

# Formul R info

## Geneesmiddelenbrief

Editeur: Groupe de travail Formulaire MRS  
Année 16 • n° 1 • février 2009

Bureau de dépôt Gent X  
P 408505  
paraît 5 x par an (février, avril, juin, septembre, novembre)

## La fonction rénale chez les personnes âgées

### Introduction

L'objectif de ce Formul R/info est double: d'une part, tenter de définir les modifications (physiologiques) de la fonction rénale liées au vieillissement et d'autre part, présenter les influences, positives ou négatives, des médicaments sur la fonction rénale ainsi que son implication sur l'usage et le dosage de ceux-ci.

L'insuffisance rénale et sa prise en charge ne sont pas discutées ici, mais il apparaît évident que le processus de vieillissement normal est souvent associé à une altération de la fonction rénale et que, selon les définitions en vigueur, il est alors question d'insuffisance rénale.

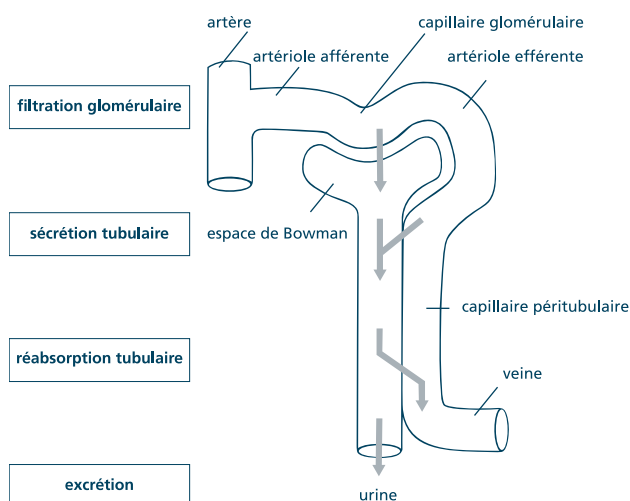
### Table des matières

1. Physiologie du rein .....	1
2. Modifications de la fonction rénale liées au vieillissement .....	2
3. Conséquences d'une fonction rénale altérée .....	3
4. Implications pratiques d'une fonction rénale altérée dans la prescription médicamenteuse .....	4
5. Les médicaments et leur influence sur la fonction rénale .....	5

### 1. Physiologie du rein

Le rein participe aux processus suivants:

- **L'élimination** des déchets du métabolisme par un système qui passe par la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire ainsi que l'excrétion; voir illustration 1.
- **Equilibre hydro-électrolytique**: régulation du volume, osmolalité et concentration ionique du milieu extracellulaire
- Fonctions **endocriniennes**: production de rénine, d'angiotensine II (ATII) et d'érythropoïétine (EPO), hydroxylation de la vitamine D, ... La fonction rénale et son utilité sur le plan endocrinologique ont donc un rôle majeur dans différents processus: la régulation de la tension artérielle via le système rénine-angiotensine, la production d'érythrocytes, la conversion des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> en métabolite actif, 1,25-dihydroxycholécalficérol (ou calcitriol)<sup>1</sup>.



(illustration 1)

D'après: Leybaert L.<sup>2</sup>

## 2. Modifications de la fonction rénale liées au vieillissement

L'avancement en âge freine l'élimination rénale, entraîne une diminution de la perfusion rénale (d'environ 1% par an après l'âge de 50 ans) et une réduction de la filtration glomérulaire<sup>3</sup>. C'est pourquoi il est indispensable d'estimer la fonction rénale des personnes âgées.

La fonction rénale peut être évaluée à partir de différents marqueurs.

Il est généralement admis que la **concentration plasmatique de la créatinine** (créatininémie), à elle seule, n'est pas un marqueur suffisant pour évaluer la fonction rénale à cause de l'absence d'une valeur standardisée et comparable entre laboratoires<sup>4</sup>. La créatininémie résulte du métabolisme de la créatine phosphate des muscles, de l'apport alimentaire et de l'élimination rénale. Souvent, la créatininémie peut, malgré une altération de la fonction rénale chez le sujet âgé, être faussement normale et ce, en raison d'une diminution de production de créatinine, consécutive à une masse musculaire réduite<sup>5</sup> ou à une malnutrition<sup>6</sup>.

La **clairance** rénale (mesure de l'excrétion fractionnelle d'une substance soluble éliminée par unité de temps ou volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps) diminue avec l'âge (valeur inférieure chez la femme et ce, à tout âge)<sup>7</sup>. La clairance de la créatinine permet de mieux évaluer la fonction rénale par rapport à la créatininémie (voir illustration 2) et permet d'apprécier la gravité de l'insuffisance rénale<sup>3</sup>.

En pratique courante, on préfère mesurer la créatininémie, la créatinine n'étant pas réabsorbée et très faiblement sécrétée par les reins. (voir Annotation 1)

Valeurs normales (clairance de la créatinine):

- 95-145 ml/min (hommes)
- 75-115 ml/min (femmes)

Insuffisance rénale légère: 50-70 ml/min

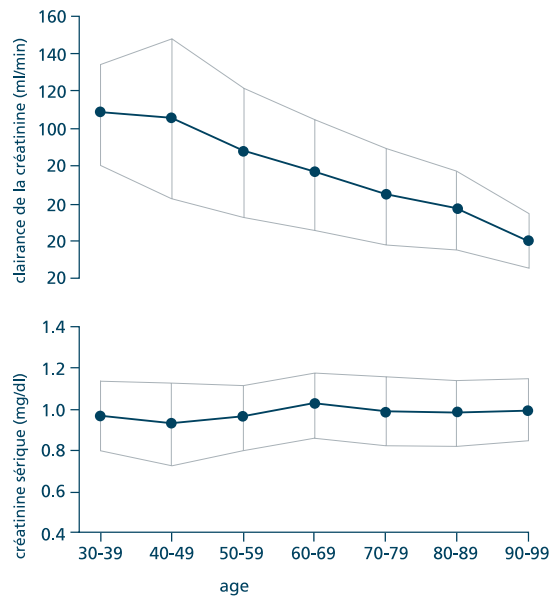
Insuffisance rénale modérée: 25-50 ml/min

Insuffisance rénale sévère: < 25 ml/min<sup>8</sup>

Le calcul exact de la clairance peut être effectué au moyen d'une collecte d'urines sur 24 heures. C'est une procédure complexe et parfois de réalisation laborieuse.

La formule de Cockcroft et Gault, datant de 1976, permet d'estimer la clairance à partir de la créatinine sérique, l'âge, le poids et le sexe. (voir Annotation 1)

L'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault peut entraîner une sous-estimation de la fonction rénale chez les plus de 60 ans (ambulatoire). Elle entraînerait par ailleurs une surestimation de la fonction rénale chez les personnes âgées 'fragilisées' résidant en institution<sup>9</sup>.



(illustration 2)

D'après: Mühlberg W.<sup>10</sup>

Le **débit de filtration glomérulaire (DFG)** est généralement perçu comme le meilleur marqueur de la fonction rénale<sup>4,11,12</sup>.

Le DFG reflète le volume de plasma épuré par le glomérule rénal, par unité de temps, jusqu'au niveau de la capsule de Bowman. Sa valeur normale chez l'homme est de 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 1,73 m<sup>2</sup> étant considéré comme la surface corporelle moyenne. Le DFG diminue (à partir de 30 à 40 ans) d'environ 8 ml/min/décennie<sup>13</sup>.

Le DFG peut être estimé de manière fiable ('Débit de Filtration Glomérulaire estimé [DFGe]) au moyen d'une formule (la formule MDRD) prenant en compte l'âge, le sexe et la créatinine sérique. (voir Annotation 2)

L'insuffisance rénale est le plus souvent exprimée par le DFG<sup>11,14-17</sup>:

Stade 1 ou atteinte rénale sans insuffisance rénale (au moins 2 épisodes successifs de protéinurie; Annotation 3) avec DFG normal: > 90 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Stade 2 ou insuffisance rénale légère: 60 - 89

Stade 3 ou insuffisance rénale modérée: 30 - 59

Stade 4 ou insuffisance rénale sévère: 15 - 29

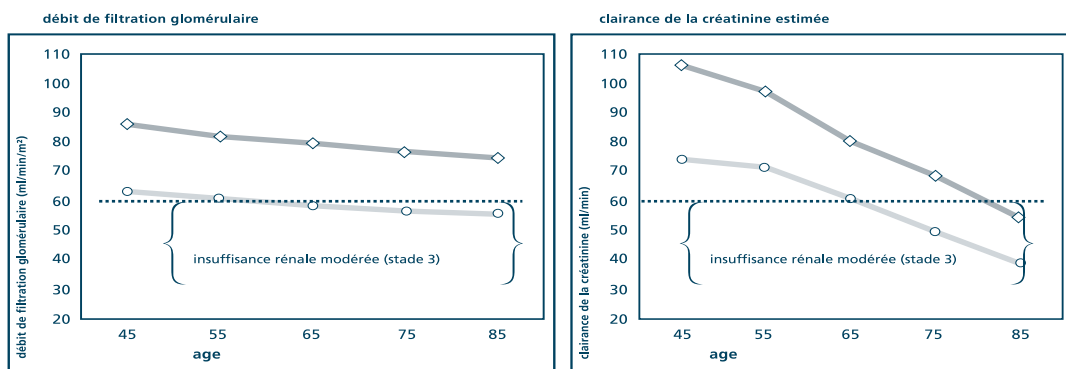
Stade 5 ou insuffisance rénale terminale: < 15

La formule MDRD reflète la fonction rénale de manière fiable et se révèle un meilleur indicateur que la formule de Cockcroft et Gault, en particulier chez les personnes obèses et/ou âgées. La différence de résultats entre les deux comparaisons ne dépasse toutefois pas les 10 à 20% (pour l'estimation de la fonction rénale). Ceci ne s'avère pas très pertinent, même pour les médicaments à marge thérapeutique étroite<sup>9</sup>. Ainsi, déterminer la clairance de la créatinine suffit dans la pratique clinique courante<sup>18</sup>. En règle générale, les laboratoires d'analyses médicales

calculent les valeurs du DFG (suite à la détermination de la créatinine sérique) à partir de la formule MDRD. La FDA recommande cependant, pour la détermination du DFG, l'utilisation de la formule de Cockcroft et Gault en tant que « substitut » si la posologie des médicaments doit être adaptée<sup>19</sup>. A la différence de la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD présente le désavantage de ne pas tenir compte du poids du patient. Cette dernière est donc moins appropriée pour calculer le dosage des médicaments dont la posologie doit être adaptée à la fonction rénale<sup>20</sup>. Elle complique aussi la comparaison

des résultats entre les deux formules, ne les rendant pas interchangeables<sup>21</sup>. (voir illustr. 3)

La créatinine sérique, la clairance de la créatinine et le débit de filtration glomérulaire reflètent la fonction rénale. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) et, dans une moindre mesure, la clairance de la créatinine sont des paramètres fiables. Ces deux marqueurs peuvent être calculés de façon assez précise au moyen de formules. Le DFG diminue au cours de la quatrième décennie d'environ 8 ml/min/décennie.



(illustration 3) D'après: Schwartz J.<sup>3</sup>

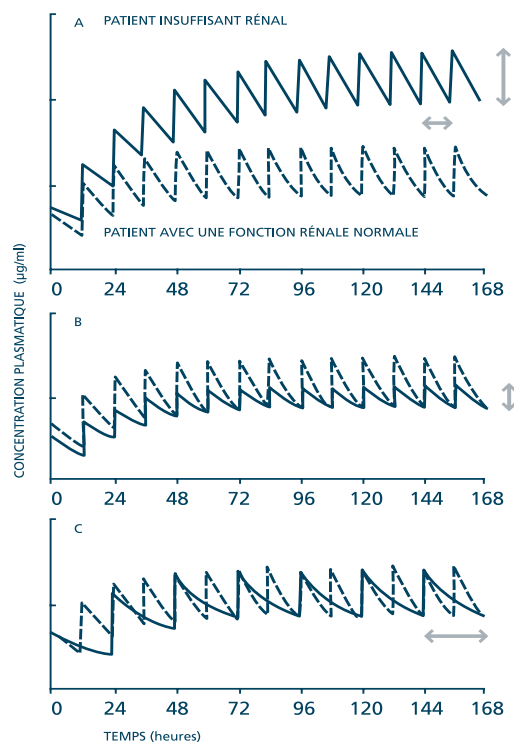
Le tableau de gauche représente le DFG, calculé à partir de la formule MDMR. Le tableau de droite indique la clairance de la créatinine calculée à partir de la méthode de Cockcroft et Gault. Cette présentation illustre combien la fonction rénale des personnes âgées est sous-estimée par la clairance de la créatinine, par rapport au DFG. La courbe avec les carrés blancs correspond aux valeurs chez l'homme et celle avec les cercles blancs, aux valeurs chez la femme.

### 3. Conséquences d'une fonction rénale altérée

Le métabolisme des médicaments diminue parallèlement à la diminution de la clairance de la créatinine<sup>22</sup>. On estime que le DFG d'une femme « moyenne » de plus de 65 ans s'élève à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ce qui caractérise, par définition, une insuffisance rénale de stade 3 et impose une adaptation de la posologie en raison de l'allongement de la demi-vie<sup>17,23,24</sup>. (voir Annotation 4)

Deux options sont proposées en cas de demi-vie prolongée: diminuer le dosage ou allonger l'intervalle d'administration du médicament afin d'obtenir la même concentration sérique. (voir illustr. 4)

(illustration 4) A = administration sans adaptation posologique; B = la dose par prise est diminuée; C = l'intervalle entre les doses est allongée  
D'après: Wesseling H, et al.<sup>25</sup>



#### 4. Implications pratiques d'une fonction rénale altérée dans la prescription médicamenteuse

Des études ont démontré que l'usage de médicaments, chez les personnes âgées avec une fonction rénale détériorée, est caractérisé par un manque d'adaptations de la posologie et de l'intervalle entre les doses<sup>26</sup>.

Souvent, la plupart des sources, comme les ouvrages de référence ou les directives relatives à l'information pharmacothérapeutique (Martindale, British National Formulary, American Hospital Formulary System Drug Information, Drug Prescribing in Renal failure), ne fournissent pas d'avis appropriés concernant l'adaptation posologique des médicaments en cas d'altération de la fonction rénale. Les définitions de 'fonction rénale altérée ou détériorée' utilisées ne sont pas toujours univoques. Ces sources ne sont donc pas très adéquates pour un usage clinique. De plus, les ouvrages de base restent souvent assez discrets quant aux références de leurs directives<sup>27</sup>. Les recommandations, en matière d'adaptations de la posologie et de l'intervalle entre les doses, sont extrapolées à partir de résultats d'études (nombre très limité de sujets) obtenus dans la 'population générale'<sup>28</sup>.

Il est généralement admis que les adaptations posologiques sont indispensables pour les médicaments (plus de 60%)<sup>7</sup> excrétés principalement par les reins et ce, à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min<sup>29</sup>.

L'adaptation posologique, en cas d'altération de la fonction rénale, est surtout importante pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Comme exemples typiques, on peut citer la digoxine, le lithium et les aminoglycosides<sup>29-31</sup>. D'autres classes de médicaments<sup>20</sup> nécessitent aussi une adaptation posologique par rapport à la fonction rénale. On peut ainsi pointer e.a.

- les *IECA*<sup>29</sup>, l'aténolol, le *bisoprolol*, le *sotalol*<sup>29</sup>, les *héparines à bas poids moléculaire*
- *AINS*, *opioïdes*, le dextrométhorphan
- les antacides contenant de l'aluminium, la *ranitidine*
- les *benzodiazépines*, la gabapentine, le valproate de sodium
- les *dérivés azoliques*, la *ciprofloxacine*, le *sulfaméthoxazole* (dans le *cotrimoxazole*)
- l'*allopurinol*, la *colchicine*
- le glibenclamide, le glimépiride, l'*insuline*, les antiviraux comme l'*aciclovir*, le ganciclovir, le famciclovir<sup>32</sup>...

Il est recommandé de diminuer la dose des *ISRS*, *bisphosphonates*, *diurétiques thiazidiques* et *d'épargne potassique* ou même d'en éviter l'usage en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min; l'efficacité des diurétiques thiazidiques étant réduite<sup>20</sup>. La posologie des *diurétiques de l'anse* doit être augmentée en cas de fonction rénale détériorée<sup>33</sup>. Les substances et classes de médicaments en italique ont été sélectionnées par le Formulaire MRS.

Les substances suivantes, avec leurs adaptations posologiques, ont été sélectionnées par le Formulaire MRS. (Clairance de la créatinine = CLcr)

Substance	Posologie normale	CLcr réduite mais >50ml/min	CLcr 10-50 ml/min	CLcr <10ml/min	Remarques
Allopurinol	Jusqu'à 300mg/jour	75%	50%	25%	Risque accru d'hypersensibilité, néphrite interstielle
Ciprofloxacine	250-500mg 2 x par jour	100%	50-75%	50%	Risque accru d'intoxication (avec répercussions gastro-intestinales, orthopédiques ou sur le système nerveux central)
Digoxine	0,0625-0,125 mg par jour	100%	25-75% sur 36 heures	10-25% sur 48 heures	Risque accru d'intoxication
Metformine	Jusqu'à 2250 mg/ jour	50%	25%	A éviter	Risque accru d'intoxication, particulièrement d'acidose lactique
Nitrofurantoïne (en cas d'usage chronique)	100mg 3 x par jour	A éviter	A éviter	A éviter	Névrite périphérique due aux métabolites
Spironolactone	25 mg/jour	100%	100%	A éviter	Hyperkaliémie particulièrement chez les diabétiques
Cotrimoxazole	800/160 mg 2 x par jour	100%	Même dose toutes les 18 heures	1 x par jour	Risque accru d'hyperkaliémie et détérioration de la fonction rénale
Acide alendronique	10 mg par jour ou 70 mg par semaine	Acceptable	A éviter si CLcr < 30	A éviter	Accumulation majorée de cette substance dans les os
Ibuprofène	Max 2,4 g par jour	100%	A éviter si CLcr < 30	A éviter	Administrer la plus faible dose chez des patients pesant moins de 50 kg
Ranitidine	150-300 mg par jour	75%	150 mg par jour	75 -150 mg par jour	Accumulation et risque accru de toxicité

D'après: Vrataric J.<sup>34</sup> en Bédard M.<sup>35</sup>



Il est indiqué d'éviter la metformine en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min<sup>32</sup> en raison d'un risque accru d'acidose lactique. La metformine est excrétée dans les urines sous forme active (non métabolisée). En cas d'insuffisance rénale, elle s'accumule dans le plasma<sup>36</sup>. Pourtant, l'acidose lactique reste un phénomène exceptionnel sauf chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou d'insuffisance rénale chronique sévère<sup>37</sup>. Ainsi, certains auteurs<sup>20</sup> recommandent de ne pas l'utiliser en cas de CLcr < 30 ml/min, de ne pas dépasser la dose d'1g en cas de CLcr comprise entre 30 et 60 ml/min et la dose de 2g en cas de CLcr comprise entre 60 et 90 ml/min. Le tableau ci-dessus donne un autre conseil.

Il ne reprend pas les opioïdes, les IECA, les benzodiazépines, la colchicine, les héparines de bas poids moléculaire, l'insuline, le bisoprolol, l'aciclovir, les ISRS et les diurétiques thiazidiques (toutes ces molécules sont sélectionnées par le Formulaire MRS). Leurs notices soulignent « à utiliser avec prudence » ou « adapter la posologie en fonction des réactions » chez les patients ayant une fonction rénale altérée, mais sans indiquer de posologies précises.

## 5. Les médicaments et leur influence sur la fonction rénale

Les médicaments peuvent influencer la fonction rénale de différentes manières. Toutefois, ils n'exercent pas qu'une influence négative.

### 5.1. La néphrotoxicité liée aux médicaments<sup>38,39</sup>

Les facteurs de risque de néphrotoxicité liée à l'usage de médicaments sont: un âge > 60 ans, une détérioration déjà existante de la fonction rénale (CLcr < 60 ml/min), une déplétion volémique intravasculaire (par ex. en cas de diarrhée, d'usage de diurétiques...), un diabète, une insuffisance cardiaque et une septicémie. Le risque d'insuffisance rénale aiguë augmente parallèlement avec le nombre de facteurs de risque présents.

Les médicaments sont responsables d'à peu près 20% des cas d'*insuffisance rénale aiguë*.

Les causes peuvent être d'origine **pré-rénale**. On estime que les reins reçoivent environ 25% du débit cardiaque. Les substances qui réduisent le volume circulatoire (par ex. les diurétiques et particulièrement ceux de l'anse) peuvent diminuer le débit cardiaque et entraver ainsi le bon fonctionnement des reins. Les médicaments à effet inotrope négatif (bêta-bloquants, vérapamil) peuvent également diminuer le débit cardiaque tout comme les substances vasodilatatrices (minoxidil et prazosine), surtout quand elles sont associées à des diurétiques de l'anse.

Les causes peuvent également être d'origine **rénale**. Ainsi, nous pouvons distinguer des mécanismes qui modifient la circulation intrarénale et des substances qui entraînent des lésions parenchymateuses.

– Modifications de *l'hémodynamique intraglomérulaire* (valeur normale: 120 ml de plasma filtré par le glomérule par minute = DFG). Moduler la pression au niveau des artéioles afférentes et efférentes (voir illustr. 1) permet de maintenir le DFG et obtenir une production d'urine constante. Les prostaglandines y jouent un rôle majeur (vasodilatation de l'artéiole afférente) ainsi que l'angiotensine II (vasoconstriction de l'artéiole efférente). Ceci revient à dire que les médicaments, à effet anti-prostaglandines (comme par ex. les AINS et les COX-2-sélectifs aussi) ou à activité anti-angiotensine II (comme les IECA), peuvent interférer avec le système

d'autorégulation du rein. Ils entraînent une diminution de la pression de filtration glomérulaire avec, comme corollaire, un débit de filtration glomérulaire réduit.

- Les *cellules tubulaires* participent à la concentration et à la réabsorption du filtrat glomérulaire, ce qui les expose à de fortes concentrations médicamenteuses. On peut voir ce phénomène lors de l'usage d'aminoglycosides, d'antirétroviraux, de cisplatine, de produits de contraste et d'acide zolédronique par exemple.
- Les médicaments peuvent causer une *inflammation* au niveau du glomérule, des cellules tubulaires et du tissu interstitiel. Des substances comme le lithium, les AINS, le propylthiouracile, l'acide pamidronique, par exemple, peuvent causer une *glomérulonéphrite*. La *néphrite interstitielle aiguë* doit être considérée comme une sorte de réaction allergique et peut être causée par l'utilisation d'allopurinol, d'antibiotiques β-lactames, de quinolones, d'aciclovir, de diurétiques thiazidiques ou de l'anse, d'AINS, de phénytoïne, d'IPP (particulièrement oméprazole et lansoprazole) et de ranitidine. Par rapport à la forme aiguë, la *néphrite interstitielle chronique* résulte moins souvent d'effets délétères de médicaments mais est parfois associée à l'utilisation de cyclosporine, de tacrolimus, de lithium et d'analgésiques comme l'aspirine, le paracétamol et les AINS ('néphropathie analgésique' en cas d'utilisation prolongée). L'effet, sur la fonction rénale, de l'abus dans le temps d'aspirine ou de paracétamol (ou de l'association des deux), n'est toujours pas clair<sup>41</sup>.
- Certains médicaments peuvent précipiter des *cristaux* insolubles dans l'urine. Ceux-ci peuvent se déposer dans les parois du tubule distal, ce qui entraîne une obstruction et une réaction interstitielle possible. Les médicaments tels que les antibiotiques (l'ampicilline et la ciprofloxacine), les antiviraux (aciclovir, ganciclovir), le méthotrexate... en font partie. Ce phénomène dépend e.a. du pH de l'urine et de la concentration urinaire de la substance. Ainsi, les patients, ayant une diminution du volume plasmatique, sont exposés à un risque accru.
- Les statines peuvent provoquer une *rhabdomyolyse* (0,44 cas par 10.000 années-personnes). La rhabdomyolyse est une atteinte des muscles (squelettiques), libérant par lyse de la myoglobine et de la créatine kinase dans le sérum. La myoglobine peut endommager le rein par une toxicité directe, une obstruction tubulaire et une modification du DFG.



- Les médicaments peuvent occasionner une rhabdomyolyse par effet toxique direct ou par sensibilisation indirecte des cellules musculaires. La consommation d'alcool ou la présence d'un traumatisme (par ex. une chute laissant la victime longtemps dans la même position avec compression des muscles) peuvent également causer une rhabdomyolyse.
- Les médicaments comme le clopidogrel, la ticlopidine, la ciclosporine, la kinine... peuvent occasionner une *microangiopathie thrombotique* (comme en cas de purpura thrombotique thrombocytopenique), pouvant à son tour causer une atteinte rénale.

## 5.2. L'effet néphroprotecteur des médicaments

Les médicaments peuvent aussi protéger les reins. Ceci a été démontré, en particulier chez des patients *hypertendus* (avec ou sans diabète). Il persiste toujours la controverse de savoir si cet effet néphroprotecteur est dû à la molécule elle-même ou à la baisse de tension artérielle qu'elle entraîne. Une méta-analyse<sup>42</sup> incluant des études portant sur des patients diabétiques et non-diabétiques accorde un effet bénéfique aux IECA et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II dans la survenue de l'insuffisance rénale chez des patients *hypertendus*. Une analyse de sous-groupes<sup>43</sup> de l'étude ALLHAT (ayant été intégralement reprise par la méta-analyse de Casas) n'a pas montré de différence entre la chlortalidone, l'amlodipine ou le lisinopril en termes d'effet neuroprotecteur. Le nombre d'études effectuées avec d'autres antihypertenseurs que les IECA et les sartans dans cette indication, est très limité.

En ce qui concerne la *prévention de microalbuminurie* chez des *diabétiques* présentant une *fonction rénale normale*, il a été prouvé que les IECA, en association ou non avec un diurétique, sont plus efficaces qu'un placebo. Ceci a été démontré chez des patients normo- et hypertendus<sup>44</sup>. D'autres antihypertenseurs n'ont pas fait l'objet d'étude (versus placebo).

Dans la prévention de l'insuffisance rénale *chez les diabétiques*, les grandes études comparatives n'ont montré aucune différence pertinente entre les IECA, les sartans, les antagonistes calciques, les diurétiques et les  $\beta$ -bloquants (Fiche de transparence). L'ajout d'IECA et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au traitement existant chez des *hypertendus diabétiques*, n'a pas montré d'effet néphroprotecteur additionnel. Il est apparu que ces substances, grâce à leur effet constricteur sur les vaisseaux glomérulaires, diminuaient au mieux la pression intraglomérulaire et assuraient de ce fait une réduction efficace de la protéinurie<sup>1</sup>, mais cet avis n'est pas incontestablement établi.

Les IECA et les sartans peuvent, versus placebo, contrer la progression d'une *microalbuminurie existante*. Aucun des deux produits n'est supérieur à l'autre<sup>4,44</sup>. Un contrôle strict de la tension artérielle (au moyen de n'importe quel antihypertenseur) peut ralentir l'évolution vers une macroalbuminurie chez les diabétiques de type 2<sup>45</sup>.

Chez les *hypertendus* et les *insuffisants rénaux non diabétiques*, il a été démontré que certains IECA (énalapril, fosinopril, ramipril) freinent la progression vers une insuffisance rénale terminale. Les IECA paraissent plus efficaces que les autres antihypertenseurs, mais ceci n'est pas établi<sup>1</sup>.

La liste de références peut être consultée sur le site web: [www.formularium.be](http://www.formularium.be)

### Annotation 1:

La clairance de l'inuline est, en principe, la méthode de référence pour estimer la filtration glomérulaire. L'inuline est un polymère du fructose, filtré librement par le glomérule rénal, sans être réabsorbé, sécrété ou métabolisé. La clairance de l'inuline est égale à la filtration glomérulaire. La mesure de la clairance de l'inuline est complexe et fastidieuse. Ainsi, l'usage d'une substance endogène, comme la créatinine, est à préférer<sup>6</sup>.

La formule de Cockcroft et Gault: clairance de la créatinine (ml/min) = [(140 – âge) x Poids kg/72 x créatinine sérique mg/100 ml] x (0,85 chez la femme).

Le calcul de la «clairance corrigée de la créatinine» tient compte de la surface corporelle, la moyenne étant 1,73 m<sup>2</sup>. La formule devient

$$C_{Cr - corrected} = \frac{C_{Cr} \times 1.73}{BSA}$$

$C_{Cr}$  = clairance de la créatinine; BSA = Body surface Area (surface corporelle qui peut être calculée à partir de la taille et du poids).

### Annotation 2:

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)(1999):  $DFGe$  (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 186 x (créatinine sérique)<sup>-1,154</sup> x âge<sup>-0,203</sup> x (0,742 chez la femme) x (1,212 chez les personnes de couleur) (c'est une formule d'origine)<sup>45</sup>. Depuis, la formule a fait l'objet de plusieurs adaptations<sup>21</sup>.

### Annotation 3:

La protéinurie est définie (par la US National Kidney Foundation) comme étant égal à un RAC urinaire  $\geq 30$  mg/mmol ou un RPC urinaire  $\geq 50$  mg/mmol (RAC = rapport albumine/créatinine; RPC = rapport protéine/créatinine; un RAC de 30 mg/mmol et un RPC de 50 mg/mmol équivaut à une protéinurie de 0,5g/24h). L'utilisation de ces rapports (sur un échantillon d'urine matinale) permet d'éviter d'avoir recours à une collecte d'urine sur 24 heures.

### Annotation 4:

$t_{1/2} = 0,693 \times V_D / \text{Clairance}$ ; ( $V_D$  représente le volume de distribution d'un médicament, ce qui correspond à la quantité de principe actif du médicament présent dans le corps, divisé par la concentration sanguine ou plasmatique de ce médicament par kg de poids corporel)<sup>7</sup>.

### L'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2

Le rôle de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires est controversé. Plusieurs essais cliniques n'ont pas démontré d'effet statistiquement significatif de l'acide acétylsalicylique sur les morbidité et mortalité cardiovasculaires. Des effets ont toutefois été démontrés sur des critères d'évaluation secondaires ou après analyse de sous-groupes (par ex. IAM [Infarctus Aigu du Myocarde] chez l'homme [Physician's Health Study] et AVC chez la femme [Women's Health Study]). Partant de cela, l'acide acétylsalicylique est recommandé par une multitude de guides de bonne pratique dans la prévention cardiovasculaire primaire chez les personnes à risque cardiovasculaire et ce, sans preuve évidente.

Les personnes atteintes de diabète de type 2 sont exposées à un risque cardiovasculaire accru. La plupart des derniers guides de bonne pratique, concernant le traitement du diabète de type 2, recommandent l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire primaire<sup>1</sup>. Il y a toutefois peu de données, provenant d'études randomisées, qui soutiennent la prescription systématique d'aspirine chez les diabétiques de type 2<sup>1</sup>. Deux RCT récentes, brièvement discutées ci-dessous, ne peuvent affirmer un effet protecteur significatif sur les morbidité et mortalité cardiovasculaires.

L'étude écossaise POPADAD ('Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes'), une RCT réalisée en double-aveugle et contrôlée par placebo (n=1276, suivi moyen de 4,37 ans), a évalué l'effet protecteur de l'acide acétylsalicylique faiblement dosé (100 mg/j), associé ou non à la vitamine E, dans le développement d'événements cardiovasculaires chez des diabétiques de type 1 ou 2. Aucune différence significative n'a été trouvée entre l'acide acétylsalicylique et le placebo en termes de critères d'évaluation primaires (chaque événement athérosclérotique et la mortalité cardiovasculaire), (HR respectifs de 0,98 [IC à 95%: 0,76 à 1,26] et de 1,23 [IC à 95%: 0,79 à 1,93]). Il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence d'effets indésirables<sup>2</sup>.

L'étude J-PAD ('Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes') menée au Japon, est une RCT ouverte, réalisée en aveugle (n=2539, suivi moyen de 6,7 ans) ayant évalué l'effet préventif de l'acide acétylsalicylique faiblement dosé (81 ou 100 mg/j) sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des diabétiques de type 2. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe actif (aspirine) et le groupe passif (absence d'aspirine, HR 0,80 [IC à 95%: 0,58 à 1,10]) en termes de critère d'évaluation primaire (chaque événement athérosclérotique). Le taux de décès dus à un AVC ou à un IAM était significativement plus élevé dans le groupe passif (HR 0,10 [IC à 95%: 0,01 à 0,79]), mais il n'y avait pas de différence significative en termes de « mortalité toutes causes confondues » (HR 0,90 [IC à 95%: 0,57 à 1,14]). Plus d'effets indésirables ont été observés dans le groupe actif<sup>3</sup>. Cette étude n'est méthodologiquement pas aussi pertinente que la précédente.

*Il n'y a donc toujours pas de preuve évidente qui justifie la prescription systématique d'aspirine dans la prévention primaire d'affections cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2. Deux très grands essais cliniques, qui apporteront certainement plus de clarté à ce sujet sont encore en cours: ACCEPT-D ('Aspirin and Simvastatin combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes') et ASCEND ('A Study of Cardiovascular Events in Diabetes').*

1. Walsh M, Spurling G. Aspirin in type 2 diabetes: is there any evidence? *BMJ* 2008; 337: 1163-5.
2. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1030-4. Met editoriaal in: Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008; 337: 1005-6. Met commentaar in Elwood P. Don't stop taking aspirin. *BMJ* 2008; 337: 1186-7.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008; 300: 2134-41. Met editoriaal in: Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *JAMA* 2008; 300: 2180-1.

## L'extrait de Ginkgo biloba dans le traitement de la démence

La démence est un problème majeur de santé publique et concerne plus de 5 millions d'habitants aux Etats-Unis. Le *Ginkgo biloba*, une plante médicinale, est utilisée en cas de problèmes cognitifs ou de troubles de la mémoire. L'extrait de Ginkgo biloba aurait des propriétés antioxydantes et antiagrégantes (des plaques amyloïdes).

Une étude a testé, selon les critères d'une RCT prospective, l'efficacité du *G. biloba* versus placebo sur l'incidence de la démence ('toutes causes confondues' et démence d'Alzheimer) chez des personnes âgées de plus de 75 ans sans confusion ou avec un trouble cognitif léger (Mild Cognitive Impairment – MCI).

Cette étude a été réalisée dans 5 centres académiques américains entre 2000 et 2008, avec une moyenne de suivi de 6,1 ans. Au début de l'étude, les participants n'étaient pas confus (84%) ou avaient un MCI (16%). 3069 participants ont été randomisés en 2 groupes, l'un recevait 120 mg d'extrait de *G. biloba* 2x/jour et l'autre un placebo. Ils ont été évalués tous les 6 mois.

Six ans plus tard, 277 participants du groupe actif avaient développé une démence versus 246 dans le groupe placebo, une différence non significative. Ni le sous-groupe sans confusion, ni le groupe présentant un MCI au début de l'étude, a démontré un effet bénéfique avec le *G. biloba*. Le taux d'abandon fut faible et les effets secondaires limités et comparables dans les 2 groupes.

	G biloba	placebo	total	Rapport de hasard (IC à 95%)
	1545	1524	3069	
démence (toutes causes confondues)	277	246	523	
démence (toutes causes confondues) par 100 années-personnes	3,3	2,9		1,12 (0,94-1,33) Non significatif (NS)
Démence d'Alzheimer / 100 années-personnes	3,04	2,63		1,16 (0,97-1,39) NS
progression d'un niveau de conscience normal vers une démence / 100 années-personnes	2,25	2,16		1,05 (0,84-1,30) NS
Progression d'un MCI vers une démence / 100 années-personnes	9,82	8,68		1,13 (0,85-1,50) NS

**Conclusion:** Cette étude est la plus grande et la plus approfondie des études d'évaluation de l'effet du *Ginkgo biloba* sur l'incidence de la démence. Il ressort de cette étude que le *G. biloba* ne diminue pas l'incidence de la démence chez les personnes âgées présentant un niveau de conscience normal ou un trouble cognitif léger.

1. DeKosky S, Williamson J, Fitzpatrick A et al. *Ginkgo biloba* for Prevention of Dementia. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008;300:2253-62.

L'équipe francophone de rédaction tient à présenter ses excuses aux lecteurs pour la coquille du numéro précédent. Vous avez, bien entendu, rectifier « hypodermoclyse » au lieu d' « hyperdermoclyse ». Dr Joel Baguet

**Responsable d'édition:** Jean Pierre Sturtewagen

**Rédaction:** J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, J. Vandenhoven, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt

**Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info:** redact@formularium.be; fax 09/231 76 17

**Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses:** Jubileumlaan 227, 9000 Gent, tél 09/266 35 44; fax 09/231 76 17; e-mail: secret@formularium.be

**Editeur responsable:** K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Site web:** www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.





## **Références**

1. Anonymous. Protection renale par des médicaments. *Folia Pharmacotherapeutica* février 2003. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
2. Leybaert L. Fysiologie van de nier en water-/ionenhuishouding. Syllabus versie 2002-2003 Universiteit Gent.
3. Schwartz J. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:87-96.
4. Verpooten G. IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II: rénoprotecteurs? *Minerva* 2007;6:4-6.
5. CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments 2008. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
6. Anonymous. La formule de Cockcroft et Gault permet, par le calcul, une appréciation satisfaisante du débit de filtration glomérulaire. *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance*. 2004;111:1-4.
7. Bressler R, Bahl J. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
8. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ* 2002;166:473-7.
9. Verhave J, Kramers C, Wetzels J. Nieuwe formule leidt tot betere schattingen. *Pharmaceutisch Weekblad*. 5 oktober 2007;18-21.
10. Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999;45:243-53.
11. Johnson C et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Physician* 2004; 70:1091-97.
12. Stevens L, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
13. Zhou X, Saxena R, Liu Z et al. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *Int Urol Nephrol* 2008;40:823-39.
14. National Institute for Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Sept 2008. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073FullGuideline.pdf>)
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. June 2008 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>)
16. National Kidney Foundation. <http://www.kidney.org/>
17. Feehally J et al. Early detection of chronic kidney disease. *BMJ* 2008;337:845-7.
18. Nankivell B. Creatinine clearance and the assessment of renal function. *Aust Prescr* 2001;24:25-7.
19. Spruill W, Wade W, Cobb H. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:153-60.
20. Faull R. Prescribing in renal disease. *Austr Prescr* 2007;30:17-20.
21. Pedone C, Corsonello A, Incalzi R. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing* 2006;35:121-26.
22. Cusack B. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:274-302.
23. Anonymous. The patient, the drug and the kidney. *DTB* 2006;44:89-95.
24. Levey A, Coresh J, Balk E. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
25. Wesseling H, Neef C, de Graeff P.A. red *Algemene Farmacotherapie*. Het geneesmiddel in theorie en praktijk. Uitg. Bohn Stafleu Van Loghum 1999.
26. Papaioannou A, Clarke J, Campbell G et al. Assessment of adherence to renal dosing guidelines in long-term care facilities. *JAGS* 2000; 48:1470-3.
27. Vidal L, Shavit M, Fraser A et al. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38476.471088.3A (published 19 May 2005)
28. Aronoff G. [Letter] Dose adjustment in renal impairment. Response from Drug prescribing in renal failure. *BMJ* 2005;331:293-4.

29. Aronow W, Frishman W, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiology in review*. 2007;15:195-215.
30. Aspinnall S, Sevick M, Donohue J et al. Medication errors in older adults: a review of recent publications. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:75-84.
31. Jansen P. Valkuilen bij medicatiegebruik door ouderen. GeBu 2000. <http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/default.asp?verwijzing=/artikelen/2000/2000-05valkuilen.asp>
32. Semla T, Beizer J, Higbee M. *Geriatric Dosage Handbook* 8th edition 2003 LexiCompInc.
33. *British National Formulary* 56th edition.
34. Vratarić J. Renal function in the elderly. *Tipps (The team for individualizing pharmacotherapy in primary care for seniors)*. 2006;2:1-4.
35. Bédard M, Klein R, Papaioannou A et al. Renal impairment and medication use among psychogeriatric inpatients. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:78-82.
36. Vantroyen B, De Baetselier H. Een vrouw met achetruitgang van de algemene toestand 4 weken na een enkelfractuur. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2008;64:739-41.
37. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S et al. Metformin, sulfonylureas or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*, published online September 9, 2008.
38. Saker B. Everyday drug therapies affecting the kidneys. *Aust Prescr* 2000;23:17-9.
39. Naughton C. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008;78:743-50.
40. Anonymous. Zur Nephrotoxicität von selektiven COX-2-Hemmern. *Arznei-Telegramm* 2001;32:95.
41. Fored M, Ejerblad E, Lindblad P et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-8.
42. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of the inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33.
43. Rahman M, Pressel S, Davis B et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
44. CBIP. Fiche de transparence 'La prise en charge du diabète de type 2'; Janvier 2008. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
45. Shlipak M. Diabetic nephropathy. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited december 2008]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
46. Levey A, Bosch J, Lewis J et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.