

2022-2023

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**ÉVALUATION DE LA PERTINENCE  
D'UNE PRESCRIPTION  
PROBABILISTE D'ACICLOVIR DANS  
LE CADRE D'UNE MÉNINGO-  
ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE CHEZ  
LA PERSONNE ÂGÉE FRAGILE  
ATTEINTE DE CONFUSION FÉBRILE**

**TRIDON Solène**

Née le 02 juillet 1999 à Angers (49)

Sous la direction de Monsieur Mathieu CORVAISIER

Membres du jury

Mathieu ÉVEILLARD | Président

Mathieu CORVAISIER | Directeur

Antoine BRANGIER | Membre

Véronique FROMEAUX-LEVASSEUR | Membre

Charly PATRY | Membre

Soutenue publiquement le :  
26 juin 2023



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



2022-2023

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**ÉVALUATION DE LA PERTINENCE  
D'UNE PRESCRIPTION  
PROBABILISTE D'ACICLOVIR DANS  
LE CADRE D'UNE MÉNINGO-  
ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE CHEZ  
LA PERSONNE ÂGÉE FRAGILE  
ATTEINTE DE CONFUSION FÉBRILE**

**TRIDON Solène**

Née le 02 juillet 1999 à Angers (49)

Sous la direction de Monsieur Mathieu CORVAISIER

Membres du jury

Mathieu ÉVEILLARD | Président

Mathieu CORVAISIER | Directeur

Antoine BRANGIER | Membre

Véronique FROMEAUX-LEVASSEUR | Membre

Charly PATRY | Membre

Soutenue publiquement le :  
26 juin 2023



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Solène TRIDON  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **22 / 05 / 2023**

# DÉCLARATION D'ENGAGEMENT DE L'AUTEUR

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui  
sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs,  
et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**  
UNIVERSITÉ D'ANGERS

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Sébastien Faure

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOThERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Héléne	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Héléne	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

### AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
<b>ELHAJ MAHMOUD Dorra</b>	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

# REMERCIEMENTS

**À Mathieu Corvaisier**, je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de poster lors de ma 5HU, sujet qui a bien évolué depuis et moi avec. Vous m'avez permis de découvrir énormément de choses et de sortir de ma zone de confort. Réaliser ce parcours avec vous a été un plaisir. Merci de m'avoir accompagnée au mieux dans ce travail ; par votre disponibilité, votre réactivité, votre pédagogie, votre écoute et surtout votre investissement.

**À Matthieu Éveillard**, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury. Merci pour vos enseignements et votre bienveillance débordante.

**À Antoine Brangier**, merci de siéger au sein du jury. Je suis honorée de pouvoir vous faire découvrir ce travail.

**À Charly Patry**, merci de siéger au sein du jury. Ton expertise et ta rigueur que ce soit sur les patients âgés et sur les médicaments sont inspirantes et je te remercie d'avoir pu nous transmettre un peu de cela lors de mon externat.

**À Véronique Fromeaux-Levasseur**, merci de siéger au sein du jury. Il était pour moi primordial que la pharmacienne qui m'accompagne depuis mes débuts continue de le faire pour cette dernière étape de mes études. Vous m'avez énormément appris et apporté durant ces 6 années, je ne peux que vous être reconnaissante. Je suis fière d'avoir une maîtresse de stage comme vous ; dévouée, attentive, motivée et compétente. Je vous remercie pour nos échanges précieux, et pour tout le reste.

**À Jennifer Gautier**, merci de l'aide précieuse pour ce travail.

**À l'ensemble des enseignants et personnels de la Faculté de Pharmacie**, merci pour la qualité des enseignements et votre proximité avec l'ensemble des étudiants.

**À Léo**, mon pilier et mon repère dans ces études qui n'ont pas toujours été simple. Ta rencontre restera mon meilleur souvenir de ces 6 années. Merci pour ton soutien sans faille au quotidien, ta patience et ta simple présence. Je suis fière du pharmacien que tu es devenu. Merci pour ton amour qui, tu le sais, m'est plus cher que tout.

**À Maman**, merci pour ta présence durant ces études, ton partage d'expérience et ta compréhension. Cette thèse ne serait pas celle qu'elle est aujourd'hui sans toi. Merci de trouver toujours les bons mots et les bonnes solutions aux problèmes que j'ai pu rencontrer, de savoir me remotiver.

**À Papa**, même si ce n'est pas ton domaine, ton soutien était également des plus précieux. Merci pour la relecture et ton aide dans ce travail. Merci pour tout.

**À ma sœur et mon frère** ; Romane et Tanguy, merci pour votre présence, votre soutien et merci d'être les personnes que vous êtes. Je compte sur vous pour faire au moins mieux !

**À Clarisse**, mon binôme, il n'y a pas meilleur mot pour te décrire. Toujours ensemble, jamais l'une sans l'autre. Ton soutien m'a été si cher, et notre amitié si précieuse à mes yeux. Merci pour tout et pourvu que ça dure toujours.

**À Charlène et Camille**, vous m'avez manqué dans cette fin d'études, mais je ne peux penser pharma sans penser à vous et tous les incroyables moments qu'on a partagé. Merci d'être celles que vous êtes, je suis si chanceuse que nos chemins se soient croisés.

**À mes copines Sarah, Gülten, Joséphine**, merci pour les moments de rires, de pleurs, de stress, de commérage, de confidences. Merci d'être mes copines de promo mais avant tout et surtout des amies si chères à mon cœur.

**À ma Pitavy**, j'ai commencé ces études avec toi et 5 ans après rien n'a bougé. Merci pour ton amitié des plus sincères, ton soutien, et ton aide pour cette thèse !!

**À mes grands-parents, ma belle-famille, ma cousine, mes amis**, merci à chacun de vous pour votre soutien si précieux et d'avoir toujours cru en moi plus que je ne sais le faire. Merci de faire partie de mon entourage et pour tout ce que vous m'apportez.

**À l'équipe de la pharmacie de Javron ; Odile, Annabelle, Aurélie, Aurel, Juliette**, finir ces études en partageant mes journées avec vous, je n'aurai pas pu imaginer plus belle fin. Merci pour tout ce que vous avez pu m'apprendre et m'apporter, votre bienveillance, votre patience, votre bonne humeur.

# SOMMAIRE

## LISTE DES ABREVIATIONS

## INTRODUCTION

### PARTIE 1 : REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

#### 1. La personne âgée

- 1.1. Modification de la pharmacocinétique
- 1.1.1. Altération de la fonction rénale
- 1.2. Fragilités de la personne âgée

#### 2. La Méningo-Encéphalite Herpétique

- 2.1. Définition et épidémiologie
- 2.2. Causes : Herpès Simplex Virus (HSV) et Virus Varicelle-Zona (VZV)
  - 2.2.1. Classification
  - 2.2.2. Transmission et cycle
- 2.3. Signes cliniques
- 2.4. Examens diagnostiques
- 2.5. MEH chez la personne âgée
- 2.6. Prise en charge thérapeutique
- 2.7. Focus sur l'Aciclovir
  - 2.7.1. Mécanisme d'action
  - 2.7.2. Indications
  - 2.7.3. Pharmacocinétique
  - 2.7.4. Contre-indications, précautions d'emplois, interactions médicamenteuses et effets indésirables
  - 2.7.5. Focus sur la toxicité rénale
    - a) Définition et mécanisme
    - b) Facteurs favorisants
    - c) Clinique et conséquences
  - 2.7.6. Utilisation de l'aciclovir chez la personne âgée

#### 3. Problématique à l'étude

### PARTIE 2 : ÉTUDE SUR LA SURVENUE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUË (IRA) CHEZ LE PATIENT AGE FRAGILE LORS D'UN TRAITEMENT PAR ACICLOVIR EN PROBABILISTE D'UNE MENINGO-ENCEPHALITE HERPETIQUE

## BIBLIOGRAPHIE

## TABLE DES MATIERES

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

## TABLE DES TABLEAUX

## ANNEXES

## Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
CFS	Clinical Frailty Scale
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CKD-EPI	Chronic kidney disease- epidemiology collaboration
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
EEG	Électroencéphalogramme
EGS	Évaluation gériatrique standardisée
EI	Écart interquartile
HSV	Herpès simplex virus
HSV1	Herpès simplex virus de type 1
HSV2	Herpès simplex virus de type 2
ICOPE	Integrated care for older people
IR	Insuffisance rénale
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineux
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LCR	Liquide céphalorachidien
MEH	Méningo-encéphalite herpétique
MDRD	Modification of diet in renal disease
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase chain reaction
PL	Ponction lombaire
TDM	Tomodensitométrie
UV	Ultraviolet
VZV	Varicelle zona virus

## Introduction

Les personnes âgées de plus de 75 ans constituent une population présentant des modifications physiologiques liées au vieillissement naturel (1). On relève notamment une altération de la fonction rénale (2). Cette altération impacte la pharmacocinétique des médicaments, nécessitant d'adapter la prise en charge médicamenteuse pour ce groupe d'âge. La fragilité de la personne âgée est un autre critère qui représente un risque majoré de complications pour ces personnes (3).

La méningo-encéphalite herpétique (MEH) est une pathologie virale grave qui touche les personnes âgées et est associée à un taux important de mortalité sans traitement (4, 5). Elle sera suspectée lors de toute confusion fébrile, pour cette population (6). Par sa gravité, dès que la présence de MEH est envisagée, l'aciclovir est systématiquement initié en probabiliste, en attendant le diagnostic de certitude (7). En contrepartie, l'aciclovir présente une toxicité rénale, phénomène d'autant plus observé en cas de déshydratation ou de posologie élevée. Cette néphrotoxicité iatrogène est liée à une cristallurie et engendre un surdosage de la molécule pouvant aboutir notamment à une toxicité neurologique (5, 9).

Or, cela est problématique chez la personne âgée ayant déjà une fonction rénale affaiblie (10), et d'autant plus risqué en raison du risque de décompensations multiples du fait de leur polyopathie (11).

Dans le service de gériatrie du CHU d'Angers, certains patients ont eu recours à l'aciclovir à la suite d'une suspicion de MEH et ont développé une insuffisance rénale aiguë (IRA). Nous nous sommes interrogés sur la balance bénéfice/risque de cet usage systématique et les conséquences associées en cas de fragilité.

Il s'agit dans un premier temps de faire une revue générale de la littérature autour de cette problématique. Dans un second temps est présentée l'étude développée au CHU d'Angers.



# Partie 1 : Revue générale de la littérature

## 1. La personne âgée

Est fréquemment considérée comme personne âgée une personne ayant 75 ans et plus. En effet, c'est à partir de cet âge que l'on note l'apparition de vulnérabilités et une dégradation de la santé. Ce sont des personnes présentant fréquemment une polypathologie et ainsi une polymédication (11). Cela engendre un risque iatrogène démontré et évitable (12), incitant à modifier la prise en charge médicamenteuse de cette population.

D'autres facteurs de risques influencent la prise en charge de la personne âgée, telle que la modification de la pharmacocinétique et la fragilité du sujet.

### 1.1. Modification de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude de l'évolution du médicament dans l'organisme. Cela s'articule en quatre étapes que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (13).

Celle-ci est modifiée chez la personne âgée, en raison de changements des paramètres physiologiques observés pour cette population (1, 14).

L'absorption est assez peu impactée. La vitesse d'absorption pourra tout de même être retardée en raison d'un ralentissement de la vidange gastrique et d'une diminution de la surface d'absorption (1).

En ce qui concerne la distribution, il est observé une fonte musculaire engendrant une moindre masse maigre. Le compartiment grasseux augmente quant à lui et le volume d'eau totale a tendance à diminuer (1, 14). On observera ainsi une augmentation du volume de distribution pour les médicaments lipophiles (13).

On constate surtout une diminution du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale des médicaments. Cela entraîne une élévation des concentrations des molécules dans l'organisme

par diminution de leur élimination (13). Une adaptation posologique doit être envisagée si les fonctions d'élimination sont significativement altérées.

### **1.1.1. Altération de la fonction rénale**

Chez la personne âgée, le vieillissement physiologique engendre un rétrécissement des artères rénales, il n'y aura ainsi plus assez de sang à arriver aux reins, et cela pourra mener à une diminution de la taille de ces derniers (10).

De plus, on observe avec l'âge un déclin de la capacité des néphrons à éliminer les déchets ainsi que les médicaments.

En effet, la perfusion rénale diminue d'environ 1% par an à partir de 50 ans et le débit de filtration glomérulaire diminue d'environ 8mL/min/décennie après l'âge de 30 ans (15).

Cette altération de la fonction rénale engendre des stades d'insuffisances rénales plus élevés chez les personnes âgées (15, 16).

Pour adapter la posologie des médicaments à la fonction rénale, la formule de Cockcroft est préférentiellement utilisée chez la personne âgée par mesure de précaution. En effet, elle sous-estime la fonction rénale par rapport aux formules MDRD et CKDEPI qui reflètent mieux la fonction rénale mais qui n'ont pas été utilisées pour l'adaptation posologique d'une majorité de molécules (15).

## **1.2. Fragilités de la personne âgée**

La fragilité est définie comme un syndrome clinique réversible dans lequel on observe un déclin des capacités physiologiques de réserve d'une personne, altérant ses mécanismes d'adaptation au stress (3, 17). La fragilité est associée à la dégradation de facteurs sociaux, psychologiques, comportementaux et économiques, ainsi qu'à l'augmentation des comorbidités de la personne

(17). Ce syndrome est considéré comme un marqueur de risque de survenue d'événements indésirables tels que les chutes, perte d'autonomie, hospitalisation, entrée en institution, ou encore de mortalité (18).

Deux principaux modèles de fragilités peuvent être nommés, un modèle américain proposé par Fried dont les critères sont les suivants : perte de poids involontaire, faible activité physique, vitesse de marche lente, fatigue et faiblesse musculaire (18, 19, 20). Le patient sera soit dit fragile, pré-fragile ou robuste lorsque cette échelle est utilisée (19). Le gériatre canadien Rockwood définit un autre modèle, plus large que le premier, se basant sur des données explorant divers domaines qui reflètent l'état de santé telles que les comorbidités, les activités élémentaires et le niveau d'autonomie (20). En pratique, il est compliqué de classer les patients dans des niveaux de fragilités avec ce modèle, une adaptation a ainsi été proposée par la même équipe. Il s'agit de la Clinical Frailty Scale (*Annexe 1*). Le patient sera catégorisé de 1 à 9, 1 représentant le niveau le plus haut de robustesse contre 9 représentant un patient en fin de vie (20, 21, 22).

En l'absence de Gold-standard de mesure de la fragilité, une échelle locale a été développée afin d'évaluer la fragilité. Il s'agissait de réaliser une évaluation gériatrique globale, basée sur l'Évaluation Gériatrique Standardisée (EGS) et prenant en compte les comorbidités, le niveau d'autonomie et des critères cliniques (3).

Un nouvel outil universel est en cours de déploiement pour le dépistage des fragilités, il s'agit du programme ICOPE (Integrated Care for Older People) soutenu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Celui-ci s'intéresse à six principales fonctions que sont la vue, la mémoire, la mobilité, la santé psychique, la nutrition et l'audition. Il veille au maintien de l'autonomie fonctionnelle, créant une médecine préventive qui n'est pas basée uniquement sur des pathologies mais avant tout sur les capacités (23).

## 2. La Méningo-Encéphalite Herpétique

### 2.1. Définition et épidémiologie

Est appelée Méningo-Encéphalite une inflammation des enveloppes méningées associée à une inflammation de l'encéphale. Ce sont des infections qui sont peu fréquentes et majoritairement graves (« létalité — toute étiologie confondue — de 10 % chez l'adulte, séquelles neuropsychologiques 3 ans après l'épisode de méningo-encéphalite chez 40 % des patients. » (24)). Lorsque ces infections sont dues aux virus de la famille des Herpesviridae, on parle de Méningo-Encéphalite Herpétique (MEH) (25).

Le terme méningo-encéphalite lymphocytaire est utilisé lorsque le liquide céphalo-rachidien (LCR) est clair et contient beaucoup de lymphocytes (26), c'est le cas pour les MEH (24).

La MEH a une incidence de 1 sur 250 000 à 1 sur 500 000 avec une incidence plus importante chez l'enfant de moins de 3 ans (primo-infection) et l'adulte de plus de 50 ans (récurrence) (27).

En effet, chez les adultes, l'atteinte neurologique due à ces virus est la conséquence d'une réactivation du virus qui se trouvait en phase de latence dans les ganglions nerveux céphaliques (4).

Le traitement est primordial. Sans celui-ci on observe 80% de mortalité contre 15% de mortalité avec un traitement précoce (4).

### 2.2. Causes : Herpès Simplex Virus (HSV) et Virus Varicelle-Zona (VZV)

Les virus responsables de la MEH sont des Herpesviridae. En premier lieu nous retrouvons le HSV de type 1 puis le HSV de type 2, mais il est également possible que ce soit un VZV (4).

### 2.2.1. Classification

La classification des virus HSV 1, HSV 2 et VZV est présentée dans le *Tableau 1*.

*Tableau 1. Classification des HSV et VZV (28)*

<b>FAMILLE</b>	<b>SOUS-FAMILLE</b>	<b>GENRE</b>	<b>ESPÈCE</b>
Herpesviridae	Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Virus herpes simplex 1 & 2: HSV1 & HSV2
		Varicellovirus	Virus de la varicelle et du zona : VZV

Ce sont des virus enveloppés possédant un génome de type ADN bicaténaire linéaire. Leur réservoir est exclusivement humain (28, 29).

### 2.2.2. Transmission et cycle

Pour les HSV, la transmission interhumaine se réalise par contact direct, que ce soit par la salive (le plus fréquent), par les lésions, par des rapports sexuels non protégés ou encore lors de l'accouchement (28). Pour le VZV, c'est également une transmission majoritaire par voie respiratoire et beaucoup plus rarement par contact cutané ou muqueux avec les lésions actives (30).

Lors d'une primo-infection, il y aura une multiplication virale locale qui peut, ou non, être associée à des signes cliniques. Dans un second temps, le virus entrera en phase de latence dans les neurones sensitifs. Il s'agit d'une phase qui permettra aux virus de contourner la réponse immunitaire de l'hôte. Cette phase est de durée indéterminée car elle peut connaître une réactivation liée à divers stimuli tels que le stress, la fatigue, les rayonnements UV, les menstruations, un traumatisme, une immunodéficience... (28)

### **2.3. Signes cliniques**

La clinique est peu évocatrice et rassemble les signes suivants ; fièvre et céphalées dans un premier temps, puis rapidement troubles du comportement (du langage, de la mémoire, ou de la conscience), troubles de la vigilance, signes de focalisations neurologiques, et convulsions (4, 24).

Dans certains cas, on observe des lésions cutanéomuqueuses herpétiques en plus des signes neurologiques (4).

### **2.4. Examens diagnostiques**

L'examen de référence pour le diagnostic est la ponction lombaire (PL), elle est réalisée en urgence (4, 24). Celle-ci permettra d'obtenir un LCR lymphocytaire sur lequel sera réalisé des PCR HSV, VZV et entérovirus (4).

Systématiquement une imagerie cérébrale sera réalisée. Cette imagerie sera une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) si possible car elle est davantage sensible et précoce. Cependant si celle-ci n'est pas réalisable, on réalise un TDM (TomoDensitoMétrie), qui permet d'éliminer d'autres étiologies (4).

D'autres examens sont à réaliser dans un second temps tel que l'électroencéphalogramme (EEG) afin de confirmer l'atteinte encéphalique ainsi qu'un bilan sanguin permettant une évaluation de l'impact général de la MEH (4).

### **2.5. MEH chez la personne âgée**

Les personnes âgées font partie des groupes d'âge les plus touchés par la MEH, avec les 5-30 ans. Le HSV est omniprésent dans cette catégorie d'âge, il représente 70% des méningites virales (6).

C'est également dans cette population que la MEH engendre le plus de mortalité (4, 6).

Cette maladie chez une personne âgée va être suspectée devant toute confusion aiguë (6). Le traitement sera donc rapidement mis en place chez ce type de personne qui présentera une symptomatologie moins spécifique que chez une personne jeune. En effet, les symptômes chez les personnes âgées seront principalement une fièvre et un trouble de la conscience possiblement accompagnés de troubles neurologiques (31, 32).

De plus, la réalisation de la ponction lombaire est assez compliquée chez une personne âgée confuse. Celle-ci est contre-indiquée dans les cas suivants : hypertension intracrânienne, infection au point d'injection, thrombopénie sévère, trouble de la coagulation, refus explicite ou présumé du patient (33), mais également lors de signes d'engagement cérébral tels que les troubles de la vigilance (24).

Il est donc parfois difficile d'obtenir le diagnostic de certitude.

## **2.6. Prise en charge thérapeutique**

La clinique d'une MEH étant aspécifique et face à la gravité de cette pathologie, lorsque cette maladie est suspectée, un traitement est initié avant même d'obtenir les résultats des examens prescrits. Il s'agit de l'aciclovir et l'amoxicilline en intraveineux (*Figure 1*). À la suite de la documentation, le traitement sera réévalué (24, 34).

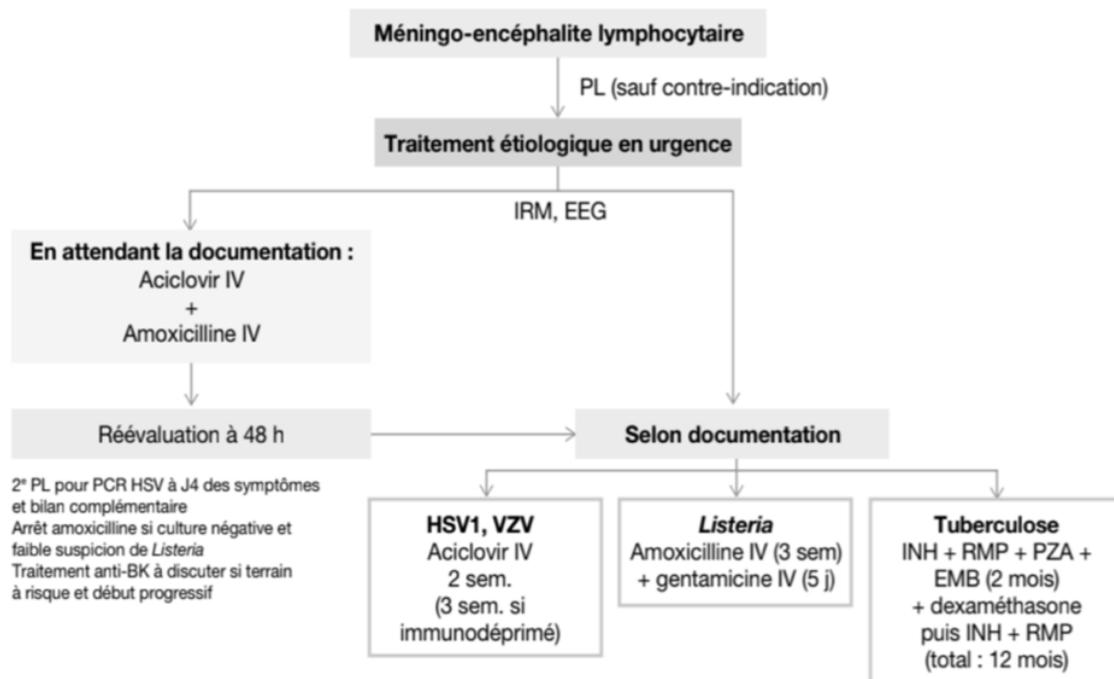


Figure 1. Stratégie thérapeutique de prise en charge des méningo-encéphalites lymphocytaires (24)

Lors d'une MEH confirmée, le traitement sera le même que celui initié en probabiliste, à savoir de l'aciclovir IV 10mg/kg/8h pendant 2 à 3 semaines (4).

## 2.7. Focus sur l'Aciclovir

### 2.7.1. Mécanisme d'action

L'aciclovir est un médicament pharmacodynamiquement inactif par lui-même, ayant besoin d'une activation via le virus, on parle de spécificité. Ce composé présente ainsi une faible cytotoxicité. C'est un inhibiteur des Herpesviridae, qui agit sur HSV1, HSV2 ainsi que sur VZV (8, 35).

Cette molécule est un analogue compétitif nucléotidique (en particulier de la guanosine et thymidine), et ainsi un inhibiteur de l'ADN polymérase virale (8).

L'aciclovir devra subir une tri-phosphorylation afin d'être actif. La première phosphorylation est assurée par une enzyme virale : la Thymidine kinase (présente dans les cellules infectées). Les deux phosphorylations suivantes seront réalisées par des kinases cellulaires.

Ensuite, l'aciclovir sera confondu avec un nucléotide et une fois son incorporation dans la chaîne d'ADN virale, l'élongation sera arrêtée et ainsi la synthèse de l'ADN, ce qui stoppera la réplication du virus (8, 35).

Ce composé n'a pas d'action sur les virus latents (8).

### **2.7.2. Indications**

L'aciclovir est indiqué pour des usages locaux et systémiques (8).

Par voie locale, ce médicament sera prescrit dans le cas d'herpès génitaux, d'herpès labiaux ainsi que lors de kératites herpétiques.

La voie orale est quant à elle utilisée pour traiter les gingivostomatites herpétiques, les herpès, les zones ophtalmiques, certaines kératites herpétiques, des infections y compris oculaires herpétiques.

Enfin, la voie intraveineuse est utilisée lors d'infections varicelle-zona, herpès, gingivostomatites herpétiques, syndrome de Kaposi-Juliusberg, méningo-encéphalite herpétique (8).

### **2.7.3. Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination) de l'aciclovir sont détaillés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 2*).

Tableau 2. Pharmacocinétique de l'aciclovir (36)

<b>ABSORPTION</b>	Absorption partielle par l'intestin. Biodisponibilité variant de 10 à 20%.
<b>DISTRIBUTION</b>	Faible liaison aux protéines plasmatiques (de 9 à 33%) Se distribue dans les tissus suivants : cerveau, muscles, poumons, reins, foie, sécrétions vaginales et liquide vésiculaire herpétique. Taux ACICLOVIR dans LCR = 50% environ de la concentration plasmatique
<b>MÉTABOLISME</b>	Faiblement métabolisé en un métabolite ayant de faibles propriétés antivirales
<b>ÉLIMINATION</b>	Temps de demi-vie plasmatique = 2,9 heures environ Voie d'élimination majeure → <b>rénale</b> (sécrétions tubulaire et filtration glomérulaire) 10 à 15% de la dose administrée est retrouvée dans les urines

Par définition, la biodisponibilité de l'aciclovir par voie injectable est de 100%.

#### 2.7.4. Contre-indications, précautions d'emplois, interactions médicamenteuses et effets indésirables

La seule contre-indication retrouvée à l'administration d'aciclovir est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients (37).

Concernant les précautions d'emplois, il est convenu de maintenir un état d'hydratation suffisant pour éviter la survenue de néphrotoxicité lors d'administration d'aciclovir par voie IV (37, 38). Celle-ci devra également durer au minimum 1 heure pour éviter l'accumulation de la molécule dans les reins. Dans le but de diminuer le risque de survenue de néphrotoxicité, il est également nécessaire d'adapter la posologie à la clairance de la créatinine chez le patient insuffisant rénal et donc fréquemment chez la personne âgée (37). De plus, l'utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques de manière concomitante augmente le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (37).

Inévitablement, est donc recensé dans les interactions médicamenteuses de l'aciclovir, l'association avec les autres néphrotoxiques qui est « À prendre en compte », pour une élévation du risque de néphrotoxicité (37, 39). La ciclosporine, le méthotrexate à fortes doses, les produits de contraste iodés sont des exemples de médicaments néphrotoxiques.

À propos des effets indésirables, ceux qui sont fréquemment observés sont les suivants (38) ;

- Troubles rénaux (élévation de la créatinine sanguine, et de l'urée)
- Troubles hépatiques (élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine)
- Troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements)
- Troubles cutanés (urticaire, éruption cutanée, prurit)
- Autres (phlébite et/ou réaction inflammatoire au site d'injection)

### **2.7.5. Focus sur la toxicité rénale**

#### **a) Définition et mécanisme**

La néphrotoxicité de l'aciclovir mise en évidence chez l'homme se caractérise par la survenue d'une insuffisance rénale tubulaire accompagnée d'une cristallurie, aboutissant parfois à une atteinte interstitielle (9, 40, 41, 42, 43).

Une cristallurie est définie par la présence de cristaux dans les urines. Ces cristaux se forment lorsque les urines arrivent à sursaturation, afin de diminuer la concentration en aciclovir (40). Des médicaments en excès peuvent donc engendrer ce phénomène tel que l'aciclovir.

#### **b) Facteurs favorisants**

Certains facteurs vont favoriser la survenue d'une sursaturation de l'urine en aciclovir (5, 9, 41, 42, 43, 44) :

- Posologie élevée

- Vitesse d'administration trop rapide
- Pas d'augmentation de la diurèse
- Déshydratation
- Insuffisance rénale préalable
- Administration concomitante d'autres traitements néphrotoxiques

### **c) Clinique et conséquences**

La cristallurie peut se manifester par une hématurie, une lithiase, une insuffisance rénale, et parfois les trois à la fois (40).

Les conséquences de cette formation de cristaux sous aciclovir seront une insuffisance rénale aiguë par atteinte interstitielle pouvant entraîner un surdosage et donc une neurotoxicité (41, 43). Ce déclin de la fonction rénale se présente dans les 4 jours qui suivent l'administration de la molécule, et se repère par élévation de la créatinine sanguine (5, 45, 46). Nous retrouvons dans la littérature plusieurs études démontrant la toxicité rénale de l'aciclovir, *Lam et al.* rapportent notamment que 48% des patients traités par l'aciclovir IV dans le cadre d'une MEH développent une IRA (43).

La toxicité rénale est réversible à l'arrêt du traitement (5, 9).

Dans le cadre d'une MEH suspectée ou avérée, le traitement associe l'amoxicilline à l'aciclovir. Or cet antibiotique est également à l'origine d'une cristallurie (41) et intensifie donc le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë lors de cette prise en charge.

#### **2.7.6. Utilisation de l'aciclovir chez la personne âgée**

Tel qu'énoncé précédemment, l'aciclovir est un médicament présentant une toxicité rénale importante. D'autre part, rappelons que chez la personne âgée, la fonction rénale est altérée.

Une adaptation posologique est ainsi nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine. D'autant plus qu'une étude menée par *Sili et al* - incluant 106 patients dont 32% ayant

présenté une IRA avec l'aciclovir - a montré que les cas de survenues d'insuffisance rénale étaient significativement rapportés chez la personne plus âgée («  $50,6 \pm 17,3$  ans vs.  $38,8 \pm 13,1$  ans,  $p=0,005$  ») (47).

### 3. Problématique à l'étude

Chez la personne âgée, du fait de leur polyopathie, une néphrotoxicité iatrogène peut être à l'origine de décompensations multiples, d'autant plus si la personne est fragile.

Parmi les paramètres aggravant la néphrotoxicité de l'aciclovir, il est retrouvé l'âge avancé (5, 41). La littérature reste succincte sur le sujet et ne détaille que très peu le cas particulier de la personne âgée. Une étude de *Jouffroy et al.* évoque le cas d'une patiente de 91 ans atteinte de MEH et ayant présenté une complication iatrogène due à la toxicité rénale de l'aciclovir. Dans ce cas, une insuffisance rénale chronique persistera malgré les précautions prises (hyperhydratation pendant le traitement, surveillance rapprochée, arrêt du traitement lors de la survenue d'IRA) (31). *Delluc et al.* décrivent eux aussi la toxicité rénale de l'aciclovir à travers le cas d'une femme de 78 ans pour laquelle on suspecte une MEH et qui a donc été traitée par aciclovir 13mg/kg toutes les 8 heures. Sa créatinine s'est vu multipliée par 6 en seulement 24 heures après instauration du traitement (5).

La maladie rénale touche de manière importante la personne âgée. *Stengel et al.* rapportent un âge médian d'insuffisance rénale chronique (IRC) de 72 ans lors d'une étude sur plus de 13 000 patients (48). L'étude NHANES (réalisée aux États-Unis entre 1999 et 2004) quant à elle, estime une prévalence d'IRC de 47% chez les personnes de plus de 70 ans contre 8% pour les 40 à 69 ans (16).

Ainsi, face à la prévalence importante de l'IRC chez la personne âgée, le risque de décompensations lorsque cette personne est fragile et l'usage systématique de l'aciclovir injectable en cas de suspicion d'une MEH sur une confusion fébrile, nous nous interrogeons sur

la balance bénéfice/risque de cet usage systématique et les conséquences associées chez la personne âgée fragile.

# **Partie 2 : Étude sur la survenue d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez le patient âgé fragile lors d'un traitement par aciclovir en probabiliste d'une méningo-encéphalite herpétique**

## **INTRODUCTION**

La personne âgée de plus de 75 ans est exposée à un changement de pharmacocinétique en lien avec des modifications physiologiques liées à l'âge (1). Le principal risque est l'accumulation médicamenteuse en lien avec une fonction d'élimination rénale diminuée (2). La prise en charge médicamenteuse de cette population nécessite d'être adaptée afin de limiter les effets toxiques. La personne âgée fragile a par définition des capacités physiologiques de réserve diminuées altérant ses mécanismes d'adaptation au stress (3). Elle est d'autant plus à risque de complications liée à la prise médicamenteuse.

La méningo-encéphalite herpétique (MEH), qui est la plus fréquente des méningo-encéphalites aiguës graves (7), touche particulièrement les personnes de plus de 50 ans (6). Parmi les cas traités, 40% guérissent sans séquelles, tandis que l'absence de traitement entraîne un taux de mortalité de 80% (5). C'est la raison pour laquelle un traitement probabiliste est administré dans les plus brefs délais. Il s'agit de l'aciclovir à la dose de 10mg/kg/8h (associé à l'amoxicilline à la dose de 200 mg/kg/j en probabiliste d'une méningite à *Listeria*) (7, 34). Pour la personne âgée, cette maladie sera suspectée lors de toute confusion fébrile (6).

L'aciclovir, antiviral spécifique agissant sur les Herpesviridae (5), est indiqué dans les infections mettant en cause ces virus telle que la MEH. Parmi les effets indésirables recensés, des troubles rénaux sont rapportés tels que la survenue d'insuffisance rénale aiguë (49). Cette néphrotoxicité est liée à l'apparition d'une cristallurie (9, 41, 43), principalement favorisée par une posologie élevée, une vitesse d'administration trop rapide, une mauvaise diurèse, une déshydratation, ou l'administration concomitante d'autres traitements néphrotoxiques (42, 44). Bien que la toxicité rénale de l'aciclovir soit réversible à l'arrêt du traitement (5, 46), celle-ci

peut engendrer de graves conséquences, notamment chez la personne âgée de 75 ans et plus (31, 50).

En outre, le diagnostic de MEH est abandonné dans près de 68% des suspicions face au résultat négatif des PCR HSV et VZV (51). D'autre part, le traitement par aciclovir est risqué pour la personne âgée présentant une fonction rénale déjà altérée (16) et un risque de décompensations multiples du fait de leur polyopathie. Face à ces constats, nous nous interrogeons sur les risques associés à une prescription probabiliste d'aciclovir chez la personne âgée fragile atteinte de confusion fébrile dans le cadre d'une suspicion de MEH.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer s'il existe une association entre la survenue d'une insuffisance rénale aigue sévère et le niveau de fragilité chez la personne âgée ; les objectifs secondaires étaient d'évaluer s'il existe une association entre mortalité à 30 jours et à 90 jours et le niveau de fragilité.

# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

## **Population à l'étude**

Le travail de recherche était une étude monocentrique, rétrospective conduite sur l'ensemble des personnes âgées hospitalisées au CHU d'Angers. Les données ont été collectées à partir des dossiers patients informatisés. Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : (1) patients hospitalisés au CHU d'Angers âgés de 75 ans et plus du 01/01/19 au 30/09/21 ; (2) pour lesquels un traitement par Aciclovir intraveineux était initié sur suspicion de MEH ; (3) ne s'opposant pas à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche.

## **Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était la survenue d'une insuffisance rénale aigue (IRA) sévère dans les 7 jours suivant l'administration d'aciclovir. La sévérité de l'IRA correspond au stade 3 de la classification KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) (52).

Le score de fragilité utilisé était la *clinical frailty scale* (CFS) (21, 22, 53) (échelle de 9 niveaux quantifiant la fragilité en se basant sur les fonctions des individus). L'état « fragile » était défini pour un score  $\geq 4$  à partir des données récupérées rétrospectivement dans les dossiers patients informatisés.

## **Critères de jugement secondaires**

La survenue de décès au 30<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> jour après administration de la molécule a été relevée.

## **Co variables**

Les potentiels facteurs de confusion étaient l'âge, le sexe, le score de co-morbidité de Charlson (54, 55, 56), la présence d'un surdosage en aciclovir, la présence d'une insuffisance rénale chronique et le nombre de traitements néphrotoxiques coadministrés.

Le surdosage en aciclovir a été défini en fonction de la posologie initiale administrée (en mg/kg/24h), adaptée à la clairance de la créatinine selon Cockcroft (en mL/min) calculée au préalable en fonction du sexe, du poids, de l'âge et de la créatininémie de base du patient. Pour un patient ayant une clairance « normale » (soit supérieure à 49 mL/min) on parle de surdosage à partir de 31,5 mg/kg/24h d'aciclovir administré. Une clairance plus faible nécessite

une adaptation posologique, ainsi le surdosage est défini à partir de 21 mg/kg/24h pour une clairance se trouvant entre 24 et 50 mL/min, et à partir de 10,5 mg/kg/24h d'aciclovir pour une clairance inférieure à 25 mL/min. L'insuffisance rénale chronique a été déterminée en utilisant la clairance selon Cockcroft calculée avec la créatininémie du patient lors de son arrivée à l'hôpital et le stade défini selon les recommandations (57). Le score de co-morbidité de Charlson était considéré comme à risque pour un score  $\geq 5$  du fait d'un surrisque de mortalité à 3 mois chez la personne âgée (58). Les traitements néphrotoxiques coadministrés correspondent à ceux identifiés dans la base de données Vidal® (59) (Annexe 2).

### **Analyse statistique**

Les caractéristiques des participants ont été synthétisées à l'aide de moyennes et d'écart types (moyenne  $\pm$  écart-type) ou de médiane et d'intervalle interquartile (med [EI]) ou de nombres et de pourcentages, selon le cas. Dans un premier temps, les comparaisons entre patients sans IRA sévère et IRA sévère étaient basées sur le Chi<sup>2</sup> ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et le test t de Student ou le test de Mann-Whitney Wilcoxon pour les variables quantitatives. Des régressions logistiques univariées et multivariées ont été utilisées pour étudier l'association transversale entre fragilité (variable indépendante) et IRA sévère (variable dépendante), tout en ajustant les facteurs de confusion potentiels. Ensuite, un modèle multivarié à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour évaluer le rapport de risque de mortalité à 30 jours et à 90 jours (variable dépendante) selon le statut de fragilité (variable indépendante), ajusté en fonction des facteurs potentiels de confusion.

Enfin, des estimations selon Kaplan-Meier de la probabilité cumulée de survie des participants (au jour 30 et au jour 90) en fonction du statut de fragilité ont été réalisées.

Les P-values  $<0,05$  ont été considérées comme significatives. Toutes les statistiques ont été réalisées à l'aide de SAS® (v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### **Éthique**

L'étude a été menée conformément aux normes éthiques énoncées dans la déclaration d'Helsinki (1983). Aucun participant ou parent ne s'est opposé à l'utilisation de données

cliniques et biologiques anonymes à des fins de recherche. L'approbation éthique a été obtenue auprès du comité d'éthique de l'hôpital universitaire d'Angers, France (N°2022-103). Le protocole de l'étude a également été déclaré à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL ; N°ar22-0053v0).

## RESULTATS

Le nombre de patients éligibles à l'étude était N= 83. Cependant, sur ces 83 patients, certains n'ont pu être inclus par manque de données, comme le détaille la *Figure 2*. L'échantillon analysable était ainsi finalement égal à 79.

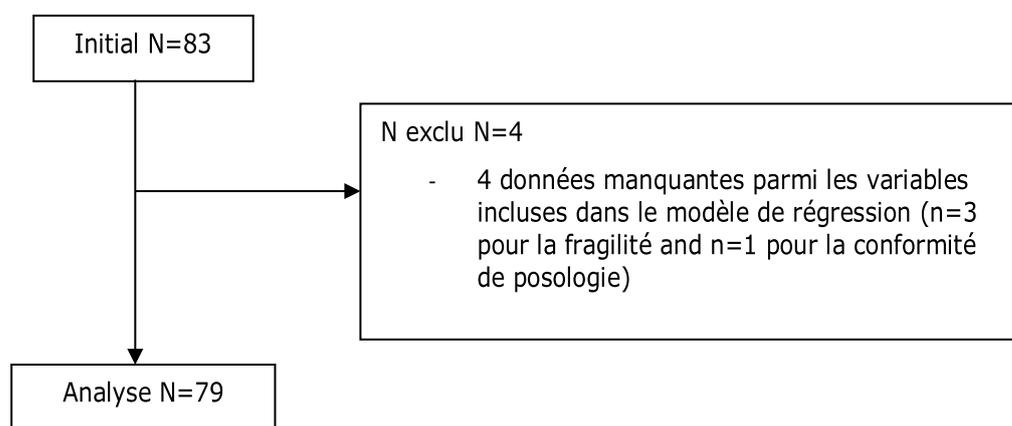


Figure 2. Diagramme de flux des personnes âgées hospitalisées incluses dans l'étude

L'âge médian de la population étudiée est de 83,9 [EI 78.0-88.7] ans avec 43% de femmes. Le *Tableau 3* montre d'autre part que la personne plus âgée est moins à risque de développer une IRA sévère (84.7[EI 78.9-89.2] dans le groupe sans IRA sévère contre 77.9[EI 76.2-79.0] dans le groupe avec IRA sévère, P=0.003).

Tableau 3. Caractéristiques des participants selon l'IRA sévère ou non (n=79).

	Tous les participants (n = 79)	Sans IRA sévère (n= 69)	Avec IRA sévère (n= 10)	P-value*
<b>Données démographiques</b>				
Âge, années, med [EI]	83.9 [78.0-88.7]	84.7[78.9-89.2]	77.9[76.2-79.0]	<b>0.003</b>
Sexe féminin, n (%)	34(43.0)	30(43.5)	4(40.0)	1.000
Insuffisance rénale chronique sévère, n (%)	13(16.5)	11(15.9)	2(20.0)	0.666
Fragilité <sup>‡</sup> , n (%)	47(59.5)	39(56.5)	8(80.0)	0.189
Score de Charlson ≥ 5, n (%)	27 (34.2)	25 (36.2)	2 (20.0)	0.480
Nombre de médicaments néphrotoxiques ≥ 3, n (%)	43(54.4)	39(56.5)	4(40.0)	0.499
Surdosage en aciclovir	41(51.9)	38(55.1)	3(30.0)	0.183

### Données cliniques

HSV/VZV positif, n (%) §	8/76(10.5)	6/66(9.1)	2/11(20.0)	0.282
Décès au jour 30, n (%)	12(15.2)	11(15.9)	1(10.0)	1.000
Décès au jour 90, n (%)	15(19.0)	14(20.3)	1(10.0)	0.677

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; HSV : Herpes Simplex Virus; VZV : Varicelle Zona Virus. EI: Écart interquartile; Med: médiane; \* Test du Chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Mann-Whitney Wilcoxon pour les variables quantitatives; † : CFS : Clinical Frailty Scale ≥4/9 ; § : n=3 données manquantes;

P-value significative (i.e. P<0.05) indiquée en gras.

L'analyse multivariée présentée dans le *Tableau 4* rapporte une association significative entre la fragilité et la survenue d'IRA sévère avec une P-value de 0.034. À nouveau, il est rapporté dans cette analyse que plus les patients sont âgés et moins ils risquent de développer une IRA de stade 3, OR=0.76 ([0.62-0.94], P=0.010).

*Tableau 4. Régressions logistiques univariées et multivariées montrant l'association transversale de la survenue d'une IRA sévère (variable dépendante) avec le statut de fragilité ajusté en fonction des facteurs potentiels de confusion (n = 79)*

	IRA sévère					
	Modèles univariés			Modèle multivarié		
	OR	[95% IC]	P-value	OR	[95% IC]	P-value
Fragilité*	3.08	[0.61-15.56]	0.174	8.68	[1.18-63.87]	<b>0.034</b>
Age	0.78	[0.65-0.95]	<b>0.011</b>	0.76	[0.62-0.94]	<b>0.010</b>
Sexe féminin	0.87	[0.22-3.35]	0.936	1.42	[0.25-8.03]	0.694
Score de Charlson ≥ 5	0.44	[0.09-2.24]	0.322	0.35	[0.06-2.19]	0.260
Insuffisance rénale chronique sévère	1.32	[0.25-7.06]	0.747	0.85	[0.09-8.31]	0.889
Nombre de médicaments néphrotoxiques ≥ 3	0.51	[0.13-1.98]	0.333	0.50	[0.11-2.58]	0.408
Surdosage en aciclovir	0.35	[0.08-1.47]	0.151	0.43	[0.07-2.83]	0.382

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; IC : Intervalle de confiance ; OR : Odds Ratio; \*: CFS ≥4/9 ; P-value significative (i.e. P<0.05) indiquée en gras.

Dans notre population, il n'y a pas d'association significative entre le statut de fragilité et la survenue de mortalité à 30 et 90 jours (*Tableau 5*). Ce qui est rapporté en revanche, est un lien entre l'âge avancé et le risque de décès à 90 jours (P-value = 0.008), ainsi qu'une association entre insuffisance rénale chronique sévère et mortalité à 30 jours (P-value = 0.002) et à 90 jours (P-value = 0.004).

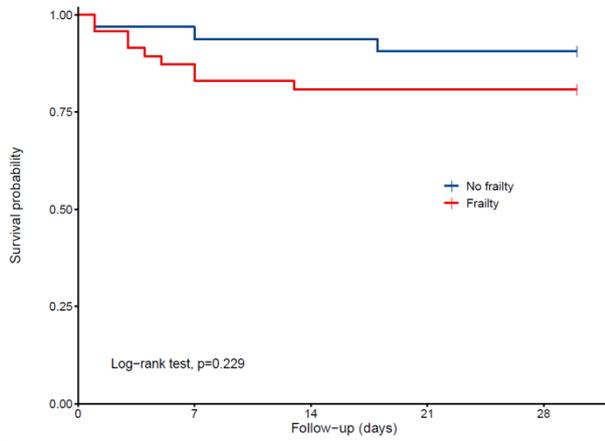
*Tableau 5. Modèle multivarié à risques proportionnels de Cox montrant le rapport de risque de mortalité à 30 jours et à 90 jours (variable dépendante) selon le statut de fragilité (variable indépendante), ajusté en fonction des facteurs potentiels de confusion (n = 79)*

	Résultats					
	Mortalité à 30 jours			Mortalité à 90 jours		
	HR	[95% IC]	P-value	HR	[95% IC]	P-value
Fragilité*	0.91	[0.21-3.91]	0.900	0.90	[0.25-3.20]	0.866
Âge	1.11	[0.99-1.24]	0.051	1.15	[1.04-1.27]	<b>0.008</b>
Sexe féminin	0.63	[0.18-2.25]	0.480	0.58	[0.19-1.76]	0.331
Insuffisance rénale chronique	7.21	[2.13-24.42]	<b>0.002</b>	5.15	[1.69-15.69]	<b>0.004</b>
Stade d'insuffisance rénale aiguë‡	1.01	[0.56-1.84]	0.971	0.91	[0.50-1.66]	0.766

IC : Intervalle de confiance; HR: hazard ratio; \*: CFS  $\geq 4/9$ ; ‡ : Si absence d'IRA, stade =0  
P-value significative (i.e.  $P < 0.05$ ) indiquée en gras.

Les résultats non significatifs concernant les mortalités à 30 jours et 90 jours sont confirmés dans la *figure 3*, où la tendance à une surmortalité chez les personnes âgées fragiles est tout de même observée à 30 et 90 jours.

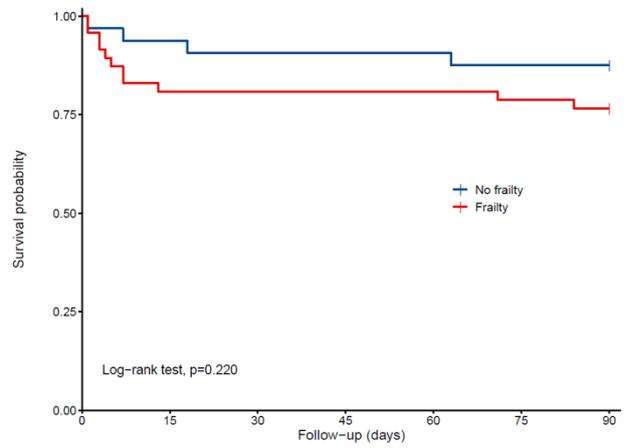
### Survie des participants au jour 30



Number at risk

No frailty	32	31	30	29	29
Frailty	47	41	38	38	38

### Survie des participants au jour 90



Number at risk

No frailty	32	30	29	29	29	28	28
Frailty	47	38	38	38	38	37	36

Figure 3. Estimations de Kaplan-Meier de la probabilité cumulée de survie des participants (au jour 30 et au jour 90) en fonction du statut de fragilité ( $n = 79$ )

## DISCUSSION

Le statut de fragilité chez la personne âgée est significativement associé à un risque majoré de survenue d'IRA sévère sous aciclovir, instauré en probabiliste dans le cadre d'une suspicion de MEH, comparé à un statut non fragile.

Le lien entre fragilité et dysfonctionnement rénal a été exploré en ce qui concerne l'insuffisance rénale chronique (IRC). En effet, *Chowdhury et al.* rapportent que non seulement un lien existe entre IRC et fragilité mais qu'en plus, cette fragilité est associée à un risque majoré d'effets délétères sur la santé pour ces patients atteints de maladie rénale chronique (60). *Roshanravan et al.* ainsi que *Noda et al.* renseignent également l'association entre IRC et fragilité (61, 62).

Cependant, la corrélation entre IRA et fragilité a, quant à elle, été nettement moins étudiée. On retrouve quelques données avec *Vanmassenhove et al.* en 2020, rapportant que la fragilité et l'IRA pourraient se prédisposer l'une à l'autre et engendrer un cercle vicieux dangereux pour le patient (63). Il est ainsi décrit une relation bidirectionnelle entre ces paramètres. C'est *Ha Baek et al.* qui ont été les premiers à étudier et constater le lien fragilité-IRA, en 2016 (64). Des hypothèses concernant le mécanisme en cause sont mêmes évoquées, tel que le fait que les patients fragiles aient une réserve rénale déjà diminuée, ou encore que la fragilité et l'IRA feraient intervenir une réponse inflammatoire commune. Ces études viennent renforcer notre résultat ayant renseigné une association entre IRA et fragilité.

En revanche, en ce qui concerne le lien fragilité et mortalité, celui-ci n'a pas été établi dans notre étude. Cependant, il est important de noter la tendance à un surrisque de mortalité chez les personnes âgées fragiles. En outre, de nombreuses études de la littérature rapportent un lien entre fragilité et mortalité. On peut nommer *Xu et al.*, *Matsuo et al.*, *De Breij et al.* qui abordent le fait que la fragilité des personnes augmente le risque de survenue de mortalité (65, 66, 67). *Hwee soh et al.* rapportent quant à eux une corrélation entre l'échelle CFS et la survenue de mortalité (68). L'échantillon sur lequel notre étude s'appuie n'est probablement pas assez important pour que l'association fragilité-mortalité ressorte significativement. Avec

moins de 80 patients, quand les autres études précédemment citées en comportent toutes plus de 1000, il est pertinent de suspecter que notre étude manque de patients.

Les résultats quant à l'association entre âge et survenue d'IRA montrent que l'apparition d'insuffisance rénale aiguë n'a pas eu lieu chez les plus anciens. Cela peut être surprenant, d'autant que la littérature affirme qu'il existe une corrélation entre âge avancé et risque d'IRA dans ce contexte de prise d'aciclovir en probabiliste (*Sili et al. (47)*), et également que l'IRA est plus fréquente chez la personne âgée en général (*Sari hamidou et al. (69)*). Il est ainsi intéressant de se questionner en ce sens ; est-ce réellement l'âge qui influence la survenue d'IRA ou bien est-ce la fragilité de ces personnes ? Les deux études précédemment citées n'abordent pas la fragilité. De plus, les résultats présentés ici laissent penser qu'un patient plus jeune mais fragile est plus significativement à risque de développer une IRA qu'un patient âgé vigoureux. Cependant, il est nécessaire de rappeler que notre population n'est représentée que par des personnes âgées de plus de 75 ans, ainsi cela pourrait aussi être le fruit du hasard que les 10 personnes concernées par une IRA sévère ne fassent pas parties des plus âgées, car une fois de plus, notre échantillon est faible et peut donc manquer de fiabilité.

La limite principale de notre étude est le manque de patients inclus, mais ce n'est pas la seule limite de ce travail. Les données ayant été récupérées rétrospectivement engendrent d'une part des données manquantes pour certains patients, et d'autre part des données qui peuvent être parfois approximatives. En effet, notamment pour la fragilité, celle-ci n'est pas systématiquement évaluée dans tous les services de soins et a donc été, pour certains patients de notre population, évaluée à posteriori avec les données à disposition. La notion de fragilité, bien qu'elle soit amplement connue et étudiée dans la littérature, n'est pas encore assez déployée dans les hôpitaux pour l'ensemble des personnes âgées. Le score ICOPE (23), qui est en cours de développement, est un score qui sera plus représentatif et davantage reconnu.

On constate que le patient âgé fragile a plus de risque de développer une IRA sévère. Il serait intéressant pour ces patients fragiles, dans ce contexte de prescription d'aciclovir en probabiliste de MEH, de se questionner sur une adaptation de la posologie ou sur une

temporisation de la prise en charge par aciclovir le temps d'obtenir le diagnostic de certitude. La question de la balance entre risque de mortalité liée à une MEH sans traitement rapidement initié et risque d'IRA sévère lié à un traitement précoce se pose. Pour y répondre, il serait pertinent de réaliser une étude randomisée au sein de cette population fragile afin d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique.

Bien que l'aciclovir par voie IV soit dispensé en milieu hospitalier, les officines peuvent être amenées à dispenser l'aciclovir sous forme de comprimé. Par suite du constat que l'on vient de faire sur la survenue d'IRA, et sachant la prévalence importante des personnes âgées fragiles côtoyant les pharmacies de ville, il est nécessaire d'aborder la dispensation avec vigilance. Il serait intéressant notamment que la créatinine de la personne soit spécifiée sur l'ordonnance pour faciliter l'analyse pharmaceutique. La notion de fragilité, si elle était développée et renseignée, permettrait également une prise en charge plus précise. D'autre part, il est primordial de conseiller au patient une hydratation soutenue durant le traitement.

Heureusement, les doses d'aciclovir comprimé étant bien souvent plus faibles que celles qui peuvent être délivrées en milieu hospitalier, et la biodisponibilité de cette galénique se trouvant nettement amoindrie, la survenue d'IRA reste exceptionnelle (70), mais il est nécessaire de ne pas omettre ce risque.

## **CONCLUSION**

Pour conclure, le patient âgé fragile est plus à risque de développer une IRA sévère iatrogène que le patient non fragile, dans le cadre d'une prescription d'aciclovir en probabiliste par suite d'une suspicion de MEH sur confusion fébrile.

Cependant, cette étude présente un trop faible échantillon pour pouvoir conclure quant à l'ensemble des différents objectifs. Cela empêche notamment d'affirmer un lien entre fragilité et mortalité.

Les résultats de l'étude étant prometteurs, il serait intéressant d'élargir la période d'étude aux années 2022 et 2023 afin d'avoir un échantillon plus représentatif au sein duquel les données concernant la mortalité pourraient être plus exploitables.



## Bibliographie

1. Péhourcq, F., Molimard, M. (2004). Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*, 21(5), pp. 25-32. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(04\)71559-4](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71559-4)
2. Lautrette, A., Heng, A.-E., Jaubert, D., Hssain, A., Deteix, P., Souweine, B. (2012). Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. *Néphrologie & Thérapeutique*, 8(1), pp. 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2011.03.007>
3. Haute Autorité de Santé. (2013). *Comment repérer la fragilité en soins ambulatoires ?* [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche\\_parcours\\_fragilite\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/fiche_parcours_fragilite_vf.pdf)
4. Stahl, J.-P. (2002). Les méningo-encéphalites herpétiques. *Pathologie Biologie*, 50(8), pp. 469-471. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(02\)00341-3](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(02)00341-3)
5. Delluc, A., Mocquard, Y., Latour, P., Goas, J.-Y. (2004). Encéphalopathie et insuffisance rénale aiguë au cours d'un traitement par aciclovir. *Revue neurologique*, 160(6-7), pp. 704-706. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(04\)71022-X](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)71022-X)
6. Le Moal, G., Roblot, F., Paccalin, M., Padeloup, T., Roblot, P., Becq-Giraudon, B. (2000). Particularités des méningites du sujet âgé. *La revue de Médecine Interne*, 21(10), pp. 844-853. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)00235-6](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)00235-6)
7. Bertholom, C. (2023). Méningo-encéphalites virales. *Option/Bio*, 32(665-666), pp. 15-18. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(23\)00046-6](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(23)00046-6)
8. VIDAL. (2015). *Substance active Aciclovir*. Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/aciclovir-156.html> [consulté le 5 mars 2022]
9. Johnson, G. L., Limon, L., Trikha, G., Wall, H. (1994). Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. *The Annals of Pharmacotherapy*, 28(4), pp. 460-463. <https://doi.org/10.1177/106002809402800407>
10. Preminger, G. M. (2022). *Effets du vieillissement sur les voies urinaires*. Le Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-rénaux-et-des-voies-urinaires/biologie-du-rein-et-des-voies-urinaires/effets-du-vieillissement-sur-les-voies-urinaires> [consulté le 4 janvier 2023]
11. Haute Autorité de Santé. (2015). *Note méthodologique et de synthèse documentaire – Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polypathologie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf)
12. Jennings, E. L. M., Murphy, K. D., Gallagher, P., O'Mahony, D. (2020). In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs—a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 49(6), pp. 948-958. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa188>
13. *Pharmacocinétique chez les personnes âgées*. (2023). Le Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gériatrie/traitement-médicamenteux-chez-les-personnes-âgées/pharmacocinétique-chez-les-personnes-âgées?query=Vieillissement%20et%20médicaments> [consulté le 4 janvier 2023]
14. Imbs, J.-L., Welsch, M., Lates, S. (2006). Pharmacocinétique des médicaments cardiovasculaires chez la personne âgée. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 190(4-5), pp. 843-853.

15. Vandermeiren, G., Chevalier, P. (2017). *Fonction rénale et médicaments chez des personnes âgées*. CBiP BCFi. <https://farmaka.cbip.be/fr/formulrinfo/contenu/fonction-renale-et-medicaments-chez-des-personnes-agees> [consulté le 9 mars 2022]
16. Emile, C. (2012). Évaluation de la fonction rénale du sujet âgé. *Option/Bio*, 23(472-473), pp. 18-20. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(12\)71286-2](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(12)71286-2)
17. Coulongeate, M., Pambet, M., Chassagne, P., Gauvain, J.-B. (2019). Le concept de fragilité chez la personne âgée : implications pour le rhumatologue. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 86(3), pp. 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2019.01.005>
18. Steinmeyer, Z., Soler, V., Gallini, A., Sitalaprasad, E., Sourdet, S. (2017). La vision dans l'exploration de la fragilité chez le sujet âgé. *NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie*, 17(97), pp. 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2016.02.004>
19. Belmin, J. (2022). La prévention gérontologique basée sur la fragilité : quels résultats ?. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 206(7), pp. 863-871. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.02.017>
20. Seguin, P., Arnouat, M. (2019). La « fragilité » : qu'est-ce c'est ?. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 23(1), pp. 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2018.12.005>
21. Hautain, C. (2022). Score de fragilité clinique : consensus des sociétés savantes pour les admissions en unités de soins critiques et en réanimation. *Médecine de Catastrophe – Urgences Collectives*, 6(2), pp. 96-98. <https://doi.org/10.1016/j.pxur.2022.02.006>
22. Amon, J. N., Ridley, E. J. (2022). Clinimetrics: Clinical Frailty Scale. *Journal of Physiotherapy*, 68(2), pp. 147. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2021.10.003>
23. Takeda, C., Soto, M. E., Nourhashemi, F., Vellas, B. (2022). Les principaux symptômes et signes précurseurs de perte de fonctionnalité et les moyens de les repérer en médecine communautaire avec le programme ICOPE. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 206(7), pp. 855-862. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.04.020>
24. Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales. (2021). *Pilly Etudiant 2021* (1). Alinea Plus.
25. *Méningo-encéphalite herpétique*. (2018). Med G – L'Encyclopédie Médicale Libre pour étudiants et professionnels de santé. <https://www.medg.fr/meningo-encephalite-herpetique/> [consulté le 3 mars 2022]
26. *Méningite lymphocytaire aigüe bénigne*. (2023). Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2023. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Jessner-Kanof%20%28infiltration%20lymphocytaire%20cutanée%20de%29&page=2#:~:text=méningite%20lymphocytaire%20aigüe%20bénigne%20l.f.&text=Affection%20caractérisée%20par%20un%20syndrome,un%20grand%20nombre%20d%27agents> [consulté le 20 mars 2023]
27. *Encéphalite à herpes simplex*. (2007). Orphanet – le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=1930&Ing=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=1930&Ing=FR) [consulté le 15 mai 2023]
28. Burrell, S. (s.d.) *Virus herpes simplex de type 1 (HSV-1) et de type 2 (HSV-2)*. [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_HERPEX-SIMPLEX-VIRUS.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HERPEX-SIMPLEX-VIRUS.pdf)

29. El Hayderi, L., Nikkels, A. F. (2014). Infection par le virus de la varicelle et du zona. *Dermatologie infectieuse*, pp. 17-23. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73284-3.00003-X>
30. Ripault, Buisson Valles, Sobaszek, Kornabis, Touche, Gehanno, Rysanek. (s.d.) *Virus de la varicelle et du zona (VZV)*. <https://www.cismef.org/mtph/fiches/VARICELLE.pdf>
31. Jouffroy, A., Desrousseaux, F., Juret, A., Mohebi, A. Harboun, M. (2018). Une méningo-encéphalite herpétique à Herpès Simplex Virus de type 2 chez une patiente de 91 ans. *NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie*, 18(107), pp. 309-313. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2018.02.005>
32. Jouanny, P., Vespignani, H., Gérard, A., Jeandel, C., Ducrocq, X., Penin, F., Weber, M., Dureux, J. B., Cuny, G., Canton, P. (1994). Méningoencéphalite herpétique du sujet âgé. À propos de 13 observations. *La Revue de Médecine Interne*, 15(8), pp. 504-509. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)81479-1](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(05)81479-1)
33. Haute Autorité de Santé. (2019). *Fiche mémo – Prévention et prise en charge des effets indésirables pouvant survenir après une ponction lombaire*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fm\\_ponction\\_lombaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fm_ponction_lombaire.pdf)
34. VIDAL. (2022). *Méningite aiguë de l'adulte*. Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/meningite-aigue-de-l-adulte-1842.html#prise-en-charge> [consulté le 3 mai 2023]
35. Base de données publique des médicaments. (2022). *ACICLOVIR VIATRIS 250mg, poudre pour solution injectable (IV) – Résumé des caractéristiques du produit*. Base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69258501&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> [consulté le 27 avril 2023]
36. Base de données publique des médicaments. (2022). *ACICLOVIR VIATRIS 250mg, poudre pour solution injectable (IV) – Résumé des caractéristiques du produit*. Base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69258501&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques> [consulté le 4 avril 2022]
37. VIDAL. (2022). *Zovirax 200mg/5mL susp buv en flacon*. Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/medicaments/zovirax-200-mg-5-ml-susp-buv-en-flacon-159905.html> [consulté le 17 novembre 2022]
38. Base de données publique des médicaments. (2022). *ACICLOVIR VIATRIS 250mg, poudre pour solution injectable (IV) – Notice patient*. Base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69258501&typedoc=N> [consulté le 17 novembre 2022]
39. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2020). *Thesaurus des interactions médicamenteuses*. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thesaurus-referentiel-national-des-interactions-medicamenteuses-20102020.pdf>
40. Daudon, M. (2015). Cristallurie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(3), pp 174-190. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2015.03.003>

41. Da Conceição, M., Genco, G., Favier, J. C., Verrot, D., Pitti, R. (1999). Toxicité cérébrale et rénale de l'aciclovir chez un patient traité pour méningo-encéphalite. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 18(9), pp. 996-999. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(00\)87949-6](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(00)87949-6)
42. Nnang Obada, E., Level, G., Mathieu, P., Parent, X., Gilson, B., Bindi, P. (2010). Insuffisance rénale aiguë lors d'un traitement par aciclovir. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6(2), pp. 125-127. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2009.12.001>
43. Lam, N. N., Weir, M. A., Yao, Z., Blake, P. G., Beyea, M. M., Gomes, T., Gandhi, S., Mamdani, M., Wald, R., Parikh, C. R., Hackam, D. G., Garg, A. X. (2013). Risk of Acute Kidney Injury From Oral Acyclovir: A Population-Based Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(5), pp. 723-729. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.008>
44. Yildiz, C., Ozsurekci, Y., Gucer, S., Cengiz, A. B., Topaloglu, R. (2012). Acute kidney injury due to acyclovir. *CEN Case Rep*, 2(1), pp. 38-40. <https://doi.org/10.1007/s13730-012-0035-0>
45. Kenzaka, T., Sugimoto, K., Goda, K., Akita, H. (2021). Acute kidney injury and acyclovir-associated encephalopathy after administration of valacyclovir in an elderly person with normal renal function: A case report and literature review. *Medicine*, 100(21), pp. 1-7. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026147>
46. Sawyer, M. H., Webb, D. E., Balow, J. E., Straus, S. E. (1988). Acyclovir-Induced Renal Failure. Clinical course and histology. *The American Journal of Medicine*, 84(6), pp. 1067-1071. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90313-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90313-0)
47. Sili, U., Kaya, A., Mert, A. (2014). Herpes simplex virus encephalitis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. *Journal of Clinical Virology*, 60(2), pp. 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.03.010>
48. Stengel, B., Combe, C., Jacquelinet, C., Briançon, S., Fouque, D., Laville, M., Frimat, L., Pascal, C., Herpe, Y.-E., Morel, P., Deleuze, J.-F., Schanstra, J. P., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., Massy, Z. A. (2016). Cohorte française Chronic Kidney Disease-Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (CKD-REIN) : mieux connaître la maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 12(1), pp. S49-S56. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.01.005>
49. Ryan, L., Heed, A., Foster, J., Valappil, M., Schmid, M. L., Duncan, C. J. A. (2018). Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous acyclovir in adults: Incidence and risk factors in clinical practice. *International Journal of Infectious Diseases*, 74, pp. 97-99. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.07.002>
50. Belz, A., Debowska, P., Glogowska-Szelag, J. (2019). Acyclovir Neurotoxicity in an Elderly Patient With End-Stage Renal Failure. *American Journal of Therapeutics*, 27(5), pp. e525-e527. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001012>
51. Grouille, J., Maillot, F., De Toffol, B., Perrotin, D., Bernard, L., Garot, D. (2017). Méningo-encéphalites : étude rétrospective sur 4 ans au CHRU Bretonneau de Tours. *La Revue de Médecine Interne*, 38(2), pp. 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.09.006>
52. International Society of Nephrology. (2012). *Kidney international supplements – KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>

53. Rockwood, K., Theou, O. (2020). Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Canadian Geriatrics Journal*, 23(3), pp. 210-215. <https://doi.org/10.5770/cgj.23.463>
54. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), pp. 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
55. Charlson, M. E., Szatrowski, T. P., Peterson, J., Gold, J. (1994). Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47(11), pp. 1245-1251. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
56. Charlson, M. E., Carrozzino, D., Guidi, J., Patierno, C. (2022). Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91(1), pp. 8-35. <https://doi.org/10.1159/000521288>
57. Dussol, B. (2011). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. *Immunoanalyse & biologie spécialisée*, 26(2), pp. 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2010.12.003>
58. Frenkel, W. J., Jongerius, E. J., Mandjes-van Uitert, M. J., C van Munster, B., E de Rooij, S. (2014). Validation of the Charlson Comorbidity Index in Acutely Hospitalized Elderly Adults: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), pp. 342-346. <https://doi.org/10.1111/jgs.12635>
59. VIDAL. (2016). *Prescription et populations particulières : médicaments et fonction rénale*. Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-fonction-renale-4044.html#prise-en-charge> [consulté le 16 mai 2023]
60. Chowdhury, R., Peel, N. M., Krosch, M., Hubbard, R. E. (2017). Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 68, pp. 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.10.007>
61. Roshanravan, B., Khatri, M., Robinson-Cohen, C., Levin, G., Patel, K. V., de Boer, I. H., Seliger, S., Ruzinski, J., Himmelfarb, J., Kestenbaum, B. (2012). A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(6), pp. 912-921. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.05.017>
62. Noda, T., Kamiya, K., Hamazaki, N., Nozaki, K., Ichikawa, T., Yamashita, M., Uchida, S., Maekawa, E., Terada, T., Reed RKin, J. L., Yamaoka-Tojo, M., Matsunaga, A., Ako, J. (2023). Prognostic impact of the coexistence of hepato-renal dysfunction and frailty in patients with heart failure. *Journal of Cardiology*, 81(2), pp. 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.08.015>
63. Vanmassenhove, J., Van Biesen, W., Lameire, N. (2020). The interplay and interaction between frailty and acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(6), pp. 911-915. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz275>
64. Ha Baek, S., Woo Lee, S., Kim, S.-W., Ahn, S. Y., Yu, M.-Y., Kim, K.-I., Chin, H. J., Na, K. Y., Chae, D.-W., Kim, S. (2016). Frailty as a Predictor of Acute Kidney Injury in Hospitalized Elderly Patients: A Single Center, Retrospective Cohort Study. *PLoS One*, 11(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156444>
65. Xu, J., Xu, W., Qiu, Y., Gong, D., Man, C., Fan, Y. (2023). Association of Prefrailty and Frailty With All-Cause Mortality, Acute Exacerbation, and Hospitalization in Patients With Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2023.03.032>
66. Matsuo, R., Matsumoto, N., Mitsuhashi, T., Takao, S., Yorifuji, T. (2023). Frailty and all-cause and cause-specific mortality in Japan. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 107. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104906>
67. De Breij, S., Rijnhart, J. J. M., Schuster, N. A., Rietman, M. L., Peters, M. J. L., Hoogendijk, E. O. (2021). Explaining the association between frailty and mortality in older adults: The mediating role of lifestyle, social, psychological, cognitive, and physical factors. *Preventive Medicine Reports*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101589>
68. Hwee Soh, C., Kwang Lim, W., Reijnierse, E. M., Maier, A. B. (2023). Clinical frailty scale score during geriatric rehabilitation predicts short-term mortality: RESORT cohort study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 66(1). <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2022.101645>
69. Sari-Hamidou, R., Benmoussa, M. C., Grari, R., Benmansour, M. (2012). Insuffisance rénale aiguë du sujet : aspects étiologique et évolutif. *Néphrologie & Thérapeutique*, 8(5), p. 352. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2012.07.134>
70. VIDAL. (2019). *Gamme de médicaments Aciclovir Sandoz*. Vidal.fr. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/aciclovir-sandoz-26012.html> [consulté le 24 mai 2023]

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 : REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>3</b>
<b>1. La personne âgée</b> .....	<b>3</b>
1.1. Modification de la pharmacocinétique .....	3
1.1.1. Altération de la fonction rénale.....	4
1.2. Fragilités de la personne âgée .....	4
<b>2. La Méningo-Encéphalite Herpétique</b> .....	<b>6</b>
2.1. Définition et épidémiologie .....	6
2.2. Causes : Herpès Simplex Virus (HSV) et Virus Varicelle-Zona (VZV) .....	6
2.2.1. Classification .....	7
2.2.2. Transmission et cycle.....	7
2.3. Signes cliniques .....	8
2.4. Examens diagnostiques.....	8
2.5. MEH chez la personne âgée .....	8
2.6. Prise en charge thérapeutique .....	9
2.7. Focus sur l'Aciclovir .....	10
2.7.1. Mécanisme d'action .....	10
2.7.2. Indications .....	11
2.7.3. Pharmacocinétique .....	11
2.7.4. Contre-indications, précautions d'emplois, interactions médicamenteuses et effets indésirables.....	12
2.7.5. Focus sur la toxicité rénale .....	13
a) Définition et mécanisme .....	13
b) Facteurs favorisants .....	13
c) Clinique et conséquences .....	14
2.7.6. Utilisation de l'aciclovir chez la personne âgée .....	14
<b>3. Problématique à l'étude</b> .....	<b>15</b>
<b>PARTIE 2 : ÉTUDE SUR LA SURVENUE D'INSUFFISANCE RENALE AIGUË (IRA) CHEZ LE PATIENT AGE FRAGILE LORS D'UN TRAITEMENT PAR ACICLOVIR EN PROBABILISTE D'UNE MENINGO-ENCEPHALITE HERPETIQUE</b> .....	<b>17</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>31</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>37</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>38</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>39</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>40</b>

## **Table des illustrations**

<i>Figure 1. Stratégie thérapeutique de prise en charge des méningo-encéphalites lymphocytaires (24) ...</i>	<i>10</i>
<i>Figure 2. Diagramme de flux des personnes âgées hospitalisées incluses dans l'étude.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 3. Estimations de Kaplan-Meier de la probabilité cumulée de survie des participants (au jour 30 et au jour 90) en fonction du statut de fragilité (n = 79) .....</i>	<i>25</i>

## Table des tableaux

<i>Tableau 1. Classification des HSV et VZV (28)</i> .....	7
<i>Tableau 2. Pharmacocinétique de l'aciclovir (36)</i> .....	12
<i>Tableau 3. Caractéristiques des participants selon l'IRA sévère ou non (n=79).</i> ....	22
<i>Tableau 4. Régressions logistiques univariées et multivariées montrant l'association transversale de la survenue d'une IRA sévère (variable dépendante) avec le statut de fragilité ajusté en fonction des facteurs potentiels de confusion (n = 79) .....</i>	23
<i>Tableau 5. Modèle multivarié à risques proportionnels de Cox montrant le rapport de risque de mortalité à 30 jours et à 90 jours (variable dépendante) selon le statut de fragilité (variable indépendante), ajusté en fonction des facteurs potentiels de confusion (n = 79) .....</i>	24

# Annexes

## Annexe 1 : Clinical Frailty Scale (21)

CLINICAL FRAILTY SCALE		
	<b>1</b>	<b>VERY FIT</b> People who are robust, active, energetic and motivated. They tend to exercise regularly and are among the fittest for their age.
	<b>2</b>	<b>FIT</b> People who have <b>no active disease symptoms</b> but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active <b>occasionally</b> , e.g., seasonally.
	<b>3</b>	<b>MANAGING WELL</b> People whose <b>medical problems are well controlled</b> , even if occasionally symptomatic, but often are <b>not regularly active</b> beyond routine walking.
	<b>4</b>	<b>LIVING WITH VERY MILD FRAILITY</b> Previously "vulnerable," this category marks early transition from complete independence. While <b>not dependent</b> on others for daily help, often <b>symptoms limit activities</b> . A common complaint is being "slowed up" and/or being tired during the day.
	<b>5</b>	<b>LIVING WITH MILD FRAILITY</b> People who often have <b>more evident slowing</b> , and need help with <b>high order instrumental activities of daily living</b> (finances, transportation, heavy housework). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, medications and begins to restrict light housework.
	<b>6</b>	<b>LIVING WITH MODERATE FRAILITY</b> People who need help with <b>all outside activities</b> and with <b>keeping house</b> . Inside, they often have problems with stairs and need <b>help with bathing</b> and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.
	<b>7</b>	<b>LIVING WITH SEVERE FRAILITY</b> <b>Completely dependent for personal care</b> , from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~6 months).
	<b>8</b>	<b>LIVING WITH VERY SEVERE FRAILITY</b> Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	<b>9</b>	<b>TERMINALLY ILL</b> Approaching the end of life. This category applies to people with a <b>life expectancy &lt;6 months</b> , who are <b>not otherwise living with severe frailty</b> . (Many terminally ill people can still exercise until very close to death.)

### SCORING FRAILITY IN PEOPLE WITH DEMENTIA

The degree of frailty generally corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

In **very severe dementia** they are often bedfast. Many are virtually mute.



Clinical Frailty Scale ©2005–2020 Rockwood, Version 2.0 (EN). All rights reserved. For permission: [www.geriatricmedicine.ca](http://www.geriatricmedicine.ca)  
Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489–495.

Annexe 2 : Liste des principaux médicaments néphrotoxiques (par classe, sous classe ou principe actif)

1. Aminosides
2. Bêtalactamines
3. Céphalosporines
4. Fluoroquinolones
5. Sulfamides
6. Rifampicine
7. Vancomycine
8. 5-FU
9. Anti-VEGF
10. Bléomycine
11. Carmustine
12. Cisplatine
13. Gemcitabine
14. Ifosfamide
15. Méthotrexate
16. Mitomycine
17. Amphotéricine B
18. Pentamidine
19. Quinine
20. AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou pas)
21. Allopurinol
22. Bisphosphonates IV (dont acide zolédronique)
23. Adéfovir
24. Foscarnet
25. Ganciclovir
26. Ténofovir
27. Ciclosporine
28. Interféron
29. Interleukine 2
30. Anti-Calcineurine
31. Immunoglobulines
32. Bloqueurs SRA : IEC, ARA II, aliskiren
33. Dextran
34. Diurétiques
35. Méthylidopa
36. Inhibiteurs de la pompe à protons
37. Anti-H2 : cimétidine, ranitidine
38. Mésalazine
39. Clopidogrel, ticlopidine
40. Héparine
41. Streptokinase, ténecteplase
42. Warfarine
43. Estrogènes
44. Propylthiouracile
45. Carbamazépine
46. Dérivés de l'ergot
47. Lithium
48. Phénytoïne
49. Acide valproïque
50. Produits de contraste iodés



## TRIDON Solène

### Évaluation de la pertinence d'une prescription probabiliste d'aciclovir dans le cadre d'une suspicion de méningo-encéphalite herpétique chez la personne âgée fragile atteinte de confusion fébrile

#### RÉSUMÉ

**Introduction.** Lors d'une suspicion de Méningo-encéphalite herpétique, un traitement par aciclovir est initié en probabiliste. Des cas d'insuffisances rénales aiguës (IRA) sont rapportés avec ce médicament. La fragilité étant un facteur de risque, des complications peuvent survenir dans cette population.

Ainsi, l'objectif de ce travail était d'évaluer la balance bénéfique/risque de cet usage systématique et les conséquences associées en termes d'IRA et de mortalité chez la personne âgée fragile.

**Matériels et Méthodes.** Une étude rétrospective a été conduite sur la période du 01/01/19 au 30/09/21, dans laquelle ont été inclus les patients de 75 ans et plus hospitalisés au CHU d'Angers pour lesquels un traitement par aciclovir intraveineux était initié sur suspicion de MEH.

**Résultats.** 79 patients ont été inclus. L'âge médian de la population était de 83,9 ans et on comptait 43% de femmes. Une association significative a été retrouvée entre fragilité et survenue d'IRA sévère ( $P= 0,034$ ) à la suite de la prise d'aciclovir en suspicion de MEH.

**Conclusion.** Malgré des résultats intéressants, la faiblesse de l'échantillon est le point limitant de cette étude, nous empêchant de conclure à l'ensemble des objectifs et ainsi à l'évaluation de la balance bénéfique/risque de l'usage systématique d'aciclovir. En revanche, il existe bien une corrélation entre fragilité et survenue d'IRA sévère devant amener à approfondir les recherches.

**Mots-clés :** Personne âgée, fragilité, aciclovir, insuffisance rénale aiguë

### Evaluation of the relevance of a probabilistic prescription of aciclovir in the context of suspected herpetic meningoencephalitis in frail elderly people with febrile confusion

#### ABSTRACT

**Introduction.** When herpetic meningoencephalitis is suspected, treatment with aciclovir is initiated on a probabilistic basis. Cases of acute renal failure (ARI) have been reported with this drug. Frailty being a risk factor, complications can occur in this population.

Thus, the objective of this work was to assess the benefit/risk balance of this systematic use and the associated consequences in terms of ARI and mortality in frail elderly people.

**Materials and methods.** A retrospective study was conducted over the period from 01/01/19 to 30/09/21, in which were included patients aged 75 and over hospitalized at the University Hospital of Angers for whom treatment with intravenous aciclovir was initiated on suspicion of MEH.

**Results.** 79 patients were included. The median age of the population was 83.9 years and 43% were women. A significant association was found between frailty and occurrence of severe ARI ( $P= 0.034$ ) following the intake of aciclovir in suspicion of herpetic meningoencephalitis.

**Conclusion.** Despite interesting results, the weakness of the sample is the limiting point of this study, preventing us from concluding on all the objectives and thus on the evaluation of the benefit/risk balance of the systematic use of aciclovir. On the other hand, there is a correlation between frailty and the occurrence of severe ARI that should lead to further research.

**Keywords:** Elderly, frailty, aciclovir, acute renal failure