

**UNIVERSITE PARIS DIDEROT – PARIS 7**

**FACULTE DE MEDECINE**

**Année 2015**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**PAR**

**Simona Téodora COLAS**

**Présentée et soutenue publiquement le 10 Septembre 2015**

**Evaluation de la fonction rénale chez la personne âgée selon  
les formules CG, MDRD, CKD-EPI et son impact sur les  
prescriptions médicamenteuses**

**Président de thèse : Pr. François VRTOVSNIK**

**Directrice de thèse : Pr. Agathe RAYNAUD-SIMON**

**Membres du jury : Pr. François SIMON**

**Pr. Sylvie LEGRAIN**

**DES de Médecine Générale**

## Remerciements

A Monsieur le Professeur François VRTOVSNIK qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

A Madame la Professeur Agathe RAYNAUD-SIMON pour avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie tout particulièrement pour votre patience, votre disponibilité et votre confiance. Merci de m'avoir fait aimer la gériatrie pendant mon internat.

A Madame la Professeur Sylvie LEGRAIN, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Merci de m'avoir fait aimer la gériatrie pendant mon externat.

A Monsieur le Professeur François Simon, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Alain TYRODE, pour m'avoir fait découvrir et aimer la médecine générale. Ta compétence, ton humanité et ton amitié ont marqué à jamais mon parcours médical et personnel.

A mes parents, ma grand-mère, merci pour votre patience et votre soutien. Oui enfin Docteur...

A Costin, merci pour ta motivation et ton aide qui m'ont permis de finir cette thèse. Dans quelques mois lorsque tu auras fini toi aussi ta thèse de sciences nous pourrons enfin rire du « Jeu de la thèse ».

A mes amis, merci pour vos encouragements et votre soutien.

A Marc, « je sais pas comment te dire ce que je peux pas écrire, faudrait qu'j'invente des mots qu'existent pas dans le dico... ». Merci d'être là et bon vent à nous !

## SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION .....	7
A.	Généralités anatomophysiologiques rénales.....	7
1.	Survol anatomique .....	7
2.	Quelques éléments de physiologie rénale .....	7
B.	Déterminer le débit de filtration glomérulaire.....	10
1.	Clairance de marqueurs exogènes .....	11
a)	L'inuline .....	11
b)	Les isotopes radioactifs .....	11
c)	Agents de contraste radiologique .....	12
2.	Clairance ou dosage de marqueurs endogènes .....	12
a)	La créatinine .....	12
(1)	Source de créatinine.....	12
(2)	Clairance urinaire de la créatinine.....	13
(3)	Dosage biologique de la créatinine .....	13
(4)	Limites de la créatinine comme marqueur idéal du DFG .....	14
b)	L'urée.....	15
c)	La Cystatine C .....	15
d)	La protéinurie .....	16
e)	Autres marqueurs ou techniques.....	16
3.	Formules prédictives du DFG .....	17
a)	La formule de Cockcroft et Gault .....	17
b)	MDRD (Modified Diet in Renal Disease).....	18
c)	CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).....	20
d)	Autres équations .....	21
4.	Comparaison entre DFG mesuré et DFG estimé par les trois équations principales : CG, MDRD, CKD-EPI.....	21
C.	La maladie rénale chronique .....	23
1.	Définition.....	23
a)	Stades de la maladie rénale chronique selon le DFG (HAS, 2012), (KDIGO, 2012) .....	23
b)	Stades de gravité selon l'albuminurie .....	24
2.	Prévalence de la maladie rénale chronique .....	25
D.	Fonction rénale et personne âgée .....	26
1.	Vieillessement rénal physiologique.....	26

2.	Evolution du débit de filtration glomérulaire avec l'âge.....	27
3.	Estimer la fonction rénale chez la personne âgée .....	28
4.	Prescription médicamenteuse et personne âgée : le casse-tête .....	29
II.	Objectifs du travail .....	31
III.	Matériel et méthode .....	33
A.	Population de l'étude .....	33
B.	Méthodes de mesure .....	33
1.	Créatinine sérique .....	33
2.	Albuminémie .....	33
3.	Hémoglobine .....	34
4.	Le poids.....	34
C.	Les équations mathématiques .....	34
1.	Cockroft-Gault .....	34
2.	Modified Diet in Renal Disease .....	34
3.	Chronic Kidney Disease Epidemiologic collaboration .....	35
D.	Statistiques descriptives et autres tests mathématiques .....	35
E.	Médicaments et seuils d'adaptation à la fonction rénale.....	36
1.	Les psychotropes (BZD et apparentés, antipsychotiques, anxiolytiques).....	36
2.	Les bêtabloquants (B-).....	36
3.	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) .....	37
4.	Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) .....	37
5.	Digitaliques .....	38
6.	Allopurinol .....	38
IV.	Résultats .....	39
A.	Tableau des caractéristiques de la population.....	39
B.	Etat nutritionnel : Poids, albumine sérique et IMC.....	40
C.	Stades de la maladie rénale chronique .....	41
D.	Concordance de prescription entre les estimateurs pour les différents groupes de médicaments .....	44
1.	Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des benzodiazépines et apparentées (BZD).....	44
2.	Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des bêtabloquants (B-) .....	45
3.	Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) .....	45

4.	Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) .....	46
5.	Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des digitaliques .	46
6.	Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) de l'allopurinol ..	47
7.	Concordance de prescription selon les trois estimateurs pour ces 6 familles de molécules	48
V.	Discussion .....	49
A.	La population .....	49
B.	Analyses de corrélation .....	50
C.	Analyses de concordance .....	50
VI.	Conclusion générale .....	53
VII.	Bibliographie.....	54
VIII.	ANNEXES.....	60
IX.	Résumé.....	71

Liste des abréviations :

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**DFGe** : débit de filtration glomérulaire estimé

**DFGm** : débit de filtration glomérulaire mesuré

**CG** : formule de Cockroft-Gault

**MDRD** : formule du Modified Diet in Renal Disease

**CKD-EPI** : formule de Chronic Kidney Disease Epidemiologic collaboration

**DFGeMDRD, DFGeCKD-EPI** : Débit de Filtration Glomérulaire estimé selon respectivement la formule de MDRD et CKD-EPI

**ClCr** : clairance de la créatinine

**ClCreCG** : clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockroft-Gault

**<sup>51</sup>Cr-EDTA** : sel d'Éthylène Diamine Tétra-Acétique et chrome marqué

**<sup>125</sup>I-lothalamate** : lothalamate marqué à l'iode 125

**<sup>99m</sup>Tc-DTPA** : Diéthylène Triamine Penta-Acétate marqué au technétium 99m

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique

**RCP** : Recommandations des Caractéristiques du Produit

# I. INTRODUCTION

## A. Généralités anatomophysiologiques rénales

### 1. Survol anatomique

Les reins sont situés dans la cavité rétropéritonéale en regard des vertèbres D11/L3 à gauche et L3/L4 à droite. Chaque rein mesure de 11 à 13 centimètres de grand axe pour un poids d'environ 100 à 150 grammes. Son parenchyme est formé d'un cortex périphérique et d'une medulla centrale, d'aspect pyramidal, dont la pointe forme la papille rénale, lieu où tubes collecteurs se déversent dans les calices rénaux.

### 2. Quelques éléments de physiologie rénale

#### - Fonction de filtration

Aboutissant à l'excrétion de l'urine, c'est la fonction majeure du rein, celle chargée d'assurer le maintien de l'homéostasie de l'ensemble de l'organisme (équilibre hydro-électrolytique, équilibre acide-base sanguin et élimination des toxiques). Le néphron en est l'unité fonctionnelle. Il est composé de tubes épithéliaux spécialisés et réalise une interface entre le système de drainage urinaire central et le capillaire. Le nombre de néphrons chez les mammifères varie de quelques milliers (chez la souris) à plusieurs millions. Chez les humains, le stock par rein à la naissance est compris entre 200.000 et 1,8 millions avec une corrélation positive entre poids de naissance et nombre de néphrons (Hughson, 2003). Trois segments composent un néphron, le corpuscule rénal, le tubule et le tube collecteur, ceci est constant parmi tous les vertébrés. Le corpuscule rénal, site de la filtration proprement dite, comprend le glomérule qui assure la filtration du sang et la capsule de Bowman qui recueille le filtrat (*Figure 1*). Celui-ci constitue l'urine primitive, soit 180 litres élaborés quotidiennement, ce qui correspond à un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 125mL/min. L'ultrafiltrat primitif est par la suite largement modifié par les sécrétions/réabsorptions, actives ou passives, au niveau des segments spécialisés du tubule. Deux éléments déterminent la filtration, la barrière glomérulaire et la pression d'ultrafiltration.

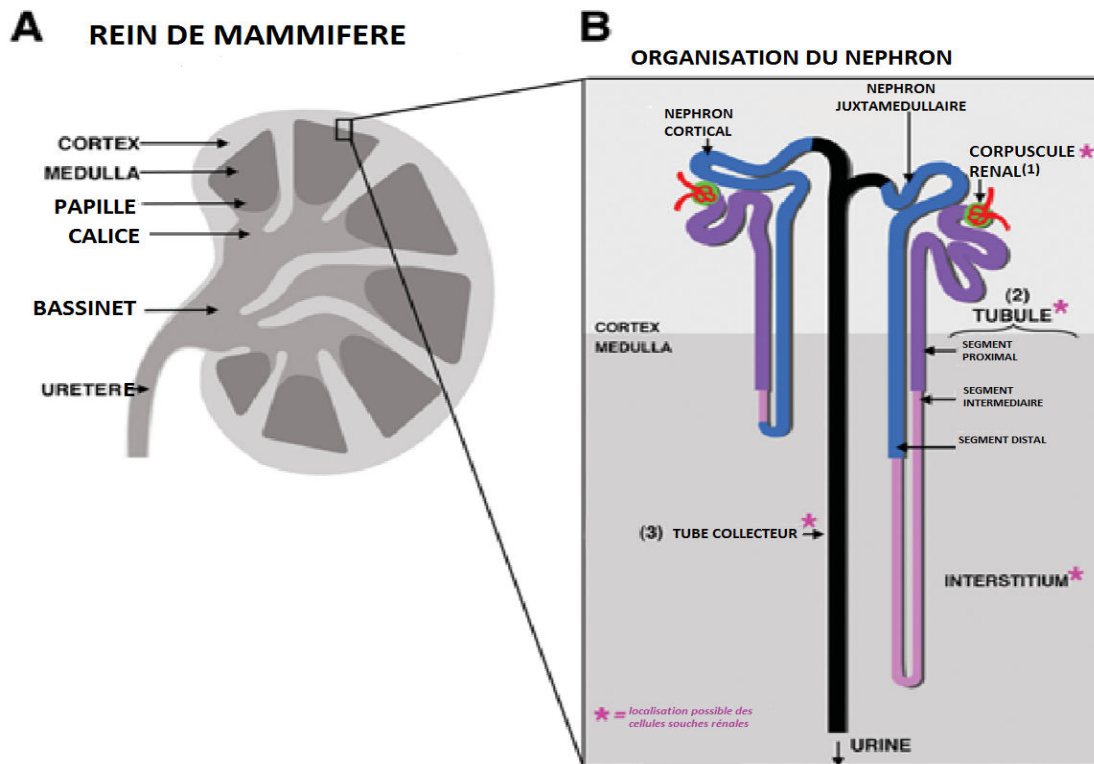


Figure 1. Traduction (Kristen, 2012) : A/ représentation anatomique rénale, B/ architecture du néphron.

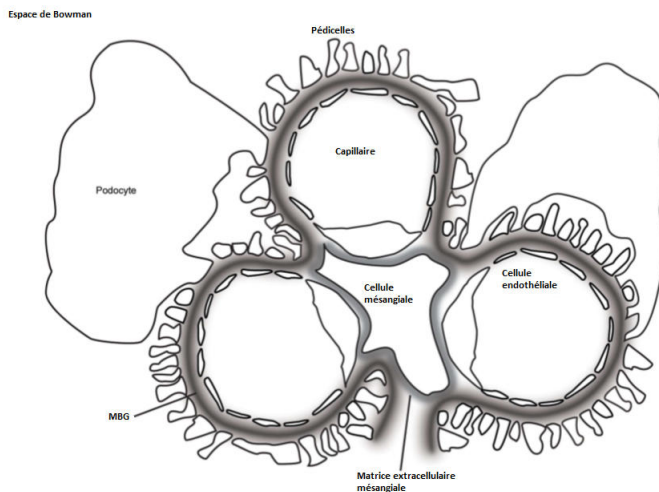
#### - Barrière glomérulaire

Elle est constituée de trois couches :

- la *cellule endothéliale vasculaire*
- la *membrane basale glomérulaire* chargée négativement (réseau dense de glycoprotéines, laminine et surtout de protéines fibreuses, isoformes spécifiques de collagène IV, synthétisées et sécrétées par les cellules)
- les *pedicelles des podocytes*, cellules épithéliales spécialisées, reliées par une jonction cellulaire particulière appelée diaphragme de fente.

Le passage des grosses protéines, dont le poids moléculaire est supérieur à 68.000 daltons (poids moléculaire de l'albumine), est négligeable normalement. La barrière glomérulaire est sophistiquée, son intégrité fonctionnelle implique les adhésions spécialisées cellule-cellule (podocytes), cellule-membrane basale glomérulaire et la composition spécifique correcte de cette dernière (Lennon, 2014), (Figure 2).





*Figure 2. Traduit (Lennon, 2014).* Coupe d'un glomérule. Les capillaires glomérulaires sont délimités par des cellules endothéliales fenêtrées, elles sont attachées à la membrane basale glomérulaire (MBG). Les pédicelles des podocytes recouvrent l'autre face de la MBG. Les cellules mésangiales et leur matrice extra-cellulaire connecte les capillaires adjacents. Le paquet de capillaires est contenu dans la capsule de Bowman.

#### - **Pression d'ultrafiltration**

La filtration glomérulaire obéit à la loi de Starling qui définit le mouvement d'eau et d'électrolytes à travers une membrane comme la résultante des forces de pression hydrostatique et oncotique. Il y a ainsi convection du plasma (phénomène majoritaire de transport pour les électrolytes) et diffusion des molécules de taille intermédiaire. La filtration des substances dissoutes dépend de leur taille et charge, une molécule diffusant d'autant plus facilement qu'elle est petite et chargée positivement ainsi que des gradients de pression en présence (*Figure 3*).

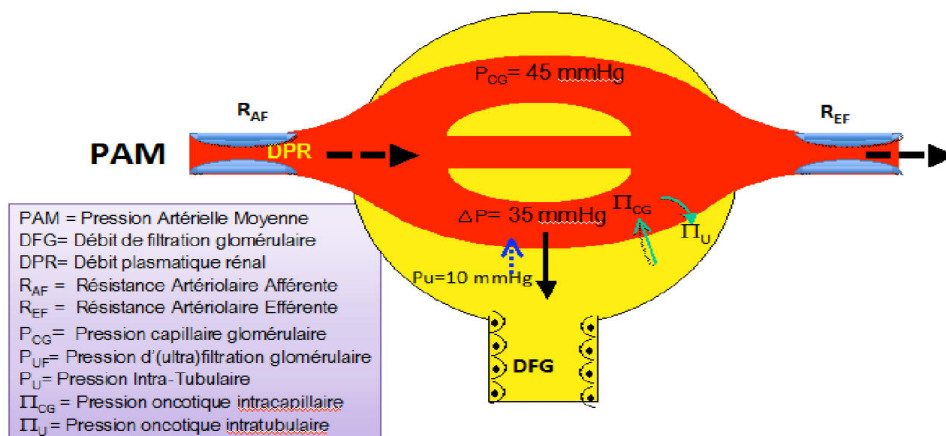


Figure 3. (FLAMANT, 2013) Régimes de pression au sein du glomérule. Le long du capillaire glomérulaire, le delta de pression oncotique augmente progressivement jusqu'à égaler le delta de pression hydrostatique ce qui arrête la filtration.

L'autorégulation rénale parvient à maintenir la filtration glomérulaire constante pour des pressions artérielles systoliques variant de 80 mmHg à 200 mmHg. En revanche lorsque la tension artérielle est inférieure à 80 mmHg, le flux sanguin et la filtration glomérulaire diminuent.

## B. Déterminer le débit de filtration glomérulaire

Le DFG est probablement le meilleur reflet de la fonction globale du rein. Cependant il n'est pas possible de mesurer physiquement à l'échelle glomérulaire le DFG. Les diverses méthodes existantes le déterminent indirectement et font fréquemment intervenir le concept de clairance rénale (ou urinaire) d'une substance. Cela représente la quantité de la substance éliminée par voie urinaire par unité de temps. Celle-ci peut être d'origine endogène ou exogène. Lorsqu'elle répond aux critères ci-après alors sa clairance rénale est égale au DFG :

- Filtrée librement à travers la barrière glomérulaire, sans liaison aux protéines plasmatiques
- Ne modifie pas la filtration glomérulaire
- Aucune intervention des tubules rénaux (sécrétion, réabsorption, métabolisation)
- Faible variation intra-individuelle avec une production et une concentration plasmatique constantes en l'absence de modification du DFG (pour un marqueur endogène)
- Pas d'élimination extra-rénale
- Non toxique

A l'heure actuelle il n'existe aucune substance endogène répondant à tous ces critères et l'inuline, substance exogène, demeure le gold-standard depuis 80 ans. Afin d'éviter les recueils urinaires fastidieux, il est également possible de déduire le DFG à partir de la clairance plasmatique du marqueur.

## 1. Clairance de marqueurs exogènes

### a) *L'inuline*

Marqueur de référence depuis les années 1930, l'inuline est un polymère du fructose d'environ 5200 daltons, qui a les caractéristiques de la substance « idéale » ci-dessus (Shannon&Smith, 1935). Le principe de la technique initiale, mesurant la clairance urinaire, consiste à commencer par une dose de charge d'inuline puis à poursuivre par une perfusion continue afin d'obtenir une concentration plasmatique constante. Par la suite il est procédé à plusieurs recueils urinaires, à des instants déterminés, ce qui nécessite souvent un cathétérisme vésical. Malgré la complexité de la méthodologie et les difficultés existantes d'approvisionnement en inuline, la clairance urinaire reste la référence à laquelle sont comparées et validées toutes les autres techniques de mesures du DFG.

### b) *Les isotopes radioactifs*

Dans les années 1960, des substances marquées par un corps radioactif apparaissent telles que :

- $^{51}\text{Cr}$ -EDTA
- $^{125}\text{I}$ -Iothalamate
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

Le radio-traceur est injecté dans l'organisme. Lorsqu'il y a distribution homogène, l'analyse se fait à partir de la décroissance plasmatique (clairance plasmatique) ou de la clairance urinaire. Ces éléments sont soumis aux contraintes qui limitent l'utilisation de substances irradiantes et ils demeurent économiquement chers. Par ailleurs des différences entre leurs clairances *versus* inuline ont été mises en évidence suggérant une probable implication tubulaire pour le iothalamate ou l'EDTA et une liaison aux protéines plasmatiques pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Stevens, 2009). Néanmoins ils sont actuellement considérés dans la littérature comme équivalents à la mesure de référence (HAS, 2002).

### ***c) Agents de contraste radiologique***

Parmi ces substances nous retrouvons le iothalamate non marqué ou le iohexol. Ils n'ont pas les désavantages des manipulations de produits radioactifs et certains auteurs en conseillent l'utilisation plus fréquente en cas de besoin (Stevens, 2009). Ainsi la clairance plasmatique du iohexol semble précise selon une méthode relativement simple et peu invasive pour le patient (une injection unique et une prise de sang) (Brändström, 1998). Il convient néanmoins de noter un des points négatifs, l'utilisation de la chromatographie liquide à haute pression pour les petites doses de iohexol ou iothalamate utilisées.

## **2. Clairance ou dosage de marqueurs endogènes**

### ***a) La créatinine***

La créatinine est le marqueur dont l'utilisation est la plus répandue pour apprécier la fonction rénale puisqu'elle dispense d'utiliser les marqueurs exogènes onéreux et compliqués. Elle est librement filtrée par le glomérule sans réabsorption ou métabolisation.

#### **(1) Source de créatinine**

La créatinine provient de la déshydratation, constante, non enzymatique de la créatine. La créatine est un dérivé d'acide aminé impliqué dans le métabolisme énergétique en particulier musculaire, et c'est d'ailleurs les muscles squelettiques qui concentrent plus de 90% du stock de créatine, mais elle est également présente dans d'autres organes comme le cerveau, le cœur et le rein (Brosnan, 2007). La créatine se déshydrate spontanément et en permanence avec un turn-over constant chez un individu en bonne santé d'environ 1,7% (Perrone, 1992). C'est pour cette raison que la créatinine chez un même sujet à l'état d'équilibre ne varie que très peu. En revanche la quantité de créatinine produite dépend du stock de créatine et elle est donc intuitivement plus élevée chez le bodybuilder qu'en cas de myopathie ou de maigreur extrême. Les limites couramment admises sont de 60 à 95  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme et de 80 à 110  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme. Néanmoins certains facteurs font varier le dosage de la créatininémie :

- Variation de la masse musculaire
- Ingestion de viande cuite
- Etat d'hydratation
- Variation diurne (exercice musculaire...)

- Médicaments (diminuant la sécrétion tubulaire : cimétidine, ranitidine)
- Facteurs liés aux techniques de mesure (méthode employée et délai de centrifugation des échantillons sanguins avant analyse (Tanner, 2008))

Certains des points ci-dessus seront développés dans le chapitre « Limites de la créatinine comme marqueur idéal ».

## (2) Clairance urinaire de la créatinine

Actuellement elle est de moins en moins utilisée. Outre la nécessité de recueils urinaires fastidieux, la clairance urinaire de la créatinine est en réalité une estimation imprécise du DFG. Car la créatinine sérique a une relation hyperbolique avec sa clairance urinaire (Figure 4) du fait d'une sécrétion tubulaire, cela conduit à une surestimation du DFG de 10% à plus de 40% selon les stades d'insuffisance rénale chronique (Shemesh, 1985) (Perrone, 1992).

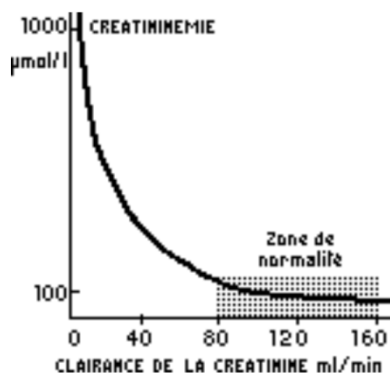


Figure 4. (FOURCADE, 2006) Relation entre la créatinine sérique et sa clairance urinaire. Cette forme hyperbolique de courbe dénote qu'il faut une grande augmentation de la créatininémie pour avoir un effet sur la clairance.

## (3) Dosage biologique de la créatinine

Ces dernières années les techniques de dosage de la créatinine ont connu des évolutions importantes, spécialement depuis la promotion de la maladie rénale au rang de problème majeur de santé publique. Les méthodes peuvent être regroupées en trois groupes :

- Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé
- Méthodes enzymatiques
- Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse

Les méthodes de référence du dosage de la créatinine reposent exclusivement sur la dilution isotopique associée à des méthodes de chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse (IDMS), mais leur coût et leur lourdeur technique les cantonne aux laboratoires de référence et de métrologie. Les échantillons de référence sont conservés au NIST (National Institute of Standards Technology aux Etats-Unis). Les automates colorimétriques basés sur la réaction de Jaffé équipaient encore 80% des laboratoires en 2009. Le principal inconvénient de ces méthodes est son manque de spécificité, en effet 20% du signal colorimétrique généré peut provenir de substances chromogènes non créatinine (protéines, glucose, acide ascorbique...) ce qui est susceptible de faire varier la concentration de la créatinine de 10 à 40  $\mu\text{mol/L}$  (DELATOUR, 2011). Pour pallier à ce biais, la méthode est « corrigée » ou « compensée » à l'aide d'un facteur moyen fourni par le fabricant. Les méthodes enzymatiques sont plus performantes et ont l'avantage d'être directement liées aux méthodes de référence. Nombreux sont les acteurs recommandant leur utilisation (KDIGO, 2012), (HAS, 2011) car d'une part la standardisation est indispensable pour l'amélioration de la reproductibilité et de l'interprétation des résultats et d'autre part ce type de dosage est un pré-requis à l'utilisation de certaines formules estimant le DFG (MDRD, CKD-Epi).

#### (4) Limites de la créatinine comme marqueur idéal du DFG

Malgré ce que nous allons développer, il nous semble essentiel de souligner que la créatinine reste un marqueur sensible pour détecter les dégradations de la fonction rénale, le mieux connu et le plus utilisé dans le monde. Certains auteurs mettent même en doute l'intervalle « aveugle » de créatininémie, habituellement décrit jusqu'à la baisse du DFG à 50-60  $\text{ml/min/1,73m}^2$  (par sécrétion tubulaire). Spanaus et coll. retrouvent ainsi une augmentation continue de la créatininémie parallèlement à la baisse du DFG, ce qui en fait un estimateur correct de la fonction rénale, ainsi qu'une bonne capacité du marqueur à prédire l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (Spanaus, 2010). Pour Couchaud et coll. (Couchoud, 1999) la créatininémie a une sensibilité et une spécificité correctes pour détecter une insuffisance rénale, pour des valeurs seuil de  $\geq 104 \mu\text{mol/L}$  chez la femme et  $\geq 137 \mu\text{mol/L}$  chez l'homme, sensibilité et spécificités sont supérieures à 90% pour détecter un DFGinu  $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ . Mais la créatinine, plus particulièrement si elle est considérée seule, a des limites qu'il est important d'appréhender pour comprendre l'effervescence contemporaine sur le sujet. D'une part il convient de prendre en compte la sécrétion tubulaire non négligeable de créatinine (certains médicaments peuvent la bloquer). D'autre part il existe de nombreux facteurs influençant sa production tels que les apports alimentaires de créatine/créatinine ou les variations de la masse musculaire quelle qu'en soit l'étiologie. Ce dernier point est sans doute le plus délicat puisqu'aucune mesure facile et fiable de la masse musculaire n'est disponible. Celle-ci diminue avec l'âge

indépendamment du sexe et les individus âgés de plus de 70 ans, en bonne santé, ont environ 20% de masse musculaire de moins qu'à 30 ans (Janssen, 2000). De plus, au-delà de 80 ans la baisse pathologique de la masse musculaire est très répandue, avec des prévalences de 10 à 50% selon les études et les définitions de la sarcopénie (Baumgartner, 1998), (Iannuzzi-Sucich, 2002). Pour finir l'alimentation influence également la créatinine. L'ingestion de viande cuite apporte une quantité non négligeable de créatinine, absorbée par le tube digestif, ce qui peut augmenter la créatininémie 4 heures après de 20% chez l'insuffisant rénal (Nair, 2014) et fait également varier le stock de créatine. *A contrario* en cas de régime végétarien ou végétalien le stock de base de créatine dans les muscles est abaissé de 5-15% (Perrone, 1992).

### **b) L'urée**

Issu du cycle de l'urée dans le foie, c'est le composé organique qui élimine l'azote provenant du catabolisme des protéines de l'organisme. C'est un mauvais marqueur du DFG car plus susceptible à des variations indépendantes de la filtration glomérulaire. Celle-ci augmente en cas d'alimentation riche en protéines animales et d'hypercatabolisme protéique (infection, corticoïdes, chirurgie). Qui plus est son élimination est spéciale, par filtration glomérulaire avec une part de réabsorption tubulaire variable pouvant aller jusqu'à 50% voir bien plus (Bankir, 2012). En revanche l'urée reste utilisée pour distinguer une baisse de la perfusion rénale d'une nécrose tubulaire aiguë. La baisse de la fraction d'excrétion de l'urée (<35%) (Carvounis, 2002) et son augmentation sanguine traduisent la baisse de la perfusion rénale réversible. La réduction du ratio  $U_{urée}/P_{urée}$  avec l'augmentation de l'urée sanguine plus que la créatininémie oriente vers la nécrose tubulaire aiguë (Bankir, 2012). Pour finir, il est intéressant de savoir qu'une concentration d'urée élevée est toxique et stimule le vieillissement de l'organisme dans son entier (White, 2015).

### **c) La Cystatine C**

La Cystatine C est une protéine constituant un puissant inhibiteur des protéases à cystéine produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme et codée par un gène domestique, c'est-à-dire de manière constitutive et non régulée (argument classique qui conforte qu'une production est constante pour une protéine). Après sa filtration glomérulaire libre, la Cystatine C est réabsorbée totalement au niveau du tubule proximal où elle est presque entièrement catabolisée (Seronie-Vivien, 2008). Malheureusement la recherche récente a trouvé certains défauts à ce marqueur, des variations dans la production en cas de dysthyroïdie, de syndrome inflammatoire, de tabagisme, selon l'âge, selon le polymorphisme du gène CysC ... et une élimination extra-rénale. Néanmoins chez la personne âgée, la

Cystatine C semble être moins sensible aux facteurs métaboliques ou extra-rénaux par rapport à la créatinine et tout particulièrement aux variations de la masse musculaire, les données ne sont pas concluantes pour l'instant. De nombreuses équations basées sur la Cystatine C ont été développées mais aucune n'a été validée et ne montre de réelle supériorité par rapport au MDRD (Seronie-Vivien, 2008). Le seul intérêt consisterait à intégrer plusieurs covariables aux algorithmes élaborés comme par exemple la cystatine C, créatininémie, âge, sexe, race. Stevens et coll. retrouvent alors une supériorité par rapport au MDRD pour l'estimation du DFG chez l'insuffisant rénal chronique (Stevens, 2008). Enfin sont coût et des dosages non standardisés (qui risquent de provoquer les mêmes problèmes que pour la créatinine) l'empêchent de représenter pour le moment une alternative sérieuse (Akbari, 2014) à la créatinine malgré le soutien de certains acteurs (KDIGO, 2012)

#### ***d) La protéinurie***

La protéinurie ne permet pas à proprement parler d'estimer la fonction rénale mais elle est un marqueur de l'altération de la barrière glomérulaire alors même que le DFG est normal. Elle constitue un marqueur indépendant important dans l'évaluation et la prise en charge d'une atteinte rénale puisqu'elle est associée à la progression de l'IRC, à la maladie cardiovasculaire et à la mortalité toutes causes confondues (Akbari, 2014), (Hemmelgarn, 2010).

#### ***e) Autres marqueurs ou techniques***

Considérant l'imperfection des marqueurs cités ci-dessus, nombreuses sont les équipes qui tentent de trouver d'autres techniques ou substances pour évaluer le DFG ou l'atteinte rénale précoce. La baisse du DFG peut être un signe tardif de la souffrance de l'organe. Les mécanismes d'hypertrophie compensatrice ou d'hyperfiltration masquent une perte fonctionnelle pouvant être majeure par un DFG conservé (donneur de rein vivant par exemple). L'hyperfiltration est fréquente car elle touche le patient obèse, entraînant jusqu'à 55% d'augmentation de la clairance de la créatinine (Tobar, 2013), ou encore le diabétique de type 2. Elle s'accompagne d'altérations glomérulo-tubulaires constituant un facteur de risque de développement d'une IRC. Il est aussi fondamental de détecter une atteinte rénale précoce car des mesures de néphroprotection existent. L'intérêt est grand pour de nouveaux biomarqueurs. Par exemple la protéine NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) exprimée par les cellules tubulaires en réponse à des stimuli douloureux comme l'ischémie ou l'infection, ou encore la protéine KIM-1 (kidney injury molecule) détectable uniquement en cas d'atteinte rénale ischémique. Pour finir une des hypothèses majeures de la physiopathologie de l'atteinte rénale chronique actuellement est l'hypoxie tissulaire



chronique et des techniques d'IRM fonctionnelle sont en cours d'expérimentation (Sandilands, 2013).

### 3. Formules prédictives du DFG

« A non invasive and accurate estimation of GFR is one of the holy grails of nephrology » (*une estimation non invasive et précise du DFG est un des Saint-Graal en néphrologie*). Ces formules mathématiques ont pour objectif l'estimation du DFG en réduisant les limites intrinsèques des marqueurs endogènes, en particulier celui de la créatinine plasmatique dont les seuils physiologiques « normaux » varient comme nous l'avons précédemment décrit. Les autres variables intégrées dans ces équations et qui expliquent la variance du DFG sont démographiques âge, sexe, ethnie et anthropométriques poids, taille.

#### a) *La formule de Cockcroft et Gault*

Elle estime la clairance de la créatinine et donne une estimation plus précise de la fonction rénale, par rapport à la créatinine sérique seule, car elle introduit trois paramètres permettant d'apprécier la masse musculaire : le poids, l'âge et le sexe. Elle a été établie en 1976 par Cockcroft et Gault dans une population de 249 sujets, dont 10 femmes, de 18 à 92 ans, hospitalisés. Le nombre d'individus de plus de 70 ans était de 70 et ceux de plus de 80 ans était de 17. La méthode a consisté à recueillir l'urine des 24h (deux recueils) et à doser la créatinine plasmatique par une technique de Jaffé non compensée (*Figure 5*).

L'équation obtenue est la suivante :

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

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

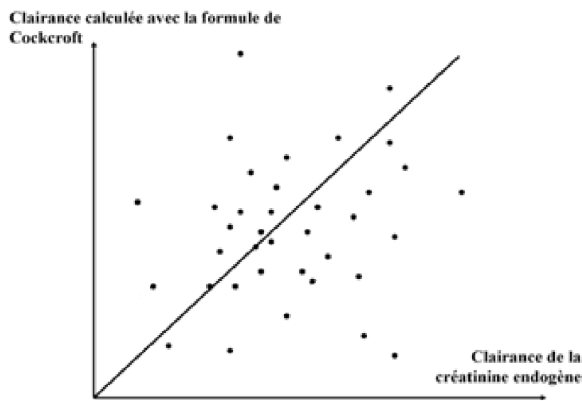


Figure 5. Il y a une bonne corrélation globale entre clairance de la créatinine et ClCrCG mais la dispersion est importante à l'échelle individuelle (Dussol, 2010)

Le résultat de ClCrCG obtenu s'exprime en ml/min. Afin de comparer les études et les individus entre eux il faut le rapporter à la surface corporelle. La formule n'est pas évaluée chez le vieillard, la femme enceinte et l'enfant. Elle est prise en défaut en cas d'altération de la masse musculaire, d'œdèmes et de poids extrêmes. Le facteur K sert à prendre en compte les 15% en moins de masse musculaire de la femme par rapport à l'homme, alors qu'il n'y a que 4% de femmes dans la population de l'étude. Dans une population caucasienne en bonne santé, âgée de 18 à 88 ans, cette différence est plutôt supérieure à un tiers (Janssen, 2000). Enfin cette équation estime la clairance de la créatinine qui elle-même est une surestimation du DFG variant avec le degré d'insuffisance rénale, du fait de la sécrétion tubulaire de créatinine comme vu précédemment (Shemesh, 1985).

### **b) MDRD (Modified Diet in Renal Disease)**

La population ayant servi au développement de l'équation provient d'un essai qui a évalué l'impact d'un régime contrôlé en protéines sur l'évolution du DFG chez 1628 insuffisants rénaux chroniques âgés de 18 à 70 ans. L'équation initiale date de 1999 (Levey, 1999) et des régressions mathématiques ont permis de déterminer les variables à intégrer, biologiques (urée plasmatique, créatinine sérique, albumine) et cliniques (sexe, âge). Une partie de la population a servi au développement de l'équation et l'autre à la validation. L'âge moyen est d'environ 50 ans, le DFGm d'environ 40ml/min/1,73m<sup>2</sup> et la ClCr d'environ 49ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Le DFGm servant de référence a été mesuré avec le Iothalamate marqué et la créatinine plasmatique avec une méthode de Jaffé cinétique.

$$\text{DFG}_{\text{estimé}} = 170 \times S_{\text{Cr}}^{-0,999} \times \text{Age}^{-0,176} \times \text{Urée}_{\text{plasmatique}}^{-0,170} \times \text{Albuminémie}^{0,318}$$

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

L'équation MDRD est plus performante si on la compare avec le CG qui a tendance à surestimer le DFGm. Les auteurs reconnaissent tout de même quelques limites à cette formule :

- L'échantillon de validation est issu de la même population
- Le MDRD n'a été testé ni chez la personne âgée de plus de 70 ans ni chez l'adulte sain
- Peu de données chez les afro-américains
- En cas d'albuminémie aux valeurs extrêmes
- En cas d'utilisation de certains médicaments (cimétidine, céphalosporines...)

En 2000, Levey a simplifié la formule en n'incorporant que quatre variables pour en faciliter l'utilisation et limiter les biais introduits par les diverses mesures. En 2007, la formule est adaptée aux nouvelles méthodes de dosage de la créatininémie après calibration par IDMS.

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

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

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

Un des problèmes de l'équation MDRD finale à quatre variables (outre les limites de l'équation initiale ci-dessus) est une importante diminution de la précision avec les valeurs de DFG>60ml/min/1,73m<sup>2</sup> à tel point que de nombreux acteurs proposent de noter le résultat comme supérieur à 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> sans chiffre précis.

**c) CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)**

Le CKD-EPI est un groupe de recherche américain, comprenant Levey et ses collègues (Levey, 2009), qui publie une nouvelle équation, dont l'objectif est d'être plus performante que le MDRD tout particulièrement pour les DFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. D'autres chercheurs ont collaboré avec CKD-EPI en fournissant leurs données de mesure du DFG. Ainsi l'équation a été développée et testée sur une population répartie sur 10 études comprenant 8254 individus chez lesquels le DFG est mesuré par la clairance urinaire du Iothalamate. Une validation externe est faite d'emblée chez 3896 individus (disposant également de mesures du DFG par des techniques de référence), issus de 16 études. Les dosages de créatinine sérique ont été recalibrés afin d'avoir des mesures standardisées liées à l'IDMS. L'âge moyen de la population est de 47 ans, 69 sujets ont 76 ans et plus. Ils sont insuffisamment rénaux à cause de pathologies diverses ou donneurs de rein et donc en bonne santé. L'index de masse corporelle moyen est à 28 kg/m<sup>2</sup> et le DFGm à 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

L'équation est la suivante :

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

$\text{S}_{\text{Cr}}$  en mg/dL ; Age en années

L'équation CKD-EPI est aussi performante pour les DFG inférieurs à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et surtout elle a moins de biais pour les DFG  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Comparé au MDRD, elle réduit le taux de faux-positifs diagnostiqués chez les femmes au stade 3 de maladie rénale. Elle retrouve également une diminution de la prévalence de l'insuffisance rénale en population générale (13,1% avec MDRD *versus* 11,5% avec CKD-Epi aux Etats-Unis) (Levey, 2009). Ses points forts sont incontestablement la taille et la diversité de la population ayant servi à la développer ainsi que la rigueur des analyses statistiques. Cependant elle inclut les mêmes variables que le MDRD c'est-à-dire l'âge, le sexe et la race comme facteurs non DFG impactant le niveau de créatinine sérique. Toutes trois sont associées à la masse musculaire, déterminant principal de la production de créatinine par l'organisme. Des variations

anormales de masse musculaire vont alors prendre la formule en défaut comme pour les autres équations prédictives ci-dessus. Et pour finir, peu de personnes âgées et très âgées se trouvaient dans la population ayant servi à développer le CKD-Epi.

#### ***d) Autres équations***

D'autres équipes tentent d'élaborer des équations prédictives. C'est le cas pour Rule et coll. (Rule, 2004) de la Mayo Clinic car ils ont constaté une sous-estimation importante du DFGm de 29% par le DFGeMDRD chez des donneurs de rein sains. Leur équation n'a pas été validée dans d'autres populations.

Chez l'enfant Schwartz et coll. ont proposé une autre formule intégrant la cystatine C (Schwartz, 2009).

#### **4. Comparaison entre DFG mesuré et DFG estimé par les trois équations principales : CG, MDRD, CKD-EPI**

La HAS, en 2011, a fait une réévaluation de sa position concernant les performances des trois formules prédictives du DFG. Tout d'abord elle rappelle que l'utilisation de l'équation CG est obsolète pour estimer le DFG d'une part parce qu'elle estime la clairance urinaire de la créatinine et d'autre part parce qu'elle a été établie à partir de dosages qui ne sont plus employés actuellement (méthode colorimétrique de Jaffé non compensée). L'utilisation de mesures standardisées de la créatininémie et surtout l'arrêt de la pollution par les chromogènes non créatinine a complètement perturbé la performance de l'équation de CG. Il paraît difficile de continuer à utiliser une formule qui intègre une valeur dont la mesure biologique peut varier de 20% entre le moment où la formule a été établie et le temps présent. Une étude sur une population âgée, avec mesure du DFG, de l'équipe de GIL 2003 et 2007 a retrouvé une altération des performances de la formule de CG lorsque l'on passe d'un dosage non standardisé à un dosage standardisé de la créatinine sérique avec une majoration du biais de -5,2 ml/min à -11,2 ml/min alors qu'au contraire les performances du MDRD s'améliorent. (Lamb, 2003) (Lamb, 2007) La HAS mentionne les conclusions du NICE anglais de 2008 qui sont toujours d'actualité, il faut utiliser une équation pour estimer le DFG, de préférence la formule MDRD (quatre variables) redéfinie IDMS avec un dosage de créatinine sérique traçable à un matériau de référence standardisé. Il faut également appliquer un facteur de correction lié à l'origine ethnique (1,23 pour les afro-caribéens). Néanmoins depuis 2009, il semble dans les nouvelles publications, que la nouvelle équation de Levey et coll. montre des performances similaires à l'équation MDRD pour les DFG<60ml/min/1,73m<sup>2</sup> mais supérieures pour les DFG plus élevés et « normaux ». La sous-

estimation des DFG normaux est un des problèmes majeurs de l'équation MDRD soulevée par de nombreuses équipes, (Rule, 2004), (Poggio, 2009). La précision aux niveaux normaux de DFG est fondamentale pour une équation censée être appliquée lors de dépistages en population générale et permet ainsi d'éviter une exagération de « l'épidémie de maladie rénale » en particulier chez les femmes alors que paradoxalement ce sont les hommes qui sont plus concernés par l'insuffisance rénale terminale (Glassock, 2008). Au vu du résultat de la revue de la littérature, la HAS conseille d'utiliser préférentiellement l'équation CKD-EPI car elle présente les meilleures performances (biais *id est* différence moyenne entre estimation et réalité, précision *id est* dispersion des valeurs autour du biais, exactitude *id est* pourcentage des valeurs de DFG estimé se situant dans les limites de 30% du DFG mesuré) et cela quel que soit le niveau de la fonction rénale. Le facteur de correction ethnique de l'équation CKD-EPI n'est pas validé en France. Cependant le groupe de travail de la HAS attire l'attention sur le fait qu'aucune équation n'est pour l'instant validée chez le patient de plus de 75 ans, en cas de poids extrême et de variation de la masse musculaire, en cas d'alimentation pauvre en protéines et de dénutrition. Enfin il est primordial de connaître les situations qui altèrent les performances des formules et qui renvoient souvent aux situations sus-citées, c'est-à-dire en fin de compte à la limite intrinsèque de la créatinine comme marqueur de la filtration glomérulaire. Si une fonction rénale précise est nécessaire et conditionne une prise en charge (donneur vivant de rein, chimiothérapie, ...) il n'est actuellement pas possible de se passer d'une technique de mesure de référence du DFG.

## C. La maladie rénale chronique

### 1. Définition

La maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause par la présence pendant plus de trois mois, de un ou plusieurs marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG en dessous de 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (HAS, 2012).

#### *a) Stades de la maladie rénale chronique selon le DFG (HAS, 2012), (KDIGO, 2012)*

Stade	DFG ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3a KADIGO (2012)	45-59	Léger à modéré
3b KADIGO (2012)	30-44	Modéré à sévère
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

\*Avec marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques, marqueurs de dysfonction tubulaire) persistant plus de 3 mois

Tableau 1. Stades de la maladie rénale chronique

Ce classement ne s'applique ni aux dialysés ni aux transplantés (Figure 4).

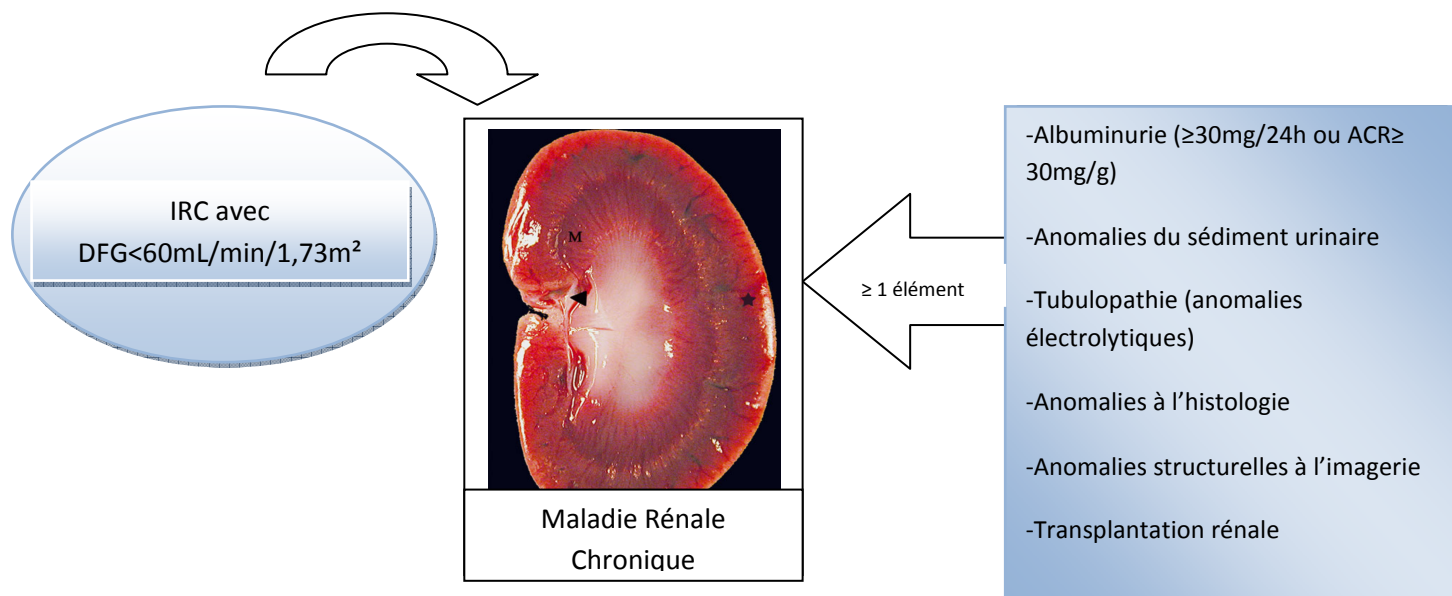


Figure 4. Définition de la maladie rénale chronique

### b) Stades de gravité selon l'albuminurie

La protéinurie a des implications pronostiques importantes non seulement pour la maladie rénale mais aussi sur le risque de survenue d'autres complications comme la mortalité globale et les événements cardio-vasculaires, cela quelle que soit la fonction rénale de base (Akbari, 2014), (Hemmelgarn, 2010). La recherche et le diagnostic d'une protéinurie est donc un objectif prioritaire, permettant le diagnostic nosologique d'une atteinte rénale, l'évaluation de la progression de la maladie rénale, l'évaluation de l'efficacité de la réponse thérapeutique et enfin l'appréciation du risque cardio-vasculaire (par exemple un ratio  $\text{albumine}_{\text{urinaire}}/\text{créatinine}_{\text{urinaire}}$  de 3-30 est considéré comme un facteur de risque de maladie rénale chez le diabétique et un facteur cardio-vasculaire indépendant chez l'hypertendu).

- ratio albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)
- ratio protéinurie/créatininurie > 50 mg/mmol (> 500 mg/g)
- protéinurie des 24 heures > 0,5 g

Figure 5. Définition de la protéinurie

Malgré ses limites, l'utilisation de la bandelette urinaire en médecine générale est à encourager. Et le test établissant le ratio  $\text{albumine}_{\text{urinaire}}/\text{créatinine}_{\text{urinaire}}$  sur un échantillon urinaire quelque soit le moment de la journée est considéré comme très acceptable (Néphrologie, 2009). Les recommandations de la KDIGO 2012 (KDIGO, 2012), suggèrent d'établir des catégories de protéinurie, à ajouter aux stades de maladie rénale selon le DFG.



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

*Tableau 2.* Stades de la protéinurie (ACR : ratio albuminurie/créatininurie ; PCR (ratio protéinurie/créatininurie)

L'ACR est un équivalent approximatif à l'albuminurie des 24h, comme vu plus haut, mais sa réalisation est plus simple) (Akbari, 2014). Le choix de l'ACR plutôt que PCR (ratio protéinurie/créatininurie) est motivé par la meilleure précision de la mesure surtout pour les petites quantités de protéinurie. Cependant c'est un dosage qui est plus cher (Akbari, 2014).

## 2. Prévalence de la maladie rénale chronique

C'est à partir de 2002 que la NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) américaine, publie un guide pour la pratique clinique, permettant d'évaluer, de classer et de stratifier la maladie rénale chronique, selon entre autres le DFGeMDRD et la ClCreCG. Ce guide trouve rapidement un écho international car son utilisation permet d'uniformiser les innombrables nomenclatures existantes et ainsi rendre comparables les études, ce qui relance l'intérêt de la néphrologie clinique. Bien évidemment, il existe une limite inhérente à cette classification qui morcèle une variable continue en stades séparés d'un processus évolutif. Ce socle commun a néanmoins permis d'harmoniser les pratiques cliniques et de réaliser de grandes études épidémiologiques qui ont mis en lumière la fréquence de la maladie rénale chronique dans le monde. En France, la prévalence de la maladie rénale chronique est peu connue en population générale. Les données sont disponibles pour des catégories à risque comme les personnes âgées. Cependant elle varie d'un tiers à deux tiers selon que le DFG est estimé avec MDRD ou CG (Stengel, 2007). Les énormes études épidémiologiques sont habituellement réalisées aux Etats-Unis. La prévalence de la maladie rénale est estimée à 13,1% ou 11,5%, selon que le DFGeMDRD ou DFGeCKD-EPI est utilisé. En France il faut mettre ces données de prévalence en perspective avec le rapport régulier du REIN (Réseau, Epidémiologie, Information, Rein) qui est un registre de tous les traitements de suppléance. La prévalence de l'insuffisance rénale terminale est de 1127 personnes par million d'habitants soit environ 1‰ (REIN, 2012), avec une incidence stable. Nous pouvons également citer l'étude de Hallan et coll. (Hallan, 2006) qui ont étudié la prévalence de la maladie rénale chronique aux Etats-Unis et

en Norvège, elles sont comparables (respectivement 11,7% et 10,2%), alors que la prévalence de l'insuffisance rénale terminale est elle plus de trois fois plus élevée aux Etats-Unis qu'en Norvège. Plusieurs chercheurs attirent l'attention sur cette « épidémie de maladie rénale chronique » (Glassock, 2008), qui dépend de sa définition et de l'équation prédictive. Ils rappellent également la nécessité d'évaluer la chronicité de la maladie. Pour le premier point, l'étude InCHIANTI (Pizzarelli, 2009) retrouve une prévalence de la maladie rénale chronique de 22% selon DFGeMDRD et 40% selon ClCreCG dans une population de plus de 65 ans, au-delà de 80 ans elle grimpe respectivement à 83% et 97% (Carter, 2008). Pour finir, le second point concerne la chronicité, la plupart des études épidémiologiques se fondent sur une mesure de la créatinine sérique unique, hors près d'un tiers des individus classés au stade 3 de la maladie rénale chronique, ne le sont plus trois mois après (Quinn, 2008).

## **D. Fonction rénale et personne âgée**

### **1. Vieillesse rénale physiologique**

Comme tous les organes le rein vieillit et il a tendance à diminuer de taille au dépend du cortex (400g adulte jeune *versus* 300g chez le nonagénaire (Epstein, 1996)) et à changer sa composition histologique. La « néphrosclérose » augmente avec l'âge de 2,7% entre 18-29 ans à 73% entre 70-77ans. Elle associe glomérulosclérose (0% chez les moins de 20 ans *versus* 10% chez les plus de 70 ans (Kaplan, 1975)), atrophie tubulaire (uniquement en cas de glomérulosclérose, 0% chez les 18-29 ans *versus* 63% chez les 70-77 ans (Rule, 2011)), fibrose interstitielle et artériosclérose (Rule, 2010). Paradoxalement elle n'explique pas la baisse du DFG (Rule, 2010). Le raccourcissement critique des télomères, l'inhibition du cycle cellulaire, l'inflammation avec accélération de l'apoptose et la raréfaction des vaisseaux pourraient contribuer à la néphrosclérose. Cette dernière provoque par ailleurs une atrophie néphronale qui pourrait expliquer la différence de masse rénale et de densité glomérulaire observée entre les personnes âgées et jeunes (Rule, 2011). Enfin les individus jeunes ont une capacité de réserve, c'est-à-dire une possibilité d'hypertrophie néphronale compensatrice, plus importante que les personnes âgées (Rook, 2008). En cas d'atrophie néphronale ou d'amputation néphronique, elle (comme une néphrectomie par exemple) leur permet de s'adapter.

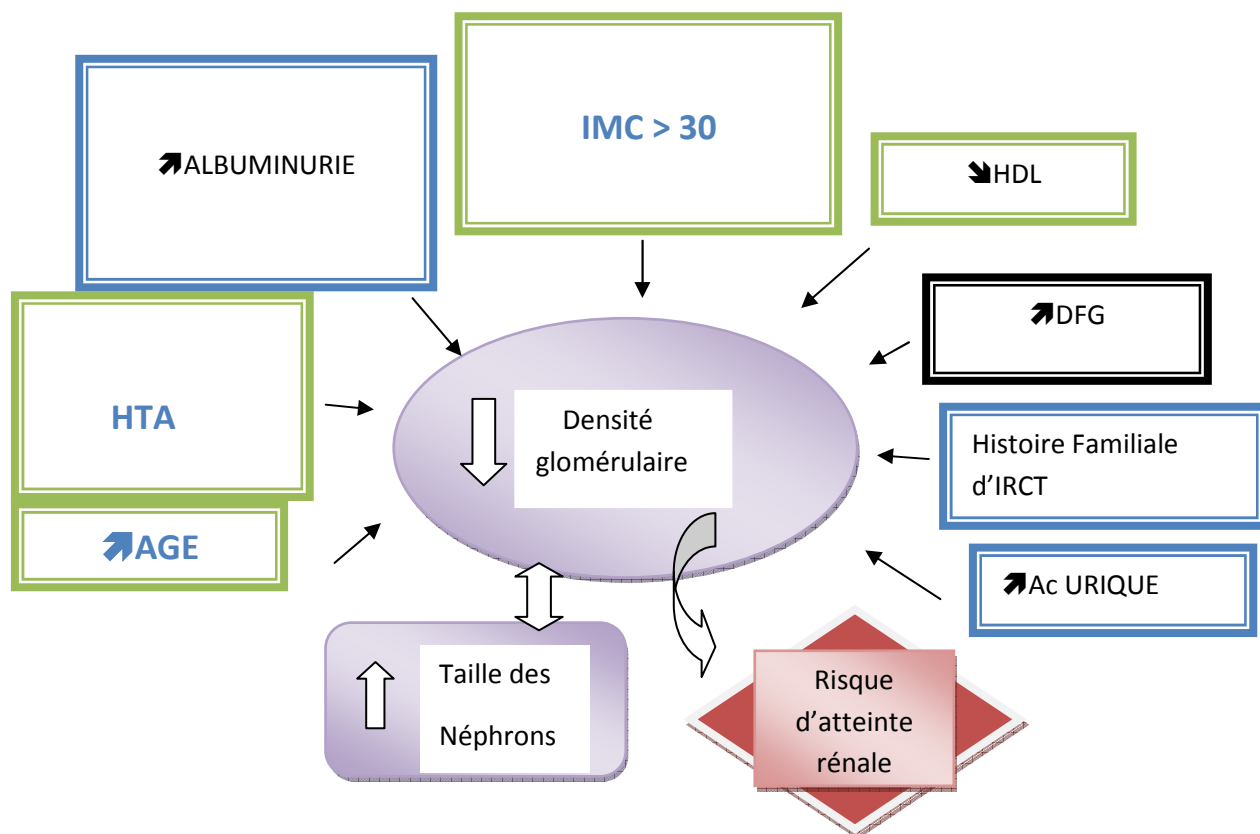


Figure 6. Association entre la baisse de la densité glomérulaire et les Facteurs de risque cardio-vasculaire / Facteurs de risque d'IRC selon RULE 2011, la taille des étiquette est proportionnelle à leur impact sur la baisse de la densité glomérulaire. Par exemple l'âge à moins d'effet que l'IMC, l'albuminurie ou l'IMC.

Pourtant il est relativement compliqué de distinguer vieillissement « physiologique » et vieillissement « pathologique » car les données chez les patients âgés et très âgés en bonne santé sont peu disponibles, notamment à cause des méthodes de mesure invasives et onéreuses. De plus l'impact de nombreux facteurs sont encore méconnus, certains facteurs environnementaux par exemple. Nous pouvons citer les mycotoxines néphrotoxiques, comme l'ochratoxine A, qui sont présentes dans 25% des denrées alimentaires selon l'OMS (Thèse, 2008) et qui pourraient provoquer une atteinte rénale sub-clinique, orientant à tort vers un vieillissement physiologique. Enfin il convient de rappeler que nous ne commençons pas notre vie avec le même nombre de néphrons.

## 2. Evolution du débit de filtration glomérulaire avec l'âge

Les études épidémiologiques d'estimation par des équations de la fonction rénale en population générale sont imparfaites (Glassock, 2008). Néanmoins elles vont toutes dans le

même sens, celui d'une diminution du DFG<sub>e</sub> et d'une augmentation de prévalence de la maladie rénale chronique avec l'âge.

De nombreuses équipes, en particulier celles impliquées dans les transplantations rénales, ont également publié leurs résultats puisqu'elles disposent d'une mesure du DFG<sub>m</sub>.

Auteur	Année	Méthode et nombre de patients	Résultats
<b>DAVIES</b>	1950	70 hommes DFG <sub>inuline</sub>	Perte linéaire de <b>46 %</b> (123mL/min/1,73m <sup>2</sup> à 30 ans et 65mL/min/1,73m <sup>2</sup> à 89 ans)
<b>RULE</b>	2004	365 donneurs vivants potentiels DFG <sub>iothalamate</sub>	perte de <b>4,9mL/min/1,73m<sup>2</sup> par décade</b> (20 ans 111mL/min/1,73m <sup>2</sup> et 84 mL/min/1,73m <sup>2</sup> à 75 ans)
<b>FEHRMAN-EKHOLM</b>	2004	52 patients âgés sains (70-110ans) DFG <sub>iohexol</sub>	perte de <b>1,05mL/min/1,73m<sup>2</sup> par an</b> chez les sujets très âgés
<b>POGGIO</b>	2009	1057 donneurs de rein DFG <sub>iothalamate</sub>	perte de <b>3,73mL/min/1,73m<sup>2</sup> par décade</b> jusqu'à 45 ans doublé après 45 ans à <b>7,53mL/min/1,73m<sup>2</sup> par décade</b>
<b>RULE</b>	2010	1203 donneurs vivants potentiels DFG <sub>iothalamate</sub>	perte de <b>6,3mL/min/1,73m<sup>2</sup> par décade</b>

*Tableau 3.* Etudes retrouvant une baisse du DFG<sub>mesuré</sub> avec l'âge

Il convient de noter qu'habituellement les donneurs vivants potentiels de rein sont en bonne santé et extrêmement surveillés ce qui tend à indiquer d'une certaine façon une baisse « physiologique » du DFG avec l'âge. Bien entendu en cas de facteur de risque de maladie rénale chronique la diminution du DFG est bien plus importante.

### 3. Estimer la fonction rénale chez la personne âgée

C'est incontestablement une des difficultés de la pratique clinique quotidienne car les équations prédictives du DFG ne sont pas validées chez les plus de 75 ans (HAS, 2011). De plus c'est une population dont une fréquence élevée d'individus est polyopathologique et/ou insuffisante rénale (l'incidence de l'insuffisance rénale terminale augmente avec l'âge 1100 patients par million d'habitants chez l'homme et 450 patients par million d'habitants chez la femme entre 75-85 ans (REIN, 2012)). En résumé, les plus de 75 ans sont ceux chez lesquels le besoin d'estimer la fonction rénale correctement est le plus important alors que l'on ne

dispose pas d'équation fiable. L'estimation de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique ( $DFGe < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) varie énormément selon les études. Dans une population de personnes âgées de plus de 65 ans en Allemagne, elle est de 33% selon MDRD et CKD-EPI jusqu'à 50% chez les plus de 80 ans (Rothenbacher, 2012). Ces proportions sont similaires aux Etats-Unis (prévalence selon DFGeMDRD à 40%) (Stevens, 2010). Un autre auteur retrouve, en maison de retraite (moyenne d'âge 86 ans), une prévalence de 97% et 82% selon que le DFG est estimé respectivement par la ClCreCG ou DFGeMDRD (Carter, 2008).

La difficulté majeure d'estimation de la fonction rénale par ces équations basées sur la créatinine sérique chez la personne âgée réside dans la relation qui existe entre créatinine et masse musculaire. La masse musculaire diminue avec l'âge et la sarcopénie atteint dans certaines études 50% chez les patients âgés hospitalisés (Kim, 2013). Les équations prédictives, élaborées par des régressions mathématiques, n'intègrent qu'une baisse lissée de la masse musculaire du fait de l'âge ou des diverses pathologies. Hors cette baisse a un réel risque d'être spécifique aux différentes populations de développement des équations, c'est d'ailleurs cela qui rend nécessaire leur validation dans des groupes externes. De plus nous souhaitons souligner de nouveau que les sujets âgés et très âgés étaient peu nombreux lors du développement des différentes formules. Néanmoins s'appuyer sur le dosage de la créatinine seule est encore plus imprécis chez le sujet âgé. Il est recommandé dans toutes les publications d'utiliser une formule et d'en connaître les limites. La formule CG sous-estime fréquemment le DFGm chez la personne âgée alors que MDRD et CKD-EPI ont de meilleures performances (Froissart, 2005), (Flamant, 2012). L'impact de l'âge dans l'équation de CG est probablement trop important, néanmoins elle intègre le poids ce qui pourrait être plus exact chez les individus avec un faible indice de masse corporelle. Macdonald et coll. (Macdonald, 2006) ont montré que les variations de la masse musculaire expliquent la grande majorité des variations du DFGm (inuline). Les variables anthropométriques et démographiques, présentes dans les équations prédictives (MDRD dans ce cas), sont des mesures indirectes de la masse musculaire. L'équipe a également trouvé que le poids explique une petite partie de cette variation également, poids qui a disparu du MDRD contrairement au CG.

#### **4. Prescription médicamenteuse et personne âgée : le casse-tête**

Ajuster les doses de médicaments est l'usage le plus répandu fait des équations prédictives de la fonction rénale en gériatrie comme dans toutes les spécialités d'ailleurs. Un fort niveau de preuve existe sur le fait que le prescripteur doit prendre en compte le DFG pour le dosage d'une molécule (KDIGO, 2012). La maladie rénale chronique est associée à une augmentation des effets indésirables de certains médicaments prescrits, en particulier ceux à élimination rénale rendant indispensable la diminution posologique (sotalol, tramadol,

allopurinol, enoxaparine...). Il faut également veiller à éviter la prescription des médicaments néphrotoxiques, pour ne pas altérer une fonction rénale déjà amoindrie (AINS, produits de contraste iodé, aminosides...). La société canadienne de néphrologie (Akbari, 2014) souligne deux limites qui persistent au niveau des recommandations de prescription. D'une part certaines études de pharmacocinétique excluent de principe les patients avec une altération de la filtration rénale ce qui rend difficile l'élaboration de doses à leur endroit. Et d'autre part, les équations prédictives du DFG étant relativement récentes, pour la grande majorité de la pharmacopée les seuils d'adaptation ont été déterminés en utilisant l'équation de CG avec un dosage non standardisé de la créatinine sérique. Il est illusoire de vouloir revoir toutes les recommandations des caractéristiques du produit selon les nouvelles équations d'autant que le sujet est mouvant et incertain. Pourtant les équations estimant le DFG (MDRD et CKD-EPI) sont plus performantes mais l'ajustement des dosages des médicaments est toujours fonction de la ClCrCG. Initialement l'utilisation indifférente du DFGeMDRD ou de la ClCrCG était encouragée mais il s'est avéré que les formules ne sont pas interchangeables. Pour les sujets âgés, elles sont discordantes dans plus de 60% des cas et l'utilisation de l'une ou de l'autre change la prescription de manière significative (Gill, 2007). Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent aucune des équations n'est en réalité validée chez les personnes âgées de plus de 75 ans, ni chez les dénutris, ou en cas de poids extrême, de variation de la masse musculaire, ou encore de régime pauvre en protéines (HAS, 2011). Dans la réalité, les patients âgés sont souvent polypathologiques et polymédiqués. Ils ont également une plus grande probabilité d'associer dénutrition, poids extrême, régime pauvre en protéines et variation de la masse musculaire et c'est donc dans leur cas que les équations prédictives risquent d'être prises en défaut. Malgré cela une étude (Corsonello, 2011) a montré que le DFGeCKD-EPI est performant pour prédire les effets indésirables de médicaments hydrosolubles (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, digoxine et hypoglycémifiants) chez la personne âgée. Au final monitorer la réponse au traitement, la fonction rénale pour un médicament néphrotoxique ou le dosage du médicament lui-même lorsque cela est possible restent essentiels. Il faut également garder à l'esprit que pour une clairance de médicament c'est la fonction rénale du patient qui importe, il conviendrait donc d'ajuster le DFGe en conséquence, en particulier chez les patients âgés qui s'éloignent souvent de la surface corporelle standard de 1,73m<sup>2</sup>.

## II. Objectifs du travail

Dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés à l'effervescence actuelle qui règne dans le domaine de la néphrologie, en rapport avec l'estimation de la fonction rénale. Ce sujet touche toutes les spécialités médicales prescriptrices puisque le rein comme le foie définit la gestion par l'organisme de nombreux médicaments. L'un des objectifs d'une prescription médicamenteuse hormis l'efficacité c'est aussi minimiser les effets secondaires, pour cela, il est important de déterminer la dose efficace, i.e. la dose minimale efficace. L'altération de la fonction rénale touche également la clairance rénale des médicaments à élimination urinaire ce qui implique de baisser ou d'espacer les doses. Nous pouvons donc prédire que la fonction rénale se retrouve quotidiennement sur la route des prescripteurs. Notre point d'intérêt, dans ce travail, se situe chez les personnes âgées, car elles sont les plus grosses consommatrices de médicaments du fait de leurs multi-pathologies et les plus susceptibles d'avoir une atteinte de leur fonction rénale. La physiologie de l'organisme humain âgé pose des limites avec lesquelles il faut composer lors des prescriptions au risque sinon d'accidents iatrogènes fréquents (Ferchichi, 2004). L'une de ces limites est la filtration rénale qui diminue plus ou moins vite avec l'âge en fonction des pathologies sous-jacentes. Schématiquement nous pouvons retenir qu'à 90 ans le débit de filtration glomérulaire est jusqu'à deux fois moindre qu'à 20 ans (Davies, 1950). Rien que cet unique point rend les patients âgés plus exposés au surdosage et donc à la iatrogénie médicamenteuse. Ajuster les dosages selon le débit de filtration glomérulaire est donc le premier pas sur le chemin d'une prescription sûre en gériatrie. Encore faut-il avoir la possibilité de déterminer cette filtration. Les mesures du débit de filtration glomérulaire sont généralement complexes tant d'un point de vue technique qu'économique, hors les besoins sont vastes. Il faut donc parvenir à l'estimer à l'aide de marqueurs biologiques faciles à obtenir et peu onéreux. La créatinine sérique est depuis de nombreuses années utilisée dans le but d'apprécier la fonction rénale. Pourtant elle a des limites. D'une part sur le plan technique de mesure, cela est en cours de résolution avec la standardisation des dosages à travers le monde. D'autre part sur le plan physiologique, la créatinine sérique a une production variable et son élimination n'est pas purement glomérulaire et passive. Sa production dépend étroitement du régime alimentaire et de la masse musculaire. Ces deux éléments ont des variations extrêmes chez les personnes âgées. Les limites usuelles de créatinine sérique fixées par les laboratoires sont prises en défaut car leur masse musculaire est physiologiquement moindre mais leur débit de filtration glomérulaire a parallèlement baissé avec l'âge. Il en résulte que la plupart des personnes âgées ont des créatinines sériques dans les limites admises pour les adultes jeunes sans en avoir la masse musculaire. Il n'est pas prudent de se fier à ce dosage pour estimer le DFG. Les limites biologiques sont également prises en défaut chez les végétariens de par leurs faibles apports en créatine et créatinine. Enfin l'élimination de la créatinine n'est pas purement passive, il existe une sécrétion active tubulaire qui varie avec le degré d'insuffisance rénale (de 19% à 92% lorsque  $DFG < 40 \text{ ml/min}$ ) (Shemesh, 1985).

Pour pallier à ce manque de précision, la créatinine sérique a été intégrée dans des équations mathématiques élaborées sur des échantillons plus ou moins biaisés. Les autres variables prises en compte dans ces équations sont l'âge, le sexe et le poids pour l'une d'entre elles. La formule de Cockcroft-Gault est la plus ancienne, elle est considérée comme obsolète d'une part parce qu'elle estime la clairance de la créatinine, elle-même une estimation du débit de filtration glomérulaire. D'autre part parce qu'elle a été élaborée quasi exclusivement sur une population masculine avec un dosage de la créatinine sérique reconnu comme très approximatif actuellement (colorimétrique de Jaffé non compensé). Son utilisation a été recommandée depuis 2002 (HAS, 2002) en France, en 2005 ces recommandations ont déjà changé avec l'apparition de la formule de MDRD. Enfin depuis 2009 une autre formule a été construite, le CKD-Epi et elle est en train de s'imposer à l'heure actuelle (HAS, 2012). La multiplication des équations mathématiques induit une confusion chez les prescripteurs, particulièrement ceux extérieurs à la néphrologie. Les recommandations posologiques des RCP, qui sont la base de données à laquelle se fient les médecins sont toujours exprimées avec l'équation de Cockcroft-Gault. Hors de nombreux auteurs ont montré que ces équations ne sont pas interchangeables. Nous avons voulu dans ce travail montrer également la discordance dans le classement en stades de maladie rénale en fonction de la formule utilisée ainsi que la relation liant les formules MDRD/CKD-Epi au CG. Nous avons décrit notre population de sujets âgés qui est semblable à celles des services de gériatrie aigüe en France afin de pouvoir la comparer à celles ayant servi à l'élaboration des diverses formules. Nous avons choisi le CG comme formule de référence tout simplement car elle sert à la définition des seuils de fonction rénale d'adaptation posologique. Puis nous avons regardé l'impact sur la prescription de quatre classes de molécules et deux médicaments selon que l'une ou l'autre des formules est utilisée. Les groupes de médicaments analysés ont été choisis comme suit, les benzodiazépines, apparentées et les antipsychotiques, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion représentent les molécules les plus prescrites avec une élimination rénale importante. Les héparines de bas poids moléculaire, leur emploi est délicat chez le sujet âgé du fait du risque d'effets secondaires graves mais leur balance bénéfices/risque peut néanmoins être très positive s'ils sont prescrits au bon dosage. Enfin, la digoxine et l'allopurinol, pour la première à cause de son index thérapeutique étroit et son élimination rénale et pour le second parce qu'il a la particularité d'avoir quatre seuils fixes d'adaptation posologique.



### **III. Matériel et méthode**

#### **A. Population de l'étude**

La population étudiée dans cette thèse se compose des patients hospitalisés dans le service de gériatrie aigue de l'hôpital Bichat-Claude Bernard de janvier 2008 à mars 2009. Un total de 589 comptes-rendus d'hospitalisation (CRH) ont été analysés rétrospectivement. Nous avons exclu ceux où il manquait les données obligatoires au calcul de l'une des formules comme le poids, la créatininémie ou l'âge (n=30). Nous avons également exclu les CRH correspondant à une deuxième hospitalisation afin de ne pas introduire de biais et ceux concernant un résultat d'examen ou un doublon (n=113). Enfin nous avons exclu les patients décédés du fait d'un manque systématique des résultats biologiques, leur CRH consistant en une lettre adressée au médecin traitant (n=47). Au final nous avons pu analyser au total 399 CRH, 123 pour les hommes et 276 pour les femmes. Pour tous ces patients, les trois estimations de la fonction rénale ont été conservées mêmes celles manifestement aberrantes, elles influent certainement sur les résultats. Néanmoins ces résultats sont donnés par les estimateurs au lit du malade lorsqu'il s'agit de prescrire à l'échelle individuelle, il nous paraît important d'en tenir compte.

#### **B. Méthodes de mesure**

##### **1. Créatinine sérique**

Le dosage de la créatinine sérique est réalisé sur un MODULAR®, société Roche qui mesure la cinétique colorimétrique de la réaction de Jaffé. Cette méthode a été validée contre la méthode de référence.

##### **2. Albuminémie**

L'albuminémie est dosée par l'automate IMAGE®, de Beckman, selon la technique de néphlémétrie cinétique.

### 3. Hémoglobine

Elle est réalisée par un ADVIA®, Siemens.

### 4. Le poids

Les poids ont été mesurés dans le service avec une balance mécanique lorsque les patients tiennent la position debout ou une balance suspendue lorsqu'ils sont alités.

## C. Les équations mathématiques

Les estimateurs mathématiques du débit de filtration glomérulaire sont issus de la littérature et des recommandations françaises. Les formules ci-après ont été appliquées.

### 1. Cockcroft-Gault

$$ClCr = K \times (140 - \text{âge}(\text{an})) \times \text{poids}(\text{kg}) / Cr_{\text{plasmatique}} (\mu\text{mol/l})$$

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

### 2. Modified Diet in Renal Disease

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

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

Le coefficient 175 a été utilisé puisque la créatinine sérique est dosée selon des méthodes standardisées pouvant être tracées avec l'IDMS.

### 3. Chronic Kidney Disease Epidemiologic collaboration

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

### D. Statistiques descriptives et autres tests mathématiques

Les calculs ont été réalisés par le logiciel Microsoft Office Excel 2007 ( Microsoft Corp, Redmont, WA).

Nous avons calculé la moyenne arithmétique, la médiane ainsi que l'écart-type (standard deviation) d'un certain nombre de variables issues de cette population. Nous avons utilisé des graphiques de dispersion (nuage de points), ils ont permis de valider visuellement une association linéaire entre les estimateurs. Nous avons calculé le coefficient de corrélation linéaire de Pearson. Nous avons utilisé des pourcentages et des histogrammes pour quantifier les concordances ou discordances entre les résultats donnés par les différentes équations (statistiques descriptives). Les tests de comparaison mathématique ont été effectués en ligne sur le site (BiostaTGV) : test de Student pour les comparaisons de moyennes.

## **E. Médicaments et seuils d'adaptation à la fonction rénale**

Toutes les prescriptions médicamenteuses à l'entrée et à la sortie de l'unité de gériatrie aigue ont été extraites des CRH manuellement puis organisées et filtrées à l'aide du logiciel Excel.

Les différentes recommandations posologiques en France s'appuient sur les RCP (résumé des caractéristiques du produit) fournies par les laboratoires pour chacun des médicaments mis sur le marché. Ces RCP sont réunies dans le Vidal (qui est financé et distribué et/ou vendu par le LEEM, les entreprises du médicament) et depuis peu sur internet (base-de-données-publique). C'est un recueil de monographies rédigées d'après les données publiées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et l'Agence Européenne du Médicament. Nous avons consulté cette base de données publique ainsi qu'une publication de Breton (Breton, 2011) afin d'établir les seuils d'adaptation posologique pour ce travail.

### **1. Les psychotropes (BZD et apparentés, antipsychotiques, anxiolytiques)**

Le premier groupe de médicaments est constitué par les benzodiazépines (alprazolam, bromazépam, lorazépam, prazépam, lormétazépam, nordazépam, clonazépam, oxazépam, tétrazépam, diazépam, clobazam, Noctran®), apparentées (zopiclone, zolpidem), les antipsychotiques (tiapride, rispéridone) et les anxiolytiques (méprobamate). Les seuils d'adaptation pour ce groupe sont très vagues sur les RCP (mention « *Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique: il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple*»). En revanche ils ne sont pas contre-indiqués. Breton et al. ont établi deux seuils, une contre-indication à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et une nécessaire adaptation si le DFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nous avons pris en compte les deux recommandations dans notre analyse en fixant deux seuils 30 et 60 ml/min.

### **2. Les bêtabloquants (B-)**

Nous avons analysé la prescription des bêtabloquants, qui sont des molécules régulièrement prescrites chez les personnes âgées souvent atteintes d'insuffisance coronarienne ou cardiaque. Les principes actifs retrouvés sur les ordonnances sont l'acébutolol, l'aténolol, le propranolol, le bisoprolol, le céliprolol, le bétaxolol, le nébivolol, le métoprolol, le sotalol, le labétolol, le pindolol et deux associations Tenordate® et Lodoz®. Ces molécules doivent être employées avec précaution chez l'insuffisant rénal, qui plus est s'il est âgé, car leur effets inotrope et chronotrope négatifs sont responsables de nombreux accidents iatrogènes. Ils ne

sont pas contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique (RCP, Breton et al.). Néanmoins les doses initiale et maximale doivent être réduites en fonction de la sévérité de l'IRC ainsi que chez la personne âgée (« par exemple mi-dose ou quart de dose »). Les seuils d'adaptation varient sensiblement en fonction des molécules selon les RCP (Sectral® doit être adapté à partir de ClCrCG<50ml/min, la Tenormine® ClCrCG<35ml/min, le Témérit® est déconseillé en cas d'IR sévère). Pour Breton et al. les seuils d'adaptation sont à 30 et 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

### **3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)**

Nous avons également étudié la prescription des IEC qui sont des molécules thérapeutiques particulièrement intéressantes sur le plan rénal pour leur diminution de la pression de perfusion glomérulaire. Ces molécules sont le traitement de première intention de la néphropathie avec protéinurie. Les IEC doivent pour la plupart être adaptés à la fonction rénale selon la clairance de la créatinine. Cette adaptation posologique commence dans de rares cas dès 80ml/min mais le plus souvent en dessous de 60ml/min, dans les RCP selon un tableau posologique. Elle doit également tenir compte de l'âge des patients. Chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé il faut ainsi introduire le médicament à plus faibles doses et viser une dose d'entretien moindre. Les principes actifs et associations prescrits dans notre population sont les suivants le quinapril, le bénazépril, le périndopril, l'énalapril, le lisinopril, le ramipril et les associations à un diurétique Bipreterax®, Cibadrex®, Cotriatec®, Ecazide®, Zestoretic®. Dans ce qui suit le DFG estimé ne nécessitant pas d'adaptation a été arbitrairement choisi à 60ml/min (comme Breton et al.) ce qui est vrai pour la majeure partie des molécules. Les combinaisons IEC et diurétiques thiazidiques sont elles contre-indiquées en dessous de 30ml/min.

### **4. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)**

Nous avons également étudié le cas des héparines de bas poids moléculaire, c'est un sujet très débattu car ils sont associés au progrès que constitue la prescription d'une anti coagulation efficace chez la personne âgée. La balance bénéfices/risques est en faveur de l'anticoagulation malheureusement au prix d'effets secondaires graves. Tout l'enjeu est de minimiser ce risque par une prescription efficace. L'élimination des HBPM est en grande partie rénale. Plus la molécule est petite et plus grande est la proportion éliminée par le rein (Siguret, 2004). L'insuffisance rénale expose donc au surdosage par accumulation et il convient de prescrire en adaptant les doses à la fonction rénale (surtout si elles sont curatives). Les HBPM sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère en dehors de

la situation particulière de la dialyse (selon les RCP et Breton et al.). Elles sont également déconseillées en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (RCP) selon une estimation de la fonction rénale par le CG. Les principes actifs prescrits dans notre population sont les suivants nandroparine, tinzaparine et énoxaparine. Les seuils d'adaptation ont été retenus à 30 et 60ml/min.

## **5. Digitaliques**

Les digitaliques ont une élimination rénale et une marge thérapeutique étroite. Ils doivent donc être adaptés à la fonction rénale appréciée par la ClCr et d'une façon générale la dose prescrite chez le sujet âgé doit être limitée à 0,125mg/j (RCP). Pour Breton et al. les posologies doivent être adaptées dès que le DFGe < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nous avons retenu le seuil de 60ml/min dans notre travail.

## **6. Allopurinol**

Le métabolite actif de cet hypo-uricémiant est éliminé par voie rénale. Il a de nombreux effets secondaires cutanés dose-dépendants avec la particularité d'avoir un schéma d'adaptation très précis en cinq groupes selon les RCP. La molécule doit être ajustée à la fonction rénale estimée par la ClCrCG selon un tableau mais n'a pas de contre-indication rénale. Les seuils d'adaptation sont <20mL/min, 20-40mL/min, 40-80mL/min, 80-100mL/min et dose normale pour >100mL/min. Pour Breton et al. il faut adapter à la fonction rénale à partir d'un DFGe<80ml/min/1,73m<sup>2</sup> avec des seuils à 30 et 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nous avons appliqué les seuils de l'équipe de Breton et al.

## IV. Résultats

### A. Tableau des caractéristiques de la population

	FEMMES n=276		HOMMES n=123		
	<i>Moyenne +/- écart-type</i>	<i>Médiane</i>	<i>Moyenne +/-écart- type</i>	<i>Médiane</i>	
Age (an)	86 +/-6	86	Age (an)	85+/-6	86
Poids (kg)	58 +/-14	55	Poids (kg)	66+/-12	65
Dénutrition et/ou C+	154 dénutries		Dénutrition et/ou C+	68 dénutris	
Nombre médicaments Entrée	6,7 +/-3,8	6	Nombre médicaments Entrée	6,4+/-3,4	7
Nombre médicaments Sortie	7,3 +/-3	7	Nombre médicaments Sortie	7,4+/-3,2	7
Albuminémie (g/L) n=220	34,6 +/-5,5	35,1	Albuminémie (g/L) n=97	34,4+/-5,8	34
Hémoglobine (g/dL) n=263	12 +/-1,4	12	Hémoglobine (g/dL) n=116	12,3+/-1,6	12,3
Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) n=91	1,55 +/-0,16	1,51	Surface corporelle (m <sup>2</sup> ) n=48	1,7+/-0,2	1,6
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) n=91	23,6 +/-5,8	22,7	IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) n=48	22,2+/-4	20,8
ADL (/6) n=218	4,4 +/-2,1	5,5	ADL (/6) n=100	4,9+/-1,8	6
IADL (/4) n=207	1,4 +/-1,6	1	IADL (/4) n=94	2,1+/-1,8	2
Durée d'hospitalisation (jour)	13,6 +/-7,5	12,5	Durée d'hospitalisation (jour)	14+/-8	13
Créatinine plasmatique (µmol/L)	81+/-38	73	Créatinine plasmatique (µmol/L)	110+/-54	94
ClCrCG (mL/min)	45 +/-20	42	ClCrCG (mL/min)	50+/-30	47
DFGeMDRD (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	69 +/-27	66	DFGeMDRD (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	72+/-57	65
DFGeCKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	63 +/-20	65	DFGeCKD-EPI (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	61+/-24	61
ClCrSceCG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) n=91	51 +/-23	47	ClCrSceCG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) n=48	47+/-20	46

*Abréviations du tableau :*

C+ : Compléments nutritionnels oraux ; IMC : Indice de masse corporelle ; ADL : Activities of daily living ; IADL : Instrumental activities of daily living

ClCrCG : Clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockroft-Gault

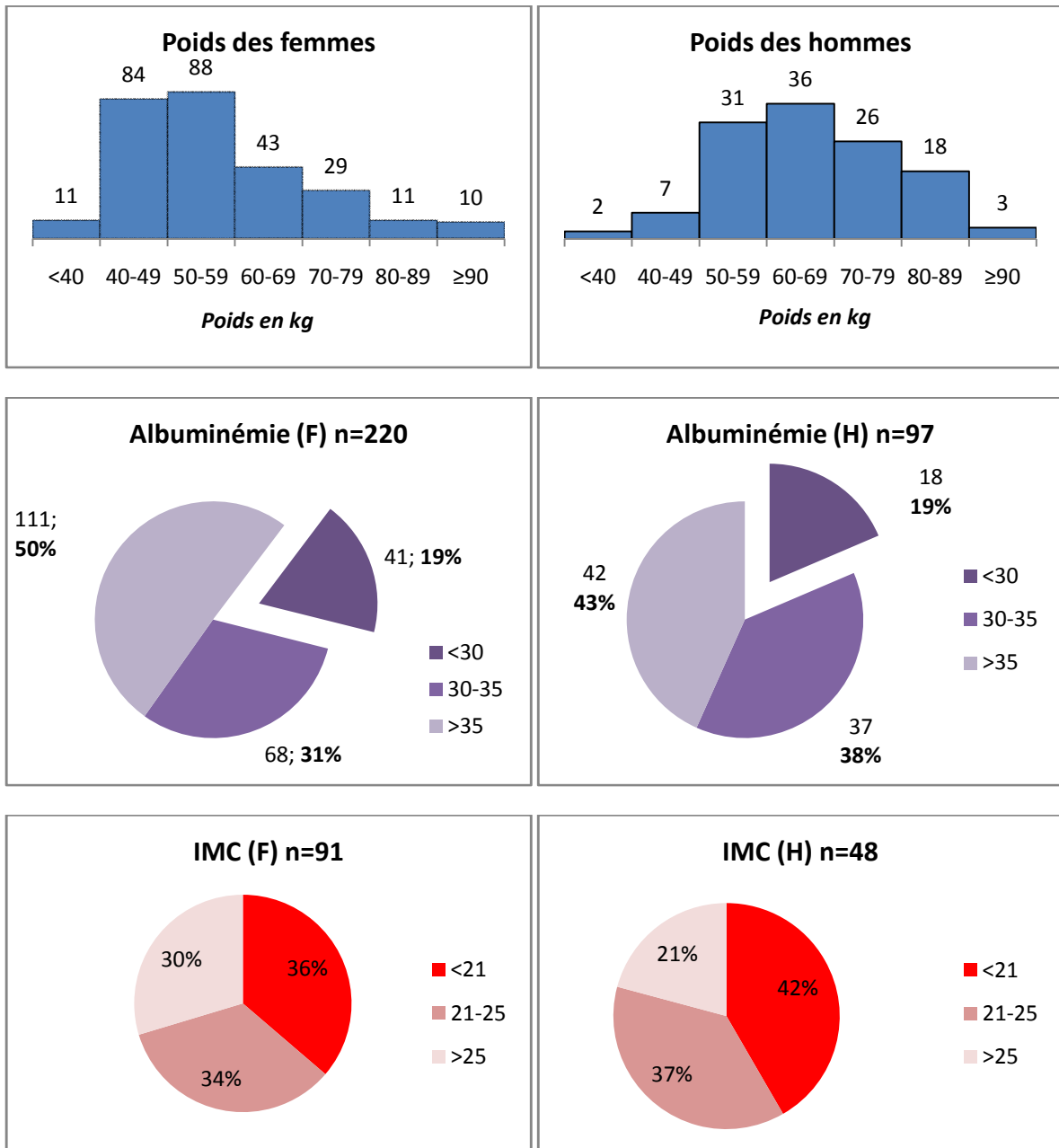
DFGeMDRD : Débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD

DFGeCKD-EPI : Débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI

ClCrSceCG : Clairance de la créatinine rapportée à la surface corporelle estimée selon la formule de Cockroft-Gault.

Le nombre de femmes total est de 276 et d'hommes de 123, cependant certaines données n'étaient pas disponibles chez tous les patients. N représente le nombre de patients pour lesquels les valeurs en question sont analysées.

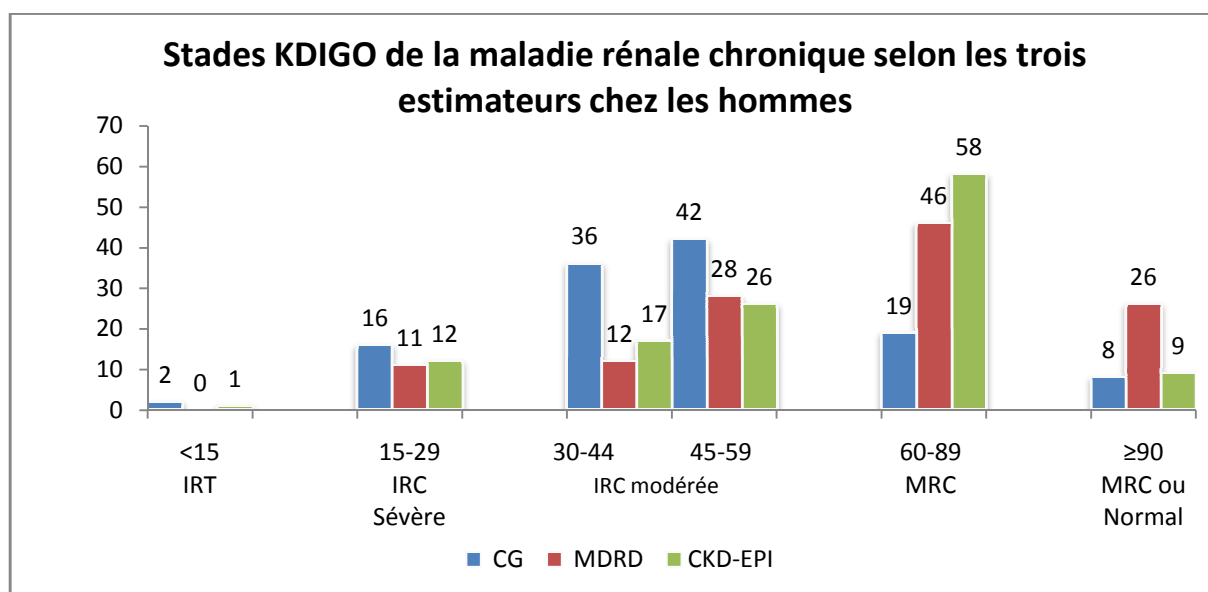
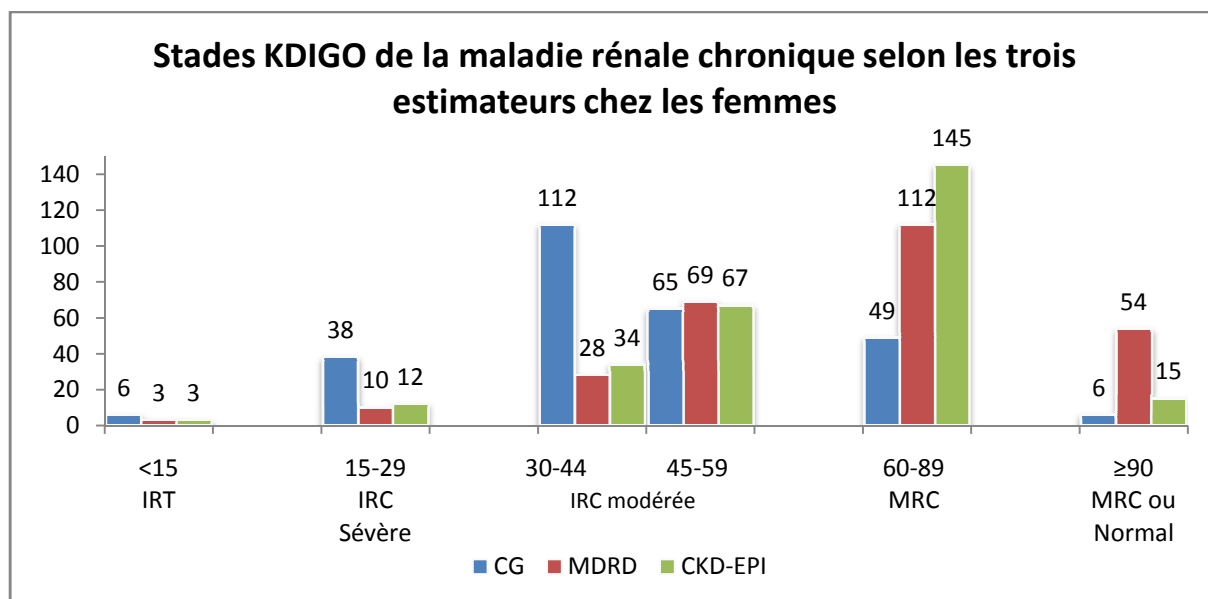
## B. Etat nutritionnel : Poids, albumine sérique et IMC





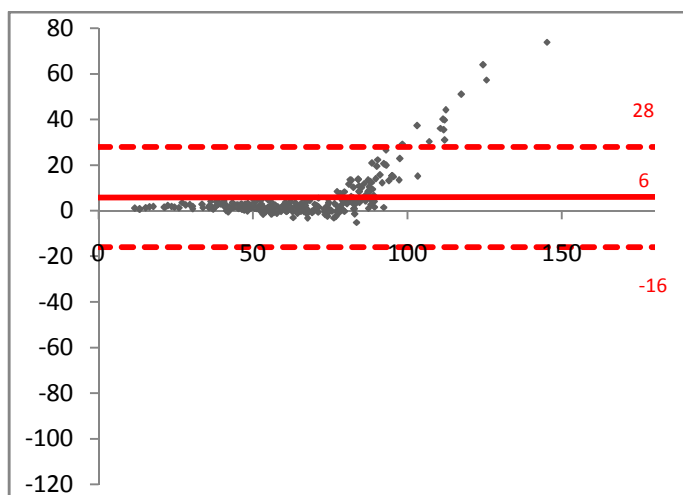
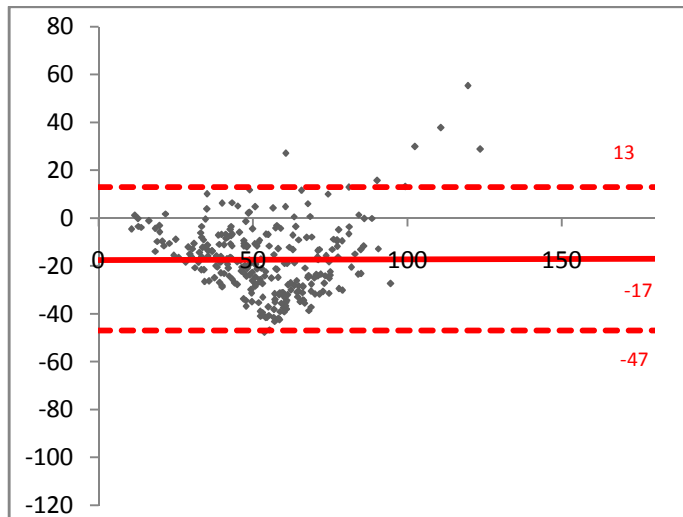
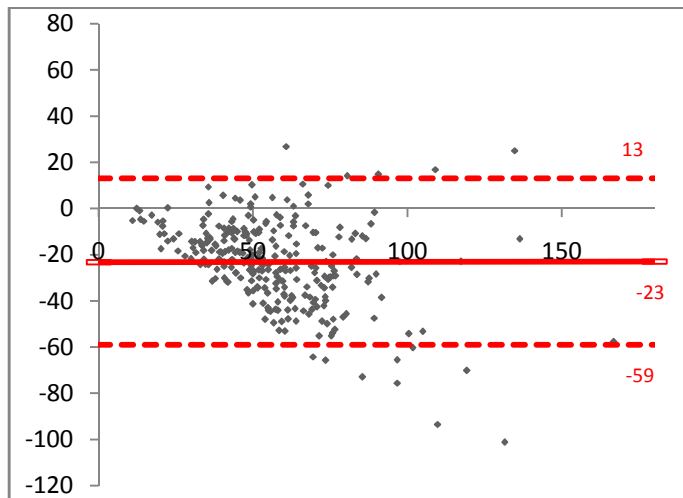
## C. Stades de la maladie rénale chronique

Stades selon la KDIGO et HAS 2012



Nous avons choisi la dernière classification présentée par la KDIGO en 2012 pour classer les stades de maladie rénale. Nous pouvons voir d'emblée la différence entre les estimations de CG et MDRD/CKD-EPI.

*Différences entre les estimations, illustration avec les schémas de Bland-Altman  
chez les femmes*



Ordonnées : différence entre les deux estimations

Abscisses : moyenne des deux estimations

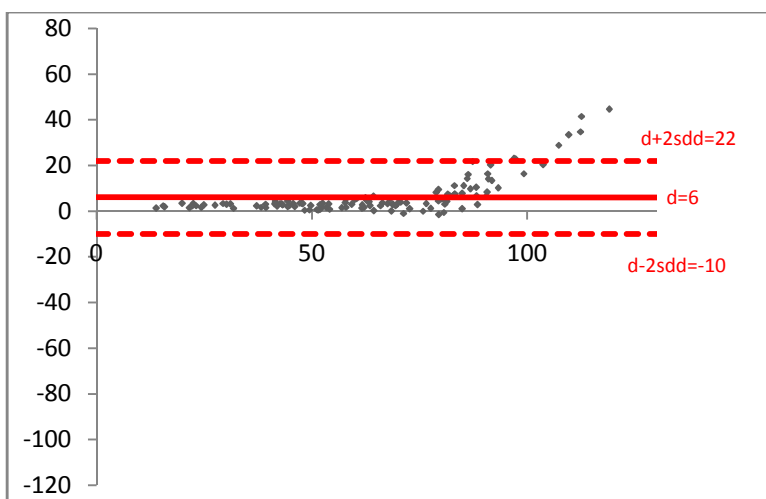
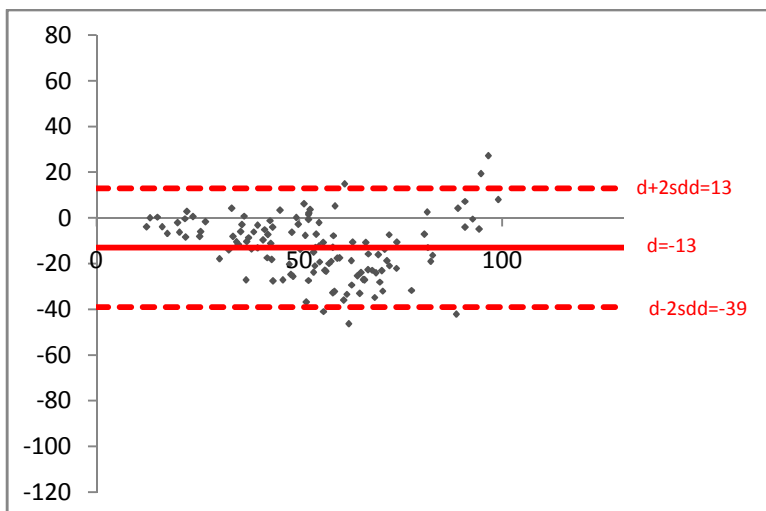
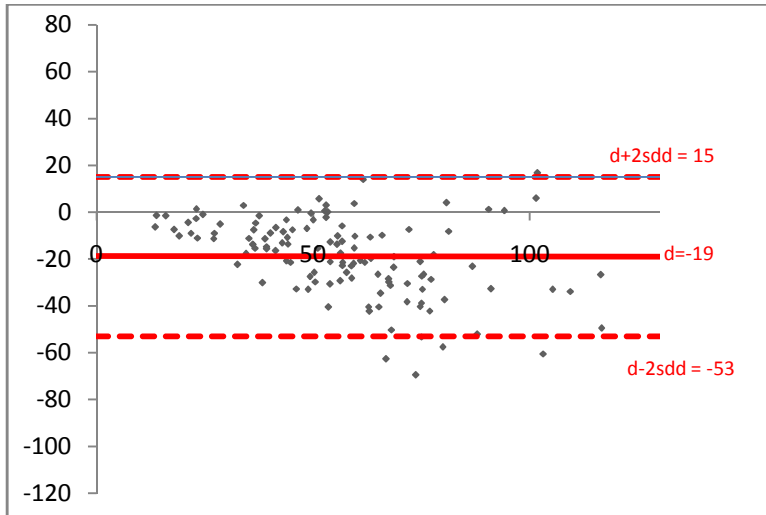
Le trait plein représente la moyenne  $\bar{d}$  des différences et les deux traits pointillés :  $\bar{d} \pm 2s_{dd}$  ( $2 \times$ écart-type des différences)

BA1 : CG - MDRD

BA2 : CG - CKD-EPI

BA3 : MDRD - CKD-EPI

*Différences entre les estimations, illustration avec les schémas de Bland-Altman  
chez les hommes*



Ordonnées : différence entre les deux estimations

Abscisses : moyenne des deux estimations

Le trait plein représente la moyenne  $d$  des différences et les deux traits pointillés :  $d \pm 2sdd$  ( $2 \times$ écart-type des différences)

BA1 : CG - MDRD

BA2 : CG - CKD-EPI

BA3 : MDRD - CKD-EPI

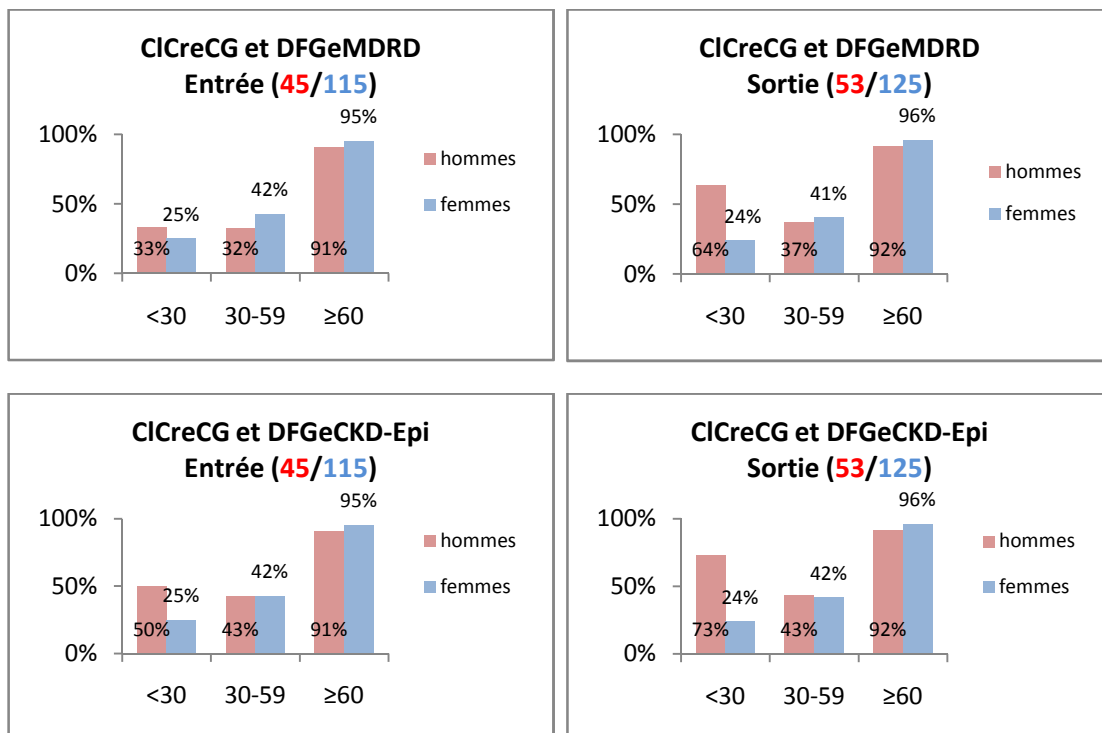
(Exclusion de 2 outliers)

## D. Concordance de prescription entre les estimateurs pour les différents groupes de médicaments

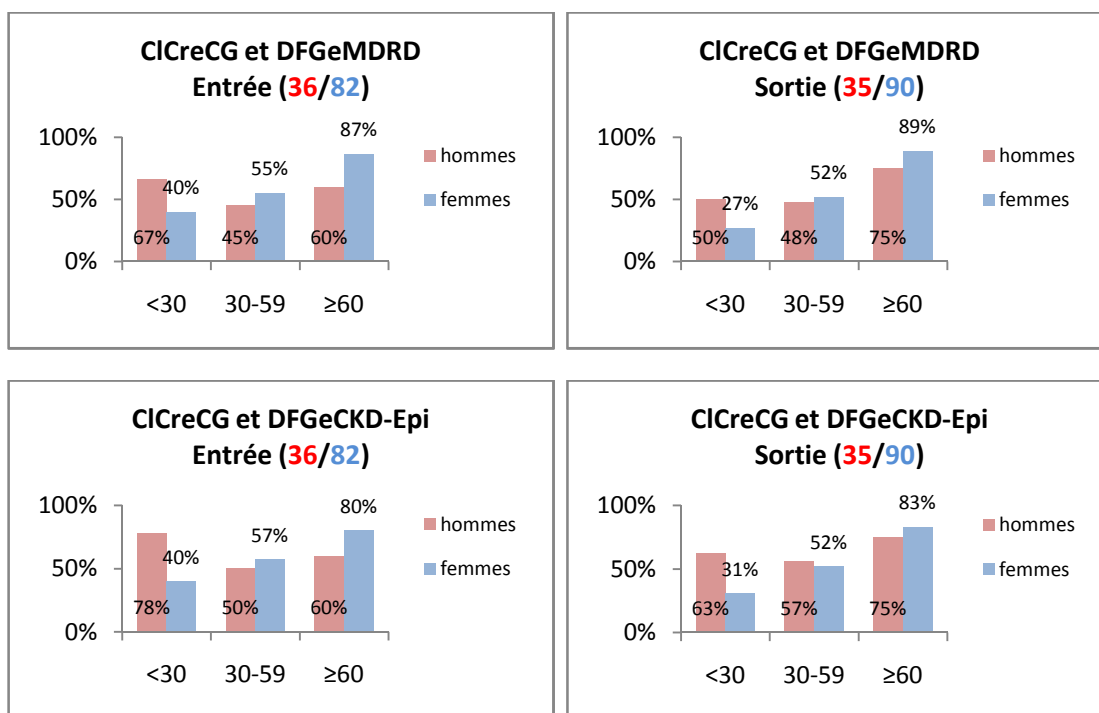
Sur la période concernée par l'analyse il y a eu 1807 prescriptions à l'entrée chez les femmes et 778 pour les hommes et plus de prescriptions lors de la sortie du service respectivement 2019 et 915 (soit respectivement 12% et 18% de plus,  $p < 0,05$ ). Il convient cependant de noter que cette augmentation inclut des traitements ponctuels qui n'ont pas été différenciés des traitements chroniques.

Les graphiques qui vont suivre de D1 à D6 sont construits sur le même schéma, ils représentent le pourcentage de concordance entre les deux estimateurs du DFG versus celui de la CICr lors de la prescription selon les différents seuils d'adaptation rénale. L'unité des ordonnées est exprimée en pourcentage (concordance) et celle des abscisses en ml/min (seuils de fonction rénale). Au sein d'une même étiquette nous comparons les hommes et les femmes, deux étiquettes horizontales comparent l'entrée et la sortie d'hospitalisation, deux étiquettes verticales comparent les estimateurs. Les nombres entre parenthèses représentent le nombre de patients avec le code couleur respectif.

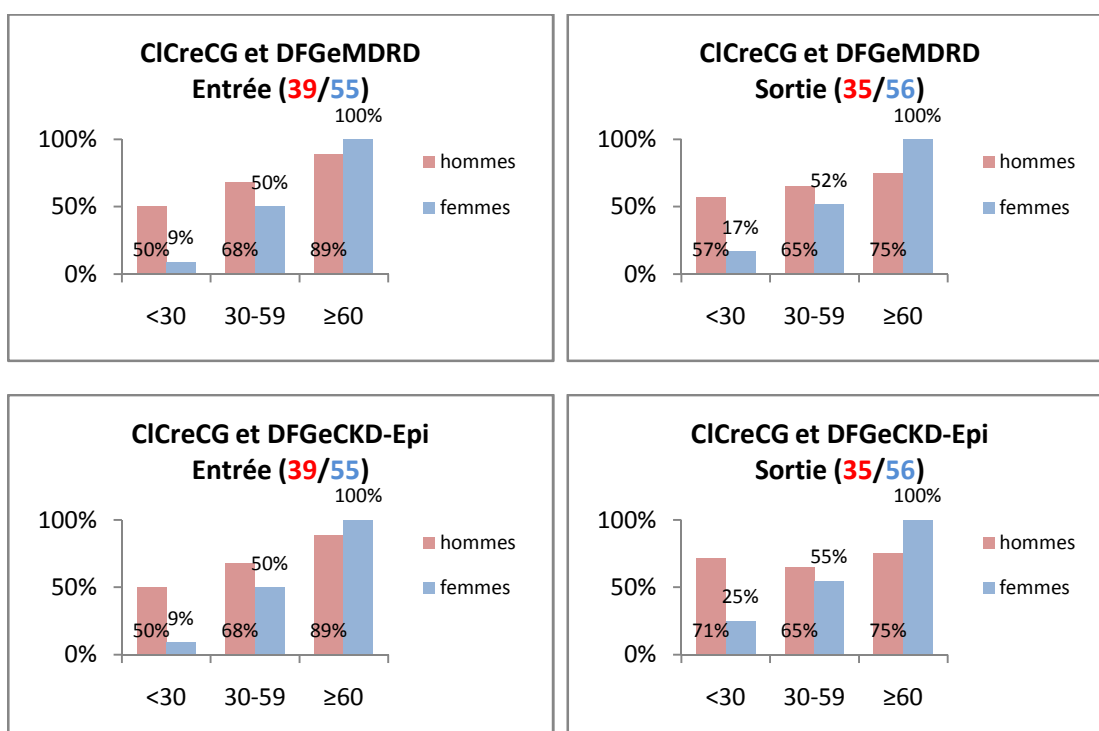
### 1. Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des benzodiazépines et apparentées (BZD)



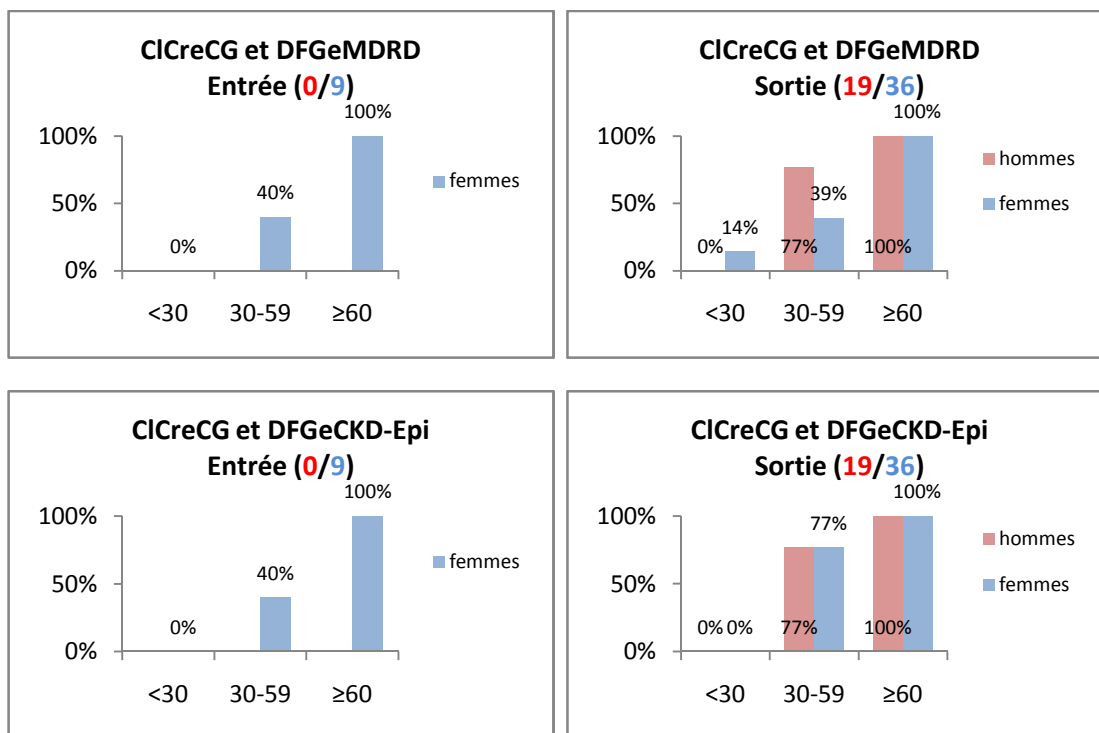
## 2. Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des bêtabloquants (B-)



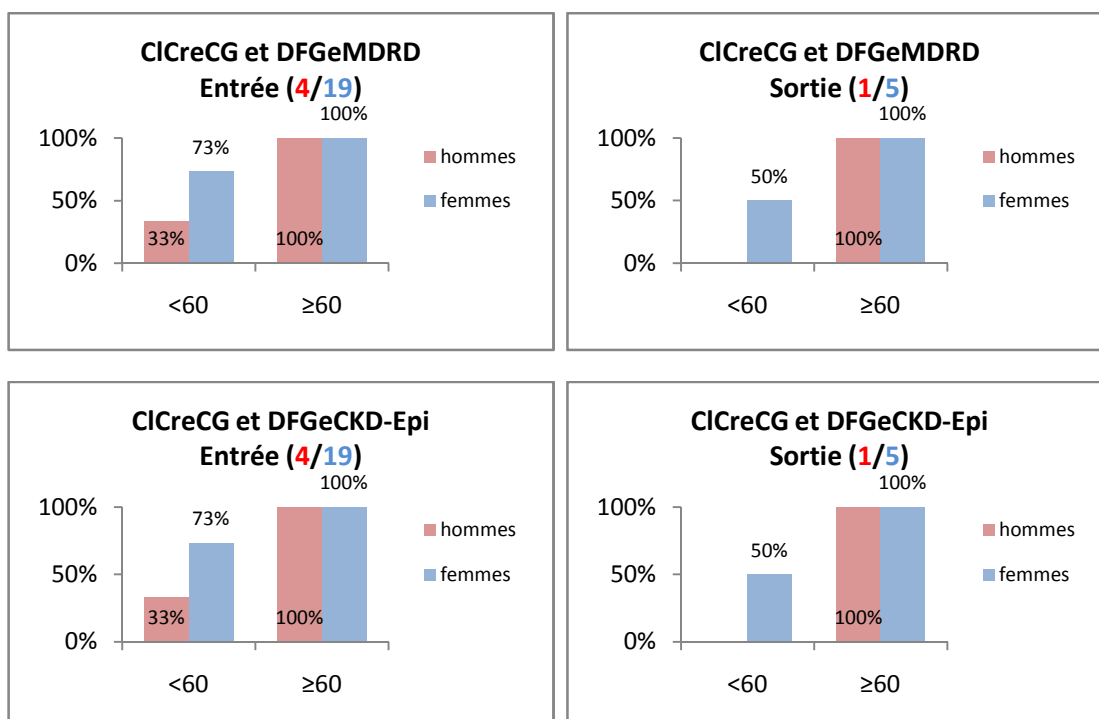
## 3. Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)



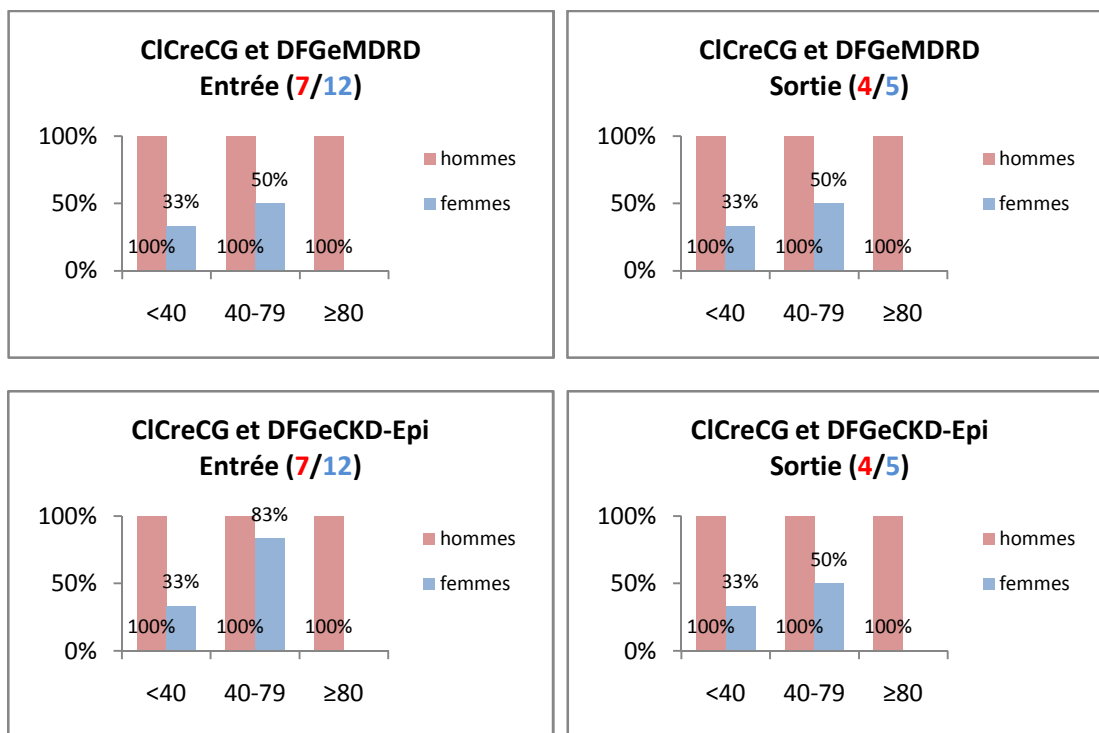
#### 4. Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des héparines de bas poids moléculaire (HBPM)



#### 5. Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) des digitaliques

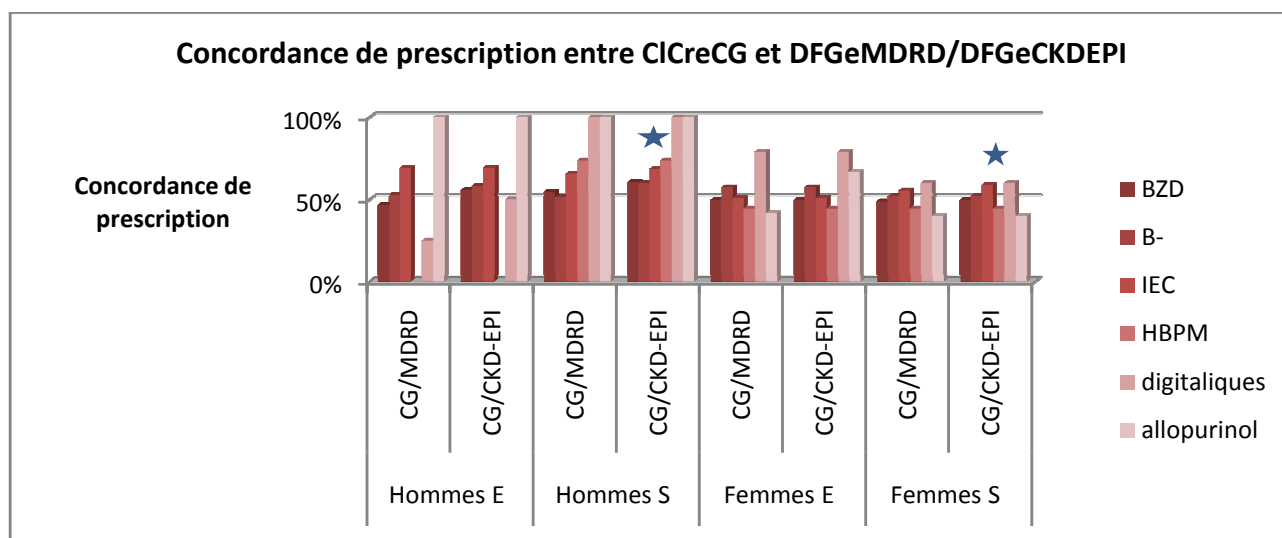


## 6. Concordance de prescription (%) par seuil d'adaptation rénale (ml/min) de l'allopurinol



Avec l'allopurinol il est aisé de calculer les doses prescrites selon les seuils d'adaptation à la fonction rénale, par exemple la totalité de la dose prescrite pour les patientes à l'entrée selon la CIcreCG serait de 1750mg, selon DFGeMDRD de 2450mg (+40% comparé au CIcreCG) et selon DFGeCKD-EPI de 2150mg (+23% comparé au CIcreCG). La totalité de la dose prescrite à la sortie d'hospitalisation serait pour CIcreCG de 700mg, DFGeMDRD 1000mg (+43%), DFGeCKD-EPI de 900 (+30%).

## 7. Concordance de prescription selon les trois estimateurs pour ces 6 familles de molécules



E : Entrée ; S : Sortie.

Le dégradé de couleurs représente « l'intensité » de prescription des molécules en question, le plus foncé i.e. le plus prescrit au plus clair i.e. le moins prescrit. Visuellement les concordances de prescription semblent meilleures chez les hommes par rapport aux femmes. Néanmoins seuls le groupe CG/CKD-Epi des hommes à la sortie et celui des femmes à la sortie sont significativement différents (65% *versus* 51%, T-test). Ces pourcentages globaux sont établis en pondérant le pourcentage de concordance de prescription par la fréquence de prescription des 6 groupes.



## V. Discussion

### A. La population

Nous avons fait le choix de séparer hommes et femmes pour plusieurs raisons. Tout d'abord la prévalence de l'insuffisance rénale terminale est 1,6 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (REIN, 2012). De plus l'équation CG a été développée en majorité chez des hommes ce qui crée probablement des biais chez les femmes. Et d'une façon générale hommes et femmes ne sont pas physiologiquement identiques face aux maladies et il paraît intéressant d'avoir une idée plus précise du comportement des estimateurs chez les deux sexes séparés. Ainsi, il existe des différences au niveau organique rénal entre hommes et femmes comme par exemple le pouvoir de concentration des urines (moindre chez les femmes) mais une meilleure gestion de l'excès de sel par rapport aux hommes. Dans notre population plusieurs éléments peuvent être notés. En tout premier lieu il y a plus de deux fois plus de femmes que d'hommes. Ce résultat est comparable à la pyramide des âges en France (pour la moyenne d'âge de 86 ans) (Insee, 2015). Leurs moyennes d'âge sont comparables et ils sont fortement polymédiqués, entre 6 et 7 médicaments par personne en moyenne. En revanche les femmes ont un poids moyen inférieur à celui des hommes (58kg vs 66kg  $p < 0,0001$ ). La prévalence de la dénutrition est élevée dans notre population. Néanmoins il existe une limite dans notre définition. Nous avons considéré un patient comme dénutri si dans le compte-rendu d'hospitalisation le mot « dénutrition », « sarcopénie » étaient présents ou qu'il bénéficiait d'une prescription de compléments nutritionnels. Nous sommes conscients qu'il est discutable de qualifier comme tel tous ces patients. Nous avons pris le parti de faire confiance à l'appréciation clinique des praticiens. Avec cette définition notre population compte 55% de dénutris. Plus objectivement les valeurs de l'index de masse corporelle (IMC) retrouvent 33/91 soit 36% de femmes et 20/46 soit 43% d'hommes à avoir un  $IMC < 21$ , un des critères de dénutrition. La littérature conforte nos chiffres de 24% (Compan, 1999) à 50% de dénutrition en unité de court séjour gériatrique. En second lieu la surface corporelle des femmes (1,55m<sup>2</sup> de moyenne et 1,51m<sup>2</sup> de médiane) est inférieure à la surface corporelle de référence 1,73m<sup>2</sup> des DFGe selon MDRD ou CKD-EPI. Ceci implique que les résultats des estimateurs du DFG doivent être réajustés chez plus de 50% des patientes (multiplication par 0,9 soit une différence de plus de 10% entre le DFG calculé comparé à celui des patientes) (Akbari, 2014). En troisième lieu l'interprétation de l'albumine sérique est également limitée dans notre population car les valeurs de la CRP ne sont pas toujours disponibles. Il est donc difficile de savoir si celle-ci est basse en raison d'un problème d'apport protéique ou à cause de l'extravasation vasculaire due à l'inflammation. En quatrième lieu les différences entre les fonctions rénales moyennes calculées par les trois estimateurs entre les hommes et les femmes ne sont pas significatives (CG  $p = 0,17$  ; MDRD  $p = 0,56$  ; CKD-EPI  $p = 0,47$ ). Enfin nous pouvons souligner que notre population est difficilement comparable aux populations qui ont servi à développer les

équations. Elle est plus âgée (âge moyen pour MDRD 50 ans, CKD-EPI 47 ans et CG seulement 17 sujets ont plus de 80 ans). Elle est également plus maigre ou dénutrie (IMC moyen pour CKD-EPI 28kg/m<sup>2</sup>).

## **B. Analyses de corrélation**

L'analyse visuelle des graphiques en nuage de points ne retrouve aucune corrélation entre d'une part l'âge ou le poids et d'autre part la créatinine sérique. Cela est probablement dû au facteur confondant, la masse musculaire. Les données sont en annexes 3 et 4. Par ailleurs nous avons cherché à caractériser la force de la corrélation entre la ClCrCG et les DFG<sub>MDRD</sub>/DFG<sub>CKD-EPI</sub>. Nous avons posé ClCrCG comme mesure de référence dans notre analyse car elle représente encore la mesure de référence dans les RCP. Nous attendions un coefficient de corrélation très élevé puisque les estimateurs intègrent deux variables identiques. Les coefficients de corrélation linéaires de Pearson sont à 0,8 pour les hommes et 0,7 pour les femmes ce qui correspond à une relation très forte. Néanmoins nous sommes loin de la quasi identité comme observé entre les deux estimateurs du DFG, MDRD et CKD-EPI, ( $r_s = 0,98$ , coefficient de rang de Spearman, car le nuage de points ne suit pas une droite). Le coefficient de détermination,  $r_p^2$  varie entre 50 et 60%, ce qui signifie que la variation de DFG<sub>MDRD</sub> ou DFG<sub>CKD-EPI</sub> explique entre 50 et 60% de la variation de ClCrCG. Autrement dit il est déjà évident que les formules ne sont pas interchangeables (Gill, 2007), en revanche pour les deux estimateurs du DFG c'est moins évident.

## **C. Analyses de concordance**

Nous pouvons observer les histogrammes (p.40) comparant la répartition des effectifs au sein des différents stades KDIGO selon les trois formules. Pour la ClCrCG il y a une majorité de stade 3 alors que pour les DFG<sub>MDRD</sub> et DFG<sub>CKD-EPI</sub> il y a une majorité de stades 2. La concordance entre les formules pour classer les estimations des fonctions rénales des patients au sein des différents stades est médiocre entre ClCrCG et DFG<sub>MDRD</sub> ou DFG<sub>CKD-EPI</sub>. Cette concordance est globalement à 50% mais elle ne reflète pas l'inégalité entre les stades car elle est encore plus basse pour les stades 3 et 4 où elle se situe plutôt entre 15 et 40%. Les différences de proportion de la concordance entre les hommes et les femmes ne sont pas statistiquement significatives (test du Chi<sup>2</sup> fait avec l'application R exemple de commande : `prop.test(c(7,7),c(46,18))`). Les représentations de Bland-Altman retrouvent un biais moyen entre -13 et -23 lorsque l'on compare ClCrCG au DFG<sub>MDRD</sub> ou DFG<sub>CKD-EPI</sub> traduisant une surestimation systématique des deux estimateurs du DFG. Le biais moyen entre DFG<sub>MDRD</sub> et DFG<sub>CKD-EPI</sub> est de +6 car à partir d'une certaine valeur de

DFGe les estimations divergent. Nous rappelons que cela est en accord avec le fait que le CKD-Epi a une formulation différente à partir d'un seuil de créatinine sérique.

Avec la discordance qui existe entre les formules pour classer dans les différents stades, il est n'est pas surprenant de retrouver quelque chose de similaire au niveau des prescriptions médicamenteuses. Nous retrouvons effectivement une concordance globale de prescription variant entre 50% et 65% selon le sexe et l'estimateur utilisé. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans les prescriptions faites entre l'entrée et la sortie d'hospitalisation ou entre les sexes (sauf une exception), ce qui possiblement aurait pu être expliquée par un changement d'estimateur. Cependant nous avons noté trois modifications thérapeutiques majeures. D'une part la déprescription de la digoxine et de l'allopurinol (respectivement -74% et -53%). La digoxine et l'allopurinol sont classés dans les médicaments dont l'usage est inapproprié chez la personne âgée. D'autre part la prescription hospitalière des héparines de bas poids moléculaire chez des patients majoritairement dénutris. D'autres modifications thérapeutiques ont eu lieu notamment la prescription de benzodiazépines à durée de vie courte de novo ou en remplacement d'autres benzodiazépines, arrêt des associations inhibiteur de l'enzyme de conversion et diurétiques pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion simple. Et de manière générale notre expérience personnelle au sein du service a montré que les initiations des médicaments étaient presque toujours à la plus petite dose disponible puis une augmentation ultérieure très prudente. Celle-ci devait être effectuée par le médecin traitant lors du retour à domicile ou par le service de réadaptation. Il est très difficile de conclure *a posteriori* sur la prise en compte de l'un ou l'autre des estimateurs. Dans notre travail, nous avons constaté plusieurs problèmes. Dans un premier lieu les RCP sont souvent assez vagues lorsqu'il s'agit d'adaptation posologique. Fréquemment, les seuils sont donnés à titre indicatif avec régulièrement une proposition d'adaptation consistant à dire « réduire la posologie de moitié par exemple chez l'insuffisant rénal et la personne âgée ». Peu d'études de pharmacocinétique stade 2 ou 3 du processus d'obtention d'AMM incluent des patients âgés et qui plus est insuffisants rénaux, polypathologiques et polymédiqués (Fialová, 2009), (Médecine, 2012). La fonction rénale n'est pas la seule à être modifiée par le vieillissement, la résorption digestive, les volumes de distribution, l'hypoalbuminémie, la sensibilité aux molécules..., changent en parallèle et modifient la gestion des médicaments par l'organisme âgé. Pour toutes ces raisons, l'académie de pharmacie recommande depuis plusieurs années de « développer des structures de recherche préclinique et clinique en gériatrie, la mise au point de modèles expérimentaux adaptés et la mise en œuvre d'études cliniques portant spécifiquement sur les sujets très âgés » (Pharmacie, 2005), (Pharmacie, 2014). Actuellement il existe une réelle difficulté de prescription qui réside dans la contradiction entre les recommandations ou suggestions d'adaptation posologiques compilées dans les RCP et l'évolution permanente des estimateurs de la fonction rénale. C'est pour cette seule raison que la ClCreCG reste encore dans les recommandations pour estimer la fonction rénale. Car les récents estimateurs de la fonction de filtration rénale, le DFG, sont bien plus performants pour avoir une idée de la fonction rénale même chez la personne âgée car la

ClCrCG sous-estime le DFGm. Certaines études sont néanmoins contradictoires comme celle retrouvant une clairance de la créatinine mesurée inférieure au DFGeMDRD chez la personne âgée, ce qui pose question puisque la clairance de la créatinine sur 24h est déjà une sur-estimation du DFG à cause de la sécrétion tubulaire (Péquignot, 2009). Notre travail de thèse comporte plusieurs limites la plus importante est le manque d'une mesure fiable de la fonction rénale. De plus nous n'avons pas relevé les doses des médicaments dans les prescriptions ce qui aurait permis de voir si elles étaient adaptées ou non à la fonction rénale.

En conclusion nous pouvons critiquer l'ensemble des estimateurs construits sur l'intégration d'une variable, la créatinine plasmatique, susceptible de varier indépendamment du DFG et cela plus particulièrement chez le sujet âgé. Néanmoins ces formules ont le mérite d'exister et d'agiter le monde médical tout en apportant des informations plus précises que par le passé sur la fonction de filtration. Leur multiplication introduit un flou dans les prescriptions médicamenteuses d'autant qu'ils ne sont pas interchangeables. De plus leur performance réelle n'a jamais été évaluée dans une population comme la notre, instable sur le plan physiologique, sujette aux variations extrêmes de masse musculaire. De nouveaux marqueurs sont en cours d'évaluation ainsi que d'autres équations c'est prometteur pour l'avenir. Pour l'instant présent il faut garder à l'esprit les limites de l'estimation de la fonction rénale et ne pas faire l'économie de bon sens, de prudence et d'évaluation pour toutes les prescriptions chez le sujet âgé.

## VI. Conclusion générale

Pour conclure ce travail de thèse, nous devons souligner la nécessité de continuer à chercher un estimateur de la fonction rénale efficace chez les personnes âgées et très âgées. Les formules actuellement les plus utilisées celle de Cockcroft-Gault (CG), du Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) et celle du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-Epi) intègrent la créatininémie, ce qui introduit une source d'erreur inévitable due aux variations de celle-ci. La formule conseillée par la HAS en 2012 est CKD-Epi, moins biaisée et plus précise, néanmoins aucune n'est pour l'instant validée chez les plus de 75 ans. Dans notre thèse la corrélation linéaire entre les trois estimateurs est sans surprise forte du fait de leur construction sur les mêmes variables ( $>0,7$  entre ClCrCG et DFGeMDRD/DFGeCKD-Epi). Malgré cela il existe d'importants problèmes de prescription puisque les adaptations posologiques dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) sont pour l'immense majorité faites selon la clairance de la créatinine estimée par CG. Nous avons trouvé une concordance moyenne de prescription variant de 50% à 60% entre ClCrCG et les deux autres estimateurs. Les résultats sont encore plus mauvais pour ClCrCG  $< 30$  ml/min et ClCrCG entre 30 et 59 ml/min soit les stades d'insuffisance rénale où il est fréquemment nécessaire d'adapter les doses. Cela est particulièrement constaté, chez les femmes prenant des benzodiazépines, des IEC et des bêtabloquants où la concordance posologique est inférieure à 30%. Trois modifications posologiques sont mises en évidence entre l'entrée et la sortie du service, une diminution de 75% de la prescription des digitaliques et de 50% de celle d'allopurinol, ainsi que l'introduction presque exclusivement hospitalière des héparines de bas poids moléculaire chez des patients en majorité dénutris. Les médicaments les plus prescrits, benzodiazépines avec les apparentés et antipsychotiques, les IEC et les bêtabloquants n'ont que très peu varié sur les ordonnances de sortie. Il est difficile de savoir si les modifications thérapeutiques sont dues à l'utilisation d'un estimateur en particulier. Cette discordance entre les trois estimateurs de la fonction rénale à l'échelle individuelle instaure une insécurité dans la prescription médicale chez le sujet âgé. Il n'est pas encore possible actuellement d'avoir une prescription « sûre » chez les malades âgés de gériatrie aigüe qui sont en situation physiologique instable, dénutris, polypathologiques et polymédiqués. Par ailleurs il est souhaitable de garder à l'esprit que la fonction rénale ne concerne que la partie élimination du médicament ou ses métabolites, mais que l'organisme âgé doit d'abord l'absorber, le diffuser puis le métaboliser avant de l'éliminer.

En attendant l'apparition d'un marqueur idéal de filtration rénale et le développement d'études cliniques portant spécifiquement sur le sujet âgé, il ne reste qu'à faire confiance à l'expérience clinique partagée et à la prudence lors de l'introduction d'un nouveau médicament chez les patients âgés.

## VII. Bibliographie

- Akbari, A., Clase, C. M., Acott, P., Battistella, M., Bello, A., Feltmate, P., ... & Welcher, E. S. 2014.** Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014.
- Bankir, L., & Yang, B. 2012.** New insights into urea and glucose handling by the kidney, and the urine concentrating mechanism. *Kidney international*, 81(12), 1179-1198. 2012.
- base-de-données-publique.** <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., ... & Lindeman, R. D. 1998.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*, 147(8), 755-763. 1998.
- BiostaTGV.** <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>.
- Brändström, E., Grzegorzcyk, A., Jacobsson, L., Friberg, P., Lindahl, A., & Aurell, M. 1998.** GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(5), 1176-1182. 1998.
- Breton, Gaëlle, Marc Froissart, Nicolas Janus, Vincent Launay-Vacher, Claudine Berr, Christophe Tzourio, Catherine Helmer, et Benedicte Stengel. 2011.** Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. 2011.
- Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. 2007.** Creatine: Endogenous Metabolite, Dietary, and Therapeutic Supplement. *Annual Review of Nutrition*, 27, 241-61. 2007.
- Carter, J. L., O’Riordan, S. E., Eaglestone, G. L., Delaney, M. P., & Lamb, E. J. 2008.** Chronic kidney disease prevalence in a UK residential care home population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(4), 1257-1264. 2008.
- Carvounis, C. P., Nisar, S., & Guro-Razuman, S. 2002.** Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney international*, 62(6), 2223-2229. 2002.
- Compan, B., Di Castri, A., Plaze, J. M., & Arnaud-Battandier, F. 1999.** Epidemiological Study of Malnutrition in Elderly Patients in Acute, Sub-Acute and Long-Term Care Using the MNA [R]. *Journal of Nutrition Health and Aging*, 3, 146-151. 1999.
- Corsonello, A., Pedone, C., Lattanzio, F., Semeraro, R., D’Andria, F., Gigante, M., ... & Incalzi, R. A. 2011.** Agreement between equations estimating glomerular filtration rate in elderly nursing home residents and in hospitalised patients: implications for drug dosing . *Age and ageing*, 40(5), 583-589. 2011.
- Couchoud, C., Pozet, N., Labeeuw, M., & Pouteil-Noble, C. 1999.** Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney international*, 55(5), 1878-1884. 1999.

**Davies, D. F., et N. W. Shock. 1950.** « Age Changes in Glomerular Filtration Rate, Effective Renal Plasma Flow, and Tubular Excretory Capacity in Adult Males. » . *The Journal of Clinical Investigation*. 29, 1950, Vol. 5, 496-507.

**DELATOUR. 2011.** [http://www.metrologie-francaise.fr/publications/revue\\_francaise\\_metrologie/2011-02/RFM26-1108-Delatour-web.pdf](http://www.metrologie-francaise.fr/publications/revue_francaise_metrologie/2011-02/RFM26-1108-Delatour-web.pdf). 2011.

**Dussol. 2010.** *Méthodes d'explorations de la fonction rénale Intérêts et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale*. s.l. : <http://www.ibs-corata.org/medias/direct/1-S5-2010B-Dussol-1.pdf>, 2010.

**Epstein, M. 1996.** Aging and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(8), 1106-1122. 1996.

**Ferchichi, S., & Antoine, V. 2004.** Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *La revue de médecine interne*, 25(8), 582-590. 2004.

**Fialová, D., & Onder, G. 2009.** Medication errors in elderly people: contributing factors and future perspectives. *British journal of clinical pharmacology*, 67(6), 641-645. 2009.

**FLAMANT. 2013.** 2013. Vol. [http://cuen.fr/lmd/IMG/pdf/2-DFGDSR\\_02072013v2.pdf](http://cuen.fr/lmd/IMG/pdf/2-DFGDSR_02072013v2.pdf),.

**Flamant, M., Haymann, J. P., Vidal-Petiot, E., Letavernier, E., Clerici, C., Boffa, J. J., & Vrtovsnik, F. 2012.** GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(5), 847-849. 2012.

**FOURCADE. 2006.** [http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle\\_2/MIC/Ressources\\_locales/Nephrologie/310\\_creatinine.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Nephrologie/310_creatinine.pdf). 2006.

**Froissart, M., Rossert, J., Jacquot, C., Paillard, M., & Houillier, P. 2005.** Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(3), 763-773. 2005.

**Gill, J., Malyuk, R., Djurdjev, O., & Levin, A. 2007.** Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(10), 2894-2899. 2007.

**Glassock, R. J., & Winearls, C. 2008.** An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(4), 1117-1121. 2008.

**Hallan, S. I., Coresh, J., Astor, B. C., Åsberg, A., Powe, N. R., Romundstad, S., ... & Holmen, J. 2006.** International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(8), 2275-2284. 2006.

**HAS. 2002.** *diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte*. s.l. : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc\\_chez\\_ladulte\\_2002-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf), 2002.

**HAS. 2011.** *Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte* . 2011.

**HAS. 2012.** *Maladie rénale chronique de l'adulte (guide du parcours de soins)*. s.l. : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf), 2012.

**Hemmelgarn, B. R., Manns, B. J., Lloyd, A., James, M. T., Klarenbach, S., Quinn, R. R., ... & Alberta Kidney Disease Network. 2010.** Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Jama*, 303(5), 423-429. 2010.

**Hughson, M., Farris, A. B., Douglas-Denton, R., Hoy, W. E., & Bertram, J. F. (2003).** Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney international*, 63(6), 2113-2122. 2003.

**Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., & Kenny, A. M. 2002.** Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(12), M772-M777. 2002.

**Insee. 2015.** *Pyramide des âges 2015* ; [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=ccc](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=ccc). 2015.

**Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z., & Ross, R. 2000.** Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 81-88. 2000.

**Kaplan, C., Pasternack, B., Shah, H., & Gallo, G. 1975.** Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *The American journal of pathology*, 80(2), 227. *The American journal of pathology*. 1975.

**KDIGO. 2012.** *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. 2012.

**Kim, T. N., & Choi, K. M. 2013.** Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *Journal of bone metabolism*, 20(1), 1-10. 2013.

**Kristen, K. M., & Rebecca, A. W. (2012).** Renal stem cells: fact or science fiction?. *Biochemical Journal*, 444(2), 153-168. 2012.

**Lamb. 2003.** Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003, Vol. 51, 7.

**Lamb, Edmund J., Michelle C. Webb, et Shelagh E. O’Riordan. 2007.** Lamb, Edmund J., Michelle C. Webb, et Shelagh E. O’Riordan. 2007. « Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. » . *Age and ageing*. 36, 2007, Vol. 6, 689-92.

**Lennon, R., Randles, M. J., & Humphries, M. J. (2014).** The importance of podocyte adhesion for a healthy glomerulus. *Frontiers in endocrinology*, 5. 2014.

**Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., & Roth, D. 1999.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*, 130(6), 461-470. 1999.



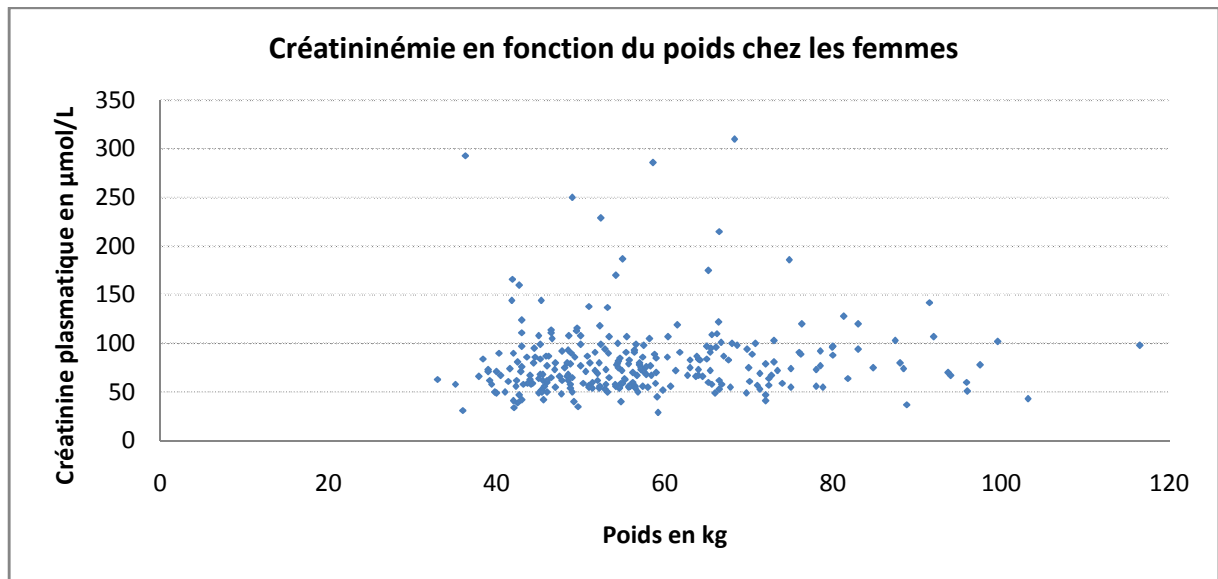
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., ... & Coresh, J. 2009.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9), 604-612. 2009.
- Macdonald, J. H., Marcora, S. M., Kumwenda, M. J., Jibani, M., Roberts, G., Glover, R., ... & Lemmey, A. B. 2006.** The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(12), 3488-3494. 2006.
- Médecine, Académie de. 2012.** *La prescription des médicaments chez la personne âgée* [http://www.requa.fr/documents/projets/communiqu-academie\\_medecine-juin-2012-1362990256.pdf](http://www.requa.fr/documents/projets/communiqu-academie_medecine-juin-2012-1362990256.pdf). 2012.
- Nair, S., O'Brien, S. V., Hayden, K., Pandya, B., Lisboa, P. J., Hardy, K. J., & Wilding, J. P. 2014.** Effect of a cooked meat meal on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in diabetes-related kidney disease. *Diabetes care*, 37(2), 483-487. 2014.
- Néphrologie, Groupe de travail de la Société de. 2009.** *Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique*, 5(4), 302-305. 2009.
- Péquignot, R., Belmin, J., Chauvelier, S., Gaubert, J. Y., Konrat, C., Duron, E., & Hanon, O. 2009.** Renal Function in Older Hospital Patients Is More Accurately Estimated Using the Cockcroft-Gault Formula Than the Modification Diet in Renal Disease Formula. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(9), 1638-1643. 2009.
- Perrone, R. D., Madias, N. E., & Levey, A. S. 1992.** Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinical chemistry*, 38(10), 1933-1953. 1992.
- Pharmacie, Académie de. 2005.** *Personnes âgées et médicaments*, [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Agees.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Agees.pdf). 2005.
- Pharmacie, Académie de. 2014.** *Recommandations concernant le médicament et les personnes très âgées*. [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Recommandations\\_\\_\\_\\_MEDicament\\_et\\_personnes\\_trEs\\_AgEes\\_VF.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations____MEDicament_et_personnes_trEs_AgEes_VF.pdf). 2014.
- Pizzarelli, F., Lauretani, F., Bandinelli, S., Windham, G. B., Corsi, A. M., Giannelli, S. V., ... & Guralnik, J. M. 2009.** Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(4), 1197-1205. 2009.
- Poggio, E. D., Rule, A. D., Tanchanco, R., Arrigain, S., Butler, R. S., Srinivas, T., ... & Schreiber, M. J. 2009.** Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney international*, 75(10), 1079-1087. 2009.
- Quinn, M. P., Rainey, A., Cairns, K. J., Marshall, A. H., Savage, G., Kee, F., ... & Fogarty, D. G. 2008.** The practical implications of using standardized estimation equations in calculating the prevalence of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(2), 542-548. 2008.

- REIN, Agence de la Biomédecine. 2012.** [http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport\\_2012/rapport\\_2012.pdf](http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2012/rapport_2012.pdf) : s.n., 2012.
- Rook, M., Bosma, R. J., Van Son, W. J., Hofker, H. S., Der Heide, V., Homan, J. J., ... & Navis, G. J. 2008.** Nephrectomy elicits impact of age and BMI on renal hemodynamics: lower postdonation reserve capacity in older or overweight kidney donors. *American Journal of Transplantation*, 8(10), 2077-2085. 2008.
- Rothenbacher, D., Klenk, J., Denking, M., Karakas, M., Nikolaus, T., Peter, R., & Koenig, W. 2012.** Prevalence and determinants of chronic kidney disease in community-dwelling elderly by various estimating equations. *BMC public health*, 12(1), 343. 2012.
- Rule, A. D., Amer, H., Cornell, L. D., Taler, S. J., Cosio, F. G., Kremers, W. K., ... & Stegall, M. D. 2010.** The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Annals of internal medicine*, 152(9), 561-567. 2010.
- Rule, A. D., Gussak, H. M., Pond, G. R., Bergstralh, E. J., Stegall, M. D., Cosio, F. G., & Larson, T. S. 2004.** Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(1), 112-119. 2004.
- Rule, A. D., Semret, M. H., Amer, H., Cornell, L. D., Taler, S. J., Lieske, J. C., ... & Lerman, L. O. 2011.** Association of kidney function and metabolic risk factors with density of glomeruli on renal biopsy samples from living donors. *Mayo Clinic Proceedings (Vol. 86, No. 4, pp. 282-290)*. Elsevier. 2011.
- Sandilands, E. A., Dhaun, N., Dear, J. W., & Webb, D. J. 2013.** Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *British journal of clinical pharmacology*, 76(4), 504-515. 2013.
- Schwartz, G. J., Muñoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. 2009.** New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(3), 629-637. 2009.
- Seronie-Vivien, S., Delanaye, P., Pieroni, L., Mariat, C., Froissart, M., & Cristol, J. P. 2008.** Cystatin C: current position and future prospects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(12), 1664-1686. 2008.
- Shannon&Smith. 1935.** Shannon, J. A., & Smith, H. W. (1935). The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *Journal of Clinical Investigation*, 14(4), 393. 1935.
- Shemesh, O., Golbetz, H., KRiss, J. P., & Myers, B. D. 1985.** Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 28(5), 830-838. 1985.
- Siguret, V., Pautas, E., & Gouin, I. 2004.** Low molecular weight heparin treatment in elderly subjects with or without renal insufficiency: new insights between June 2002 and March 2004. *Current opinion in pulmonary medicine*, 10(5), 366-370. 2004.
- Spanaus, K. S., Kollerits, B., Ritz, E., Hersberger, M., Kronenberg, F., & von Eckardstein, A. 2010.** Serum creatinine, cystatin C, and  $\beta$ -trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clinical chemistry*, 56(5), 740-749. 2010.

- Stengel, B., Couchoud, C., Helmer, C., Loos-Ayav, C., & Kessler, M. 2007.** Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. *La Presse Médicale*, 36(12), 1811-1821. 2007.
- Stevens, L. A., & Levey, A. S. 2009.** Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(11), 2305-2313. 2009.
- Stevens, L. A., Coresh, J., Schmid, C. H., Feldman, H. I., Froissart, M., Kusek, J., ... & Levey, A. S. 2008.** Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 51(3), 395-406. 2008.
- Stevens, L. A., Li, S., Wang, C., Huang, C., Becker, B. N., Bombback, A. S., ... & McCullough, P. A. 2010.** Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American Journal of Kidney Diseases*, 55(3), S23-S33. 2010.
- Tanner, M., Kent, N., Smith, B., Fletcher, S., & Lewer, M. 2008.** Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. *Annals of clinical biochemistry*, 45(4), 375-379. 2008.
- Thèse, TOZLOVANU. 2008.** *Evaluation du risque de contamination alimentaire en mycotoxines néphrotoxiques et cancérigènes (notamment l'ochratoxine A) : Validation de biomarqueurs d'exposition et d'effet* . 2008.
- Tobar, A., Ori, Y., Benchetrit, S., Milo, G., Herman-Edelstein, M., Zingerman, B., ... & Chagnac, A. 2013.** Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. *PloS one*, 8(9), e75547. 2013.
- White, W. E., Yaqoob, M. M., & Harwood, S. M. 2015.** Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover?. 2015.

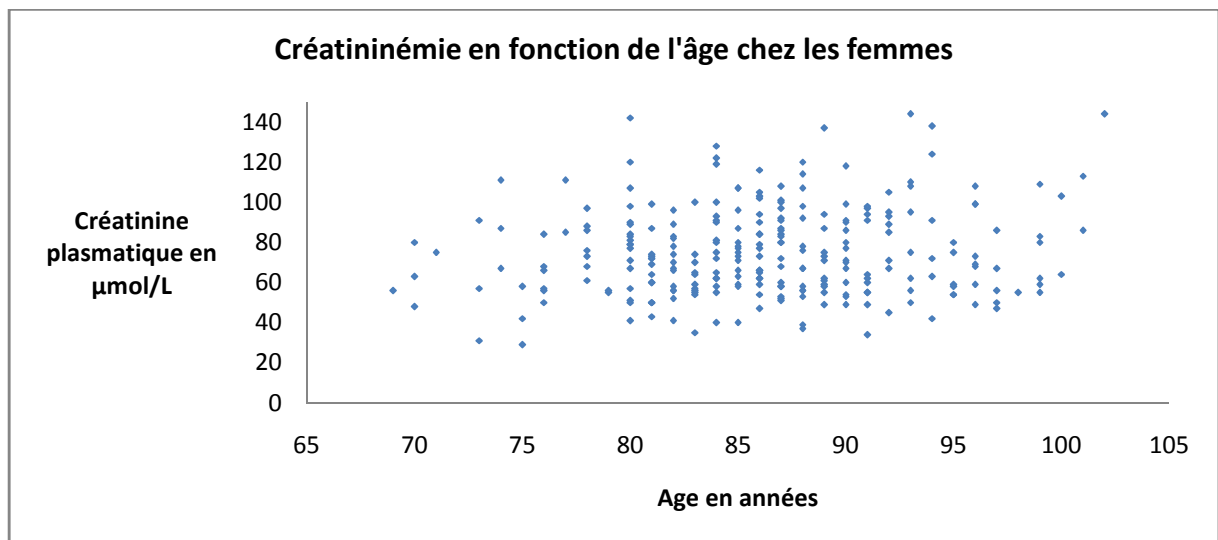
## VIII. ANNEXES

### Annexe 1 et 2



#### Annexe 1. Créatininémie en fonction du poids chez les femmes

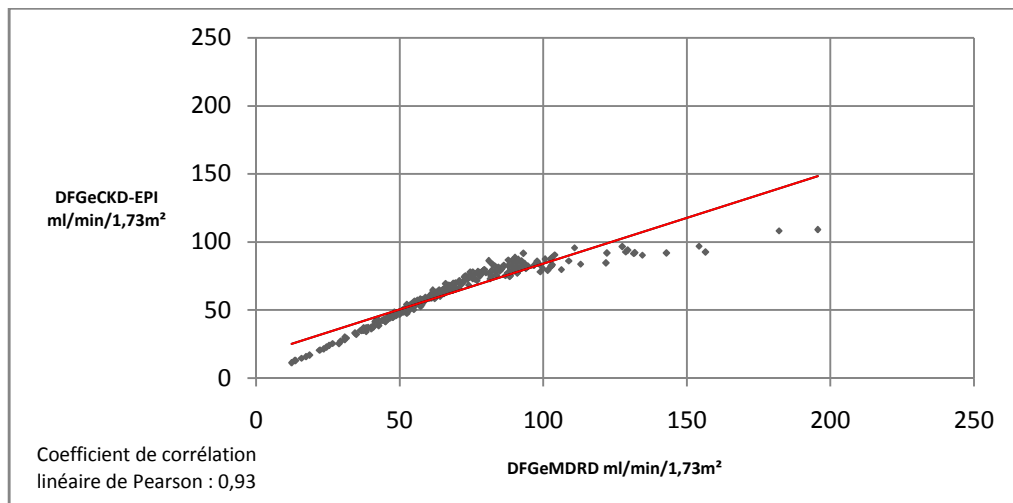
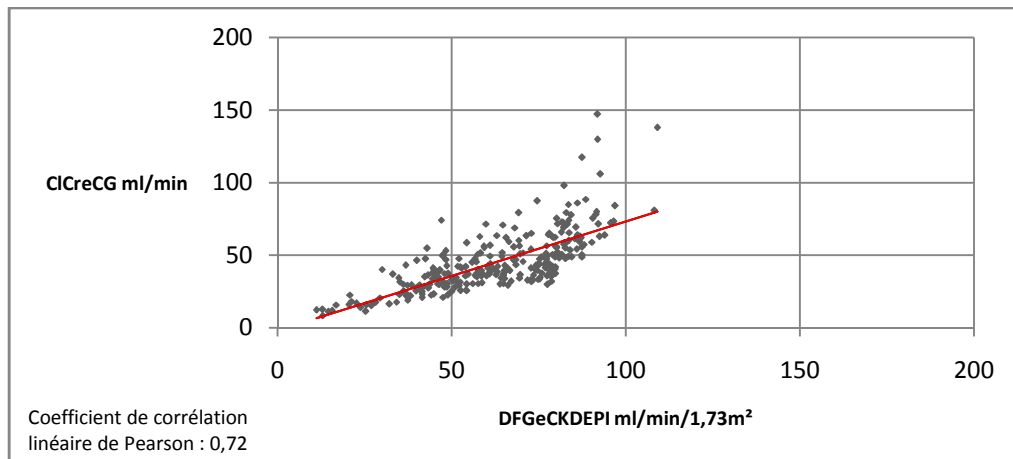
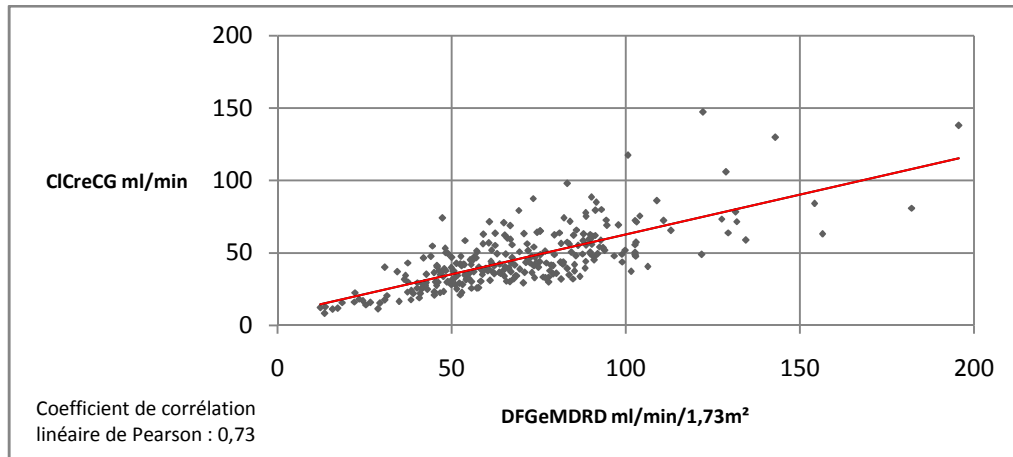
On n'entrevoit pas de relation évidente entre poids et créatinine chez ces patientes. Le coefficient de corrélation est extrêmement faible à 0,05. Il semble que la créatinine plasmatique se situe préférentiellement entre 50-100  $\mu\text{mol/L}$  quelque soit l'âge. Peu de patientes sont au-delà.



#### Annexe 2. Créatininémie en fonction de l'âge chez les femmes

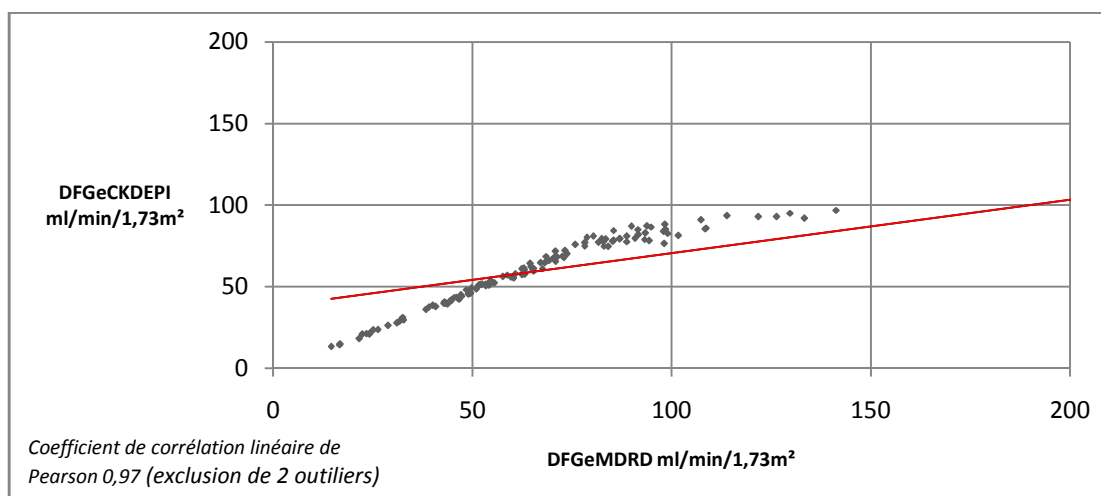
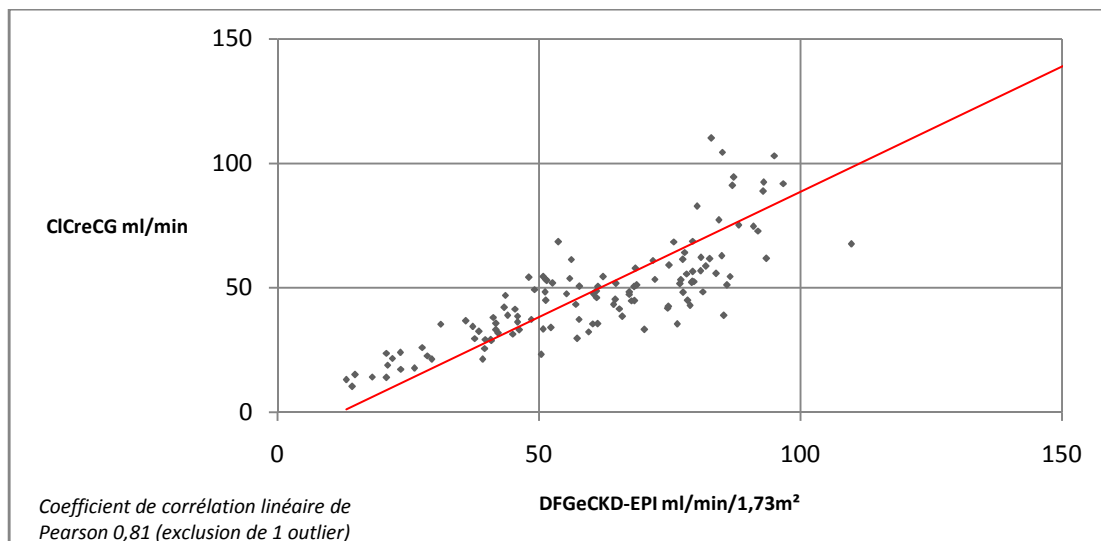
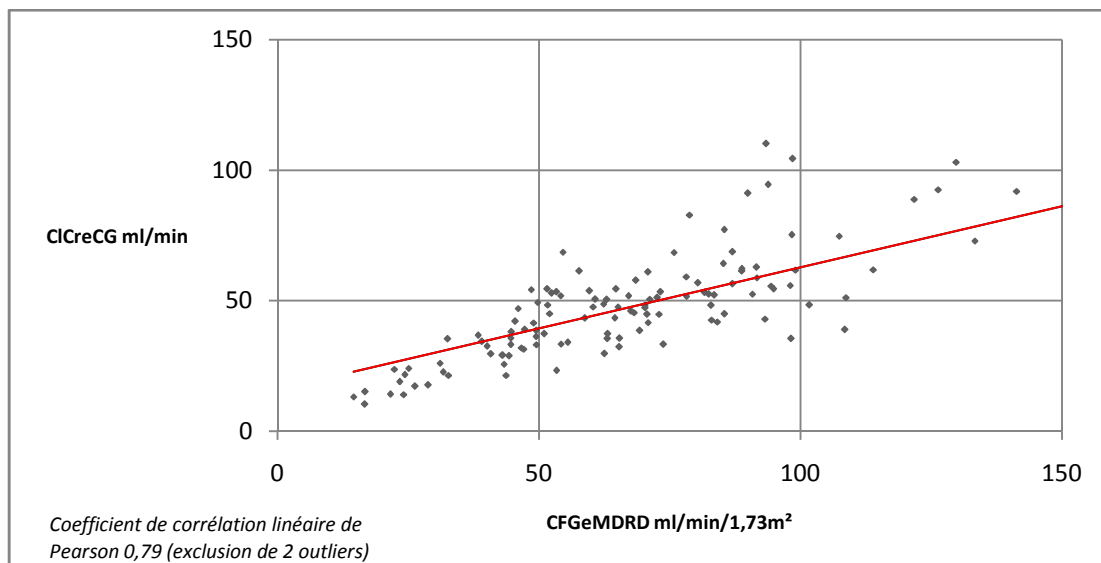
Les valeurs extrêmes de créatinine plasmatique ont été enlevées. Il ne se dégage aucune tendance entre la créatinine et l'âge.

## Annexe 3



**Annexe 3. Corrélations linéaires entre estimateurs chez les femmes**

## Annexe 4

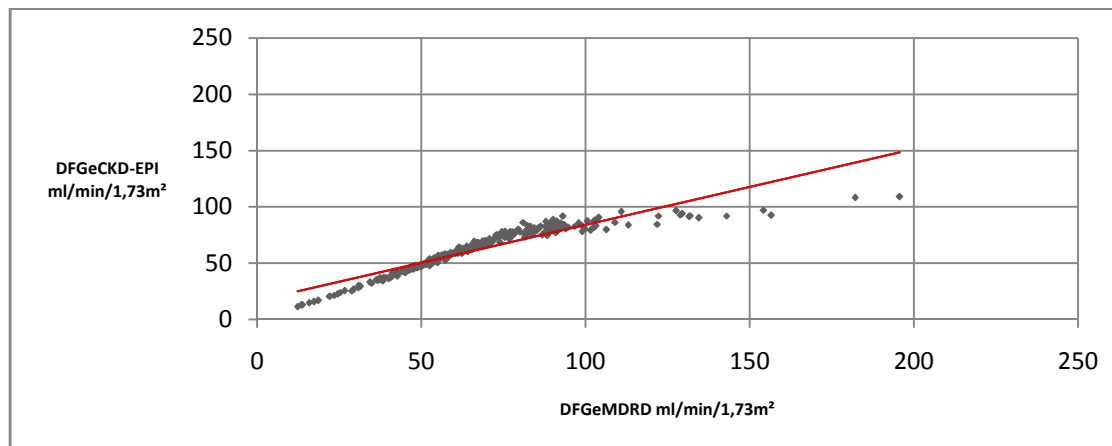


**Annexe 4. Corrélations linéaires entre estimateurs chez les hommes.**

## Annexe 5

Les tableaux (p.62 à 67) qui suivent sont les résultats des corrélations de Pearson, corrélations de Spearman et coefficients de détermination entre les estimateurs.

Chez les femmes :



pearson	DFGe(MDRD)F	CKD-EPI
DFGe(MDRD)F	1	
CKD-EPI	0,9310873	1

Méthode : Spearman's rank correlation rho; Alternative :two.sided

Statistique observée Qobs : 47252.269700887

p-value : 2.0743378623117E-217

$r_s$  : 0.9865

RAPPORT DÉTAILLÉ

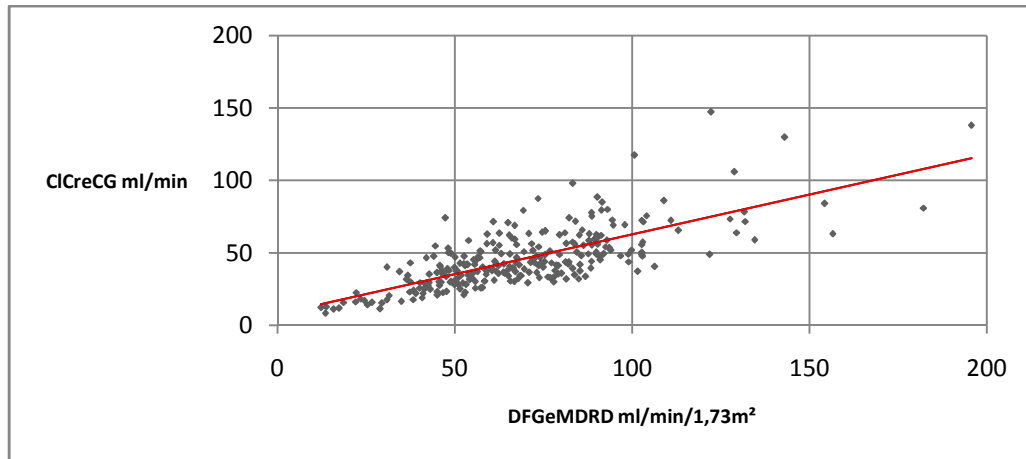
### Statistiques de la régression

Coefficient de détermination multiple	0,9310873
Coefficient de détermination $R^2$	0,86692356
Coefficient de détermination $R^2$	0,86643788
Erreur-type	7,15649883
Observations	276

### ANALYSE DE VARIANCE

	Degré de liberté	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F
Régression	1	91417,9377	91417,9377	1784,96708
Résidus	274	14033,0403	51,2154755	
Total	275	105450,978		

	Coefficients	Erreur-type	Statistique t	Probabilité
Constante	16,7455935	1,17531983	14,2476909	7,6086E-35
DFGe(MDRD)F	0,67272141	0,01592283	42,2488707	5,192E-122



	<i>pearson</i>	<i>DFGe(MDRD)F</i>
DFGe(MDRD)F		1
DFGe(CG)F		0,7352127

Méthode : Spearman's rank correlation rho; Alternative : two.sided

Statistique observée Qobs : 957685.73307202

p-value : 1.3796730825358E-46

$r_s$  : 0.7267

Statistiques de la régression

Coefficient de détermination

multiple 0,7352127

Coefficient de détermination  $R^2$  0,54053772

Coefficient de détermination  $R^2$  0,53886085

Erreur-type 13,7592737

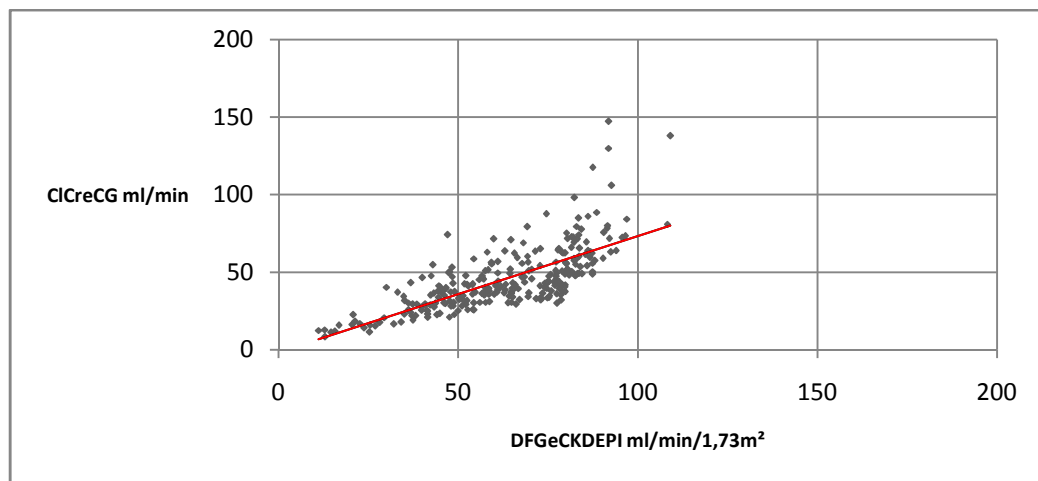
Observations 276

#### ANALYSE DE VARIANCE

	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>
Régression	1	61026,3951	61026,3951	322,349275
Résidus	274	51873,0258	189,317612	
Total	275	112899,421		

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>
Constante	7,73080673	2,25970094	3,42116365	0,00071862
DFGe(MDRD)F	0,54964009	0,03061365	17,954088	3,4927E-48





	Pearson	CKD-EPI
CKD-EPI		1
DFGe(CG)F		0,7244419

Méthode : Spearman's rank correlation rho; Alternative :two.sided

Statistique observée Qobs : 830567.37029596

p-value : 7.6347796543283E-54

$r_s$  : 0.763

#### RAPPORT DÉTAILLÉ

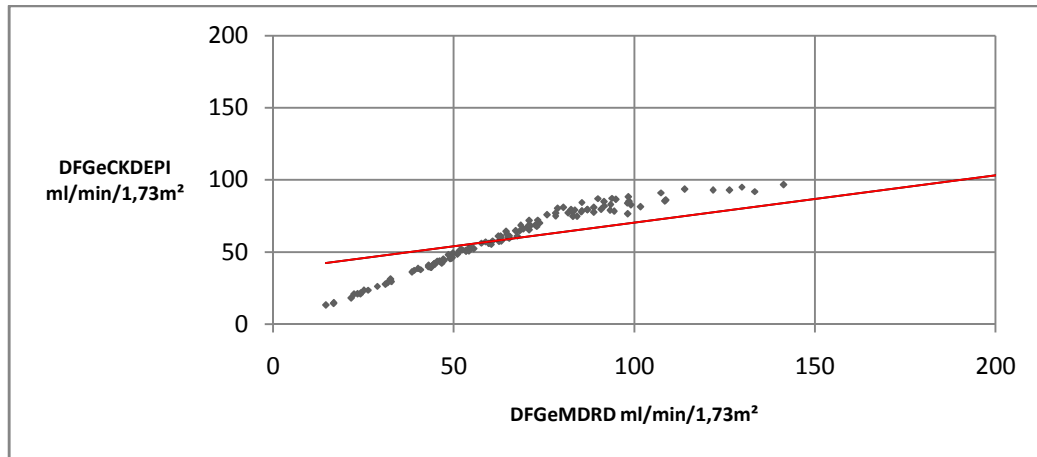
Statistiques de la régression	
Coefficient de détermination multiple	0,7244419
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,52481607
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,52308182
Erreur-type	13,9926976
Observations	276

#### ANALYSE DE VARIANCE

	Degré de liberté	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	Valeur critique de F
Régression	1	59251,4302	59251,4302	302,618825	3,5589E-46
Résidus	274	53647,9907	195,795586		
Total	275	112899,421			

	Coefficients	Erreur-type	Statistique t	Probabilité	Limite inférieure pour seuil de confiance = 95%
Constante	-1,7053486	2,84010966	-0,6004517	0,54870157	-7,2965577
CKD-EPI	0,74959057	0,04308997	17,3959428	3,5589E-46	0,6647611

Chez les hommes :



Exclusion de 2 outliers

<i>DFGe(MDRD)M</i>	
DFGe(MDRD)M	1
CKD-EPI	0,96788494

Méthode : Spearman's rank correlation rho; Alternative :two.sided

Statistique observée Qobs : 3072.0416209405

p-value : 4.684944012284E-102

$r_s$  : 0.9896

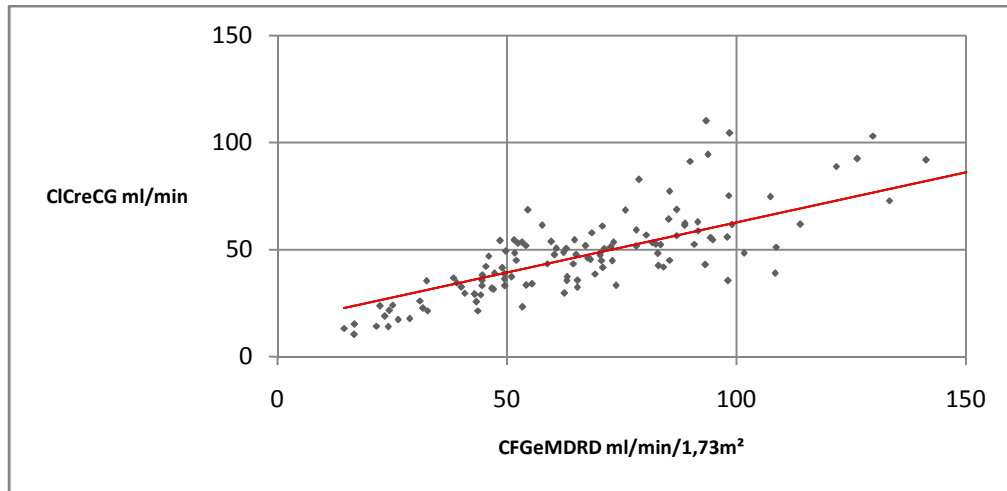
RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Statistiques de la régression</i>	
Coefficient de détermination multiple	0,96788494
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,93680126
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,93627018
Erreur-type	5,37649579
Observations	121

ANALYSE DE VARIANCE

	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Valeur critique de F</i>
Régression	1	50989,9572	50989,9572	1763,94901	3,3063E-73
Résidus	119	3439,89812	28,9067069		
Total	120	54429,8553			

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Limite inférieure pour seuil de confiance = 95%</i>
Constante	8,96224851	1,30838611	6,84984995	3,4661E-10	6,37151337
DFGe(MDRD)M	0,77071445	0,01835061	41,999393	3,3063E-73	0,73437841



Exclusion de 2 outliers qui améliorent faussement les résultats

<i>DFGe(MDRD)M</i>	
DFGe(MDRD)M	1
DFGe(CG)H	0,78674999

Méthode : Spearman's rank correlation rho; Alternative :two.sided

Statistique observée Qobs : 62968.426552228

p-value : 1.0839634023251E-26

$r_s$  : 0.7867

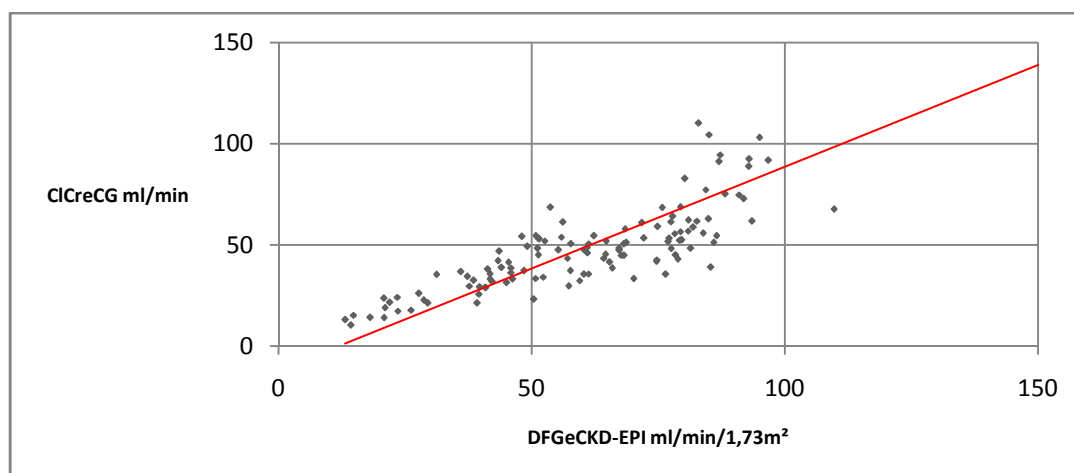
#### RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Statistiques de la régression</i>	
Coefficient de détermination multiple	0,78674999
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,61897554
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,61577366
Erreur-type	12,3850367
Observations	121

#### ANALYSE DE VARIANCE

	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Valeur critique de F</i>
Régression	1	29652,5602	29652,5602	193,315911	1,0763E-26
Résidus	119	18253,307	153,389134		
Total	120	47905,8672			

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Limite inférieure pour seuil de confiance = 95%</i>
Constante	8,50843418	3,01393521	2,82303155	0,00557798	2,54054151
DFGe(MDRD)M	0,58773597	0,04227158	13,9038092	1,0763E-26	0,50403403



Exclusion de 1 outlier

<i>CKD-EPI</i>	
CKD-EPI	1
DFGe(CG)H	0,80583233

Méthode : Spearman's rank correlation rho; Alternative :two.sided

Statistique observée Qobs : 50505.333780542

p-value : 1.1932957512347E-32

$r_s$  : 0.8331

#### RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Statistiques de la régression</i>	
Coefficient de détermination multiple	0,80583233
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,64936574
Coefficient de détermination R <sup>2</sup>	0,64644378
Erreur-type	11,8813776
Observations	122

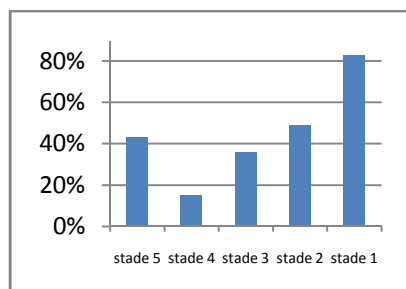
#### ANALYSE DE VARIANCE

	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Valeur critique de F</i>
Régression	1	31372,5527	31372,5527	222,236947	4,4112E-29
Résidus	120	16940,056	141,167133		
Total	121	48312,6087			

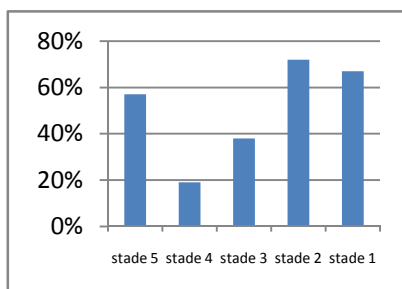
	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Limite inférieure pour seuil de confiance = 95%</i>
Constante	2,73367356	3,19265849	0,85623739	0,39357304	-3,587568
CKD-EPI	0,74261854	0,04981472	14,9076137	4,4112E-29	0,64398887

## Annexes 6 et 7

CG-MDRD



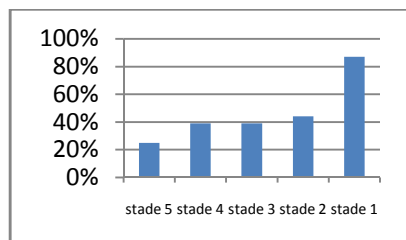
CG-CKD-EPI



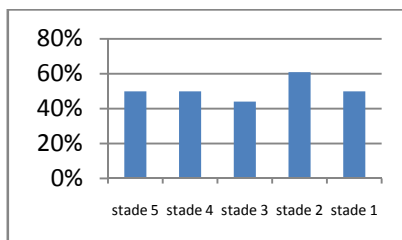
stade 5	43%	57%
stade 4	15%	19%
stade 3	36%	38%
stade 2	49%	72%
stade 1	83%	67%
Globale	45%	51%

### Annexe 6. Concordance des stades de maladie rénale chronique entre les formules chez les femmes.

CG-MDRD



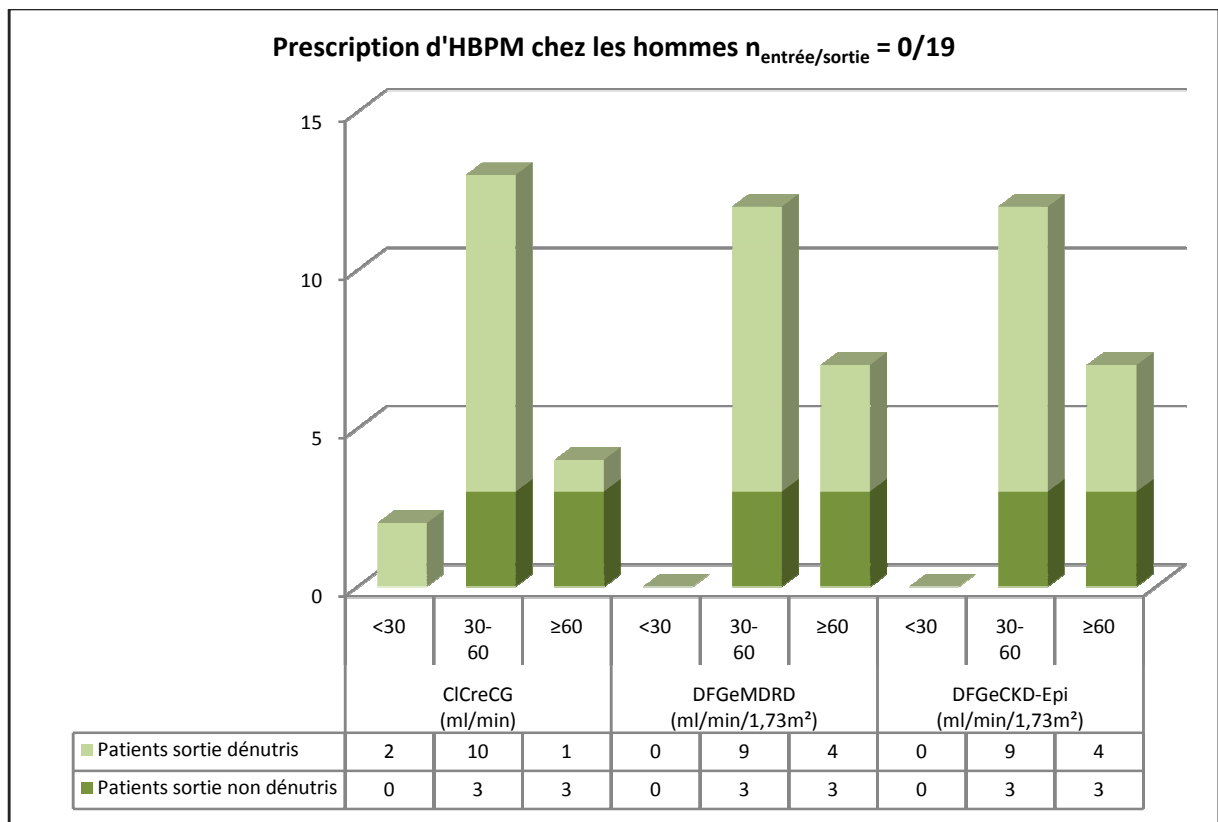
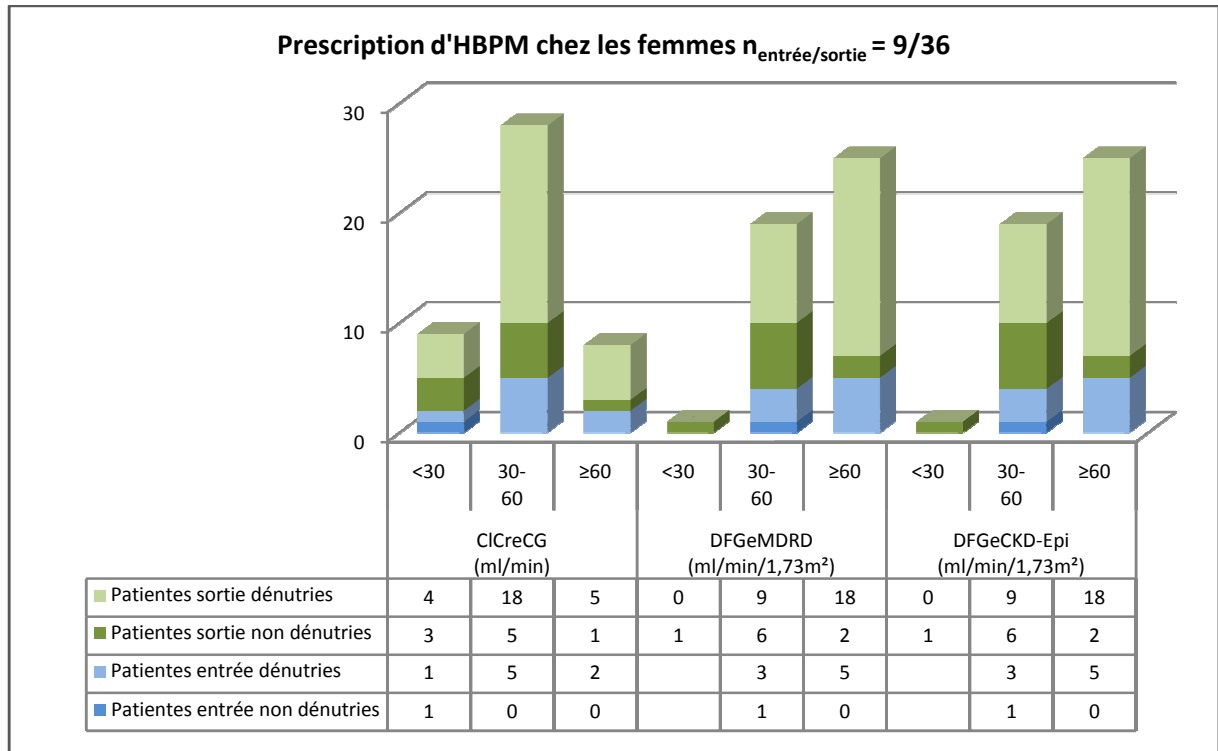
CG-CKD-EPI



stade 5	25%	50%
stade 4	39%	50%
stade 3	39%	44%
stade 2	44%	61%
stade 1	87%	50%
Globale	47%	51%

### Annexe 7. Concordance des stades de maladie rénale chronique entre estimateurs chez les hommes.

## Annexe 8



**Annexe 8 : Prescription d'HBPM et nombre de patients dénutris.**

## IX. Résumé

L'estimation du débit de filtration glomérulaire, reflet de la fonction rénale, est un sujet « brulant » depuis quelques années. Cela est particulièrement vrai pour le sujet âgé, chez lequel l'altération de la fonction rénale, suite à l'évolution physiologique et/ou pathologique, est inévitable. Une part importante de la tolérance des médicaments et donc des accidents iatrogènes observés chez les personnes âgées est imputable directement à la baisse du débit de filtration glomérulaire.

Dans ce travail rétrospectif nous avons analysé une population de sujets âgés hospitalisés dans le service de gériatrie aiguë de l'hôpital Bichat-Claude Bernard de janvier 2008 à mars 2009. Nous avons calculé les corrélations entre les trois estimateurs mathématiques disponibles actuellement. Nous avons également établi la concordance à classer selon les stades KDIGO 2012 et à prescrire six médicaments ou familles de médicaments. Enfin nous avons voulu regarder s'il y avait eu un changement de prescription entre l'entrée et la sortie du service.

Les résultats obtenus retrouvent sans surprise une corrélation supérieure à 0,7 considérée comme « forte » par définition, entre ClCrCG et DFGeMDRD/DFGeCKDEPI (meilleure chez les hommes que chez les femmes). La corrélation entre DFGeMDRD et DFGeCKDEPI est quasi parfaite à 0,97. La concordance pour classer et par conséquent prescrire entre ClCrCG, pris comme référence car utilisé dans les RCP pour l'ajustement de la dose, et les deux autres estimateurs est médiocre puisque limitée à 50-60% en moyenne. Pour ce qui concerne la variation des prescriptions entre l'entrée et la sortie du service, les plus notables sont le faible renouvellement ou nouvelle prescription des digitaliques et de l'allopurinol ainsi que l'importante introduction des héparines de bas poids moléculaire. Il n'y a qu'une faible variation du nombre de prescriptions de benzodiazépines, d'inhibiteurs de l'enzyme e conversion et de bêtabloquants.

En conclusion les formules bien que corrélées, donnent des résultats insuffisamment concordants pour les prescriptions médicamenteuses. Cette discordance entre les trois estimateurs de la fonction rénale à l'échelle individuelle instaure une insécurité dans la prescription médicale chez le sujet âgé. Il n'est pas encore possible actuellement d'avoir une prescription « sûre » chez les malades âgés de gériatrie aiguë qui sont en situation physiologique instable, dénutris, polypathologiques et polymédiqués. Il est souhaitable de garder à l'esprit que la fonction rénale ne concerne que la partie élimination du médicament ou ses métabolites, mais que l'organisme âgé doit d'abord l'absorber, le diffuser puis le métaboliser avant de l'éliminer.

Mots-clés : estimation fonction rénale, personne âgée, médicaments, MDRD, CG, CKD-Epi