45 ml/min (n=4)	Stade 3b DFG 44 – 30 ml/min (n=5)	Stade 4 DFG 29 – 15 ml/min (n=4)
Proportions des sujets IRC exposés à au moins une prescription inadaptée à la fonction rénale	40%	75%	100%

Tableau III : Prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale selon les stades d'évolution de l'IRC

Ainsi, selon les données du tableau III, la totalité des patients IRC de stade 4 prenait au moins un PA dont la posologie était inadaptée à la fonction rénale.

e. Synthèse des résultats

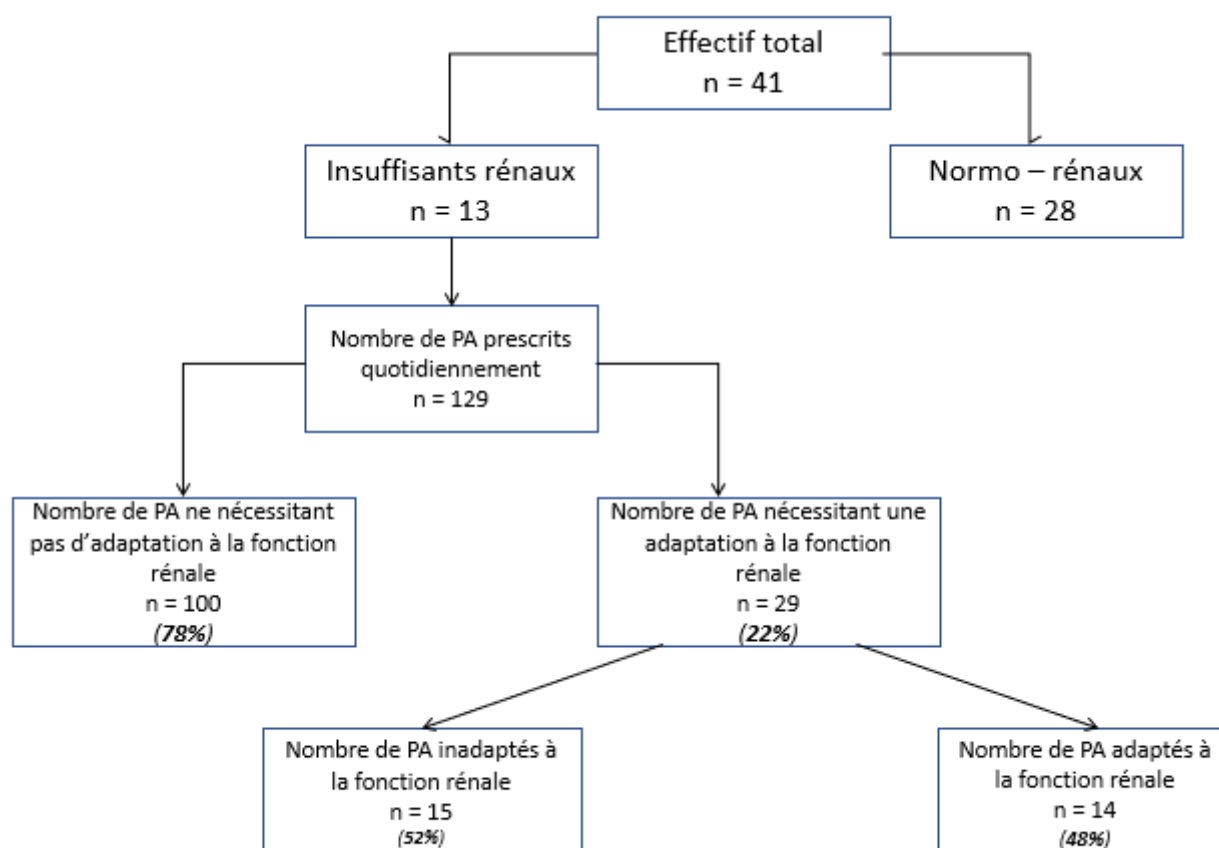


Figure 14 : Graphique récapitulatif des résultats de l'étude

Pour 52% des principes actifs qui nécessitaient une adaptation posologique, aucun ajustement posologique n'avait été effectué.

f. Médicaments et classes thérapeutiques les plus concernés par les adaptations posologiques à la fonction rénale

Dans notre étude, la classe thérapeutique qui nécessitait le plus souvent une adaptation posologique à la fonction rénale était la classe des antalgiques avec pour représentant principal le paracétamol (11 prescriptions sur 29).

La classe des antidiabétiques oraux avec pour représentant la metformine et la sitagliptine (4 prescriptions sur 29) venait ensuite, tout comme celle des hypo-uricémiant (4 prescriptions sur 29).

Le tableau suivant répertorie de façon exhaustive les PA et classes thérapeutiques de l'étude dont la prescription nécessitait une adaptation posologique à la fonction rénale.

Principe actif (DCI) <i>Classe thérapeutique</i>	Nombre de prescriptions nécessitant une adaptation posologique	Nombre de prescriptions adaptées à la fonction rénale	Nombre de prescriptions inadaptées à la fonction rénale
paracétamol <i>Antalgique</i>	11	8 (73%)	3 (27%)
allopurinol <i>Hypo-uricémiant</i>	4	2 (50%)	2 (50%)
sitagliptine <i>Antidiabétique oral</i>	3	0 (0%)	3 (100%)
metformine <i>Antidiabétique oral</i>	1	0 (0%)	1 (100%)
métoclopramide <i>Anti-émétique</i>	2	0 (0%)	2 (100%)
rivaroxaban <i>Anticoagulant oral</i>	2	1 (50%)	1 (50%)
rosuvastatine <i>Hypocholestérolémiant</i>	1	0 (0%)	1 (100%)
hydrochlorothiazide <i>Antihypertenseur</i>	1	0 (0%)	1 (100%)
aténolol <i>Antihypertenseur</i>	1	1 (100%)	0 (0%)
périndopril <i>Antihypertenseur</i>	1	0 (0%)	1 (100%)
ramipril <i>Antihypertenseur</i>	1	1 (100%)	0 (0%)
captopril <i>Antihypertenseur</i>	1	1 (100%)	0 (0%)
Total	29	14	15

Tableau IV : PA et classes thérapeutiques les plus concernés par l'adaptation posologique à la fonction rénale dans notre étude

V. Discussions

1. Nature des médicaments à adapter

Dans cette première partie de la discussion, nous souhaitons présenter les principales molécules de l'étude ayant fait l'objet d'une inadaptation posologique à la fonction rénale. Il s'agit de médicaments fréquemment rencontrés en médecine de ville, qui doivent susciter une attention toute particulière du fait des conséquences parfois graves que peut entraîner une posologie inadaptée. Dans notre étude, si l'on s'intéresse aux principales classes thérapeutiques qui nécessitaient le plus souvent une adaptation posologique, la classe thérapeutique principalement incriminée dans les inadaptations des posologies à la fonction rénale était la classe des antidiabétiques oraux.

a. La sitagliptine

La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 indiqué dans le traitement du diabète non insulino-dépendant.

- Dans l'étude ?

La prescription de sitagliptine nécessitait une adaptation posologique pour 3 patients. Dans 100% des cas, les doses administrées étaient supérieures aux posologies recommandées.

- Que dit le RCP ?

Chez le patient normo rénal, la posologie usuelle de la sitagliptine est de 100 mg par jour.

La posologie de la sitagliptine doit être diminuée chez un patient insuffisant rénale de stade 3b (DFG inférieur à 45 ml/min) à une demi-dose de 50 mg par jour.

Chez le patient présentant une insuffisance rénale de stade 4 dite sévère et de stade 5 dite terminale, la posologie doit être réduite à 25 mg par jour de sitagliptine. En France, il n'existe pas de spécialité de sitagliptine à 25 mg (26).

- Que dit le site GPR ?

Le site GPR s'appuie notamment sur la littérature internationale suggère de diminuer la dose de moitié pour des DFG compris entre 60 et 30 ml/min et de trois-quarts pour des DFG inférieurs à 30 ml/min. Pour notre étude nous nous sommes basés sur les recommandations du site GPR, à savoir :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose maximale
60 < Cl Cr < 100	100 mg/jour
30 < Cl Cr < 60	50 mg/jour
Cl Cr < 30	25 mg /jour

Tableau V : Recommandations posologiques de la sitagliptine selon le site GPR

- Quels risques en cas de prescription inadaptée ?

La sitagliptine est principalement éliminée par voie urinaire sous forme inchangée. Chez l'insuffisant rénal, les aires sous la courbe de la sitagliptine sont augmentées selon le degré de gravité de l'insuffisance rénale. Il est donc nécessaire d'adapter les posologies à la fonction rénale. Dans le cas d'une prescription inadaptée, des effets indésirables peuvent apparaître tels qu'une toxicité digestive se manifestant par des diarrhées et des nausées, des hypoglycémies, de la somnolence (26).

b. La metformine

La metformine est le traitement de première intention du diabète non insulino-dépendant.

- Dans l'étude ?

Dans l'étude, la metformine a fait l'objet d'une prescription contre-indiquée.

- Que dit le RCP ?

Aux posologies usuelles, chez le patient normo rénal, la prise maximale de metformine est de 3 g par jour, répartie en 2 à 3 fois.

Il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale d'un patient avant toute prescription de metformine. Chez un patient à haut risque de déclin de la fonction rénale et chez les sujets âgés, cette évaluation devra se faire tous les 3 à 6 mois.

A mesure que la fonction rénale d'un patient décline, la clairance de la metformine diminue (27).

Les posologies doivent être diminuées selon la détérioration de la fonction rénale (tableau VI).

En 2016, une évaluation européenne a démontré le bénéfice de la metformine à des doses réduites lors d'une IR modérée et a supprimé la contre-indication de la metformine dans ce cas. Cependant, les autorités internationales, que ce soit l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) ou la FDA (Food and Drug Administration), contre-indiquent toujours la metformine chez l'insuffisant rénal sévère (28).

DFG (ml/min)	Dose journalière maximale (à répartir en 2 à 3 prises)
89 - 60	3 000 mg / jour
59 - 45	2 000 mg / jour
44 - 30	1 000 mg / jour
< 30	Contre - indication

Tableau VI : Recommandations posologiques de la metformine selon le RCP

- Que dit le site GPR ?

Pour les stades 3a et 3b de l'IRC, le site GPR suit les recommandations du RCP. Lors d'une IRC sévère ou terminale, le site GPR contre-indique l'utilisation de la metformine mais souligne le fait que des études pharmacocinétiques ont montré que la posologie de 500 mg par jour de metformine chez des patients en IRC sévère présentait une bonne tolérance et une bonne efficacité clinique. Dans tous les cas, la prescription de metformine chez le patient insuffisant rénal doit se faire sous contrôle strict de la fonction rénale. De plus, toutes situations à risque d'insuffisance rénale aiguë, nécessitent une interruption temporaire du traitement (29,30).

- Quels risques en cas de prescription inadaptée ?

En cas de détérioration de la fonction rénale, la clairance de la metformine décline proportionnellement à celle de la créatinine. La demi-vie d'élimination est donc allongée, entraînant une accumulation de metformine dans l'organisme pouvant être responsable d'un effet indésirable rare mais grave : **l'acidose lactique**. Il s'agit d'une complication métabolique faisant suite à la dégradation de la fonction rénale favorisée par des facteurs de risque tels qu'une septicémie, ou bien encore toutes situations d'hypoxie et de déshydratation.

L'acidose lactique s'exprime par la présence d'une dyspnée acidotique, de douleurs abdominales, de crampes musculaires, d'une asthénie ou d'une hypothermie allant jusqu'au coma (27).

A ce sujet, l'ANSM a rappelé en 2018 l'importance de la surveillance des facteurs de risque et de l'adaptation des posologies de la metformine à la fonction rénale après la survenue de cas d'acidose lactique dont certains d'issue fatale (28).

c. Le paracétamol

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix dans le traitement des douleurs d'intensité légère à modérée et de la fièvre. Il est cependant responsable de nombreux cas de surdosage et in fine, d'accidents iatrogènes (31).

- Dans l'étude ?

Dans notre étude, le paracétamol était le PA dont la prescription nécessitait le plus souvent une adaptation posologique. Sur 11 prescriptions de paracétamol, nous avons observé dans 27% des cas une prescription inadaptée à la posologie de 4 g par jour.

- Que dit le RCP ?

La dose journalière du paracétamol est de 60 mg/kg/jour soit 500 à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures pour un individu de plus de 50 kg. La posologie maximale est de 4 g par jour.

En cas d'IR sévère ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) l'intervalle entre deux prises doit être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose totale de paracétamol à ne pas dépasser doit être de **3 g par jour** (31).

- Que dit le site GPR ?

La posologie maximale quotidienne à ne pas dépasser pour un DFG inférieur à 50ml/min est de 3 g par jour (tableau VII).

DFG	Dose maximale
DFG < 50 ml/min	3 g par jour

Tableau VII : Recommandations posologiques du paracétamol selon le site GPR

- Quels risques en cas de prescription inadaptée ?

Le paracétamol est éliminé à 90% par les reins en 24 heures. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. Le risque encouru est un surdosage en métabolite toxique, le N-acétyl benzoquinone imine. Dans les premières 24 heures, des signes digestifs peuvent apparaître à titre de nausées, de vomissements ou encore de douleurs abdominales. Dans les cas les plus graves, le surdosage peut conduire à une cytolyse hépatique à l'origine d'une insuffisance hépatique. (31)

d. L'allopurinol

L'allopurinol est un inhibiteur de la synthèse de l'acide urique utilisé en traitement préventif de la crise de goutte.

- Dans l'étude ?

Sur 4 prescriptions d'allopurinol, dans la moitié des cas la prescription était inadaptée à la fonction rénale des patients.

- Que dit le RCP ?

La posologie usuelle de l'allopurinol est à déterminer selon l'uricémie. Chez le patient normo rénal, elle est régulièrement de l'ordre de 2 à 10mg/kg/jour soit 100 à 300 mg par jour.

Avant toute prescription d'allopurinol, il est recommandé de rechercher une insuffisance rénale notamment chez le sujet âgé. En cas d'IR, le RCP préconise une adaptation de la posologie selon la clairance de la créatinine de façon à limiter la fréquence de survenue des effets indésirables mais aussi à maintenir l'uricémie en dessous de 70 mg/l (32).

Les recommandations posologiques de l'allopurinol sont illustrées dans le tableau suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose maximale
80 < Cl Cr < 100	300 mg/jour
40 < Cl Cr < 80	200 mg/jour
20 < Cl Cr < 40	100 mg/jour
Cl Cr < 20	100 mg / 1 jour sur 2

Tableau VIII : Recommandations posologiques de l'allopurinol selon le RCP

- Que dit le site GPR ?

Les recommandations du site GPR suivent celles du RCP.

- Quels risques en cas de prescription inadaptée ?

Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie de l'allopurinol et/ou de son métabolite actif, l'oxypurinol, est significativement augmentée, exposant ainsi le patient à un risque d'effets indésirables potentiellement graves. En cas de mauvaise adaptation posologique, des concentrations élevées exposent à un risque de surdosage donc d'effets indésirables sous forme de nausées, de vomissements, de diarrhées et de vertiges principalement.

Dans de très rares cas, une toxicité hématologique peut apparaître avec une thrombocytopénie, une leucopénie, une anémie arégénérative, voire une agranulocytose (32).

e. Le métoclopramide

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste dopaminergique indiqué dans le traitement des nausées et vomissements.

- Dans l'étude ?

Le métoclopramide a fait l'objet de deux prescriptions nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale. Dans 100% des cas, la posologie administrée était supérieure aux recommandations en vigueur.

- Que dit le RCP ?

La dose usuelle recommandée est de 10 à 30 mg par jour.

La posologie du métoclopramide est à adapter à la fonction rénale selon la clairance de la créatinine (tableau IX). Dans le cas d'une IR modérée (stade 3) à sévère (stade 4), la dose journalière doit être abaissée de moitié soit une dose de 5 à 15 mg par jour. Chez l'IR au stade terminal (stade 5), la dose quotidienne doit être diminuée de 75 % soit une dose de 2,5 à 7,5 mg par jour (33).

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose maximale
$60 < Cl\ Cr < 100$	10 à 30 mg/jour
$15 < Cl\ Cr < 60$	5 à 15 mg/jour
$Cl\ Cr < 15$	2,5 à 7,5 mg /jour

Tableau IX : Recommandations posologiques du métoclopramide selon le site GPR

- Que dit le site GPR ?

Les recommandations du site GPR suivent celles du RCP.

- Quels risques en cas de prescription inadaptée ?

Le métoclopramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination du métoclopramide ainsi que sa clairance sont très augmentées (de l'ordre de 70 %). Une mauvaise adaptation des posologies du métoclopramide peut donc être responsable d'un surdosage accompagné d'effets indésirables tels que des symptômes extrapyramidaux, de la somnolence, des troubles de la conscience, de la confusion, des hallucinations, des crises hypertensives voire d'un arrêt cardio-respiratoire dans les cas les plus graves (33). Ces effets indésirables exposent le sujet âgé notamment, à un risque de chute pouvant conduire à la perte d'indépendance et d'autonomie.

f. Tableau de synthèse

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des adaptations posologiques à réaliser concernant les principaux PA de notre étude en fonction de l'évolution de la maladie rénale. Compte tenu du fait que ces molécules soient fréquemment prescrites en médecine de ville et qu'elles aient fait l'objet de prescriptions inadaptées à la fonction rénale dans l'étude, ce tableau sera présenté par les pharmaciens aux équipes médicales de l'EHPAD.

DFG (ml/min)							
≥ 90	80	60	50	40	30	20	15 ≥
	Dose maximale journalière						
500 à 1000 mg toutes les 6 heures sans dépasser 4 g/jour			500 à 1000 mg toutes les 6 heures sans dépasser 3 g/jour				
300 mg/jour		200 mg/jour		100 mg/jour		100 mg toutes les 24 à 48 heures	
10 à 30 mg/jour		5 à 15 mg/jour					2.5 à 7.5 mg/jour
100 mg/jour		50 mg/jour			25 mg/jour		
3000 mg/jour		2000 mg/jour	1000 mg/jour		Contre-indication		

Tableau X : Recommandations posologiques des molécules de l'étude

2. Epidémiologie de l'IRC

Au vu des résultats obtenus, près d'un tiers de notre effectif total était en IRC (**32%**). La majorité des résidents de notre effectif, femmes et hommes confondus, soit 28 patients (**68%**) étaient normo-rénaux (figure 7). La part de sujets IRC dans notre étude était donc importante. Il est cependant nécessaire de prendre en compte le faible effectif de patients étudiés et l'âge avancé des résidents (91 ans en moyenne) qui conditionne le déclin physiologique de la fonction rénale et peut donc expliquer ces résultats.

Ces résultats nous amènent à nous interroger sur l'épidémiologie de l'IRC en France et plus particulièrement au sein de la population âgée.

La prévalence de l'IRC en France est encore mal connue. Elle se fonde principalement sur l'épidémiologie de l'IRC en phase terminale traitée, c'est-à-dire le nombre de personnes recevant un traitement de suppléance que ce soit par dialyse ou par greffe. L'impact sur la qualité de vie des patients mais aussi le coût économique important que représentent les traitements de suppléance, ont conduit certaines études à s'intéresser à la prévalence de l'IRC en France (34). Ce fut notamment le cas de l'étude Mona Lisa publiée en 2012. D'après cette étude, la prévalence de l'IRC est estimée à 8.2% dans une population âgée de 35 à 74.9 ans (35). Une autre étude nommée l'étude des 3 Cités, regroupant 8700 individus, a estimé à 13.7% la prévalence de l'IRC chez des sujets de 65 ans ou plus (36). Il est cependant fort probable que la prévalence de l'IRC en France soit beaucoup plus importante.

3. Des disparités entre les sexes

Dans notre travail, nous avons pu observer certaines disparités entre les sexes.

Dans un premier temps, les hommes étaient bien moins nombreux que les femmes. Notre effectif était constitué à **83%** de femmes, soit 34 femmes pour seulement 7 hommes. Cette évaluation était liée aux caractéristiques de notre effectif, c'est-à-dire à la population dans les EHPADs. En effet, en 2015, la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) évalue à plus de **75%** la proportion de femmes en établissements d'hébergements parmi les personnes âgées de 80 ans ou plus (37). Ces chiffres peuvent être expliqués par le fait que les femmes ayant une espérance de vie supérieure aux hommes, se retrouvent généralement confrontées au choix de vivre seules à leur domicile ou en institution. Ainsi les hommes se retrouvent généralement en EHPAD en moins grand effectif.

Dans un second temps, les hommes, bien que peu nombreux dans notre étude, semblaient être plus touchés par l'IRC que les femmes.

D'après nos résultats, seulement **26%** des femmes étaient considérées comme IRC alors que **57%** des hommes étaient considérés comme IRC. De plus, ils constituaient la plus grande partie des patients insuffisants rénaux sévères « stade 4 », soit 3 hommes pour une seule femme (figure 8). Les études internationales menées semblent également aller dans ce sens. L'étude EPIRAN (Epidémiologie de l'Insuffisance Rénale dans l'Agglomération Nancéienne) réalisée en 2004 avait pour objectif d'estimer l'incidence de l'IRC en population générale. Cette étude observationnelle a montré que les patients atteints d'IRC étaient dans 2 cas sur 3 des hommes (67%) (38).

Des études se sont intéressées aux inégalités entre les sexes vis-à-vis de la fonction rénale et ont formulé plusieurs hypothèses. Premièrement, le déclin plus rapide de la fonction rénale chez l'homme serait notamment expliqué par un style de vie plus à risque et à l'accumulation plus importante de facteurs favorisant la MRC que sont par exemple l'hypertension artérielle ou encore l'obésité. Le rôle des œstrogènes et de leur effet néphroprotecteur, ou encore une différence structurelle entre les reins des hommes et des femmes seraient également mis en cause (39).

4. L'inadaptation des posologies à la fonction rénale, des résultats qui interpellent

Dans notre étude, **129 PA** étaient prescrits quotidiennement aux 13 patients IRC, correspondant à une prise moyenne de 9 PA par jour. Ce chiffre atteste d'une polymédication globale chez le sujet âgé. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la polymédication par « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou de l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Cette polymédication fréquente chez le sujet âgé est généralement justifiée par la polypathologie mais elle peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. Il n'existe pas de consensus actuel sur un seuil pour définir la polymédication. Fréquemment, le seuil de 5 médicaments ou plus est retenu (22).

La prise excessive de médicaments est directement corrélée à la survenue d'effets indésirables et à la possibilité de recevoir un médicament nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale. Comme nous l'avons mentionné ultérieurement, seuls les PA ayant une excrétion rénale nécessitent une adaptation posologique. En France, on estime à 75% la part des PA ayant une excrétion rénale (20).

A travers nos résultats, nous avons estimé à **22%** la part des PA nécessitant une adaptation des posologies à la fonction rénale, soit en moyenne 2 PA par patient IRC (figure 10). Qui plus est, 92% des patients IRC prenaient au moins un PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale. Il est à noter que la part de PA nécessitant une adaptation posologique était d'autant plus importante pour les patients ayant une IRC sévère (3 PA par jour) que pour les patients ayant une IRC modérée (moins de 2 PA par jour) (figure 11). Au sein de notre étude, la part de PA nécessitant une adaptation posologique à la fonction rénale était donc plus importante à mesure que la fonction rénale déclinait.

Ce travail a permis avant tout de mettre en évidence l'inadaptation des posologies à la fonction rénale. En effet, sur les 129 PA prescrits chez les insuffisants rénaux, près de **12%** des PA étaient administrés à une posologie inadaptée (figure 12). Autrement dit, les sujets IRC de l'étude prenaient 1 à 2 PA par jour à une dose inadaptée à la fonction rénale (figures 12 et 13). La prescription de PA à des doses inadaptées à la fonction rénale pouvait concerner 40%, 75% à 100% des patients selon le degré de l'atteinte rénale (tableau III).

En France, peu d'études documentent l'inadaptation des posologies à la fonction rénale. L'étude des 3 Cités a estimé que plus de 13 % des patients de plus de 65 ans étaient exposés à une prescription inadaptée à la fonction rénale. Cette prescription inappropriée concernait 50 % des patients IRC modérée et 96 % des patients IRC sévère (36). Ces résultats peuvent être confirmés par l'étude IPOP, une étude prospective réalisée par le service ICAR avec la contribution des pharmacies de ville. Cette étude portait sur les prescriptions de patients de plus de 65 ans venant à l'officine. L'étude IPOP a estimé que 96.5% des patients recevaient au moins 1 PA nécessitant une adaptation posologique en cas d'IRC (40).

Les résultats obtenus et ceux des études nationales semblent suggérer une corrélation positive entre le déclin progressif de la fonction rénale et la prise de PA à des posologies inadaptées à la fonction rénale. Ces inadaptations posologiques pourraient être à l'origine d'une toxicité rénale ou extra-rénale parfois grave chez des patients déjà fragilisés par la présence de comorbidités. A ce sujet, la HAS estime à 10% les hospitalisations dues à la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé (22,23). La prise en compte de la fonction rénale en médecine de ville, en aval et en amont des prescriptions pourrait donc prévenir des accidents iatrogènes.

De ce constat, nous nous sommes demandé, en tant que pharmaciens, comment pourrions-nous intervenir afin de prévenir cette iatrogénie évitable. Dans la suite de ce manuscrit, nous proposons des pistes de travail pour améliorer la prise en compte de l'adaptation posologique des médicaments en impliquant les pharmaciens d'officine.

5. Implication du pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies à la fonction rénale

a. Pourquoi impliquer le pharmacien d'officine ?

Le pharmacien d'officine en tant que professionnel de santé spécialiste des médicaments mais aussi en tant qu'acteur de proximité, se doit d'être un maillon essentiel dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux.

Des études internationales et nationales ont démontré que l'implication du pharmacien d'officine dans une équipe médicale, que ce soit en ville ou à l'hôpital, permettait la détection de prescriptions inappropriées, l'amélioration des prescriptions et ainsi de diminuer les événements iatrogènes chez des patients ayant une fonction rénale réduite (41-43).

A titre d'illustration, une étude observationnelle française a évalué l'intervention des pharmaciens d'officine sur les prescriptions médicamenteuses des patients IRC. L'intervention des officinaux a permis d'identifier 40% d'inadaptations posologiques, dont un tiers fut prise en compte par les médecins traitants permettant de diminuer la iatrogénie médicamenteuse (43).

En France, le pharmacien occupe une place grandissante dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques, à travers la mise en place de dispositifs tels que les entretiens pharmaceutiques ou les Bilans Partagés de Médication (BPM). Le pharmacien est donc un acteur de santé légitime pour accompagner les patients atteints d'IRC dans la bonne adhésion à leur traitement.

Les BPM font partie des nouvelles missions de santé publique du pharmacien d'officine (44). Ils consistent à réaliser une analyse pharmaceutique des prescriptions en tenant compte des analyses biologiques des patients. L'objectif est d'optimiser la prise en charge et de diminuer la iatrogénie médicamenteuse. Ce travail est effectué en étroite collaboration avec le ou les médecins prescripteurs. Ces BPM concernent les sujets âgés polymédiqués. Ils sont un bon moyen d'intégrer le pharmacien dans le parcours de soin de la MRC mais ils demandent à être améliorés afin de les rendre moins chronophages d'un point de vue administratif.

Dans certains pays, le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints d'IRC est largement établi. C'est notamment le cas des pharmaciens canadiens qui sont autorisés depuis 2015 à « ajuster l'ordonnance d'un médecin en modifiant la forme, la dose, la quantité ou la posologie d'un médicament prescrit » (17,4). Dans ce domaine, les pharmaciens français restent donc en retard par rapport aux pharmaciens d'autres pays du monde.

La mission principale du pharmacien réside dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse en cas d'IRC, notamment par la vérification des posologies des médicaments prescrits selon le degré d'atteinte rénale. Malheureusement, son intervention est limitée par sa capacité à obtenir l'évaluation de la fonction rénale des patients et par son manque de formation sur le sujet (2,17).

b. Comment obtenir l'évaluation de la fonction rénale des patients ?

Aujourd'hui, le pharmacien d'officine n'a pas de lien direct avec les laboratoires d'analyses médicales. Il peut donc difficilement accéder aux résultats biologiques des patients. Il n'a donc pas toujours connaissance de la présence d'une insuffisance rénale chez ses patients, comme en témoigne l'étude IPOP où seuls 6% des pharmaciens déclaraient connaître la fonction rénale de leurs patients (40). Le code de la santé publique indique pourtant, que le pharmacien peut recueillir les bilans biologiques de ses patients lorsqu'il le juge nécessaire (24).

Pour se faire, le pharmacien peut directement demander au patient de rapporter ses dernières analyses biologiques à la pharmacie. La HAS recommande d'ailleurs que les patients insuffisants rénaux se présentent avec leurs analyses biologiques afin que le pharmacien puisse s'assurer de l'adaptation de la posologie des médicaments à la fonction rénale (1).

Il est également possible de solliciter le médecin prescripteur, pour lui proposer par exemple, d'inscrire sur l'ordonnance le DFG des patients insuffisants rénaux connus, à l'instar des ordonnances pédiatriques où la mention du poids et de l'âge de l'enfant sont des paramètres obligatoires au contrôle des posologies des thérapeutiques prescrites (2,40). Cette mention permettrait de prendre connaissance de l'IRC d'un patient mais aussi du degré d'altération des reins, condition essentielle dans l'adaptation des posologies. En cas d'intervention pharmaceutique, le pharmacien pourrait ainsi en discuter directement avec le médecin.

Le pharmacien d'officine peut également prendre connaissance de la fonction rénale des patients à travers les conciliations médicamenteuses de sortie. La conciliation médicamenteuse de sortie, rédigée par l'équipe de la pharmacie hospitalière, permet de faire l'état des lieux des médicaments à la sortie de l'hôpital. En y apposant le niveau de DFG, le pharmacien hospitalier pourrait ainsi informer le pharmacien d'officine de l'état de la fonction rénale du patient et ainsi favoriser les échanges pharmaceutiques ville-hôpital (46).

L'interprofessionnalité est donc un enjeu primordial pour renforcer le parcours de soins du patient atteint de MRC.

A l'avenir, des outils tels que le **DMP** seront à disposition des professionnels de santé. Le DMP est défini par l'assurance maladie comme un carnet de santé numérique contenant les informations médicales personnelles du patient (traitements, comptes rendus d'hospitalisation, analyses biologiques) (47).

Il serait intéressant que les médecins prescripteurs indiquent le statut d'insuffisant rénal dans le DMP voire y mentionnent la valeur du DFG. Les médecins biologistes, quant à eux, seront amenés à alimenter les DMP en y intégrant les résultats d'analyse de la fonction rénale (2). Bien qu'il s'agisse d'un outil prometteur pour le pharmacien, à ce jour, les officines ne peuvent pas consulter les DMP à partir de leur logiciel de dispensation.

c. Comment améliorer la formation du pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies à la fonction rénale

La formation est la condition nécessaire au maintien et à l'acquisition de nouvelles connaissances. La formation à l'IRC doit se faire le plus précocement possible lors des études et des stages de pharmacie, en insistant sur les adaptations posologiques à la fonction rénale. Il est également du devoir du pharmacien de se former à la prévention des maladies rénales et à l'adaptation des posologies, notamment à travers le **Développement Professionnel Continu (DPC)**. À ce jour, peu de formations dans ce domaine sont destinées aux pharmaciens d'officine.

Ce travail passe aussi par la formation de l'équipe officinale à l'identification au comptoir des patients à risque de MRC et des PA potentiellement néphrotoxiques ou les plus concernés par des adaptations posologiques.

De plus, les autorités de santé pourraient mettre à disposition des officines des fiches de bon usage des médicaments à risque en cas d'IRC les plus fréquemment rencontrés en ville. En outre, les guides de recommandations d'adaptations posologiques existants tels que le site GPR ont tout intérêt à se faire connaître par les officines.

d. Comment faire en pratique ?

Dans le cas où le patient est insuffisant rénal connu, le pharmacien doit être particulièrement vigilant sur les médicaments dispensés. Il doit notamment contrôler les posologies des médicaments prescrits sur l'ordonnance ou faisant l'objet d'une demande spontanée au comptoir. Il doit prendre en compte le degré de l'atteinte rénale et s'appuyer sur ses connaissances et sur les outils mis à sa disposition (les RCP des médicaments, le site internet GPR etc). Dès lors qu'une adaptation posologique est nécessaire, il en informe le médecin prescripteur. Le pharmacien ne peut se contenter seulement de signaler le médicament à adapter. Il doit préparer cette intervention pharmaceutique et étayer son argumentaire en s'appuyant sur des recherches et des outils à sa disposition. In fine, il propose un changement de dosage, une alternative thérapeutique non excrétée par les reins voire un arrêt de traitement s'il est confronté à une contre-indication.

Il serait intéressant que les logiciels d'aide à la dispensation développent des systèmes d'alertes concernant la délivrance de médicaments inadaptés à la fonction rénale (2). Sur le modèle de ce qui est déjà fait lors de la détection des interactions médicamenteuses, le logiciel pourrait permettre l'intégration du DFG dans la fiche du patient et envoyer un signalement lors de la délivrance d'un médicament à risque. Il resterait au pharmacien d'interpréter ce signalement et de ce fait, rédiger une intervention pharmaceutique s'il le juge nécessaire.

Qui plus est, il doit se charger de la bonne adhésion aux traitements et à la recherche de possibles interactions médicamenteuses chez des patients très souvent polymédiqués.

D'autre part, le pharmacien d'officine doit pouvoir assurer une prise en charge globale du patient insuffisant rénal et ne pas se limiter à la seule adaptation des posologies des médicaments.

Cela passe notamment par le rappel de conseils et de règles hygiéno-diététiques adaptés que sont par exemple : une limitation des apports protéiques, le maintien d'une hydratation suffisante, la limitation des apports en potassium, phosphore et en sel, un apport calcique suffisant ou encore le maintien d'une activité physique régulière (17).

Chez un patient insuffisant rénal connu ou à risque de MRC, le pharmacien doit également porter une attention toute particulière aux médicaments en vente libre à risque de néphrotoxicité potentielle (AINS, inhibiteurs de la pompe à protons au long cours, certains compléments alimentaires à base d'Harpagophytum) (17). Dans ce cas, il en informe le patient voire refuse la délivrance s'il le juge nécessaire. L'HAS recommande par ailleurs aux patients insuffisants rénaux de demander un avis pharmaceutique ou médical en cas d'automédication (1).

En tant qu'acteur de prévention, le pharmacien doit s'engager dans les campagnes de prévention de la MRC et à la sensibilisation des populations à risque de MRC à l'intérêt du dépistage. Pour rappel, les sujets à risque de MRC sont les personnes de plus de 60 ans, les personnes obèses, les hypertendus ou encore les diabétiques (2,17).

L'accompagnement des patients insuffisants rénaux pourrait être réalisé sous forme d'un BPM ou d'un entretien pharmaceutique à l'image des dispositifs existants pour les patients sous anticoagulants oraux, les patients asthmatiques et prochainement les patients sous chimiothérapie orale. Ces entretiens permettraient aux pharmaciens de rappeler les règles hygiéno-diététiques, d'informer le patient sur l'automédication et s'assurer de l'observance et de la conformité de la posologie à la fonction rénale et donc de manière générale de participer à l'éducation thérapeutique.

6. Limites et biais de l'étude

Nous avons pour objectif d'obtenir l'ensemble des dossiers des 86 résidents de l'EHPAD. Nous souhaitons travailler sur un groupe de sujets âgés suffisamment important pour obtenir un effectif non négligeable de patients IRC.

Notre étude présente cependant des limites méthodologiques notamment liées à la sélection des patients. Ainsi, seulement 41 dossiers exploitables ont pu être obtenus pour de multiples raisons : personnes décédées ou hospitalisées, bilans sanguins datant de plus d'un an ou absence de bilans disponibles. La taille de notre échantillon et l'âge très avancé des résidents, ne permettent pas d'extrapoler les résultats à l'ensemble de la population des sujets âgés.

Il semble important de rajouter que l'estimation de la fonction rénale a été faite à l'aide de la formule CKD-EPI sur une surface corporelle normalisée à 1,73m². Nous aurions souhaité rapporter la formule à la surface corporelle réelle des patients mais nous n'avons pas pu obtenir toutes les informations relatives au calcul de la surface corporelle des résidents

7. Perspectives

Il sera intéressant de discuter avec les médecins de la prise en compte ou non de nos interventions pharmaceutiques, d'intégrer leurs retours d'informations et de comprendre quels outils pourraient être mis en place afin d'améliorer les prescriptions chez les patients IRC. Ainsi, il serait intéressant de proposer aux médecins, lors d'échanges ou de réunions interprofessionnelles, de formaliser des protocoles de soins des patients IRC notamment en proposant d'inscrire sur l'ordonnance le niveau de DFG des patients.

Il serait également intéressant de réaliser une seconde étude sur un autre EHPAD afin de comparer les résultats obtenus, voire sur plusieurs établissements de santé afin d'évaluer à plus grande échelle la proportion de prescriptions inadaptées à la fonction rénale chez les sujets âgés.

Dans l'idéal, l'objectif serait de ne pas se limiter à la seule population des EHPAD mais d'étudier plus globalement les prescriptions des sujets âgés en médecine de ville. Une étude pourrait ainsi être réalisée au sein des officines afin d'estimer la proportion de patients âgés IRC connus ou non. Ainsi, cela permettrait d'évaluer la proportion des prescriptions inadaptées à la fonction rénale en ville. Une fois le DMP rendu accessible aux pharmaciens d'officine, il pourrait être intéressant d'approfondir les recherches de façon à évaluer l'impact de l'intervention du pharmacien dans l'amélioration des prescriptions pour que son travail dans ce domaine soit reconnu.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre en lumière la nécessité de prendre en compte la fonction rénale des patients lors de la réalisation de l'analyse pharmaceutique.

La iatrogénie médicamenteuse liée à l'inadaptation des posologies à la fonction rénale est à ce jour peu documentée, mais son existence semble certaine.

En France, le pharmacien d'officine occupe une place grandissante dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques, à travers la mise en place de dispositifs tels que les BPM ou les entretiens pharmaceutiques (anticoagulants oraux, patients asthmatiques). D'autre part, sa formation initiale spécialisée dans les thérapeutiques médicamenteuses mais également dans l'éducation thérapeutique des patients et la prévention, fait de lui un acteur légitime pour accompagner les patients atteints d'insuffisance rénale dans l'adhésion à leur traitement.

L'intervention du pharmacien dans le parcours de soins des patients atteints d'IRC passe par la dispensation de conseils adaptés, la participation à l'éducation thérapeutique des patients et surtout par la vérification de l'adéquation entre les posologies des PA prescrits et le degré de l'atteinte rénale. Dans l'idéal, la fonction rénale pourrait être inscrite directement sur la prescription facilitant la détection de posologies inadaptées. A l'avenir, des outils tels que le DMP permettront un accès rapide aux données biologiques des patients par les différents professionnels de santé. Par ailleurs, l'amélioration des prescriptions ne pourra se faire sans le renforcement de l'interprofessionnalité et par la formation initiale et continue des professionnels de santé aux maladies rénales.

Bibliographie

1. guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_par-cours_de_soins_mrc_web.pdf
2. Vasmant D. Maladie rénale chronique : prévention des risques de iatrogénies médicamenteuses et dépistage de la maladie. Néphrologie Thérapeutique. nov 2019;15(6):465 7.
3. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
4. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. Néphrologie Thérapeutique. déc 2017;13(7):560 8.
5. Anatomie et physiologie [Internet]. CHUV. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/rein/anatomie-et-physiologie/>
6. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Rev Francoph Lab. avr 2013;2013(451):25 37.
7. 01-nephrologie_8e-edition_chap1.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2020]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/01-nephrologie_8e-edition_chap1.pdf
8. Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger É. Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection. Presse Médicale. nov 2009;38(11):1667 79.
9. _publication_du_cuen_debit_de_filtration_glomerulaire_debit_sanguin_re-nal_maj_mars_2016_.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: http://cuen.fr/lmd/IMG/pdf/_publication_du_cuen_debit_de_filtration_glomerulaire_debit_sanguin_renal_maj_mars_2016_.pdf
10. Legris M-È, Pharm B, Desforges K, Pharm B. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. :11.Pharmactuel 2017 ;50.
11. S.-V.Giannelli, Graf C-E, Zekry D, Herrmann F-R. Estimation de la fonction rénale chez la personne âgée : comparaison des méthodes et implications cliniques. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. juin 2013;13(75):166 71.
12. Rappels - Généralités - SiteGPR [Internet]. [cité 30 janv 2020]. Disponible sur: <http://site-gpr.com/fr/rein/en-savoir-plus/rappels-generalites/>
13. Delanaye P, Flamant M, Cavalier É, Guerber F, Vallotton T, Moranne O, et al. Adaptation posologique des médicaments et fonction rénale : quel(s) estimateur(s) faut-il choisir ? Néphrologie Thérapeutique. févr 2016;12(1):18 31.

14. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles-Montaudon N, Emeriau JP. Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. La Presse Médicale. 2000;6.
15. Netgen. Fonction rénale et vieillissement du rein [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20337>
16. Leriverend H, Clere N, Faure S. Insuffisance rénale et néphrotoxicité médicamenteuse. Actual Pharm. juin 2016;55(557):23 30.
17. Leriverend H, Rabillet J, Faure S. Connaissance de la fonction rénale lors de la délivrance de médicaments : une avancée dans la prise en charge. Actual Pharm. juin 2016;55(557):31 4.
18. Launay-Vacher V, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. ONCOLOGIE. juin 2004;6(4):283 6.
19. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux chroniques et évaluation de la fonction rénale : focus sur les patients de cardiologie. Ann Cardiol Angéiologie. févr 2015;64(1):1 8.
20. Brunet et al. - Adaptation de la posologie des médicaments chez le.pdf [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/services/ICAR/Lettre_Adaptation_poso.pdf
21. Iatrogénie médicamenteuse [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/iatrogenie-medicamenteuse/iatrogenie-medicamenteuse>
22. Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. Questions d'économie de la santé n° 204. 2014;8.
23. rencontre_regional_ces_-_groupe_ahnac_polyclinique_de_riaumont_iatrogenie.pdf [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-12/rencontre_regional_ces_-_groupe_ahnac_polyclinique_de_riaumont_iatrogenie.pdf
24. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.
25. Le règlement général sur la protection des données - RGPD | CNIL [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
26. anx_147389_fr.pdf [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200228147389/anx_147389_fr.pdf
27. Résumé des caractéristiques du produit - METFORMINE ALTER 1000 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69939574&typedoc=R>
28. Metformine et risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance rénale - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 août 2020].

- 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Metformine-et-risque-d-acidose-lactique-en-cas-d-insuffisance-renale-Point-d-Information>
29. Lalau JD, Kajbaf F, de Broe M. La metformine dans l'insuffisance rénale : place (enfin) aux faits. *Médecine Mal Métaboliques*. juin 2018;12(4):326 32.
30. Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire A-S, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. mars 2018;41(3):547 53.
31. Résumé des caractéristiques du produit - PARACETAMOL AHCL 1 g, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61754805&typedoc=R>
32. Résumé des caractéristiques du produit - ALLOPURINOL RANBAXY 200 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60120709&typedoc=R>
33. Résumé des caractéristiques du produit - METOCLOPRAMIDE MYLAN 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63076709&typedoc=R>
34. Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *Presse Médicale*. déc 2007;36(12):1811 21.
35. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets J-B, Cotel D, Wagner A, et al. Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France. *Ann Cardiol Angéiologie*. août 2012;61(4):239 44.
36. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 1 sept 2011;26(9):2852 9.
37. er1015.pdf [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1015.pdf>
38. Loos-Ayav C, Briançon S, Frimat L, André J-L, Kessler M. Incidence de l'insuffisance rénale chronique en population générale, étude EPIRAN. *Néphrologie Thérapeutique*. juin 2009;5:S250 5.
39. Netgen. Inégalité homme-femme face aux maladies rénales chroniques: mythe ou réalité ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-551/Inegalite-homme-femme-face-aux-maladies-re-nales-chroniques-mythe-ou-realite>
40. Lechat P, Bergmann JF, Hanon O, Beauvais F, Pol S, Cavagna F, et al. Étude IPOP : analyse qualitative et quantitative sur le risque iatrogénique c_____ chez les sujets âgés en France, en médecine de ville. *MISE AU POINT*. :7.

41. Geerts AF, Scherpbier-de Haan ND, de Koning FH, van der Sterren TM, van Weel C, Vervoort GM, et al. A pharmacy medication alert system based on renal function in older patients. *Br J Gen Pract.* août 2012;62(601):e525 9.
42. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, Pijl EV van der, Slingerland RJ, Slaets JPJ, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open.* 1 janv 2013;3(1):e002068.
43. Pourrat X, Sipert A-S, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F, et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. *Int J Clin Pharm.* déc 2015;37(6):1172 9.
44. Avenants [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-reference/textes-conventionnels/avenants>
45. 1954_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: https://www.opq.org/doc/media/1954_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf
46. guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
47. Tout savoir sur le Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/dossier-medical-partage/tout-savoir-sur-dossier-medical-partage>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) NEILZ Benoît

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21302604

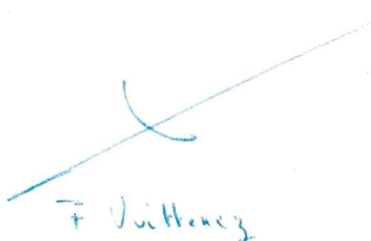
N° Thèse : 49

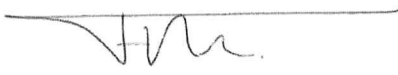
Nom et Prénom : NEILZ Benoît

Sujet : Comment impliquer le pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies
à la fonction rénale ? Réflexion autour d'une étude réalisée sur un EHPAD

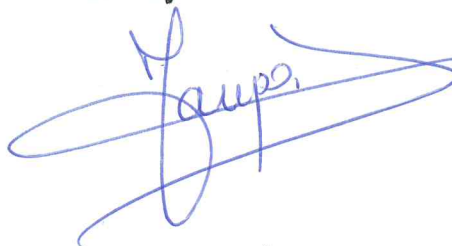
Tours, le : 18/10/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


F. Villeneuve


L. Fecarot - RICHARD

Vu et Transmis :
Le Doyen



NEILZ BENOIT	N°49
<p>Comment impliquer le pharmacien d'officine dans l'adaptation des posologies à la fonction rénale ?</p> <p>Réflexion autour d'une étude réalisée sur un EHPAD.</p>	
<p style="text-align: center;">RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique en constante augmentation. A mesure que la maladie rénale progresse, la capacité des reins à éliminer les PA diminue, conduisant à la survenue d'effets indésirables.</p> <p>Afin d'évaluer la prévalence des prescriptions inadaptées à la fonction rénale, nous avons décidé de réaliser une étude à petite échelle sur les prescriptions des résidents d'un EHPAD.</p> <p>L'effectif était constitué de 41 résidents dont un tiers était considéré comme IRC. Les 13 patients IRC de l'étude prenaient en moyenne 9 PA par jour, parmi lesquels 22% nécessitaient une adaptation posologique à la fonction rénale. Dans notre étude, nous avons estimé à 12% la part des prescriptions inadaptées à la fonction rénale, correspondant à la prise quotidienne de 1 à 2 PA à une posologie inadaptée à la fonction rénale.</p> <p>Afin de réduire l'exposition des patients IRC aux prescriptions inadaptées et ainsi prévenir la iatrogénie qui en découle, le pharmacien d'officine en tant qu'acteur de santé spécialiste du médicament se doit d'intervenir dans l'accompagnement des patients IRC. L'essentiel de son travail passe par le contrôle des posologies des thérapeutiques prescrites selon le degré de l'atteinte rénale. Son action est cependant limitée par les difficultés rencontrées à obtenir l'évaluation de la fonction rénale. L'amélioration des prescriptions passe également par le renforcement de l'interprofessionnalité et par la formation continue des professionnels de santé aux maladies rénales.</p>	
<p style="text-align: center;"><u>MOTS-CLÉS :</u></p> <p style="text-align: center;">Insuffisance rénale chronique, fonction rénale, inadaptation des posologies, iatrogénie médicamenteuse</p>	
<p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p><u>PRÉSIDENTE</u> : Mme Maupoil Véronique</p> <p><u>MEMBRES</u> : Mme Foucault-Fruchard Laura, Mme Vuittenez Florence, Mme Lebreton Aline, Mme Bourdareau-Chambriard Adeline</p>	
<p style="text-align: center;"><u>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE</u></p> <p style="text-align: center;">Le 9 octobre 2020, salle des actes, Faculté de Pharmacie, Tours</p>	