

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996



106 027655 9

THESE N° 77/11

DIFFICULTES D'ÉVALUATION DE LA FONCTION RENALE
CHEZ LE SUJET AGE
CONSEQUENCES PHARMACOLOGIQUES : A PROPOS DE LA DIGOXINE

T H E S E



POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 1996

PAR

GHISLAINE MONIER

née le 30 avril 1968 à VESOUL (Haute-Saône)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur MERLE

Président

Monsieur le Professeur BERTIN

Juge

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

Juge

Monsieur le Docteur CHARMES

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° 77

DIFFICULTES D'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE
CHEZ LE SUJET AGE
CONSEQUENCES PHARMACOLOGIQUES : A PROPOS DE LA DIGOXINE



T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 1996

PAR

GHISLAINE MONIER

née le 30 avril 1968 à VESOUL (Haute-Saône)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur MERLE

Président

Monsieur le Professeur BERTIN

Juge

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

Juge

Monsieur le Docteur CHARMES

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A ma famille, à mes amis,

A tous ceux qui, par leur présence, leur compréhension, leur amitié, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A notre Président de Jury,

Monsieur le Professeur MERLE
Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique
Médecin des Hopitaux

Pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail
Pour avoir accepté la présidence de notre Jury
Veuillez recevoir nos remerciements les plus vifs.

A nos juges,

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT
Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hopitaux
Chef de Service

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans notre Jury
Pour la formation précieuse que nous avons reçue lors de notre stage dans votre
service
Veuillez accepter le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur BERTIN
Professeur des Universités de Thérapeutique
Docteur en Médecine
Docteur en Sciences
Rhumatologue des Hopitaux

Pour nous avoir fait l'honneur de bien vouloir considérer ce travail et d'accepter de
participer à notre Jury
Veuillez recevoir nos sincères remerciements.

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur CHARMES
Médecin des Hopitaux
Chef de Service

Pour nous avoir fait l'honneur de travailler sous votre direction en nous proposant ce thème de travail

Pour la qualité de votre enseignement et de vos conseils lors de notre stage dans votre service

Pour avoir accepté de siéger dans notre Jury

Nous vous prions de croire à toute notre reconnaissance.

Qu'il me soit permis ici de rendre hommage aux personnes ayant participé à l'élaboration de ce travail et tout particulièrement

Au docteur NOUAILLES

Pour sa disponibilité et son aide apportée dans le recueil des données qui ont servi de base à cette étude.

A ma soeur Sabine, et à Christine,

Pour leur précieuse collaboration dans la mise en forme de ce travail.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE :

METHODES D'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

I - RAPPEL THEORIQUE

- A) FILTRATION GLOMERULAIRE
- B) NOTION DE CLAIRANCE

II - CLAIRANCE DE L'INULINE : "GOLD STANDARD"

- A) DEFINITION
- B) METHODE
- C) AVANTAGES ET INCONVENIENTS

III - MARQUEURS ENDOGENES

- A) UREE
- B) CREATININE
- C) BETA2-MICROGLOBULINE
- D) CYSTATINE C
- E) CREATOL

IV - CLAIRANCE DE LA CREATININE ENDOGENE

V - METHODES ISOTOPIQUES ET AGENTS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES

- A) ISOTOPES RADIOACTIFS
 - a) ^{99m}Tc -DTPA et ^{51}Cr -EDTA
 - b) Imagerie
- B) AGENTS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES
 - a) Iothalamate
 - b) Iohexol
 - c) Effets secondaires

VI - APPRECIATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE A PARTIR DE LA CREATININEMIE

DEUXIEME PARTIE :
PROBLEME DU SUJET AGE

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

II - DIFFICULTES RENCONTREES CHEZ LE SUJET AGE

III - EVALUATION DE LA FONCTION RENALE
A PARTIR DE LA CREATININEMIE

TROISIEME PARTIE :
EXPERIENCE DU SERVICE

I - PRESENTATION DE LA MOLECULE ETUDIEE : LA DIGOXINE

A) DEFINITION

B) METABOLISME ET SES PARTICULARITES CHEZ LE SUJET AGE

1 - PHARMACOCINETIQUE DE LA DIGOXINE

- a) Résorption digestive
- b) Liaison protéique
- c) Distribution tissulaire
- d) Catabolisme
- e) Elimination
- f) Cinétique des taux sanguins

2 - MODIFICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE
DE LA DIGOXINE CHEZ LE SUJET AGE

- a) Modification de la résorption
- b) Réduction du volume de distribution des digitaliques
- c) Réduction des processus d'élimination

C) FACTEURS SUSCEPTIBLES D'AUGMENTER LA CONCENTRATION
DE DIGOXINE ET/OU DE MODIFIER SA TOLERANCE

1 - INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

- a) Absorption
- b) Métabolisme
- c) Volume de distribution, clairance

2 - TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

- a) Hypokaliémie
- b) Hypercalcémie
- c) Hypomagnésémie
- d) Alcalose
- e) Hypoalbuminémie

3 - PATHOLOGIES INTERCURRENTES

- a) Insuffisance cardiaque
- b) Insuffisance rénale
- c) Dysfonction thyroïdienne
- d) Insuffisance respiratoire chronique

D) SURDOSAGE ET INTOXICATION

- 1 - Symptomes d'intoxication digitaliques
- 2 - Cas du sujet âgé
- 3 - Dosages plasmatiques

II - DEROULEMENT DE L'ETUDE

A) PATIENTS ET METHODES

- 1 - Sujets entrant dans l'étude
- 2 - Données de laboratoire
- 3 - Critères d'intoxication digitalique et de surdosage
- 4 - Utilisation des données

B) RESULTATS

- 1 - Comparaison entre clairance de la créatinine calculée et créatininémie
- 2 - Prévalence
 - a) Intoxication et surdosage
 - b) Signes d'intoxication
- 3 - Facteurs individuels modifiant la tolérance
 - a) Age, poids, sexe
 - b) Clairance de la créatinine
- 4 - Relation entre signes d'intoxication et concentration
- 5 - Relation entre dose administrée et concentration
- 6- Effet de l'association de diurétiques sur la concentration

C) DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

La fonction rénale décline avec le vieillissement, ce qui se traduit par un abaissement du débit de filtration glomérulaire chez le sujet âgé.

La sous-estimation et la difficulté d'évaluation de ce facteur conduisent souvent à prescrire des posologies médicamenteuses excessives compte-tenu de l'âge et de la fonction rénale altérée de cette population.

Ainsi, l'incidence de la toxicité de la digoxine est un problème crucial en gériatrie. Une diminution de l'excrétion de digoxine proportionnelle à la détérioration de la fonction rénale a été démontrée chez le sujet âgé, et est considérée comme le déterminant principal de concentrations plasmatiques de digoxine élevées ainsi que de la susceptibilité aux effets toxiques chez de tels patients.

Dans une étude prospective portant sur les effets indésirables des traitements pris avant l'hospitalisation par 1020 malades âgés de 70 ans ou plus admis successivement dans le service de Gérontologie Clinique de l'hôpital Jean Rebeyrol sur une période de 28 mois, nous nous sommes intéressés aux 133 sujets recevant de la digoxine, afin d'étudier leur prévalence d'intoxication et le rapport entre digoxinémie et fonction rénale évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine. Nous avons par ailleurs recherché chez ces patients une relation entre digoxinémie et âge, poids, sexe, dose administrée, signes d'intoxication et association à des diurétiques.

PREMIERE PARTIE
METHODES D'EVALUATION DE LA
FONCTION RENALE

I - RAPPEL THEORIQUE

A) FILTRATION GLOMERULAIRE

La filtration glomérulaire est un processus passif par lequel un ultrafiltrat de sang capillaire glomérulaire se forme par pression à travers la paroi capillaire dans l'espace de Bowman.

Le débit de filtration glomérulaire dépend de la surface, de la perméabilité intrinsèque, des gradients de pression hydrostatique et oncotique à travers la paroi du capillaire.

Ces gradients sont eux-mêmes déterminés par le flux sanguin capillaire et les résistances vasculaires rénales pré et post-glomérulaires.

La constance de la filtration glomérulaire dans les conditions physiologiques et le fait qu'elle soit affectée par la majorité des processus pathologiques altérant le rein ont conduit à son acceptation large comme meilleur index de mesure de la fonction rénale, bien qu'en vérité il n'existe pas d'évaluation formelle pour le démontrer.

B) NOTION DE CLAIRANCE

La clairance d'une substance x se définit comme le volume virtuel de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps, selon la formule suivante :

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

C_x : clairance rénale de la substance x
U_x : concentration urinaire de x
P_x : concentration plasmatique de x
V : débit urinaire

D'autre part, l'excrétion rénale d'une substance x (soit par définition U_x.V) est égale à la somme de la filtration de x par les glomérules et de sa sécrétion tubulaire, diminuée de sa réabsorption tubulaire. Si cette substance filtre librement à travers les glomérules, sans subir ni sécrétion ni réabsorption tubulaire, l'excrétion rénale ne dépend alors que de la filtration glomérulaire (FG) et de la concentration plasmatique de la substance, soit :

$$U_x \cdot V = FG \cdot P_x$$

Nous pouvons donc déduire des deux équations précédentes que la clairance rénale d'une telle substance est égale à la filtration glomérulaire :

$$FG = \frac{U_x}{P_x} \cdot V = C_x$$

Enfin, la clairance plasmatique, qui est le volume de plasma épuré de la substance étudiée par unité de temps sans considération des organes impliqués dans l'élimination de cette substance, correspond à la clairance rénale si cette substance est éliminée exclusivement par le rein.

II - CLAIRANCE DE L'INULINE : **"GOLD STANDARD"**

A) DEFINITION

L'inuline est un polysaccharide inerte ne se liant pas aux protéines plasmatiques. Filtrée librement par le rein, elle ne dépend ni de la sécrétion ni de la réabsorption tubulaire. Son excrétion se fait rapidement dans les urines uniquement par filtration glomérulaire.

Elle satisfait ainsi tous les critères d'un marqueur idéal de la filtration glomérulaire.

B) METHODE

La technique exige un débit d'injection intra-veineuse de l'inuline constant, afin d'obtenir une concentration plasmatique stable au cours de l'examen, ainsi qu'un recueil des urines parfait, théoriquement par l'intermédiaire d'un cathéter vésical, en pratique grâce à des prélèvements minutés sous charge hydrique. Le calcul de la clairance rénale de l'inuline permet alors de déterminer la filtration glomérulaire.

Cette méthode n'a pas été améliorée ces dernières années, malgré plusieurs tentatives de simplification du protocole. Certains auteurs (76) préconisent l'utilisation d'une seule injection en bolus intra-veineux d'inuline, associée à de multiples échantillons sanguins, afin d'estimer la filtration glomérulaire par la clairance plasmatique de l'inuline.

Mais FLORIJN et ses collaborateurs (27) ont démontré qu'il existe alors une surestimation de la clairance rénale de l'inuline, et qu'en outre dix heures d'observation étaient requises pour construire la courbe de décroissance plasmatique du marqueur.

C) AVANTAGES ET INCONVENIENTS

Unanimement reconnue pour être la méthode de mesure de la filtration glomérulaire la plus précise, elle sert à ce titre de référence pour l'étude comparative d'autres techniques d'étude de la fonction rénale chez de nombreux auteurs.

Cependant, en raison de son protocole de réalisation fastidieux et difficilement reproductible, elle s'avère inutilisable en pratique clinique courante.

BIANCHI et ses collaborateurs (6) soulignent d'ailleurs les sources d'erreurs possibles si la réalisation de la technique n'est pas rigoureuse, à savoir une concentration sérique instable du traceur par débit d'injection incorrect ou encore un recueil d'urine incomplet.

D'autre part, l'élaboration délicate de la molécule en laboratoire et ses sources commerciales limitées lui confèrent un coût élevé.

Enfin, une étude (81) a prétendu qu'il existait une inadéquation de l'inuline comme indicateur de la filtration glomérulaire chez les donneurs de rein et les sujets transplantés, car elle retrouvait une diminution sélective de la clairance de l'inuline par rapport aux clairances d'autres marqueurs (urée, iothalamate, créatinine) dans les semaines suivant la transplantation, et semblant persister indéfiniment.

Les mécanismes responsables de cette diminution n'avaient pu alors être élucidés ; une perméabilité glomérulaire abaissée à l'inuline était suggérée comme mécanisme possible, mais sans exclure l'hypothèse d'une réabsorption tubulaire d'inuline.

Deux équipes (12,86) ont en fait prouvé l'inexactitude des conclusions de cette étude puisqu'elle s'appuyait sur une comparaison avec des marqueurs dont certains donnent, comme on le sait, une mesure erronée de la filtration glomérulaire.

En conclusion, la clairance de l'inuline permet d'apprécier fidèlement la filtration glomérulaire, mais son protocole de réalisation fastidieux la rend délicate à mettre en oeuvre et difficile à répéter, même si elle sert de référence.

Elle garde toute sa valeur lorsqu'une estimation exacte de la filtration glomérulaire est requise ou pour des essais cliniques.

III - MARQUEURS ENDOGENES

A) UREE

Produit final du catabolisme protidique, l'urée grâce à son faible poids moléculaire est filtrée librement par le glomérule puis subit une réabsorption fonction de la diurèse dans le tubule proximal et le tubule distal.

Sa concentration plasmatique ne dépend pas seulement de la filtration glomérulaire, mais aussi de la diurèse, de l'apport protéique alimentaire ainsi que de certains autres éléments (insuffisance cardiaque, déplétion hydro-sodée, infections, etc.).

Longtemps considérée comme un marqueur fiable dans l'insuffisance rénale, son utilisation pour l'estimation de la filtration glomérulaire est tombée en désuétude.

B) CREATININE

La valeur de la créatininémie ne reflète pas seulement l'excrétion rénale, qui est d'ailleurs la résultante de la filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire, mais aussi la génération, l'absorption digestive et enfin le métabolisme de la créatinine (55) :

□ Les sources de créatinine sont constituées par le muscle et les aliments

La créatine synthétisée par le foie subit une déshydratation non enzymatique la transformant en créatinine, qui sera ensuite stockée dans les muscles squelettiques (98 % du pool total).

La taille du pool de créatine dépend en fait physiologiquement du sexe et de l'âge. La génération de créatinine est plus élevée chez les hommes que chez les femmes car leur masse musculaire est plus grande. Elle est abaissée chez les sujets âgés puisque la masse musculaire diminue avec l'âge. Ainsi, une créatininémie de 130 micromoles/litre peut être considérée comme normale chez un homme jeune, grand et musclé, et correspond à une insuffisance rénale chez une femme petite et âgée.

Certains états pathologiques au cours desquels il existe une réduction voire une destruction musculaire s'accompagnent alors d'une diminution de la génération de créatinine : hyperthyroïdie, dystrophie ou paralysie musculaire, dermato et polymyosite, ainsi que toutes les situations où la balance azotée est négative (par exemple, un traitement chronique par les glucocorticoïdes).

L'absorption intestinale de la créatine alimentaire contenue dans la viande et surtout de la créatinine formée lors de la cuisson va augmenter la génération et donc l'excrétion urinaire de la créatinine. L'alimentation carnée apporterait en moyenne 10 à 30 % de la créatinine excrétée quotidiennement, ce qui correspond approximativement à 350-500 milligrammes par jour. Il est donc préférable de toujours effectuer le prélèvement le matin à jeûn.

□ L'élimination de la créatinine se fait par voie rénale et intestinale

La créatinine est filtrée librement par le glomérule.

Cependant, la clairance rénale de la créatinine vraie étant supérieure à la clairance de l'inuline, cela indique l'existence d'une sécrétion tubulaire. Cette sécrétion augmente lorsque le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 40 millilitres par minute, ou en cas de protéinurie importante.

De très grandes variations de valeurs de créatininémie ont pu être constatées pour une même valeur de clairance de l'inuline (86).

La créatinine dans les glomérulopathies ne s'élève que lorsque la filtration glomérulaire a chuté d'au moins 50 % en dessous des valeurs normales. Il peut arriver que la créatininémie soit encore située dans la zone normale alors que le débit de filtration glomérulaire n'est plus que de 20 ou 30 millilitres par minute.

L'estimation de la filtration glomérulaire basée sur la créatininémie seule est donc incapable de détecter une atteinte glomérulaire avant un délabrement important de la fonction de la paroi du capillaire glomérulaire.

Il pourrait par ailleurs exister une réabsorption tubulaire de créatinine lorsque le débit urinaire est très faible.

Enfin, lorsque le débit de filtration glomérulaire diminue substantiellement, une fraction importante de la créatinine générée par jour peut être alors éliminée par voie extra-rénale, notamment intestinale.

On comprend donc que la créatinine ne puisse être considérée comme un bon marqueur de la filtration glomérulaire puisque sa mesure dépend de facteurs extra-rénaux -en particulier de la masse musculaire en relation avec la taille, le poids, l'âge et le sexe- et qu'il existe une sécrétion tubulaire qui augmente lorsqu'apparaît une insuffisance rénale.

De plus, les méthodes de dosage usuelles utilisant la réaction de JAFFE peuvent surestimer la valeur de la créatininémie vraie (jusqu'à 20 %) en raison d'interférences plasmatiques.

Pourtant, le dosage de la créatinine plasmatique reste actuellement une méthode largement utilisée pour apprécier la progression de la maladie rénale en pratique courante, car il s'agit d'une molécule endogène dont la mesure est simple, reproductible, fiable et rapidement disponible.

SHEMESH et ses collaborateurs (86) préconisent de combiner dans le suivi d'une insuffisance rénale des mesures de créatininémie avec une détermination précise de la filtration glomérulaire de temps en temps.

Pour WALSER et son équipe (99), la mesure de la créatininémie doit être remplacée lorsque cela est possible par l'utilisation d'un isotope.

LACOUR (55) pense dans sa conclusion que l'appréciation de la fonction rénale par la créatininémie est peu adéquate dans l'évolution de la maladie rénale débutante (car de petites variations de créatininémie correspondent alors souvent à de grandes variations du débit de filtration glomérulaire) mais qu'elle permet en revanche de suivre de façon acceptable les modifications de la fonction rénale lorsque l'insuffisance rénale est constituée.

PENTE DE L'INVERSE DE LA CREATININEMIE

Plusieurs publications, en particulier MITCH et WALSER (66) ont prétendu que la vitesse de dégradation de la fonction rénale peut être correctement suivie par la vitesse de diminution de l'inverse de la créatininémie, qui tendrait à décroître avec le temps de façon linéaire, ce qui signifierait que la maladie rénale progresse à une vitesse constante chez la plupart des individus, et qu'un changement de pente pourrait alors être interprété comme une modification de la vitesse de progression de l'insuffisance rénale, et le cas échéant, comme l'effet d'une thérapeutique.

Cette assertion a ensuite été remise en question, en particulier par LEVEY et ses collaborateurs (58) ainsi que par LACOUR (55), qui suggère que la diminution de l'inverse de la créatininémie n'est pas toujours constante tout au long de l'évolution de la maladie rénale et que cette vitesse est influencée non seulement par les modifications du débit de filtration glomérulaire, mais aussi par des modifications de la génération, de l'absorption intestinale, de la sécrétion tubulaire, et encore de l'excrétion extra-rénale de créatinine.

La pente de l'inverse de la créatininémie ne peut donc être utilisée que sous certaines conditions développées par LABEEUW et son équipe (53), prenant en compte les facteurs susceptibles de modifier cette pente.

C) BETA2-MICROGLOBULINE

Substance endogène produite par toutes les cellules nucléées dont la production ne dépend ni du sexe ni de la masse musculaire, la bêta2-microglobuline possède un faible poids moléculaire lui permettant d'être filtrée par le glomérule, puis réabsorbée par le tubule proximal et catabolisée pendant le processus de réabsorption.

Il n'existe pas de sécrétion tubulaire ni d'excrétion extra-rénale connue. Son taux sérique est modifié par certaines anomalies telles que les affections inflammatoires et malignes, en faisant une plus mauvaise estimation de la filtration glomérulaire chez ces patients.

Selon plusieurs études (28,95), la bêta2-microglobuline sérique ne présente pas de meilleure corrélation avec la filtration glomérulaire que la créatininémie. En outre, on ne peut attendre des taux sériques de bêta2-microglobuline et pas davantage de la créatininémie qu'ils apprécient l'importance d'une insuffisance rénale modérée.

Cependant, TROLLFORS (95) et ses collaborateurs ont constaté cependant qu'une diminution de la filtration glomérulaire donne une élévation plus prononcée de la bêta2-microglobuline, et qu'un abaissement modéré de la filtration glomérulaire est découvert plus facilement par la mesure de la bêta2-microglobuline sérique.

Par ailleurs, une autre étude (85) a trouvé que la bêta2-microglobuline sérique mesure avec plus d'exactitude la filtration glomérulaire que la créatininémie dans une population ayant diverses fonctions rénales, âges et masse musculaire.

Un consensus réunit finalement ces auteurs, pour dire que la créatinine reste la mesure de choix pour une évaluation rapide de la fonction rénale dans la population générale, en raison de sa facilité d'exécution, son coût moindre, sa diffusion et sa technique de mesure plus répandue. Une technique modifiée et plus spécifique de dosage de la bêta2-microglobuline aurait peut-être pu améliorer la qualité des résultats et valider l'utilisation de cet indicateur, notamment dans les circonstances où la créatininémie donne une estimation franchement erronée de la fonction rénale, ce qui n'a pas été développé.

R.B.P. (Rétinol Binding Protéin) et alpha1-microglobuline, autres molécules de faible poids moléculaire, se heurtent aux mêmes écueils que la bêta2-microglobuline dûs essentiellement à l'influence de facteurs extra-rénaux sur leurs concentrations sériques.

D) CYSTATINE C

Protéine non glycosylée appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine protéase, elle est produite par de nombreuses cellules nucléées et son taux de production ne varie pas dans des conditions inflammatoires. Son faible poids moléculaire en combinaison avec son taux stable de production indique fortement que la concentration sérique de cette molécule serait essentiellement déterminée par la filtration glomérulaire.

Plusieurs études ont récemment montré la corrélation proche entre cystatine C sérique et filtration glomérulaire. D'autre part, les affections intercurrentes et malignes n'affectent pas sa concentration plasmatique.

NEWMAN (69) et ses collaborateurs ont développé une nouvelle méthode de dosage rapide qui pourrait être automatisée sur les mêmes instruments utilisés en routine pour la mesure de la créatininémie, offrant une très grande sensibilité pour la détermination d'une fonction rénale anormale avec une spécificité équivalente à celle de la créatininémie.

En effet, la spécificité faible de cette dernière s'explique par des facteurs analytiques ou physiopathologiques (interférences), et extra-rénaux.

D'autres études seront nécessaires pour explorer l'influence des facteurs physiologiques (âge, sexe, masse musculaire) et extra-rénaux sur la concentration sérique de cystatine C, qui pour l'instant sont mal connus.

Cette méthode constitue selon TOTO (94) une technique prometteuse nécessitant d'autres évaluations chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale.

E) CREATOL (68)

De découverte récente, le créatol (ou 5-hydroxycréatinine) est un métabolite actif de la créatinine et un précurseur d'une toxine urémique, la méthylguanidine.

Son dosage dans le sang et les urines indique qu'il constitue un déterminant utile de la fonction rénale. Son existence même dans le sang pourrait être un signe diagnostique d'insuffisance rénale. En effet, chez le sujet sain, le créatol sérique ne se détecte pas, car le rein possède alors une clairance suffisante pour l'excréter dans les urines sans accumulation dans le plasma ; en revanche, chez l'insuffisant rénal, il apparaît dans le sang et sa concentration augmente en proportion de la sévérité de l'atteinte rénale. Il a été par ailleurs découvert une meilleure corrélation avec le degré d'insuffisance rénale du ration créatol/créatinine dans le sang et les urines, par rapport au créatol seul.

En conclusion, le créatol ainsi que le ratio créatol/créatinine sont des candidats importants pour le diagnostic et l'indication de la sévérité d'une altération de la fonction rénale. D'autres études sont actuellement en cours pour leur évaluation dans la prédiction d'une insuffisance rénale débutante.

IV - CLAIRANCE DE LA CREATININE ENDOGENE

Employée depuis une cinquantaine d'années, la clairance de la créatinine endogène reste actuellement la technique de mesure de la filtration glomérulaire la plus répandue. FRIEDMAN (30) avait par exemple affirmé : "La clairance de la créatinine endogène est une mesure reproductible et fiable de la filtration glomérulaire même quand la clairance est inférieure à 10 millilitres par minute".

Pourtant, on sait maintenant que la clairance de la créatinine ne permet pas de suivre avec fidélité la fonction rénale. Les valeurs des clairances de l'inuline et de la créatinine sont identiques chez les sujets normaux, de sorte que certains auteurs en ont déduit que la clairance de la créatinine est une mesure adéquate de la filtration glomérulaire. Mais seulement 75 %

des sujets ayant une clairance de l'inuline abaissée ont une clairance de la créatinine abaissée (86).

Avec la variabilité de facteurs tels que l'excrétion extra-rénale et la formation de créatinine étudiés précédemment, l'imprévisibilité de la sécrétion tubulaire de créatinine dans l'insuffisance rénale limite la clairance de la créatinine comme marqueur de la filtration glomérulaire dans la progression de la maladie rénale.

La sécrétion tubulaire variant inversement avec la filtration glomérulaire, il peut arriver que la clairance de la créatinine diminue peu ou même reste stable alors que la filtration glomérulaire s'abaisse nettement. Pour cette raison, la clairance de la créatinine surestime la filtration glomérulaire dans l'insuffisance rénale (86, 94, 99, 53).

Les mécanismes exacts de la sécrétion de créatinine restent encore aujourd'hui à préciser. On sait toutefois que la sécrétion n'a lieu que dans le tubule proximal et qu'elle est réduite par un certain nombre de substances (para-aminohippurate, acétazolamide, cimétidine, triméthoprime) ce qui suggère une compétition pour un même transporteur. En pratique, certains médicaments qui inhibent ce processus de sécrétion entraînent une augmentation de la créatinine et donc une diminution de la clairance de la créatinine qui ne dépend plus alors que de la filtration glomérulaire.

Aussi, plusieurs auteurs ont-ils proposé la mesure de la fonction rénale à l'aide de la clairance de la créatinine après administration de cimétidine.

Une étude (45) a trouvé que l'estimation de la filtration glomérulaire par la mesure de la clairance de la créatinine après ingestion orale de cimétidine donne à peu près la même précision que la mesure de la clairance de l'inuline et du $^{51}\text{Cr-EDTA}$, et que par ailleurs la cimétidine n'altère pas la fonction rénale. Cette technique pourrait améliorer la sensibilité de la clairance de la créatinine pour détecter de petits degrés d'insuffisance rénale, en restaurant la relation inverse entre créatininémie et filtration glomérulaire, actuellement émoussée par l'augmentation de la sécrétion tubulaire de la créatinine avec la réduction de la filtration glomérulaire.

Une autre étude précise le protocole d'utilisation de la cimétidine (97), qui préconise une charge hydrique importante pendant les mesures, un recueil d'urines de la troisième à la sixième heure (l'inhibition de la sécrétion étant la plus complète entre trois et six heures après l'administration du produit) après 1.200 milligrammes de cimétidine orale (nécessité de doses de cimétidine importantes chez les insuffisants rénaux qui ont une sécrétion tubulaire de créatinine élevée), échantillons sanguins au début et à la fin du recueil urinaire.

L'existence d'une sensibilité individuelle à l'administration de cimétidine n'a pas permis de valider cette technique : en effet, même à hautes doses, la sécrétion de créatinine n'est pas abolie chez tous les patients.

Outre le métabolisme propre de la créatinine et sa sécrétion tubulaire dans l'insuffisance rénale, il existe des problèmes rencontrés lors de la détermination même de la clairance de la créatinine pouvant contribuer à en fausser le résultat, comme le souligne LACOUR (55) :

□ problèmes liés au recueil des urines : recueil incomplet, variations physiologiques de la créatininurie d'un jour à l'autre, diminution physiologique de la créatininurie avec l'âge, possibilité de réabsorption tubulaire et/ou d'erreur relative importante sur le recueil urinaire lorsque le débit est faible (75).

□ problèmes liés au dosage de la créatininurie : interférence de médicaments à élimination extra-rénale (céphalosporines en particulier), mauvaises conditions de conservation des urines entraînant avec la chaleur la transformation de créatine urinaire en créatinine.

□ problème lié au prélèvement de sang : existence de fluctuations physiologiques de la créatininémie sur les 24 heures.

La plupart des auteurs s'accordent donc pour dire que la clairance de la créatinine donne une estimation erronée de la filtration glomérulaire pour l'évaluation de l'insuffisance rénale et de sa progression, bien qu'elle reste un instrument fréquemment utilisé en clinique.

Selon SHEMESH et ses collaborateurs (86), en présence d'une glomérulopathie, la sécrétion tubulaire de créatinine variant inversement avec la filtration glomérulaire, ni la clairance de la créatinine, ni son estimation par les formules ne peuvent détecter ni quantifier un changement de filtration glomérulaire, ce qui a été repris par l'équipe de WALSER (99) .

D'après une étude de la clairance de la créatinine à débit urinaire faible (75), il paraît en fait possible d'utiliser la clairance de la créatinine pour chiffrer la filtration glomérulaire sous réserve de deux conditions : fonction rénale normale et débit urinaire stable, même inférieur à 75 millilitres par minute.

Enfin, LACOUR (55) pense que compte-tenu des variations intra-individuelles, les mesures consécutives de la créatininémie sont beaucoup plus sensibles et fiables que celles de la clairance de la créatinine pour appréhender une différence significative de la fonction rénale.

Cependant, pour d'autres (35), lorsqu'une évaluation approximative de la filtration glomérulaire et de ses modifications est suffisante, la clairance de la créatinine des vingt-quatre heures reste la méthode la plus simple, la moins onéreuse, la plus facile à répéter, si toutefois elle est bien effectuée techniquement.

La clairance de la créatinine ne mesure jamais la filtration glomérulaire, mais indique son délabrement, même s'il est modéré.

V - METHODES ISOTOPIQUES **ET AGENTS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES**

A) ISOTOPES RADIOACTIFS

a) $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ET $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Chélateur de métaux lourds comme le fer et l'étain, le DTPA (diéthylènetriaminopentacétate) forme à l'état réduit avec le ^{99m}Tc (technétium 99) un complexe stable dans le milieu intérieur.

Ce radioélément faiblement lié aux protéines subit comme l'inuline une élimination urinaire quasi-totale, sans être significativement sécrété ou réabsorbé au niveau du tubule, après répartition uniforme dans l'espace extra-cellulaire, ce qui permet la détermination valide de la fonction rénale par injection unique du traceur (13), suivie de prélèvements sanguins et urinaires sous charge hydrique, les urines étant collectées par émission spontanée (59).

Au lieu de doser directement la concentration chimique du marqueur, un appareillage sophistiqué quantifie la radioactivité des échantillons, qui doivent être comptés rapidement car la radioactivité décroît avec le temps.

La clairance rénale ainsi obtenue fournit une mesure fiable de la filtration glomérulaire, mais comporte une possibilité d'erreur liée au vidage incomplet de la vessie.

Or la clairance rénale peut également se calculer sans recueil urinaire ni sanguin à partir du comptage externe de l'accumulation du $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ dans la vessie, après injection en bolus unique (6), mieux accepté par le patient, et donnant des résultats comparables à ceux de la méthode conventionnelle. Elle se heurte cependant à l'obligation de posséder un appareillage coûteux et pas toujours disponible, et d'autre part expose au risque de produire des valeurs erronées dans certaines circonstances : incontinence urinaire, malformations vésicales, reflux vésico-urétéral, rein ectopique, uropathie obstructive, etc.

Elle pourrait présenter un intérêt pour les patients dont la situation clinique ne requiert pas une mesure particulièrement précise, ce défaut de précision pouvant alors être compensé par une imagerie rénale (22).

La technique de clairance plasmatique permet elle un calcul de la clairance du $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ à partir de son taux de disparition plasmatique et de sa concentration sérique, ce qui là encore, évite le problème du recueil urinaire.

Elle apporte des résultats satisfaisants (74, 29), même si BIANCHI et son équipe (5) retrouvent une légère sous-estimation de la filtration glomérulaire. Cependant, dans l'insuffisance rénale avancée, il existe une surestimation de la clairance de l'inuline plasmatique (74), partiellement liée à un temps d'enregistrement trop court en raison de la

cinétique in vivo du ^{99m}Tc -DTPA (37). Ce fait s'expliquerait par des difficultés de méthodologie et surtout par la possibilité d'une élimination extra-rénale du traceur à ce stade d'insuffisance rénale sévère(4).

D'un autre côté, le calcul selon le mode bi-exponentiel de la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA exige de multiples prélèvements sanguins en fonction du temps, rendant le protocole long, inconfortable, non réalisable en routine.

La méthode de clairance simplifiée utilisant un ou deux échantillons plasmatiques, malgré une précision légèrement moindre, fournit une appréciation tout à fait acceptable (22).

En raison de ses multiples qualités, à savoir marquage en laboratoire facile, coût relativement peu élevé, utilisation simple, irradiation faible pour le patient, et bonne corrélation avec la filtration glomérulaire, le ^{99m}Tc -DTPA a été l'isotope radioactif le plus populaire aux Etats-Unis pendant 20 ans, considéré comme la référence en matière de radioéléments.

Bien que non employé aux Etats-Unis, EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique) marqué au ^{51}Cr (chromium 51) a suscité un vif intérêt en Europe, particulièrement en Scandinavie.

Il présente des caractéristiques similaires à ^{99m}Tc -DTPA et donne des résultats comparables (22) mais son coût est plus élevé.

b) IMAGERIE

Le ^{99m}Tc -DTPA permet à partir du néphrogramme de chaque rein d'apprécier leur valeur fonctionnelle sans cathétérisme rétrograde. A partir des pourcentages fonctionnels de chaque rein, et d'une mesure de la filtration glomérulaire globale, il est possible de déterminer la filtration glomérulaire de chaque rein (13, 41) et de choisir, par exemple, entre une chirurgie radicale ou conservatrice (37).

En effet, faute d'images scintigraphiques, les autres marqueurs ne permettent pas de mesurer aisément les clairances séparées de chaque rein en raison des difficultés de détection externe.

La confrontation des données cliniques, radiologiques et isotopiques apporte des données concordantes. L'accès à de telles mesures en clinique est d'un intérêt évident puisqu'aucune quantification précise ne peut être déduite des urographies.

Les indications de l'imagerie par le ^{99m}Tc -DTPA, qui s'applique déjà aux transplantés, aux sujets dont un rein est urographiquement muet, et aux patients présentant

une contre-indication à l'injection de produits iodés, concernent tous les sujets chez qui l'on souhaite connaître les clairances glomérulaires séparées ou non, sans recueil d'urine.

Une autre approche pour la détermination de la fonction rénale par l'imagerie a été rapportée récemment : la clairance du Gadolinium-DTPA, agent de contraste non radioactif employé en imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), qui fournit une mesure fiable de la filtration glomérulaire (14).

Ce procédé peut être entièrement automatisé et les résultats sont alors obtenus rapidement.

Mais bien qu'il représente une alternative intéressante à l'utilisation du ^{99m}Tc -DTPA comme marqueur de la filtration glomérulaire, son utilisation n'a pas obtenu d'acceptation large, probablement parce que l'avantage d'employer un composé non radioactif est compensé par le besoin d'une spectrométrie IRM (22).

B) AGENTS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES

a) IOTHALAMATE

Le iothalamate est un agent de contraste radiologique dont le marquage à l'iode 125 radioactif facilite le dosage dans les liquides biologiques. En effet, le iothalamate non marqué nécessite pour l'analyse des prélèvements une technique longue et fastidieuse (chromatographie à pression élevée) qui limiterait considérablement le nombre d'échantillons traités par jour .

Filtré librement par le rein de la même façon que l'inuline, le calcul de sa clairance rénale donne des résultats similaires à ceux obtenus avec cette dernière, mais son utilisation est plus commode. Cette méthode exigeait à ses débuts une administration par perfusion intraveineuse continue pour obtenir une concentration plasmatique constante, à présent remplacée par une injection unique en sous-cutanée (47) avec recueils sanguin et urinaire minutés sous charge hydrique pendant quelques heures, ce qui la rend acceptable par le patient.

Le iothalamate offre un degré de précision comparable à celui de l'inuline à tous les niveaux de fonction rénale, pour peu que le protocole de mesure soit standardisé et suivi rigoureusement : charge hydrique, temps d'équilibre après injection, stade du jeûne avant l'étude (60) et recueil urinaire parfait.

Par ailleurs, la quantification de cette substance dans le sang et les urines est de réalisation simple et fiable pour un personnel entraîné dans un laboratoire central, ce qui l'autorise pour de larges essais cliniques.

Enfin, le coût assez élevé de cette molécule reste cependant raisonnable au regard de celui de l'inuline (43).

C'est pourquoi de nombreuses études, en particulier aux Etats-Unis, ont choisi comme référence la clairance du iothalamate pour la détermination de la filtration glomérulaire dans l'étude de l'insuffisance rénale (92, 60, 74, 43).

M.D. BLAUFOX et R.D. TOTO (94) soulignent en revanche un inconvénient majeur de cette technique représenté par la difficulté du recueil urinaire qui pose en pratique les difficultés que l'on connaît.

b) IOHEXOL

Une nouvelle méthode d'évaluation de la filtration glomérulaire utilisant la technique de fluorescence à rayons X pour mesurer la clairance d'agents de contraste non radioactifs a été rapportée pour la première fois en 1975 (40).

D'autres études à l'université de LUND en Suède ont conduit à l'élaboration d'un appareil basé sur ce principe, dont la simplicité d'utilisation permet l'usage à large échelle en pratique clinique courante.

Le iohexol appartient à une nouvelle génération d'agents de contraste radiologiques non marqués de faible osmolarité, dont le dosage se fait dans le sang et les urines par cette technique de fluorescence à rayons X. Il est comme l'inuline filtré librement par le rein, ne subissant ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire.

Pour une fonction rénale normale ou peu altérée, sa clairance plasmatique se mesure à l'aide d'un seul échantillon sanguin obtenu entre deux ou trois heures après injection unique de ce traceur sans recueil d'urine. En revanche, dans l'insuffisance rénale avancée, un prélèvement vingt-quatre heures à distance s'avère indispensable en raison d'une élimination extra-rénale du marqueur, sous peine de sous-estimer la filtration glomérulaire (29) y compris chez l'enfant (89).

BROWN et O'REILLY (9) de même que LINDBLAD et BERG (62) ont trouvé un excellent coefficient de corrélation entre clairances de l'inuline et du iohexol.

De plus, son coût peu élevé associé à un dosage facile pour une institution disposant de l'appareillage approprié associés à la possibilité d'utiliser une technique éludant -point capital- la difficulté du recueil urinaire, en font une méthode d'un intérêt tout particulier.

c) EFFETS SECONDAIRES

Bien qu'il existe un consensus concernant la validité de la mesure de la filtration glomérulaire utilisant des agents de contraste radiologiques, des controverses subsistent concernant leurs effets secondaires.

BREZIS et ses collaborateurs (8) ont comparé la toxicité rénale de l'agent de faible osmolarité iohexol et de l'agent ionisé iothalamate à dose équivalente de iode, utilisant des modèles expérimentaux in vitro et in vivo.

Dans les reins de rats perfusés, tous les agents ont induit des changements hémodynamiques comparables, associés à une diminution de la filtration glomérulaire et une nécrose tubulaire.

HAM et PIEPSZ (44) ainsi que BUBECK (10) pensent donc que ces méthodes ne peuvent être recommandées exclusivement pour déterminer la filtration glomérulaire en raison du risque de néphropathie qui ne peut être exclu de façon certaine, mais seulement en addition d'un examen radiologique.

Une altération de la fonction rénale n'a cependant pas été confirmée dans les études cliniques utilisant de petites doses de iohexol. Les agents de contraste non ionisés et de faible osmolarité tels que le iohexol donnent moins de néphrotoxicité que les agents conventionnels comme le iothalamate (67, 56, 49). Cela rend acceptable l'utilisation du iohexol pour suivre les modifications de la filtration glomérulaire même dans les groupes à risques tels que les sujets transplantés sous Cyclosporine (61) et les enfants (89, 34).

VI - APPRECIATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE A PARTIR DE LA CREATININEMIE

Un des principaux obstacles rencontrés dans la détermination d'une clairance rénale concerne le recueil total des urines pendant un temps précis. Afin d'éliminer ce problème de recueil urinaire, il a été proposé d'évaluer la fonction rénale à partir de la valeur de la créatininémie en utilisant différentes formules.

La méthode la plus simple pour apprécier la filtration glomérulaire est de calculer $100/\text{créatininémie}$. Par exemple, pour une créatininémie égale à 2 milligrammes par décilitre, la filtration glomérulaire est égale à $100/2$, c'est-à-dire 50 millilitres par minute. L'estimation

ainsi obtenue donne cependant une mauvaise précision, en partie parce que la créatininémie dépend de la masse musculaire liée au sexe, à l'âge et au poids, qui ne sont ici pas pris en compte.

De nombreuses formules plus précises incluant ces facteurs ont donc été développées ces vingt dernières années.

Le tableau suivant rassemble les principales d'entre elles :

AUTEURS	HOMMES	FEMMES
Cockcroft-Gault	$Cl_{Crh} = \frac{(140 - \text{age}) \cdot \text{pds}}{CR_s \cdot 72}$	$Cl_{Crf} = 0.85 \cdot (Cl_{Crh})$
Jelliffe 1973	$Cl_{Crh} = \frac{98 - 0.8(\text{age} - 20)}{CR_s} \times \frac{SC}{1.73}$	$Cl_{Crf} = 0.9 \cdot (Cl_{Crh})$
Hull et al.	$Cl_{Crh} = \frac{(145 - \text{age})}{CR_s} - 3 \cdot \frac{\text{pds}}{70}$	$Cl_{Crf} = 0.85 \cdot (Cl_{Crh})$
Mawer et al.	$Cl_{Crh} = \frac{\text{pds} \cdot [29.3 - (0.203 \cdot \text{age})] \cdot [1 - (0.03 CR_s)]}{(14.4 \cdot CR_s) \cdot \frac{70}{\text{pds}}}$	$Cl_{Crf} = \frac{\text{pds} \cdot [25.3 - (0.175 \cdot \text{age})] \cdot [1 - (0.03 CR_s)]}{(14.4 \cdot CR_s) \cdot \frac{70}{\text{pds}}}$
Gates	$Cl_{Crh} = (89.4 \cdot CR_s^{-1.2}) + (55 - \text{age}) \cdot (0.005 \cdot 89.4 \cdot CR_s^{-1.1}) \cdot \frac{SC}{1.73}$	$Cl_{Crf} = [(60 \cdot CR_s^{-1.1}) + (56 - \text{age}) \cdot (0.005 \cdot 60 \cdot CR_s^{-1.1})] \cdot \frac{SC}{1.73}$
Rowe et al.	$Cl_{Crh} = (133 - 0.64 \cdot \text{age}) \cdot \frac{SC}{1.73}$	$Cl_{Crf} = 0.93 \cdot (Cl_{Crh})$
Edwards-Whyte	$Cl_{Crh} = \frac{94.34}{CR_s} - 1.8 \cdot \frac{SC}{1.73}$	$Cl_{Crf} = \frac{69.91}{CR_s} + 2.2 \cdot \frac{SC}{1.73}$
Jelliffe 1971	$Cl_{Crh} = \frac{100}{CR_s} - 12 \cdot \frac{SC}{1.73}$	$Cl_{Crf} = \frac{80}{CR_s} - 7 \cdot \frac{SC}{1.73}$

Cl = clairance ; cr = créatinine ; f = femmes ; h = hommes ; CRs = créatinine sérique ; SC = surface corporelle ; pds = poids corporel
d'après O'CONNELL et collaborateurs, ANN PHARMACOTHER, 1992.

Selon TOTO (94), la formule de COCKCROFT et GAULT (17), la plus répandue en raison de sa simplicité, a prouvé qu'elle était la plus adaptée pour estimer la filtration glomérulaire. Elle a été développée de façon originale pour prédire la clairance de la

créatinine en utilisant la créatinine sérique, l'âge et le poids. Ultérieurement, un ajustement pour le sexe fut ajouté et validé.

L'applicabilité de cette formule comme prédicteur de la filtration glomérulaire a été essayée chez les diabétiques (57), les femmes enceintes présentant une pathologie rénale (77), les afro-américains avec néphrosclérose hypertensive (94), les patients ayant une pathologie sévère (79) et les obèses (16).

Les résultats de ces études montrent que la précision des estimations de la filtration glomérulaire utilisant la formule de COCKCROFT-GAULT est similaire -voire meilleure- que celles utilisant la mesure de la clairance de la créatinine des vingt-quatre heures.

Cette formule présente cependant des limites, revues par GAULT et ses collaborateurs (33), à savoir :

* l'âge : exclusion des enfants, chez qui la formule la plus utilisée est celle de SCHWARTZ (84). Chez les sujets âgés, les avis restent partagés, comme cela sera développé ultérieurement.

* la morphologie du patient : imprécision plus grande chez les obèses ou en cas de dégradation musculaire importante.

* le métabolisme de la créatinine, qui subit une sécrétion tubulaire dans l'insuffisance rénale ainsi qu'un catabolisme intestinal, et le problème posé par son dosage (interférences dans la réaction de JAFFE);

* le manque de stabilité de la fonction rénale : la mesure devrait toujours être faite à l'état d'équilibre, comme le souligne GATES (31). A la phase précoce de l'insuffisance rénale aiguë (infection sévère, défaillance cardiaque, obstruction rénale aiguë ou n'importe quelle cause d'hypoperfusion du rein), il existe une possibilité de trouver des valeurs hautes de clairance de la créatinine mesurée et calculée, lorsque la créatininémie reste basse de façon inappropriée pendant quelques jours.

Par ailleurs, lors de maladies hépatiques sévères ou d'ingestion de viande rouge, la créatinine sérique augmente de façon significative, avec pour conséquence des valeurs anormalement basses de clairance de la créatinine mesurée et calculée.

Ces limites avaient déjà été soulignées dans une étude (80), qui retrouvait une imprécision de la formule de COCKCROFT-GAULT notamment aux valeurs extrêmes (âge, insuffisance rénale sévère...), concluait que l'utilisation de cette formule comme alternative à la mesure de la filtration glomérulaire est probablement seulement justifiée lorsqu'une action immédiate est nécessaire, et lui préfèrait la technique d'injection en sous-cutané de ^{125}I -Iothalamate.

LACOUR (55) pense pour les mêmes raisons que les clairances calculées ne fournissent que des valeurs indicatives et ne peuvent être préconisées pour des études sérieuses de la filtration glomérulaire.

Enfin, une étude récente (100) chez des patients ayant une insuffisance rénale avancée a trouvé que la formule de COCKCROFT-GAULT surestime alors la filtration glomérulaire, ceci en raison du métabolisme extra-rénal de la créatinine et de sa sécrétion tubulaire. L'inclusion de la taille dans l'analyse de régression donne une grande précision, supérieure à celle d'autres méthodes d'estimation de la filtration glomérulaire à partir de la créatininémie, formule de COCKCROFT-GAULT incluse.

Mais en dépit de ces limites, une appréciation rapide de la filtration glomérulaire au lit du patient est indispensable, en particulier dans les situations où le recueil d'urines prolongé ou l'étude par isotopes ne sont pas possibles, afin de pouvoir décider d'une posologie médicamenteuse.

Les formules ont pour avantages majeurs leur rapidité, l'absence de recueil urinaire chronométré, leur coût réduit. Leur utilisation fournit une précision acceptable à condition de prendre en compte et d'apprécier leurs limites.

DEUXIEME PARTIE
PROBLEME DU SUJET AGE

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

De nombreuses études menées à partir d'individus normaux d'âges divers indiquent qu'il existe une altération de la fonction rénale avec le vieillissement, qui s'accélère dans les groupes les plus âgés. Ce phénomène concerne en particulier la filtration glomérulaire.

Il reste cependant difficile à déterminer si cette altération est en rapport avec une involution progressive marquée par la perte d'unités néphroniques et le déclin de la fonction cellulaire au cours de la vie de chacun, ou bien si la fonction rénale demeure stable jusqu'à ce que des processus pathologiques intercurrents produisent des lésions aiguës ou chroniques ; glomérulonéphrite liée à un processus immunologique consécutif à une infection, pyélonéphrite de cause infectieuse, délabrement tubulaire ou néphrite interstitielle secondaire à la prise d'un médicament, ou encore lésions ischémiques seraient des exemples de tels événements (63).

L'implication clinique la plus importante de ces modifications de la fonction rénale est probablement leur impact sur le traitement médicamenteux. Les sujets âgés, de même que les insuffisants rénaux, reçoivent souvent des médications qui nécessitent un ajustement de leur posologie selon la fonction rénale.

Il a été constaté d'autre part chez le sujet âgé une créatininémie comprise dans des valeurs normales alors que se produisait un abaissement de la fonction rénale mesurée par la clairance de la créatinine. Par exemple, bien que la clairance de la créatinine diminue de 140 millilitres par minute par $1,73 \text{ m}^2$ dans une tranche d'âge de 25 à 34 ans, à 97 millilitres par minute par $1,73 \text{ m}^2$ pour des sujets âgés de 75 à 84 ans, la concentration sérique de créatinine augmente seulement et de façon peu significative de 72 à 74 μmol par litre (82).

Ce phénomène s'explique par une production décroissante de créatinine en rapport avec la réduction de la masse musculaire fonction de l'âge.

II - DIFFICULTES RENCONTREES CHEZ LE SUJET AGE

On comprend donc que bien que les mesures de la créatininémie fournissent une évaluation générale rapide de la filtration glomérulaire, elles ne peuvent représenter au mieux que des guides imprécis pour juger de la vraie fonction rénale chez le sujet âgé.

La mesure de la clairance de la créatinine des vingt-quatre heures quant à elle prend du temps, et le recueil complet des urines dans la population gériatrique se heurte à plusieurs difficultés : démence et mauvaise compliance, incontinence, vidange incomplète de la vessie

(problème des urines résiduelles) ce qui confère une grande disparité des quantités obtenues entre les sujets (36, 38).

Un sondage vésical s'avère donc indispensable dans de nombreux cas, mais expose à un risque accru d'infections nosocomiales (72).

Un recueil urinaire de moins de vingt-quatre heures donnerait peut-être des valeurs plus appropriées ; une telle approche a été décrite dans la littérature, et pourrait s'avérer utilisable, mais elle n'a pas été adoptée (78), car les mêmes problèmes de recueil d'urines subsistent.

Enfin, les autres méthodes isotopiques ou avec injection de substance exogène -la clairance de l'inuline étant la procédure de référence- ne peuvent être utilisées couramment chez le sujet âgé pour des raisons de réalisation pratique, de coût et de tolérance individuelle(38).

III - EVALUATION DE LA FONCTION RENALE A PARTIR DE LA CREATININEMIE

Etant donné la discordance observée entre clairance de la créatinine et créatininémie rapportée à l'âge, l'adaptation posologique de médicaments éliminés par voie rénale chez le sujet âgé nécessite une estimation de la filtration glomérulaire à partir d'une méthode tenant compte des modifications de la fonction rénale et de la production de créatinine liée à l'âge.

Des équations mathématiques ont donc été développées, qui se basent sur des valeurs faciles à mesurer, sans recueil urinaire, ce qui permet d'obtenir une estimation de la filtration glomérulaire dans un délai court tout en contournant les difficultés techniques propres au sujet âgé.

La plus répandue d'entre elles est la formule de COCKCROFT-GAULT, en raison de sa simplicité, et parce qu'une très bonne corrélation avec la filtration glomérulaire mesurée dans les populations âgées, a été retrouvée dans de nombreux rapports (41, 25, 20, 70, 38, 36, 72). Seule une étude de LABEEUW et ses collaborateurs a relevé une sous-estimation de 9 millilitres par minute, avec une précision relativement faible (54).

Des restrictions quant à son utilisation sont cependant à ne pas méconnaître. Certains reprochent à cette formule d'avoir été calculée sur un échantillonnage de 18 à 92 ans, avec seulement 23 % de sujets âgés de plus de 70 ans (41). D'autre part, elle se base sur le fait que la masse musculaire et la créatinine excrétée peuvent être prédites par l'âge, le sexe et le poids. Les patients ayant une relation anormale entre masse musculaire et poids étaient éliminés de la comparaison. Par conséquent, les résultats fournis par cette équation ne sont pas fiables pour les patients grabataires avec atrophie musculaire (23), ni les obèses ainsi que les patients

porteurs d'une pathologie sévère (30, 70). Il faut en outre que la fonction rénale soit à un état d'équilibre lors de la mesure (38).

Dans une étude récente (72) comparant plusieurs équations, la performance des prédictions mathématique et clinique s'améliore lorsque l'on utilise le poids corporel modifié plutôt que le poids total, en raison de la production de créatinine qui diminue avec la masse musculaire. La formule de JELIFFE utilisant le poids corporel modifié s'est révélée comme la meilleure équation, suivie par celle de COCKCROFT-GAULT. Adoptée par les pharmacologues en raison de sa précision, la formule de JELIFFE a pour inconvénient de rendre les calculs plus fastidieux (38) pour une simple question de précision, alors qu'une bonne évaluation utilisable en clinique est obtenue par la formule de COCKCROFT-GAULT.

En dépit de certains rapports (38, 30) qui posaient la question de l'utilité du facteur correcteur pour les femmes, les autres auteurs (72, 36) ont trouvé une meilleure corrélation avec la filtration glomérulaire mesurée lorsque la formule de COCKCROFT-GAULT était ajustée au sexe, en accord avec les observations originales de ces deux auteurs (17).

En conclusion, bien que les formules ne permettent pas d'estimer la fonction rénale avec une exactitude mathématique, elles autorisent une prédiction correcte de la posologie de médicaments ajustée aux reins, chez le sujet âgé valide, sans pathologie sévère, ni médicament affectant la fonction rénale, avec un poids "normal" et à un état d'équilibre de sa fonction rénale.

Une clairance de la créatinine des vingt-quatre heures mesurée semble donc souhaitable pour les patients dont les conditions médicales ou les traitements interfèrent avec la production de créatinine, son excrétion, ou la fonction rénale, dont la fonction rénale n'est pas stable, ou encore dont la prescription de drogues à élimination rénale se fera sur une longue durée (72).

FRIEDMAN et ses collaborateurs (30) soulignent également qu'en raison d'une sous-estimation de la filtration glomérulaire par la formule de COCKCROFT-GAULT retrouvée également par LABEEUW et collaborateurs (54), qui pourrait conduire à un sous-dosage médicamenteux aux conséquences dramatiques pour des patients souffrant d'infections sévères, les résultats ainsi obtenus ne devraient être utilisés que comme un guide approximatif de la fonction rénale.

TROISIEME PARTIE
EXPERIENCE DU SERVICE

I - PRESENTATION DE LA MOLECULE ETUDIEE : LA DIGOXINE

A) DEFINITION

La digoxine est un hétéroside cardiotonique extrait de la digitale laineuse.

B) METABOLISME ET SES PARTICULARITES CHEZ LE SUJET AGE

Savoir interpréter les mécanismes des surdosages digitaliques et s'efforcer de les prévenir découle d'une bonne connaissance de la pharmacocinétique de ce médicament et de ses modifications avec l'âge.

1 - PHARMACOCINETIQUE DE LA DIGOXINE (42)

a) Résorption digestive

Peu liposoluble en raison de ses deux radicaux hydroxyles, sa résorption est de l'ordre de 70 à 80 %.

Son absorption digestive a lieu surtout dans l'intestin grêle et peu dans l'estomac ; la digoxine apparaît dans le sang vers la trentième minute, et le pic maximal de concentration plasmatique se situe entre la quatre-vingt-dixième minute et la cinquième heure.

b) Liaison protéique

Seuls 20 à 30 % de la digoxine se fixent sur les protéines plasmatiques. La liaison protéique de la digoxine ne constituerait pas un facteur important de son comportement pharmacocinétique car la forme libre du médicament est la seule active (21).

c) Distribution tissulaire

La digoxine a une affinité pour le myocarde, les muscles squelettiques, les poumons, les reins et le foie.

Aux doses thérapeutiques, il existe une relation stable entre les concentrations myocardique et plasmatique de digoxine, ce qui autorise à mesurer les taux plasmatiques de digoxine pour surveiller le traitement.

d) Catabolisme

La digoxine est essentiellement excrétée dans les urines sous forme intacte : elle est donc peu métabolisée. La plupart des patients métabolisent par le foie environ 10 % de la dose de digoxine ingérée, en métabolites dont certains sont actifs.

Les dosages immunochimiques utilisés en pratique courante ne mesurent pas nécessairement tous les métabolites de la digoxine et c'est sur cette base que l'on peut probablement expliquer certains cas de toxicité observés alors même que la digoxinémie est dans la zone thérapeutique (1).

e) Elimination

L'élimination de la digoxine est essentiellement urinaire et 90 % de la dose ingérée sont ainsi excrétés sous forme intacte.

L'excrétion urinaire de digoxine libre est habituellement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire et à la clairance de la créatinine ; elle est indépendante du débit urinaire.

La recirculation entéro-hépatique élimine quotidiennement par la bile 5 à 14 % de la dose ingérée.

f) Cinétique des taux sanguins

Après administration orale de digoxine, la concentration plasmatique atteint son maximum en quatre-vingt-dix minutes, puis décroît légèrement pour atteindre un plateau cinq à six heures après l'ingestion de la dose initiale. L'action de la digoxine débute une à deux heures après l'ingestion ; l'effet maximum est obtenu à la sixième heure. La demi-vie de distribution et de fixation tissulaire est de cinquante minutes, ce qui signifie qu'après ce délai 50 % de la digoxine se sont liés aux tissus ; à la deuxième heure, 75 % de la dose sont parvenus aux sites de fixation. La demi-vie moyenne d'élimination est de trente-six heures environ, proche de celle constatée par injection intra-veineuse.

**2 - MODIFICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE DE LA DIGOXINE
CHEZ LE SUJET AGE (73, 71)**

Différents facteurs volontiers intriqués chez le sujet âgé sont susceptibles de modifier une ou plusieurs des étapes métaboliques.

a) Absorption

L'absorption est inchangée chez le sujet âgé (18).

b) Réduction du volume de distribution des digitaliques

L'eau corporelle totale et la masse maigre diminuent avec l'âge. Une baisse associée du taux de l'albumine plasmatique est assez fréquente. Ainsi, pour une même dose donnée, les concentrations sériques de digoxine tendent à augmenter.

L'élévation de la fraction libre du médicament et, surtout, la réduction relative des masses musculaires, contribuent à majorer encore le pourcentage de fixation myocardique.

c) Réduction des processus d'élimination des digitaliques

La masse rénale fonctionnelle s'amointrit avec l'âge ; à 80 ans, on estime la perte pondérale rénale à cinquante grammes et la réduction de la clairance de la créatinine à 50 % de sa valeur normale. Ainsi, la demi-vie plasmatique de la digoxine peut être multipliée par trois, chez le sujet âgé, même en l'absence de maladie rénale ajoutée.

Une insuffisance rénale favorisera donc la survenue d'un surdosage en digoxine.

**C) FACTEURS SUSCEPTIBLES D'AUGMENTER
LA CONCENTRATION DE DIGOXINE
ET/OU DE MODIFIER SA TOLERANCE**

1 - INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES (73, 42)

Les interactions médicamenteuses résultent de modifications de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de la clairance.

a) Absorption

L'absorption de la digoxine est diminuée par la cholestyramine et le charbon activé, la pectine et le kaolin contenus dans les médicaments anti-diarrhéiques, les gels anti-acides, les anti-tuberculeux (isoniazide, éthambutol, rifampicine), les chimiothérapies anti-cancéreuses.

Des études récentes n'ont pas retrouvé de problème avec le métoclopramide.

b) Métabolisme

L'érythromycine et les tétracyclines, en modifiant la flore intestinale, interrompent le processus de dégradation colique de la digoxine en aglycone et dihydrodigoxigénine, observé chez environ 10 % des sujets traités par le glucoside cardiotonique.

En conséquence, ces antibiotiques peuvent augmenter le taux sérique chez certains patients.

c) Volume de distribution, clairance

□ *Digoxine et anti-arythmiques*

* La quinidine diminue le volume de distribution, la clairance rénale de digoxine (en inhibant sa sécrétion tubulaire active), la clairance extra-rénale de la digoxine (en réduisant sa sécrétion biliaire sous forme inchangée).

L'effet global reste cependant modéré.

* L'amiodarone diminue les clairances rénale et extra-rénale de digoxine ; là encore, les élévations de la digoxinémie sont modestes, voire absentes lors de cette co-prescription.

* Pour certains, la propafénone augmenterait la digoxinémie selon un mécanisme mal connu de façon précise : elle réduirait le volume de distribution et l'élimination extra-rénale de la digoxine.

* La flécaïnide peut augmenter discrètement mais significativement les taux de digoxine.

□ *Digoxine et inhibiteurs calciques*

* Le vérapamil diminue le volume de distribution, les clairances rénale et extra-rénale de digoxine, entraînant une élévation significative de la digoxinémie.

Sur le plan clinique, il faut diminuer de 35 à 50 % la dose de digoxine lorsque l'on souhaite l'associer au vérapamil.

* La nifédipine diminue la clairance rénale de digoxine, entraînant une augmentation de la concentration sérique de digoxine, peu significative pour certains auteurs. Il en va de même pour l'isradipine, la nitrendipine, la féléodipine, la nicardipine.

* Le diltiazem diminue les clairances rénale et extra-rénale de digoxine, mais l'interaction pharmacocinétique des deux médicaments semble faible en clinique.

* Le bépridil pourrait augmenter les taux plasmatiques de digoxine chez le sujet sain de façon significative, sans qu'il semble exister d'interaction pharmacocinétique majeure entre les deux molécules.

□ *Digoxine et diurétiques*

* La spironolactone et la canrénone multiplient par deux ou trois la digoxinémie.

Elles diminuent la clairance rénale de la digoxine, en inhibant sa sécrétion tubulaire, mais également la clairance extra-rénale et le volume de distribution de la digoxine.

L'amiloride et le triamtérène diminuent sa clairance extra-rénale.

* Les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse n'altèrent pas la pharmacocinétique de la digoxine pour certains (64), tandis qu'ils induisent une diminution du volume de distribution pour d'autres (91).

□ *Digoxine et inhibiteurs de l'enzyme de conversion*

* Les études récentes n'ont pas montré de modification de la pharmacocinétique sous captopril (19) contrairement aux études initiales qui suggéraient une diminution de la clairance rénale de digoxine.

* Pas de modification non plus avec énalapril, périndopril, lisinopril, ramipril.

□ *Digoxine et vasodilatateurs artériels*

La dihydralazine et le nitroprussiate de sodium augmentent de 50 % la clairance rénale de la digoxine.

□ *Digoxine et anti-coagulants*

La warfarine augmente la concentration plasmatique de digoxine libre, en diminuant sa fixation aux protéines, favorisant ainsi la fixation myocardique du glucoside cardiotonique.

□ *Digoxine et anti-inflammatoires*

L'acide acétylsalicylique et l'acide tiaprofénique ne modifient pas la pharmacocinétique de la digoxine.

L'indométacine peut élever la digoxinémie de patients présentant une insuffisance rénale ou cardiaque.

□ *Digoxine et médicaments divers*

* L'alprazolam à la posologie de un milligramme par jour peut élever significativement la digoxinémie et expose à un risque de toxicité.

* La ciclosporine réduit la clairance plasmatique et le volume de distribution de la digoxine ; elle peut augmenter le risque de toxicité du digitalique.

2 - TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES (42, 73)

a) Hypokaliémie

Elle augmente la toxicité digitalique, en favorisant la liaison de la digoxine sur l'ATPase Na^+-K^+ membranaire, donc sa fixation myocardique et ses effets toxiques. Elle diminue la sécrétion tubulaire de la digoxine.

Elle est en général induite par l'usage de certains diurétiques ou de corticoïdes.

b) Hypercalcémie

Elle augmente la toxicité digitalique myocardique par accroissement de l'automatisme ventriculaire et abaissement du seuil de fibrillation ventriculaire.

c) Hypomagnésémie

Elle favorise l'apparition de troubles du rythme auriculaires déclenchés expérimentalement par les digitaliques.

A l'inverse, lorsque l'on multiplie par quatre le contenu en magnésium du liquide de perfusion, on corrige les modifications du potentiel d'action induites sur les fibres auriculaires du cobaye.

d) Alcalose

L'alcalose respiratoire ou métabolique isolée, qui survient en l'absence d'hypokaliémie, augmente la prévalence des troubles du rythme digitaliques, sans qu'on en connaisse précisément la raison.

e) Hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie accompagnant certaines affections rénales, hépatiques ou gastro-intestinales pourrait théoriquement entraîner la libération de quantités plus importantes de digoxine qui seraient excrétées ou se fixeraient sur les tissus.

3 - PATHOLOGIES INTERCURRENTES (42)

a) Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de la digoxine. La réduction de la dose de digoxine n'est requise dans l'insuffisance cardiaque qu'en présence d'une insuffisance rénale.

b) Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale perturbe profondément l'élimination urinaire de la digoxine et peut être à l'origine d'accidents de surdosage. Cela est donc particulièrement vrai pour le sujet âgé dont la fonction rénale est altérée même en l'absence de pathologie rénale.

c) Dysfonction thyroïdienne

Les études cliniques ont démontré depuis longtemps que les sujets en hypothyroïdie étaient très sensibles au traitement digitalique. Les avis divergent sur le mécanisme par lequel la thyroïde modifie la tolérance aux digitaliques :

- pour les uns, l'hormone thyroïdienne augmente la densité de l'ATPase $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ tissulaire, augmentant le volume de distribution de la digoxine (mécanisme diminué dans l'hypothyroïdie).

- pour les autres, l'hypothyroïdie diminue la clairance de la créatinine et l'élimination de digoxine.

d) Insuffisance respiratoire chronique

Pour certains, l'hypoxie s'accompagnant de déséquilibres acido-basiques et de troubles hydro-électrolytiques, et la présence d'une insuffisance ventriculaire droite chez ces patients les rendraient très sensibles aux digitaliques, ce qui est controversé.

D) SURDOSAGE ET INTOXICATION

1 - SYMPTOMES D'INTOXICATION DIGITALIQUE

Ces symptômes sont rassemblés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Les symptômes de l'intoxication digitalique (d'après Chung) (15)

Symptomes	Fréquents	Peu fréquents
Digestifs	Anorexie Nausées Vomissements	Douleurs abdominales Diarrhée
Neuropsychiatriques	Céphalées Malaises Syndrome confusionnel Vertiges	Névralgies Paresthésies Psychoses Délire
Visuels	Dyschromatopsie	Scotome Vision floue
Cardiaques	Décompensation cardiaque Tachycardie auriculaire avec bloc Tachycardie jonctionnelle Extra-systoles ventriculaires Bloc auriculo-ventriculaire Bradycardie sinusale	Extra-systoles supra-ventriculaires Flutter auriculaire Fibrillation auriculaire Bloc sino-auriculaire Paralysie sinusale Tachycardie ventriculaire Fibrillation ventriculaire
Non spécifiques	Asthénie Amaigrissement	

Des effets secondaires rares ne témoignant pas nécessairement d'une intoxication digitalique ont été décrits : thrombopénie, ischémie mésentérique, dysphagie, coloration des selles, comitialité, érythème, rash cutané, gynécomastie.

2 - CAS DU SUJET AGE

Les symptômes digestifs associent de façon quasi-constante une anorexie et des nausées. Souvent existent des vomissements et parfois une diarrhée, risquant de favoriser la déperdition potassique et de majorer ainsi la toxicité des digitaliques.

Les signes généraux non spécifiques sont également très fréquents, associant asthénie, amaigrissement et déshydratation, en rapport avec les troubles digestifs. Cette symptomatologie d'emprunt explique la méconnaissance fréquente des surdosages en digitaliques chez les personnes âgées.

Enfin, il faudra se méfier de malaises syncopaux ou lipothymiques (en rapport avec des troubles du rythme cardiaques) ou d'une aggravation d'une insuffisance cardiaque traitée par digoxine qui doivent faire évoquer immédiatement le surdosage.

3 - DOSAGES PLASMATIQUES

La généralisation des dosages de la concentration plasmatique des hétérosides cardiotoniques par méthode immuno-chimique permet de confirmer facilement la surdigitalisation.

Cependant, chez le sujet âgé, des signes d'intolérance, de même portée pronostique et thérapeutique, peuvent apparaître pour des taux plasmatiques considérés habituellement comme thérapeutiques en raison des nombreux facteurs qui interfèrent avec la fixation et la sensibilité myocardique aux digitaliques.

II - REALISATION DE L'ETUDE

A - PATIENTS ET METHODES

1 - SUJETS ENTRANT DANS L'ETUDE

Une étude prospective de pharmacovigilance systématique a été effectuée chez 1020 malades âgés de 70 ans ou plus, admis successivement dans l'unité de Médecine aiguë du service de Gériatrie Clinique de l'hôpital Jean Rebeyrol pendant une période de 28 mois s'étendant du 1er janvier 1994 au 30 avril 1996, à la recherche d'un lien éventuel entre les médicaments pris avant l'admission et l'état à l'admission.

Nous nous sommes intéressés aux 133 patients soumis à un traitement par la digoxine (DIGOXINE NATIVELLE ; comprimé à 0,250 milligrammes) depuis un temps par hypothèse suffisamment long pour considérer que l'exploration porte sur la phase d'équilibre du traitement.

L'âge moyen de cette population est de $86,2 \pm 0,49$ ans, avec 46 hommes et 87 femmes.

Certaines données cliniques ont été recueillies chez ces patients prenant de la digoxine à leur admission, incluant la dose journalière et le rythme d'administration de la substance, l'association à d'autres médicaments (en particulier les diurétiques), l'âge, le poids (lorsque l'état clinique du sujet le permettait) et la présence ou non de signes cliniques ou électriques d'intoxication digitalique.

2 - DONNEES DE LABORATOIRE

Dès l'admission, le dosage sérique de la digoxine a été effectué de façon systématique chez ces sujets par méthode immuno-chimique et les résultats sont exprimés en nanomoles par litre.

La zone thérapeutique admise se situe entre un et deux nanomoles par litre.

La créatininémie a été déterminée par la méthode de Jaffé avec des résultats exprimés en micromoles par litre, permettant le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault utilisant la créatininémie, l'âge, le poids et le sexe.

3 - CRITERES D'INTOXICATION DIGITALIQUE ET DE SURDOSAGE

La toxicité digitalique que nous évoquons ici ne concerne que l'intoxication à la digoxine qui est le seul digitalique présent dans cette étude.

Les critères d'intoxication dont nous avons tenu compte sont ceux établis par la classification de Chung.

Un patient a été considéré comme ayant une intoxication digitalique dans l'une des deux circonstances suivantes :

* il présentait des signes cliniques et/ou électriques d'apparition récente connus pour être associés à une intoxication digitalique et son taux sérique de digoxine était élevé.

* il avait des signes cliniques et/ou électriques typiques avec un taux sérique de digoxine sérique normal, mais ces signes régresaient avec l'arrêt du traitement.

Nous avons considéré qu'il existait un surdosage en digoxine lorsque la concentration plasmatique de la molécule était supérieure à deux nanomoles par litre.

4 - UTILISATION DES DONNEES

L'analyse des valeurs obtenues a été effectuée avec le logiciel Stat View 4-5 sur Macintosh.

Les résultats sont donnés sous la forme de la moyenne plus ou moins une déviation standard.

Le degré de liaison entre deux paramètres est déterminé par régression linéaire.

Dans les analyses de variance, un test de Fisher a été employé.

B - RESULTATS

1 - COMPARAISON ENTRE CLAIRANCE DE LA CREATININE CALCULEE ET CREATININEMIE

L'étude des résultats de clairance de la créatinine calculée à partir de la formule de Cockcroft-Gault révèle dans l'ensemble des valeurs faibles, puisque nous trouvons une clairance moyenne de 34 ± 14 millilitres par minute sur l'ensemble des malades.

La figure suivante nous montre une distribution d'aspect gaussien de ces valeurs.

Fig 1 : Répartition des clairances de la créatinine chez 898 malades

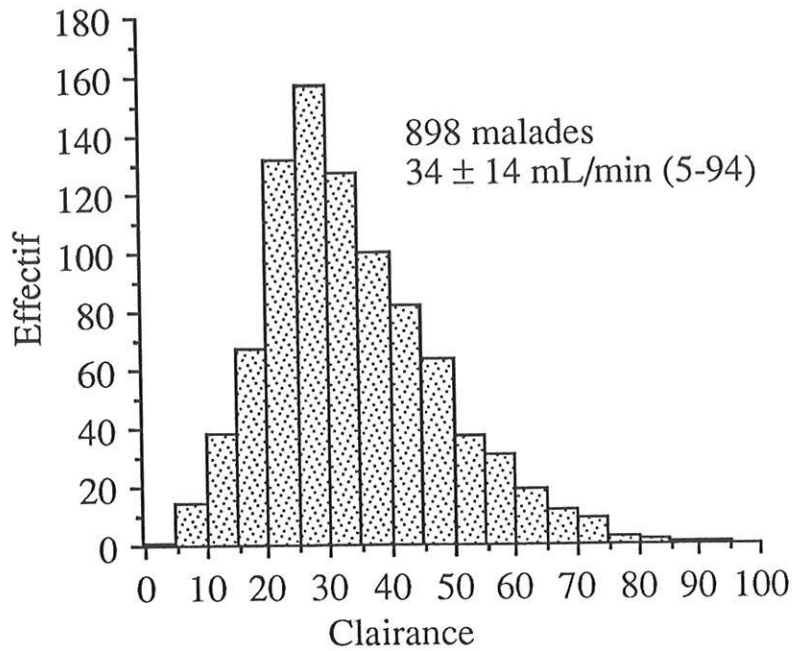
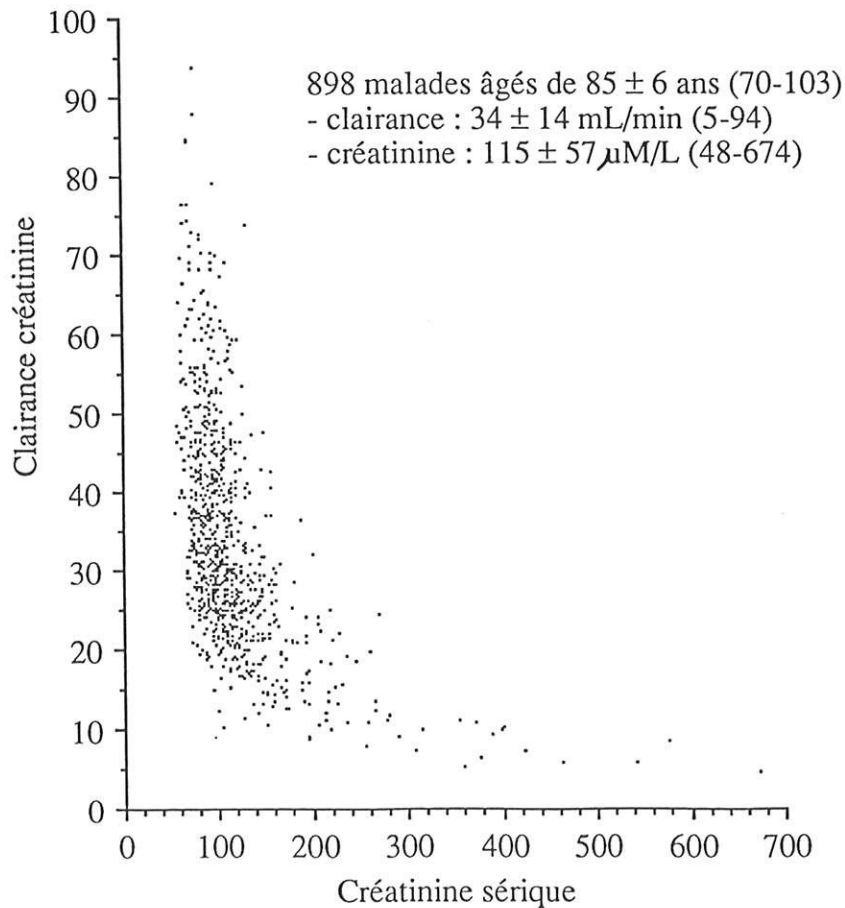


Fig 2 : Etude de la clairance de la créatinine calculée en fonction de la créatininémie



Comme nous nous y attendions, la corrélation entre la clairance de la créatinine calculée et la créatininémie montre de grandes disparités, puisqu'à des valeurs de créatininémie situées dans une zone normale correspondent des valeurs de clairance de la créatinine très dispersées avec une grande fréquence de clairances très diminuées.

2 - PREVALENCE

a) Intoxication et surdosage

Tableau 2 : Prévalence de l'intoxication digitalique et du surdosage en digoxine à l'admission chez 133 patients digitalisés.

Toxicité digitalique	Nombre de patients	Surdosage en digoxine
Présente	34	32
Absente	99	18
TOTAL	133	50

Nous avons retrouvé 34 patients remplissant les critères d'intoxication digitalique, soit 25,5 % des patients digitalisés.

Dans ce groupe, 32 soit 94 % d'entre eux avaient une concentration plasmatique de digoxine au-dessus de la zone thérapeutique. Il est intéressant de constater que deux d'entre eux n'avaient pas de surdosage en digoxine.

En ce qui concerne le surdosage, 50 patients soit 37,6 % des sujets digitalisés avaient une digoxinémie élevée. Parmi eux, 18 patients soit 36 % des surdosés n'avaient pas de signes d'intoxication définis.

Nous n'avons retrouvé aucun taux sérique de digoxine situé dans la zone infra-thérapeutique.

b) Signes d'intoxication

Nous avons regroupé les signes d'intoxication digitalique en quatre classes, à savoir : digestifs, cardiaques, visuels et neurologiques.

Le tableau suivant montre la répartition de ces symptômes ainsi que leur fréquence d'association.

Tableau 3 : Dénombrement des symptômes de toxicité observés chez 34 patients intoxiqués traités par la digoxine

Symptomes observés	Nombre	%	Non associés	Associés			
				DIG	CARD	VIS	NEURO
DIG	25	73,5	16	-	5	1	3
CARD	10	29,5	4	5	-	1	-
VIS	1	3	0	1	-	-	-
NEURO	6	17,6	2	3	1	-	-

DIG = digestifs, CARD = cardiaques, VIS = visuels, NEURO = neurologiques

Lorsqu'ils sont observés, les symptômes toxiques sont répartis comme suit :

- les troubles digestifs sont présents dans 73,5 % des cas, dominés par l'existence d'anorexie (14 cas) ainsi que les nausées et vomissements (12 cas). Seulement cinq cas de diarrhée ont été relevés.

- les symptômes cardiaques sont présents dans 29,5 % des cas : nous avons dénombré cinq bradycardies sinusales (dont un cas s'accompagnant d'une décompensation cardiaque), trois blocs auriculo-ventriculaires et deux fibrillations auriculaires (dont un cas avec décompensation cardiaque).

- les troubles neurologiques sont présents chez 17,6 % des patients, uniquement représentés par des syndromes confusionnels.

Un cas de dyschromatopsie a été constaté.

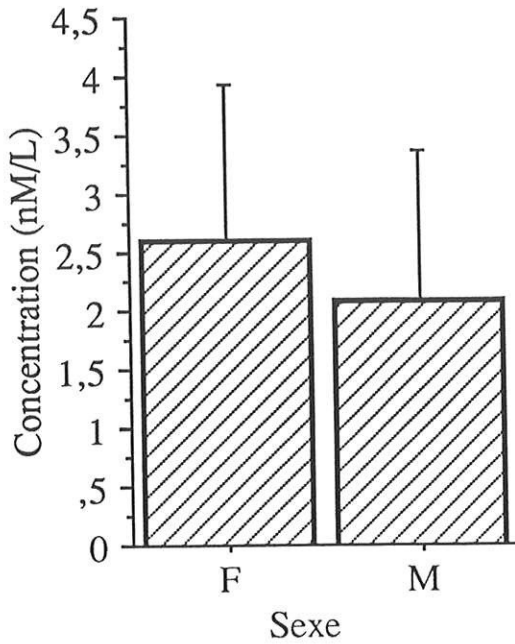
3 - FACTEURS INDIVIDUELS MODIFIANT LA TOLERANCE

a) Age, poids, sexe

Une relation de régression linéaire a été recherchée entre les taux plasmatiques de digoxine, et successivement l'âge puis le poids de notre population : il n'est apparu aucune liaison significative entre la digoxinémie et ces deux paramètres.

En revanche, la digoxinémie chez les femmes (moyenne $2,6 \pm 1,4$ nanomoles par litre) est significativement plus forte que chez les hommes (moyenne $2,1 \pm 1,3$ nanomoles par litre).

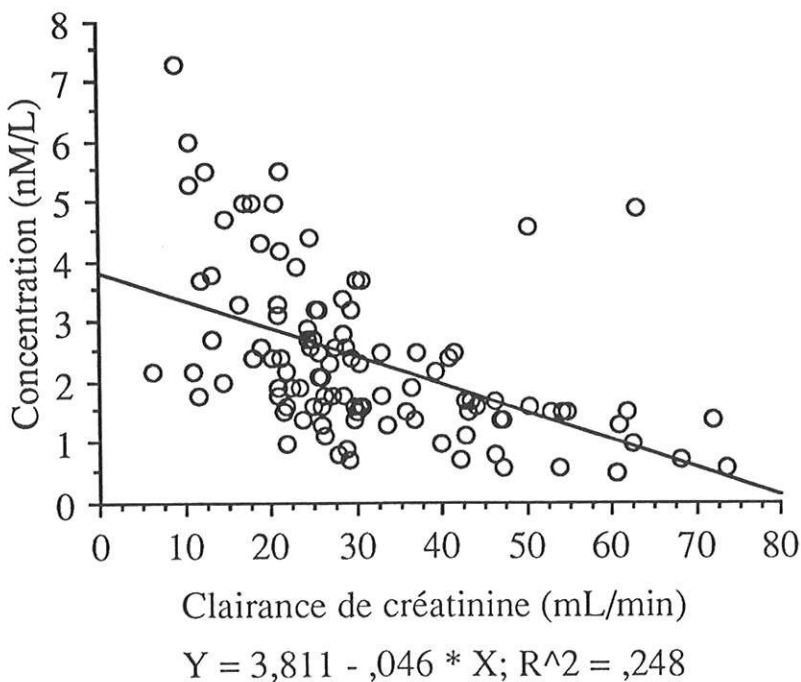
Fig 3 : Concentration plasmatique moyenne de digoxine selon le sexe



b) Clairance de la créatinine

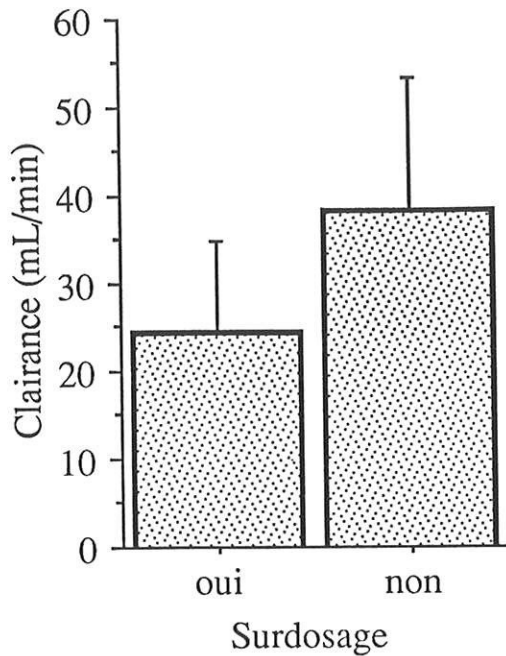
Il existe une corrélation négative entre clairance de la créatinine calculée et digoxinémie ($r = 0,50$; $p < 0,0001$), comme cela est montré ici :

Fig 4 : Graphe de régression entre concentration plasmatique de digoxine et clairance de la créatinine



Nous retrouvons ainsi logiquement des valeurs de clairance de la créatinine significativement plus basses chez les patients ayant un surdosage en digoxine par rapport aux sujets non surdosés ($p < 0,0001$).

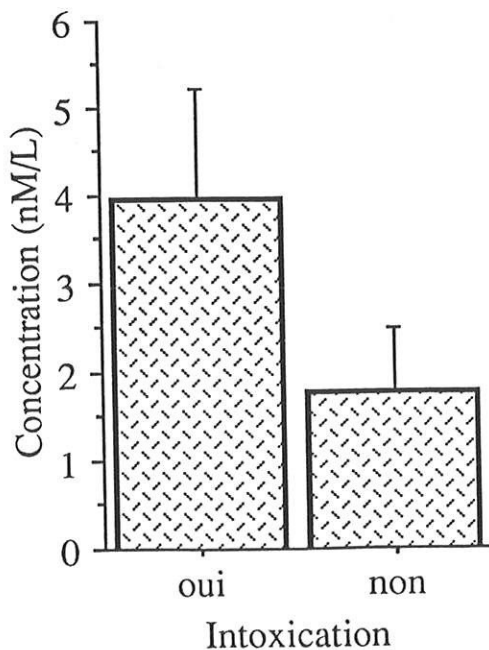
Fig 5 : Valeurs de la clairance de la créatinine selon la présence ou non d'un surdosage en digoxine.



4 - RELATION ENTRE SIGNES D'INTOXICATION ET CONCENTRATION

La concentration plasmatique de digoxine s'avère significativement plus élevée chez les patients présentant des signes d'intoxication ($p < 0,0001$).

Fig 6 : Concentration plasmatique de digoxine selon la présence ou non d'intoxication digitalique



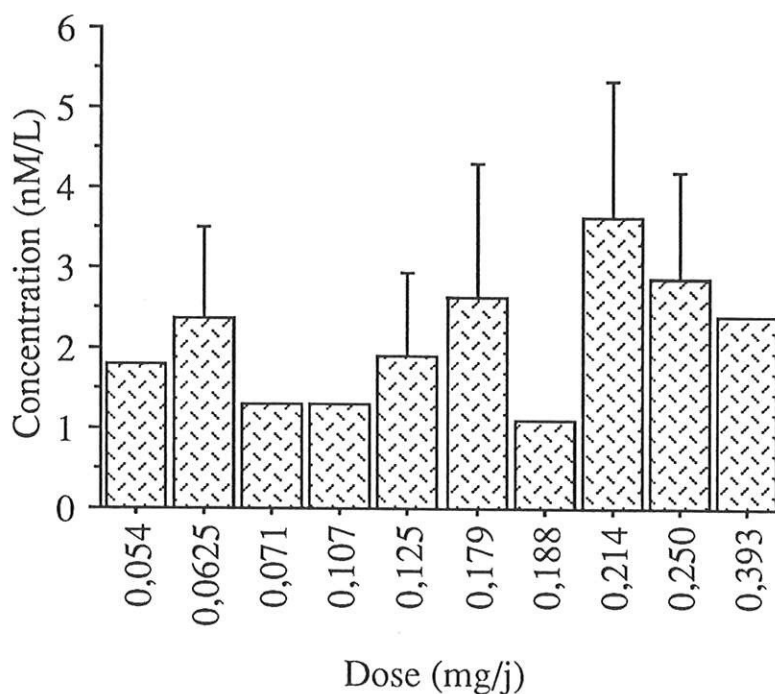
Nous avons cependant relevé deux patients intoxiqués dont la digoxinémie se trouvait dans la zone thérapeutique, ce qui sera matière à discussion.

5 - RELATION ENTRE DOSE ADMINISTREE ET CONCENTRATION

La posologie a été évaluée pour l'ensemble des sujets par la moyenne de l'administration quotidienne exprimée en milligrammes par jour, avec des extrêmes allant de 0,054 à 0,393 milligrammes par jour.

La relation entre digoxinémie et posologie est illustrée par la figure 7.

Fig 7 : Concentration plasmatique de digoxine en fonction de la dose journalière administrée

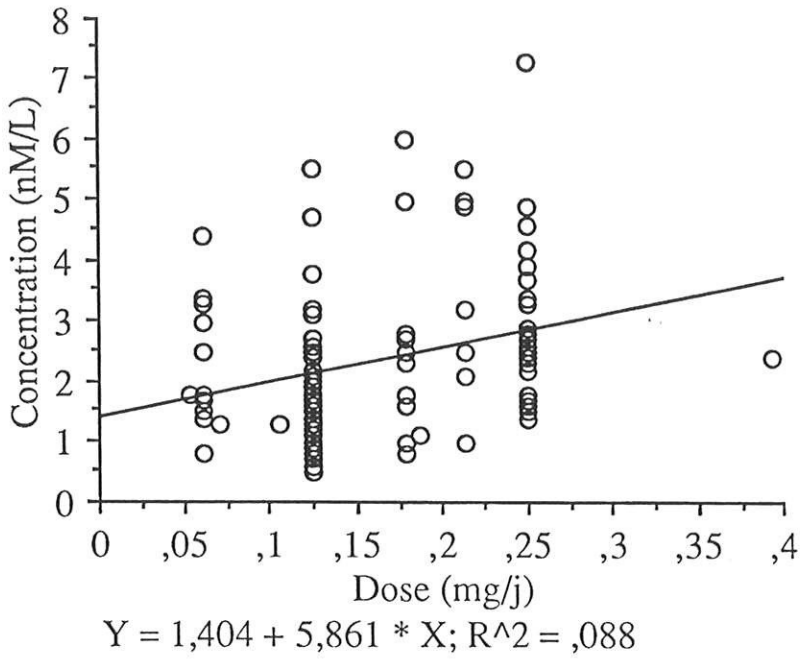


Les patients recevant 0,0625 milligrammes de digoxine par jour ont un taux sérique moyen de digoxine de $2,4 \pm 0,4$ nanomoles par litre, ceux recevant 0,125 milligrammes de digoxine par jour, $1,9 \pm 0,2$ nanomoles par litre, et ceux recevant 0,250 milligrammes de digoxine par jour, $2,9 \pm 0,3$ nanomoles par litre. Les taux de digoxine ont été retrouvés plus élevés chez les patients recevant 0,0625 milligrammes que chez ceux recevant 0,125 milligrammes.

Nous observons cependant que les concentrations sont plus fortes en moyenne chez les patients recevant 0,214 milligrammes par jour de digoxine ou plus, que chez ceux recevant 0,179 milligrammes ou moins.

L'analyse de régression concentration-dose administrée ne montre pas de liaison significative entre ces deux paramètres, bien que la proportion de concentrations toxiques croisse avec l'augmentation de la dose administrée.

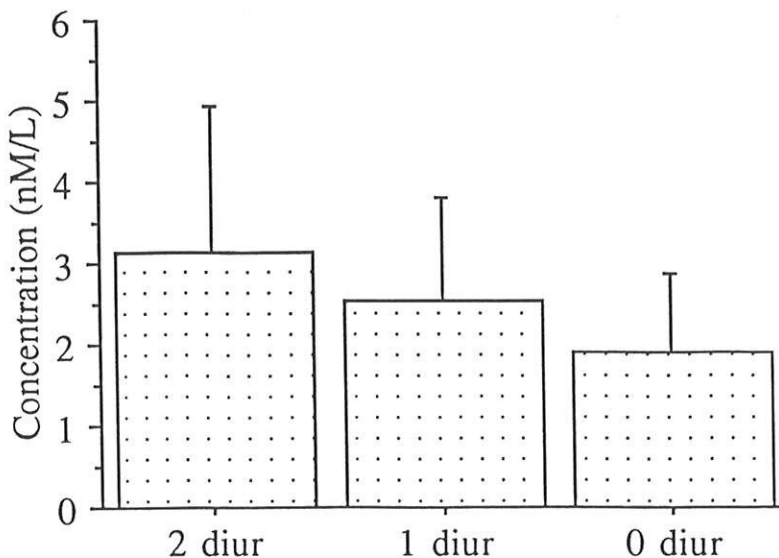
Fig 8 : Graphe de régression entre concentration plasmatique de digoxine et dose administrée



6 - EFFET DE L'ASSOCIATION DE DIURETIQUES SUR LA CONCENTRATION

La concentration plasmatique moyenne de digoxine est de $1,9 \pm 0,1$ nanomoles par litre chez les patients recevant de la digoxine seule, $2,5 \pm 0,2$ nanomoles par litre en cas d'association à un diurétique et $3,1 \pm 0,4$ nanomoles par litre en cas d'association à deux diurétiques.

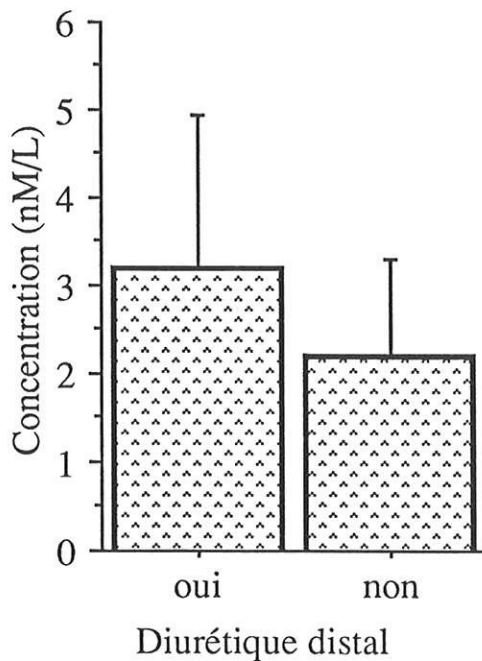
Fig 9 : Relation entre concentration plasmatique de digoxine et association à un diurétique



La digoxinémie est significativement plus élevée dans le groupe recevant deux diurétiques que dans celui recevant digoxine seule ($p < 0,001$), ainsi que dans le groupe recevant un diurétique avec digoxine par rapport à celui recevant digoxine seule ($p < 0,01$).

Lorsque nous étudions la relation entre digoxinémie et association de la prise de digoxine avec chaque classe de diurétiques considérée individuellement, nous constatons une augmentation significative de la digoxinémie lorsque la digoxine est associée à un diurétique distal ($p < 0,001$), mais pas dans le cas de la prise concomitante d'un thiazidique ou d'un diurétique de l'anse.

Fig 10 : Relation entre concentration plasmatique de digoxine et association ou non à un diurétique distal



C - DISCUSSION

FACTEURS INFLUENCANT LA PHARMACOCINETIQUE

La biodisponibilité de la digoxine a fait depuis plusieurs années l'objet de nombreuses études (93).

Il a été montré une grande dispersion dans le rapport entre dose administrée et concentration plasmatique observée (88, 48, 83).

En accord avec ces auteurs, la corrélation que nous avons tenté d'établir entre la digoxinémie et la dose rapportée à la posologie moyenne par jour n'est pas significative. On note simplement une augmentation de la concentration plasmatique de digoxine lorsque la

dose croît, mais il n'existe pas de différence significative entre groupes posologiques voisins. Cependant, les doses les plus fortes sont toujours associées à des concentrations toxiques.

Il est important de remarquer que les surdosages accompagnés ou non de signes d'intoxication surviennent chez le sujet âgé avec des posologies considérées comme "normales" chez le sujet jeune. Une patiente âgée de 83 ans a par exemple développé une intoxication digitalique avec une digoxinémie de 7,3 nanomoles par litre alors qu'elle recevait un comprimé de digoxine par jour.

Plusieurs paramètres modifiant la pharmacocinétique de la digoxine peuvent expliquer la faible corrélation entre concentration et dose que nous observons ; nous nous sommes plus particulièrement intéressés à certains d'entre eux.

Parmi les facteurs individuels de variation de la digoxinémie chez le sujet âgé, l'altération de la fonction rénale tient une place prépondérante.

La capacité de liaison aux protéines d'une substance influence sa distribution, son métabolisme et son excrétion. Il y a environ vingt ans, l'attention a été en plus attirée sur l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la digoxine (32). Celle-ci, peu liée aux protéines plasmatiques, est essentiellement excrétée dans les urines sous forme intacte. L'excrétion urinaire de digoxine libre est habituellement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire et à la clairance de la créatinine (46, 91). Nous avons ainsi constaté dans notre étude une corrélation négative entre digoxinémie et clairance de la créatinine.

La dégradation de la fonction rénale chez le sujet âgé, avec une réduction de plus de 50 % de sa filtration glomérulaire, conduit à un taux d'excrétion moindre, avec pour conséquence une rétention et un allongement de la demi-vie de la digoxine. CUSACK et collaborateurs (18) ont rapporté des demi-vies après absorption orale de 0,250 milligrammes, soit un comprimé de digoxine, allant de 1 à 5,4 jours chez le sujet âgé contre 1 à 2,2 jours dans une population plus jeune.

Cela souligne l'importance d'un suivi précis de la fonction rénale et de la digoxinémie chez les patients âgés digitalisés et l'ajustement de la dose de digoxine au degré d'altération de la fonction rénale.

Nous attirons l'attention sur le fait que les valeurs de la clairance de la créatinine montrent ici des fonctions rénales altérées chez la plupart des sujets malgré des créatininémies considérées comme "normales". Alors qu'il existe une corrélation négative entre digoxinémie et clairance de la créatinine, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre digoxinémie et créatininémie. Nos résultats confirment donc que la créatinine sérique s'avère un marqueur médiocre de la filtration glomérulaire.

En dehors de la dégradation de la fonction rénale, d'autres facteurs ont été avancés comme ayant un rôle sur la digoxinémie. Le poids faible du sujet âgé conduirait à des

concentrations plus élevées de la substance ; a fortiori chez la femme ayant une masse maigre plus faible que celle de l'homme. Il ne semble pas évident que l'âge avancé puisse être considéré comme un facteur de risque substantiel excepté dans la mesure où il s'accompagne d'une pathologie cardiaque évoluée et d'une fonction rénale abaissée ; son rôle seul serait donc négligeable (2, 46, 48).

Il n'est apparu dans nos résultats aucune corrélation significative entre la digoxinémie et le poids ou l'âge ; en revanche, les femmes ont une concentration plasmatique de digoxine significativement plus élevée que celle des hommes.

D'autres facteurs encore peuvent modifier la pharmacocinétique de la digoxine chez des sujets âgés porteurs de pathologies cardiaques, pour lesquels les affections intercurrentes et les intrications thérapeutiques sont souvent multiples.

Parmi les médicaments associés à la digoxine, la prescription de diurétiques d'épargne potassique, en particulier la spironolactone, augmente notablement la concentration plasmatique de la digoxine en diminuant sa clairance rénale (par inhibition de sa sécrétion tubulaire), sa clairance extra-rénale et son volume de distribution. Les thiazidiques et les diurétiques de l'anse n'altèrent pas la pharmacocinétique de la digoxine selon certains auteurs (42, 73).

Notre étude a retrouvé une augmentation significative de la digoxinémie lorsque la digoxine est associée à un diurétique distal seul, mais pas dans le cas de l'association à un thiazidique ou à un diurétique de l'anse seul.

En revanche, la prise concomitante de plusieurs diurétiques avec la digoxine majore le risque de surdosage, probablement en raison des modifications hémodynamiques entraînant une diminution du volume de distribution.

TOXICITE DIGITALIQUE

L'incidence d'intoxication digitalique a progressivement diminué dans la population générale en raison de l'avance dans la connaissance pharmacologique des glucosides cardiotoniques et du développement des techniques de dosage plasmatique, mais pas chez le sujet âgé (73). L'intoxication digitalique demeure un problème crucial en médecine clinique, particulièrement en gériatrie, en raison de l'association à une mortalité élevée de cette toxicité (2, 46). De plus, la zone thérapeutique étroite de la digoxine s'associe à un haut risque d'intoxication.

Des prévalences d'intoxication à la digoxine de 5 à 29 % chez le sujet âgé ont été mises en évidence par plusieurs auteurs.

Dans notre étude, cette prévalence est de 25,5 % des sujets sous digoxine, ce qui signifie que la digoxine a dû être arrêtée chez 25,5 % des sujets traités par cette molécule. Une controverse subsiste quant à l'existence d'une incidence de toxicité plus élevée chez le sujet

âgé par rapport au sujet plus jeune. Dans un rapport de WHITING et collaborateurs (101), la toxicité digitalique survient chez 9,8 % des patients âgés de 50 à 59 ans et chez 21,3 % des patients âgés de 70 à 79 ans, en accord avec EVERED et collaborateurs (26) ; cela n'a pas été confirmé par SUZUKI et OGAWA (91) entre autres.

La corrélation entre symptômes d'intoxication et digoxinémie est forte, puisque nous retrouvons 94 % de surdosage chez les patients intoxiqués, conformément aux résultats des autres auteurs.

Deux des trente-quatre patients classés comme intoxiqués (soit 6 %) ont une digoxinémie dans la zone thérapeutique ; d'un autre côté, dix-huit des quatre-vingt-dix-neuf patients asymptomatiques (soit 18 %) ont une digoxinémie supérieure à deux nanomoles par litre.

□ Le groupe de patients intoxiqués sans surdosage présente un intérêt particulier, puisque plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette discordance entre symptômes d'intoxication et absence de surdosage :

- D'une part, la présence de facteurs augmentant la sensibilité individuelle à la digoxine peut favoriser l'apparition de signes d'intoxication. Il s'agit ici de deux femmes, dont l'une ne pèse que trente-sept kilos et a une hypokaliémie modérée, et dont l'autre est porteuse d'une bronchopneumopathie chronique obstructive avec hypoxie chronique. BELLER et collaborateurs (2) ont retrouvé une prévalence importante de l'association de l'intoxication à une pathologie pulmonaire aiguë ou chronique. La tolérance de la digoxine dans l'insuffisance respiratoire chronique est controversée (42). Pour certains, l'hypoxie et l'insuffisance ventriculaire droite rendraient ces patients très sensibles aux digitaliques (48).

- D'autre part, les patients ont été sélectionnés lors de leur admission à l'hôpital et non pas au cours de leur hospitalisation. Plusieurs d'entre eux ont pu remplir les critères d'intoxication mais avoir oublié la prise de la digoxine depuis plus de 48 heures, ainsi la concentration plasmatique de la molécule a diminué mais les signes de toxicité ont persisté.

- Enfin les techniques de dosage utilisées ne mesurent pas nécessairement tous les métabolites de la digoxine, dont certains sont actifs, ce qui permet d'expliquer certains cas de toxicité observés alors même que la digoxinémie est dans la zone thérapeutique (1).

□ Les dix-huit patients asymptomatiques avec digoxinémie relativement élevée constituent également un groupe spécial soulevant plusieurs remarques susceptibles d'aider à comprendre cette dissociation entre digoxinémie haute et absence de symptômes d'intoxication.

- Plusieurs d'entre eux présentaient une fibrillation auriculaire à leur admission qui n'a pas été considérée comme un signe d'intoxication dans la mesure où elle existait avant l'hospitalisation. Cependant, les indications de l'instauration du traitement par digoxine avant l'hospitalisation ont souvent été indéterminées ou mal documentées. Par ailleurs, la similarité de la fibrillation auriculaire comme symptôme d'intoxication et indication du traitement par digoxine a pu conduire à des erreurs.

- Nous ne savons pas si ces sujets avaient une prévalence moindre de facteurs de risque individuels que le groupe intoxiqué car cela n'a pas été recherché.

- Signalons la possibilité d'une résistance inhabituelle à la digitalisation chez certains patients comme cela a été suggéré par BELLER et collaborateurs (2).

L'existence de ces deux groupes nous amène à discuter d'une notion fondamentale : le seuil de toxicité.

En étudiant la répartition des concentrations plasmatiques de digoxine chez deux groupes de patients, l'un classé toxique et l'autre non toxique, SMITH et HABER (88) ont montré qu'il existait des concentrations significativement différentes entre les deux groupes. Ainsi fut introduite la notion de seuil toxique. Cependant, ces auteurs insistaient sur l'existence de zones de chevauchement en rapport avec deux facteurs principaux :

- La difficulté d'établir les critères d'intoxication qui ne sont pas toujours spécifiques. De plus, il est fréquent d'observer des arythmies identiques à celles provoquées par la digoxine sans qu'elle en soit la cause.

- L'existence de nombreux paramètres pouvant favoriser une sensibilité particulière à la digoxine.

Selon SHEERMAN et son équipe (83), l'importance des variations inter et intra-individuelles chez les malades souffrant de pathologies cardiaques contribue largement à la dispersion de la relation concentration et symptômes de toxicité ; la multiplicité de ces paramètres ne permet pas de définir un seuil toxique précis.

L'analyse de la fréquence d'apparition des différents symptômes dans notre étude montre que les troubles digestifs sont les plus fréquents (73 %) -dominés par l'anorexie, les nausées et vomissements conformément aux résultats de BOMAN (7)- suivis par les symptômes cardiaques (30 %), puis neurologiques, plus rares.

Les manifestations gastro-intestinales chez les intoxiqués vont de 33 à 76 % dans les études antérieures. Cette variation peut s'expliquer par le fait que les symptômes subjectifs tels que l'anorexie et les nausées sont difficiles à évaluer chez le sujet âgé malade hospitalisé.

Nous avons constaté moins de symptômes cardiaques que dans certaines autres études (52) probablement en raison de la difficulté diagnostique de certains troubles du rythme comme nous l'avons vu précédemment.

Le diagnostic de toxicité digitalique chez le sujet âgé est difficile et souvent fait à un stade avancé et dangereux. Cela peut être associé à la similarité de symptômes de toxicité digitalique (comme nausées, vomissements, diarrhée, confusion, céphalées, fatigue, malaise, apathie) avec ceux d'autres pathologies. La haute incidence d'arythmies et de troubles de la conduction à l'électrocardiogramme chez le sujet âgé, identiques à ceux provoqués par un excès de digoxine, rend également le diagnostic de toxicité difficile voire impossible (52).

CONCLUSION

La tendance du sujet âgé à requérir de plus petites doses de digoxine pour obtenir une digitalisation adéquate ou une concentration plasmatique comprise dans la zone thérapeutique, et la pauvre corrélation que nous avons observée entre digoxinémie et dose journalière confirment l'existence de paramètres influençant la pharmacocinétique de la digoxine, avec en particulier l'altération de la fonction rénale. Une corrélation négative entre digoxinémie et clairance de la créatinine calculée a ainsi été constatée.

La sous-estimation et la difficulté d'évaluation de la fonction rénale chez les sujets âgés conduit à prescrire des doses trop fortes compte-tenu de l'âge et de l'altération de la fonction rénale de ces patients, ce qui aboutit à une prévalence souvent élevée d'intoxication digitalique (ici 25 %).

Il est illusoire de vouloir se fier à la créatininémie pour savoir si la fonction rénale est satisfaisante chez le sujet âgé ; la réduction de la masse musculaire, productrice de créatinine, peut suffire en effet à maintenir une créatininémie normale alors que la valeur fonctionnelle rénale est très abaissée. La clairance de la créatinine des vingt-quatre heures constitue un index plus fiable, mais pose en pratique dans la population gériatrique les difficultés que constituent la durée de l'examen et le recueil urinaire imprécis voire impossible sans sondage vésical dans certains cas. Les méthodes isotopiques ou avec injection de substance exogène -la clairance de l'inuline étant la procédure de référence- ne peuvent être utilisées pour des raisons de réalisation pratique, de coût et de tolérance individuelle. Une évaluation rapide étant souvent requise, des formules se basant sur la créatininémie, l'âge, le poids et le sexe pour calculer la filtration glomérulaire ont été développées, dont l'estimation, même si elle ne donne pas une précision mathématique, permet une prédiction acceptable de la posologie médicamenteuse ajustée au rein, mais sous certaines conditions.

La prise en compte de la fonction rénale semble donc primordiale dans l'instauration de la dose d'un traitement, en particulier pour la digoxine dont l'élimination est presque exclusivement rénale. Des doses pédiatriques, par exemple 0,065 milligrammes par jour (soit 1/2 comprimé tous les deux jours), peuvent s'avérer suffisantes dans certains cas.

Concernant les autres facteurs étudiés ayant un rôle sur la digoxinémie, il n'est apparu aucune relation significative avec l'âge et le poids ; en revanche, les femmes ont ici une digoxinémie significativement plus élevée que celle des hommes. L'association à des diurétiques, en particulier aux épargneurs potassiques, s'accompagne d'une élévation significative de la digoxinémie.

Par ailleurs, nous avons constaté une forte liaison entre une digoxinémie élevée et l'existence de symptômes d'intoxication (94 %). Il existe cependant des chevauchements des concentrations plasmatiques de digoxine chez les sujets intoxiqués et non-intoxiqués (avec par

exemple des digoxinémies comprises dans la zone thérapeutique s'accompagnant de signes d'intoxication et inversement), ce qui souligne la difficulté d'établir un seuil de toxicité précis, en particulier dans la population gériatrique où de nombreux paramètres accroissent le risque de toxicité digitalique. La digoxinémie seule semble être limitée dans le dépistage d'une intoxication digitalique ; des signes cliniques tels que l'anorexie, les nausées et vomissements risquent d'être sous-estimés lorsque la digoxinémie est dans la zone thérapeutique. La connaissance de la digoxinémie ne trouve son utilité que lorsqu'elle est intégrée dans le contexte clinique.

Enfin, la marge thérapeutique étroite de la digoxine s'associe à un haut risque de toxicité chez le sujet âgé, le plus gros consommateur de digitaliques, dont les possibilités d'adaptation physiologiques sont les plus restreintes. Ce risque est d'autant plus élevé que les signes d'intoxication dans cette population sont difficiles à reconnaître, conduisant à en faire souvent le diagnostic à un stade avancé et dangereux.

La prolongation d'un traitement par digoxine au long cours doit donc faire l'objet d'une réévaluation permanente afin d'en estimer au mieux le rapport entre risques et bénéfices attendus.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Aronson JK, Hardman M : Digoxin. *Br Med J* **305** : 1149, 1992
- 2 - Beller GA, Smith TW, Abelman WH, Haber E, Hood JR WB : Digitalis intoxication : a prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* **284** (18) : 989-996, 1971
- 3 - Beller GA, Smith TW, Abelman WH, et al : Digitalis intoxication. *N Engl J Med* **284** : 989-997, 1971
- 4 - Bianchi C : Measurement of the glomerular filtration rate. *Prog Nucl Med* **2** : 21-53, 1972
- 5 - Bianchi C, Bonadio M, Donadio C, Tramonti G, Figus S : Measurement of glomerular filtration rate in man using DTPA-^{99m}Tc. *Nephron* **24** : 174-178, 1979
- 6 - Bianchi C, Donadio C, Tramonti G : Noninvasive methods for the measurement of total renal function. *Nephron* **28** : 53-57, 1981
- 7 - Boman K : Digitalis intoxication in geriatric in-patients. *Acta Med Scand* **214** : 345-351, 1983
- 8 - Brezis M, Greenfeld Z : Experimental nephrotoxicity of the radiocontrast agents iohexol, iogaxate and iothalamate : an in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* **26** : 325-331, 1991
- 9 - Brown SCW, O'Reilly PH : Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice : evidence for a new gold standard. *J Urol* **146** : 675-679, 1991
- 10 - Bubeck B : Radionuclide techniques for the evaluation of renal function : advantages over conventional methodology. *Curr Op Nephrol Hypertension* **4** : 514-519, 1995
- 11 - Busby WJ, Campbell AJ : Prescribing cardiovascular drugs for elderly patients. *Drugs and aging* **4** (2) : 93-100, 1984
- 12 - Carrie BJ, Golbetz HV, Michaels AS, Myers BD : Creatinine : an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *Am J Med* **69** : 177-182, 1980
- 13 - Chevet D, Moisan A, Le Pogamp P, Le Cloirec J, Wehbe B, Herry JY : Quantification de la fonction rénale séparée par le ^{99m}Tc-DTPA et le ^{99m}Tc-DMSA. Corrélations des données isotopiques entre elles et avec la clairance de la créatinine. *Nephrol* **5** : 21-25, 1984
- 14 - Choyke PL, Austin JA, Frank JA, Girton ME, Diggs RL, Dwyer AJ, Miller L, Nussenblatt R, McFarland H, Simon T : Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int* **41** : 1595-1598, 1992
- 15 - Chung EK : L'intoxication digitalique. *Rev Med* **15** : 737-750, 1974

- 16 - Cochran M, St John A : A comparison between estimates of GFR using ^{99m}Tc -DTPA clearance and the approximation of Cockcroft and Gault. *Aust Nz J Med* **23** : 494-497, 1993
- 17 - Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16** : 31-41, 1976
- 18 - Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J : Digoxin in the elderly : Pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* **25** : 772-776, 1979
- 19 - De Mey C, Elich D, Schroeter V, Butzer R, Belz GG : Captopril does not interact with the pharmacodynamics and pharmacokinetics of digitoxin in healthy man. *Eur J Clin Pharmacol* **43** : 445, 1992
- 20 - Deray G, Achour A, Cacoub P, Baumelou A : Creatinine clearance in chronic renal failure. Comparison of direct measurement and calculation from serum creatinine. *Nephron* **47** : 74, 1987
- 21 - Doherty JE, Kane JJ : Clinical pharmacology and therapeutic use of digitalis glycosides. *Drugs* **6** : 182, 1973
- 22 - Dondi M, Fanti S : Determination of individual renal function through noninvasive methodologies. *Curr Op Nephrol Hypertension* **4** : 520-524, 1995
- 23 - Drinka PJ : Estimating creatinine clearance from serum creatinine in chronically immobilized nursing home residents. *Nephron* **47** : 310-311, 1987
- 24 - Dukes MNG : *Meyler's side effects of drugs*. Twelfth edition, 1992
- 25 - Durakovic Z : Creatinine clearance in the elderly : a comparison of direct measurement and calculation from serum creatinine. *Nephron* **44** : 66-69, 1986
- 26 - Evered DC, Chapman C : Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients. *Brit Heart J* **33** : 540-545, 1971
- 27 - Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjes EGWM, Van Dam W, Prodjosudjadi W, Van Saase JLCM, Van Es LA, Chang PC : Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney Int* **46** : 252-259, 1994
- 28 - François B, Assenat H, Cahen R, Bizollon Ch : Le taux sérique de la beta2-microglobuline est-il un meilleur marqueur de la filtration glomérulaire que la créatininémie ? *Nephrol* **3** : 116-118, 1982
- 29 - Frennby B, Sterner G, Almén T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L : The use of iohexol clearance to determine GRF in patients with severe chronic renal failure - a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* **43** : 35-46, 1995
- 30 - Friedman JR, Norman DC, Yoshikawa TT : Correlation of estimated renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc* **37** : 145-149, 1989

- 31 - Gates GF : Creatinine clearance estimation from serum creatinine values : an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis* **5** : 199-205, 1985
- 32 - Gault MH, Jeffrey JR, Chirito E, Ward LL : Studies of digoxin dosage, kinetics and serum concentrations in renal failure and review of the literature. *Nephron* **17** : 161, 1976
- 33 - Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, Wesolowski C : Prédicating glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* **62** : 249-256, 1992
- 34 - Geva P, Spitzer A : Special considerations for the evaluation of renal function in the pediatric patients. *Curr Op Nephrol Hypertension* **4** : 525-530, 1995
- 35 - Giovannetti S, Barsotti G : In defense of creatinine clearance. *Nephron* **59** : 11-14, 1991
- 36 - Goldberg TH, Finkelstein MS : Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Int Med* **147** : 1430-1433, 1987
- 37 - Gonthier R, Champailier A, Juge J, Herrman T, Genin C, Healy JC, Berthoux FC : Evaluation comparative de la fonction de chaque rein par le ^{99m}Tc -DTPA. *Nephrol* **5** : 15-19, 1984
- 38 - Gral T, Young M : Measured versus estimated creatinine clearance in the elderly as an index of renal function. *J Am Geriatr Soc* **28** (11) : 492-496, 1980
- 39 - Green LH, Smith TW : The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med* **87** : 459, 1977
- 40 - Guesry P, Kaufman L, Orloff S, Nelson JA, Swann S, Holliday M : Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iothalamate. *Clin Nephrol* **3** : 134-138, 1975
- 41 - Hadj-Aïssa A, Dumarest C, Maire P, Pozet N : Renal function in the elderly. *Nephron* **54**: 364-365, 1990
- 42 - Haïat R : Digitaliques : l'ère de la digoxine. Ed Frison-Roche, 1992
- 43 - Hall PM, Rolin H : Iothalamate clearance and its use in large-scale clinical trials. *Curr Op Nephrol Hypertension* **4** : 510-513, 1995
- 44 - Ham HR, Piepsz A : Clinical measurement of renal clearance. *Curr Op Nephrol Hypertension* **1** : 252-260, 1992
- 45 - Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JFM, Koene RAP : Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* **40** : 1171-1176, 1991
- 46 - Hoefnagels W, Van asselt DZB, Collas D, Rai GS : Digoxin toxicity in the elderly : its prevalence, its associated mortality and its relationship to âge, renal function, serum potassium and serum calcium. *J Am Geriatr Soc* **40** : SA23, 1992

- 47 - Israelit AH, Long DL, White MG, Hull AR : Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of ^{125}I -iothalamate. *Kidney Int* **4** : 346-349, 1973
- 48 - Jouannot P, Lavabre J, Thomas M, Hatt PY : Digoxinémie et traitement de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé. *Arch Mal Coeur* **10** : 1013-1021, 1976
- 49 - Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, Womack KA, Katholi CR, Mac Cann WP, Moss HW and al : Nephrotoxicity of non-ionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media : a prospective double-blind randomized comparison in human beings. *Radiology* **186** : 183-187, 1993
- 50 - Kelly RA, Smith TW : Recognition and management of digoxin toxicity., *Am J cardiol* **69** : 108, 1992
- 51 - Kim CH, Daubert JP, Akiyama T : Antiarrhythmic agents in older patients. *Drugs and aging* **4** (6) : 462-469, 1994
- 52 - Kirsten E, Rodstein M, Iuster Z : Digoxin in the aged. *Geriatrics* **28** (1) : 95-101, 1973
- 53 - Labeeuw M, Fouque D, Hadj Aïssa A, Laville M, Zech P, Pozet N : Est-il encore possible d'utiliser la créatinine pour suivre l'évolution de l'insuffisance rénale ? *Nephrol* **11** : 231-235, 1990
- 54 - Labeeuw M, Diaz C, Caillette A, Hadj Aïssa A, Pozet N : Estimation of GFR from serum creatinine in elderly patients : comparison of several methods. *J Am Soc Nephrol* **5** : 336, 1994
- 55 - Lacour B : Créatinine et fonction rénale. *Nephrol* **13** : 73-81, 1992
- 56 - Lautin EM, Freeman NJ : Radiocontrast-associated renal dysfunction : a comparison of lower osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am J Radiology* **157** : 59-65, 1991
- 57 - Lemann J, Bidani A et al : Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* **16** (3) : 236-243, 1990
- 58 - Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG : Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int* **36** (Suppl 27) : S-73-S-80, 1989
- 59 - Levey AS : Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* **38** : 167-184, 1990
- 60 - Levey AS, Greene T, Schluchter MD, Cleary PA, Teschan PE, Lorenz RA, Molitch ME, Mitch WE, Siebert C, Hall PM, Steffes MW : Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. *J Am Soc Nephrol* **4** : 1159-1171, 1993

- 61 - Lewis R, Kerr N, Van Buren C, Lowry P, Sandler C, Fräzier OH : Comparative evaluation of urographic contrast media, inulin and ^{99m}Tc -DTPA clearance methods for determination of glomerular filtration rate in clinical transplantation. *Transplantation* **48** : 790-796, 1989
- 62 - Lindblad HG, Berg UB : Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations. *Acta Paediatr* **83** : 418-422, 1994
- 63 - Lindeman RD : Overview : renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* **16** (4) : 275-282, 1990
- 64 - Malcolm AD, Leung FY, Fuchs JCA, Duarte JE : Digoxin kinetics during furosemide administration. *Clin Pharmacol Ther* **21** : 567, 1977
- 65 - Mary Baylis E, Hall M, Lewis G, Marks V : Effects of renal function on plasma digoxin levels in elderly ambulant patients in domiciliary practice. *Br Med J* **1** : 338-341, 1972
- 66 - Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J : A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* **18** : 1326-1328, 1976
- 67 - Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Grazians S, Gopalan R : Nephrotoxicity of high-osmolality versus low osmolality contrast media : randomized clinical trial. *Radiology* **182** : 649-655, 1992
- 68 - Nakamura K, Ienaga K, Nakano K, Nakai M, Nakamura Y, Hasegawa G, Sawada M, KONDO M, Mori H, Kanatsuna T : Creatol, a creatinine metabolite, as a useful determinant of renal function. *Nephron* **66** : 140-146, 1994
- 69 - Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP : Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* **47** : 312-318, 1995
- 70 - Nicoll SR, Sainsbury R, Bailey RR, King A, Frampton C, Elliot JR, Turner JG : Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron* **59** : 621-625, 1991
- 71 - Ninet J, Matillon Y : Les surdosages digitaliques chez les personnes âgées. *Rev Prat* **33** (6) : 253-257, 1983
- 72 - O'Connell MB, Dwinell AM, Bannick-Mohrland SD : Predictive performance of equations to estimate creatinine clearance in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* **26** : 627-635, 1992
- 73 - Passmore AP, Johnston GD : Digoxin toxicity in the aged. *Drugs and aging* **1** (5) : 364-379, 1991
- 74 - Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG : Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency : simultaneous comparison of ^{125}I -Iothalamate, ^{169}Yb -DTPA, ^{99m}Tc -DTPA, and inulin. *Am J Kidney Dis* **16** (3) : 224-235, 1990

- 75 - Pozet N, Labeeuw M, Kaffa I, Hadj Aïssa A, Cochat P, Zech P, Traeger J : Clairance de la créatinine à débit urinaire faible. *Nephrol* 6 : 78, 1985
- 76 - Prescott LF, Freestone S, McAuslane JAN : Reassessment of the single intravenous injection method with inulin for measurement of the glomerular filtration rate in man. *Clin Sci* 80 : 167-176, 1991
- 77 - Quadri KHM, Bernardini J et al : Assessment of renal function during pregnancy using a random urin protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. *Am J Kidney Dis* 24 : 416-420, 1994
- 78 - Richardson JA, Philbin PE : The one-hour creatinine clearance rate in healthy men. *JAMA* 216 : 987-990, 1971
- 79 - Robert S, Zarowitz BJ, Peterson EL, Dumler F : Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Crit Care Med* 21 : 1487-1495, 1993
- 80 - Rolin III HA, Hall PM, Wei R : Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 4 (1) : 48-54, 1984
- 81 - Rosenbaum RW, Hruska KA, Anderson C, Robson AM, Slatopolsky E, Klahr S : Inulin : an inadequate marker of glomerular filtration rate in kidney donors and transplant recipients ? *Kidney Int* 16 : 179-186, 1979
- 82 - Rowe JW, Andres R, Tobin J and al : The effect of age on creatinine clearance in men, a cross section and longitudinal study. *J Gerontol* 31 : 155-163, 1976
- 83 - Scherrman JM, Venet R, Maire A, Memin Y, Bourdon R : Digoxinémie et digitoxinémie chez le sujet âgé : tentative de corrélation avec les symptomes cliniques d'intoxication. *Therap* 36 : 11-20, 1981
- 84 - Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A : A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Paediatrics* 58 : 259-263, 1976
- 85 - Shea PH, Maher JF, Horak E : Prediction of glomerular filtration rate by serum creatinine and Beta2-microglobulin. *Nephron* 29 : 30-35, 1981
- 86 - Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD : Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28 : 830-838, 1985
- 87 - Smith TW, Haber E : Digoxine intoxication : the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *New Engl J Med* 281 : 1212, 1969
- 88 - Smith TW, Haber E : Clinical application of the determination of digitalis blood levels. *Basic and clinical pharmacology of digitalis* : 281-298, 1972
- 89 - Stake G, Monn E et al : The clearance of iohexol as a measure of the glomerular filtration rate in children with chronic renal failure. *Scand J Clin Lab Invest* 51 : 729-734, 1991

- 90 - Stolarek I, Scott PJW, Caird FI : Physiological changes due to age. *Drugs and aging* **1** (6) : 467-476, 1991
- 91 - Suzuki M, Ogawa K : Serum concentration of digoxin in the elderly and the effect of diuretics. *Jap Heart J* **21** : 341-356, 1980
- 92 - Tessitore N, Lo Schiavo C, Corgnati A, Previato G, Valvo E, Lupo A, Chiaramonte S, Messa P, D'Angelo A, Zatti M, Maschio G : ^{125}I -Iothalamate and creatinine clearances in patients with chronic renal disease. *Nephron* **24** : 41-45, 1979
- 93 - Tillement JP, Singlais E : Métabolisme et pharmacocinétique des hétérosides cardiotoniques chez l'homme. *Rev Med* **12** : 753, 1974
- 94 - Toto RD : Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Op Nephrol Hypertension* **4** : 505-509, 1995
- 95 - Trollfors B, Norrby R : Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum Beta2-microglobulin. *Nephron* **28** : 196-199, 1981
- 96 - Trollfors B, Alestig K, Jagenburg R : Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine, age, sex and body weight. *Acta Med Scand* **221** : 495-498, 1987
- 97 - Van Acker BAC, Koomen GCM, Koopman MG, De Waart DR, Arisz L : Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* **340** : 1326-1329, 1992
- 98 - Wagner JG, Yates JD, Willis III PW, Sakmar E, Stoll RG : Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measures of renal function. *Clin Pharm Therap* **15** : 291-300, 1974
- 99 - Walser M, Drew HH, LaFrance ND : Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* **34** : 412-418, 1988
- 100- Walser M, Drew HH, Guldan JL : Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* **44** : 1145-1148, 1993
- 101- Whiting B, Lawrence JR, Sumner DJ : Digoxin pharmacokinetics in the elderly. *Drugs in the elderly* **9**, 1979

**TABLE
DES
MATIERES**

	Page
LISTE DU CORPS ENSEIGNANT	1
REMERCIEMENTS - DEDICACES	3
PLAN	7
INTRODUCTION	
PREMIERE PARTIE : Méthodes d'évaluation de la fonction rénale	11
I - RAPPEL THEORIQUE	12
A) FILTRATION GLOMERULAIRE	12
B) NOTION DE CLAIRANCE	12
II - CLAIRANCE DE L'INULINE : " GOLD STANDARD"	13
A) DEFINITION	13
B) METHODE	13
C) AVANTAGES ET INCONVENIENTS	14
III - MARQUEURS ENDOGENES	15
A) UREE	15
B) CREATININE	15
C) BETA2-MICROGLOBULINE	17
D) CYSTATINE C	18
E) CREATOL	19
IV - CLAIRANCE DE LA CREATININE ENDOGENE	19
V - METHODES ISOTOPIQUES ET AGENTS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES	22
A) ISOTOPES RADIOACTIFS	22
a) ^{99m}Tc -DTPA et ^{51}Cr -EDTA	22
b) Imagerie	23
B) AGENTS DE CONTRASTE RADIOLOGIQUES	24
a) Iothalamate	24
b) Iohexol	25
c) Effets secondaires	26
VI - APPRECIATION DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE A PARTIR DE LA CREATININEMIE	26
DEUXIEME PARTIE : Problème du sujet âgé	30
I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE	31
II - DIFFICULTES RENCONTREES CHEZ LE SUJET AGE	31
III - EVALUATION DE LA FONCTION RENALE A PARTIR DE LA CREATININEMIE	32

TROISIEME PARTIE : Expérience du service	34
I - PRESENTATION DE LA MOLECULE ETUDIEE : LA DIGOXINE	35
A) DEFINITION	35
B) METABOLISME ET SES PARTICULARITES CHEZ LE SUJET AGE	35
1 - PHARMACOCINETIQUE DE LA DIGOXINE	35
a) Résorption digestive	35
b) Liaison protéique	35
c) Distribution tissulaire	35
d) Catabolisme	36
e) Elimination	36
f) Cinétique des taux sanguins	36
2 - MODIFICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE DE LA DIGOXINE CHEZ LE SUJET AGE	36
a) Modification de la résorption	36
b) Réduction du volume de distribution des digitaliques	37
c) Réduction des processus d'élimination	37
C) FACTEURS SUSCEPTIBLES D'AUGMENTER LA CONCENTRATION DE DIGOXINE ET/OU DE MODIFIER SA TOLERANCE	37
1 - INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES	37
a) Absorption	37
b) Métabolisme	37
c) Volume de distribution, clairance	38
2 - TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES	39
a) Hypokaliémie	39
b) Hypercalcémie	39
c) Hypomagnésémie	40
d) Alcalose	40
e) Hypoalbuminémie	40
3 - PATHOLOGIES INTERCURRENTES	40
a) Insuffisance cardiaque	40
b) Insuffisance rénale	40
c) Dysfonction thyroïdienne	40
d) Insuffisance respiratoire chronique	41
D) SURDOSAGE ET INTOXICATION	41
1 - Symptômes d'intoxication digitaliques	41
2 - Cas du sujet âgé	42
3 - Dosages plasmatiques	42
II - DEROULEMENT DE L'ETUDE	43
A) PATIENTS ET METHODES	43
1 - Sujets entrant dans l'étude	43
2 - Données de laboratoire	43
3 - Critères d'intoxication digitalique et de surdosage	44
4 - Utilisation des données	44
B) RESULTATS	44
1 - Comparaison entre clairance de la créatinine calculée et créatininémie	44
2 - Prévalence	46
a) Intoxication et surdosage	46
b) Signes d'intoxication	46

3 - Facteurs individuels modifiant la tolérance	47
a) Age, poids, sexe	47
b) Clairance de la créatinine	48
4 - Relation entre signes d'intoxication et concentration	49
5 - Relation entre dose administrée et concentration	50
6 - Effet de l'association de diurétiques sur la concentration	51
C) DISCUSSION	52
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE	60

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 77

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

De nombreux travaux indiquent qu'il existe un déclin de la fonction rénale avec le vieillissement, phénomène concernant en particulier la filtration glomérulaire.

La mésestimation et la difficulté d'évaluation de ce facteur -souvent basée à tort sur la créatininémie- conduisent à prescrire des posologies médicamenteuses excessives compte-tenu de l'âge et de la fonction rénale altérée de cette population.

Ainsi, l'incidence de la toxicité de la digoxine dont l'élimination est presque exclusivement rénale demeure un problème crucial en gériatrie.

Une étude prospective réalisée chez des sujets âgés prenant de la digoxine au moment de l'admission à l'hôpital s'est intéressée à la prévalence d'intoxication ainsi qu'au rapport entre digoxinémie et fonction rénale évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine. Une relation entre concentration plasmatique de digoxine et plusieurs paramètres susceptibles de modifier la pharmacocinétique et la tolérance de cette molécule a par ailleurs été recherchée.

MOTS-CLES :

Digoxine

Fonction rénale

Sujet âgé