

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification Médecine Générale

Par

Stéphane KAZARA

Né le 07/04/1974 à Oran (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 2004

**LE SUJET AGE HOSPITALISE ET LA FONCTION RENALE :
IMPACT SUR LA PRATIQUE MEDICALE**

Président : Monsieur le Professeur RODAT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur LEROUX

A Monsieur le Professeur RODAT

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos remerciements et la
marque de notre profond respect.*

A Monsieur le Professeur ESNAULT

*En remerciement de votre présence au sein de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Professeur POTEL

*En remerciement de votre présence au sein de ce jury.
Veuillez recevoir ici l'expression de notre plus profond respect et notre
gratitude pour les connaissances que vous nous avez apportées.*

A Monsieur le Docteur LEROUX

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse.
Veuillez trouver ici nos remerciements très sincères pour la qualité de vos
conseils, pour la passion de la gériatrie que vous dégagez et pour l'écoute
attentive de vos patients.*

A Nadège,
Pour ton Amour et ton aide précieuse durant mes études.

A Nael et Ambre,
Mes enfants qui me donnent du bonheur à chaque instant.

A mes parents,
Merci de votre amour.

A mes sœurs,
Que j'aime tendrement.

A mon frère,
Qui suit un chemin proche du mien, tu verras une thèse c'est long...

A ma belle famille,
Merci de votre affection et une mention particulière à Michel qui n'a pas hésité
à faire de nombreux kilomètres pour m'aider et me sortir des tracas de
l'informatique.

A mes amis d'enfance et de faculté,
A tous les bons moments passés ensemble, rendez-vous j'espère au marathon
de Paris pour les coureurs.

A Charline,
Merci pour ton aide et pour ta bonne humeur.

A mes collègues de gériatrie de Saint-Nazaire,
Qui ont su me mettre à l'aise dans l'équipe et pour les bons moments passés
ensemble lors de nos réunions de service.

A Mr ZARROUK et son équipe,
Merci pour votre aide précieuse pour la réalisation de l'étude statistique.

SOMMAIRE

1. Introduction	11
2. Rappels généraux	13
2.1. Rappels anatomiques du rein.....	13
2.1.1. Anatomie générale	13
2.1.2. Caractéristiques microscopiques	14
2.1.2.1. Cortex et médullaire	14
2.1.2.2. Les néphrons.....	16
2.1.2.3. Les glomérules	18
2.1.3. Les vaisseaux	19
2.1.3.1. Disposition artérielle	19
2.1.3.2. Dispositions veineuses.....	20
2.1.3.3. Les lymphatiques.....	20
2.1.4. Innervation	20
2.1.5. Tissu interstitiel.....	20
2.1.6. Opposition cortex médullaire	20
2.1.7. Hétérogénéité de la population néphronique.....	21
2.2. Rappel de la fonction du rein.....	21
2.2.1. Formation de l'urine.....	21
2.2.2. Fonction d'épuration sélective	22
3. Modifications du rein avec l'âge.....	23
3.1. Modifications morphologiques	23
3.1.1. Macroscopie	23
3.1.2. Microscopie optique.....	23
3.1.2.1. Les glomérules	23
3.1.2.2. Les tubules.....	24
3.1.2.3. La vascularisation intra-rénale.....	24
3.1.3. Microscopie électronique	26
3.1.4. Les différentes étapes de l'involution du glomérule.....	28
3.1.5. Les kystes corticaux	29
3.2. Modifications physiologiques.....	30
3.2.1. Le flux sanguin rénal.....	30
3.2.2. La filtration glomérulaire	30
3.2.2.1. Sujets sains	30
3.2.2.2. Sujets au domicile non sélectionnés	31
3.2.2.3. Patients hospitalisés non sélectionnés	31
3.2.3. Fonction tubulaire : contrôle rénal du métabolisme de l'eau, du Na ⁺ et de l'équilibre acido-basique	32
3.2.3.1. Métabolisme de l'eau	32
3.2.3.1.1. Concentration des urines	32
3.2.3.1.2. Dilution des urines	33
3.2.3.2. Métabolisme du Na ⁺	34
3.2.3.2.1. Altération de la capacité rénale à conserver le sodium	34
3.2.3.2.2. Limitation de la capacité d'excrétion d'une charge sodée	37
3.2.3.3. Bilan du potassium	38
3.2.3.4. Métabolisme acido-basique.....	39
3.2.3.5. Bilan phosphocalcique.....	41
3.2.3.6. La réserve fonctionnelle rénale.....	42
3.3. Mécanisme et progression du vieillissement rénal	42
3.3.1. Vieillesse cellulaire.....	42

3.3.1.1.	Produit de la glycation.....	43
3.3.1.2.	Rôle de la télomérase.....	44
3.3.2.	Facteurs génétiques.....	44
3.3.3.	Facteurs hémodynamiques.....	44
3.3.3.1.	Diminution du flux sanguin rénal.....	44
3.3.3.2.	Agents vasodilatateurs et constricteurs.....	45
3.3.4.	Facteurs diététiques.....	45
3.3.4.1.	Protides.....	45
3.3.4.2.	Les lipides.....	45
3.3.5.	Maladies rénales du sujet âgé.....	46
3.3.5.1.	Hypertension artérielle et néphropathies vasculaires.....	46
3.3.5.2.	Glomérulopathie.....	47
3.3.5.3.	Néphropathies interstitielles.....	47
3.3.5.4.	Insuffisance rénale aiguë.....	48
3.3.6.	Concept de néphron hyper filtrant ou mécanisme d'auto aggravation.....	48

4. Mesure de la fonction rénale chez la personne âgée 50

5. Modification pharmacocinétique au cours de l'insuffisance rénale et particularité chez la personne âgée..... 54

5.1.	Absorption digestive.....	54
5.1.1.	Chez le sujet insuffisant rénal en général.....	54
5.1.2.	Particularité chez la personne âgée.....	55
5.1.2.1.	Vidange gastrique.....	55
5.1.2.2.	Acidité gastrique.....	55
5.1.2.3.	Surface digestive.....	56
5.1.2.4.	Débit sanguin.....	56
5.2.	La distribution.....	56
5.2.1.	Chez le sujet insuffisant rénal en général.....	56
5.2.2.	Particularités chez le sujet âgé.....	57
5.2.2.1.	Composition de l'organisme.....	58
5.2.2.2.	Fixation protéique.....	58
5.2.2.3.	Capture érythrocytaire.....	58
5.2.2.4.	Variations hémodynamiques.....	59
5.2.2.5.	Sensibilité des récepteurs.....	59
5.3.	Le métabolisme hépatique.....	59
5.3.1.	Chez le sujet insuffisant rénal en général.....	59
5.3.2.	Particularités chez le sujet âgé.....	59
5.3.2.1.	Biotransformation hépatique.....	59
5.3.2.2.	Activité enzymatique.....	60
5.4.	L'élimination rénale.....	60

6. Conséquences cliniques du vieillissement rénal..... 61

6.1.	Prévention de l'aggravation des lésions rénales existantes.....	62
6.2.	Le risque de déshydratation.....	63
6.3.	L'insuffisance rénale fonctionnelle et les tubulopathies aiguës.....	64

7. Analyse de la population hospitalisée en médecine gériatrique aigüe de Saint-Nazaire 65

7.1. Objectif	65
7.2. Présentation des services et des modes d'admission	66
7.2.1. Mode d'admission	66
7.2.2. Les services de médecine aigüe gériatrique.....	67
7.3. Méthode	67
7.3.1. Sélection des dossiers.....	69
7.3.2. Statistiques	69
7.4. Résultats	70
7.4.1. Comparaison de l'échantillon à la population de gériatrie en médecine aiguë	70
7.4.2. Caractéristiques générales des patients.....	73
7.4.2.1. Age	73
7.4.2.2. Sexe	74
7.4.2.3. Poids	75
7.4.3. Terrain.....	76
7.4.3.1. Pathologies associées.....	77
7.4.3.2. Troubles psychiatriques chroniques	77
7.4.3.3. Troubles nutritionnels.....	77
7.4.4. Evaluation de l'état rénal par la clairance de la créatinine calculée selon la méthode de Cockcroft et Gault.....	77
7.4.5. Rôle du terrain et des médicaments sur la fonction rénale	80
7.4.5.1. Evaluation de l'état de la fonction rénale par la clairance de la créatinine en fonction d'un terrain d'hypertension artérielle.....	82
7.4.5.2. Evaluation de l'état rénal par la clairance de la créatinine en fonction d'un terrain de pathologies vasculaires athéromateuses	83
7.4.5.3. Evaluation de l'état rénal par la clairance de la créatinine en fonction d'un terrain diabétique	83
7.4.5.4. Evaluation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine en fonction de la prise d'IEC en cas d'hypertension artérielle	84
7.4.6. Fonction rénale estimée par le médecin généraliste selon une méthode personnelle.....	86
7.4.7. Concordance entre l'estimation de l'état de la fonction rénale par le médecin généraliste et le calcul de la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault	87
7.4.8. Etude du comportement des médecins du service lors de prescriptions d'antibiotiques en fonction de l'état rénal des patients.....	88

8. Limites et difficultés de notre étude..... 90

8.1. Estimation de l'insuffisance rénale.....	90
8.2. Limite de l'échantillon.....	90
8.3. Difficultés d'évaluations avec les médecins généralistes.....	91
8.4. Utilisation des antibiotiques.....	91

9. Discussion 92

9.1. Modification de la fonction rénale avec l'âge	92
9.2. Difficultés d'évaluation de la fonction rénale chez le sujet âgé.....	93
9.3. Prise en compte de la fonction rénale en cas de prescription de médicaments à élimination rénale chez la personne âgée.....	94
9.3.1. Règle d'emploi des médicaments chez la personne âgée avec une fonction rénale altérée	95

9.3.1.1.	Adaptation des traitements à élimination rénale.....	95
9.3.1.2.	Conduite à tenir en fonction de la clairance de la créatinine	98
	Clairance inférieure à 30ml/min :	99

10. CONCLUSION.....100

1. Introduction

Le début du troisième millénaire voit l'espérance de vie augmenter : c'est le « Papy-Boom ». En un siècle, le nombre des plus de 65 ans a doublé.

Au premier janvier 1983, la France compte 54,556 millions d'habitants, 13% ont plus de 65 ans. Selon certaines études de la D.R.E.E.S. (Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques), ils représentaient 16.5% de la population en Europe en l'an 2000. Ce chiffre passerait à 28% en 2050 (1).

L'augmentation du nombre d'individus dans cette catégorie d'âge pose le problème du financement des dépenses de protection sociale dans tous les pays européens. Le vieillissement de la population a des implications économiques, sociales mais aussi médicales. Au niveau médical, elle oblige à une meilleure connaissance de la physiologie et de la physiopathologie du vieillissement ainsi que de ses conséquences au niveau thérapeutique.

Le vieillissement est une évolution physiologique inéluctable, et à ce jour irréversible, mais dont l'installation est progressive, différente d'un individu à l'autre, d'un organe à l'autre et d'une fonction à l'autre au sein d'un même organe.

Nous nous sommes pour notre part intéressé au vieillissement rénal.

Dans un premier temps, nous avons étudié les modifications anatomiques et fonctionnelles rénales entraînées par un vieillissement physiologique. Nous nous sommes particulièrement intéressé à la perturbation avec l'âge de la filtration glomérulaire et de la régulation des métabolismes du sel et de l'eau. De plus, comme il est parfois difficile de déterminer la part qui revient au vieillissement et celle qui procède des maladies survenues au cours de l'existence, nous avons donc abordé certains facteurs du vieillissement rénal et également les facteurs morbides représentés par les maladies rénales dont l'incidence augmente avec l'âge.

Puis nous avons évoqué la difficulté d'évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé et notamment à partir de la seule créatinémie.

Dans un troisième temps, nous avons abordé les modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale et du vieillissement rénal.

Ensuite, nous avons voulu savoir si le vieillissement rénal est bien considéré en gériatrie. Pour cela nous avons réalisé dans le service de médecine gériatrique aiguë de

l'Hôpital de Saint-Nazaire, une étude rétrospective entre janvier et mars 2002 concernant la fonction rénale des patients hospitalisés dans ce service et la posologie des prescriptions d'anti-infectieux selon leur fonction rénale. Dans cette étude nous avons estimé la fonction rénale des patients hospitalisés pendant cette période. Nous avons essayé de savoir dans quelle mesure certains facteurs (terrains, traitements) pouvaient influencer la fonction rénale. Après avoir évalué la prévalence de l'insuffisance rénale dans notre population à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault, nous l'avons comparée à celle estimée par les médecins traitants à l'aide de la méthode de leur choix.

Pour terminer, nous avons comparé nos résultats à ceux de la littérature. Nous avons alors tenté de faire quelques propositions afin d'améliorer la prescription médicamenteuse selon la fonction rénale.

2. Rappels généraux

2.1. Rappels anatomiques du rein

2.1.1. Anatomie générale

Les reins sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale et se projettent entre la douzième vertèbre dorsale et la deuxième vertèbre lombaire.

Les reins adultes mesurent en moyenne douze centimètres de longueur, six centimètres de largeur et trois centimètres d'épaisseur. Chaque rein pèse de 150 à 160 grammes chez l'homme adulte et un peu moins chez la femme (2).

Ils ont la forme d'un haricot avec un bord interne concave qui constitue le hile qui lui-même s'ouvre dans le sinus (figure 1).

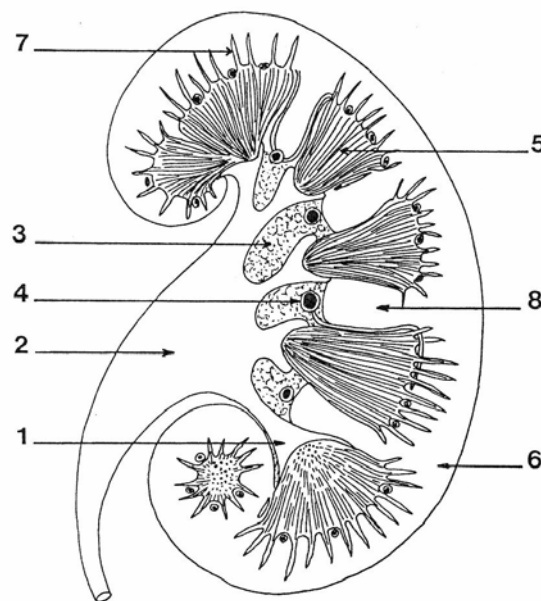


Figure 1 : Coupe transversale d'un rein.
1, calice ; 2, bassinet ; 3, graisse du sinus ; 4, artère interlobaire ; 5, pyramide de Malpighi ; 6, cortex ; 7, rayon médullaire ; 8, colonne de Bertin.

Le hile livre passage au pédicule vasculaire rénal et à la voie excrétrice urinaire (le bassinet).

Le sinus est une cavité creusée dans la partie moyenne du parenchyme rénal, il contient dans du tissu cellulo-grasieux les vaisseaux rénaux, des nerfs, les calices et le bassinnet.

2.1.2. Caractéristiques microscopiques

2.1.2.1. Cortex et médullaire

Le parenchyme rénal est formé d'un cortex et d'une médullaire (figure 2, 3 et 4).

La médullaire est formée de quatre à dix-huit cônes ou pyramides de Malpighi qui ont une base externe et un sommet interne qui fait saillie dans un calice, ce sommet forme une papille autour de laquelle s'insère un petit calice.

Le cul de sac formé par l'insertion de ce petit calice sur la papille s'appelle le fornix.

Par ailleurs, la médullaire comprend deux parties, la médullaire externe voisine du cortex et la médullaire interne qui forme la papille.

De plus on distingue dans la médullaire externe une couche interne et externe.

Le cortex est épais d'environ un centimètre, coiffe la base des pyramides de Malpighi et une partie de leurs faces latérales.

Les colonnes de Bertin sont la partie du cortex qui s'interpose entre les deux pyramides de Malpighi et font saillie dans le sinus entre l'insertion des calices.

Les rayons médullaires s'étendent du pourtour des pyramides de Malpighi vers la périphérie du cortex qui les entoure. Le parenchyme cortical situé entre les rayons médullaires forme le labyrinthe.

Un lobe rénal est formé d'une pyramide de Malpighi et du cortex qui l'entoure, ce qui correspond à un rein unipapillaire.

Une colonne de Bertin correspond à une fusion des cortex latéraux voisins des deux reins unipapillaires ; chaque moitié d'une colonne de Bertin est donc irriguée par un système artériel propre et chaque moitié d'une colonne de Bertin forme la partie latérale de deux lobes rénaux contigus.

Un rayon médullaire forme avec le parenchyme cortical qui l'entoure latéralement et superficiellement un lobule ; les limites latérales du lobule sont tracées par les artères interlobulaires (3).

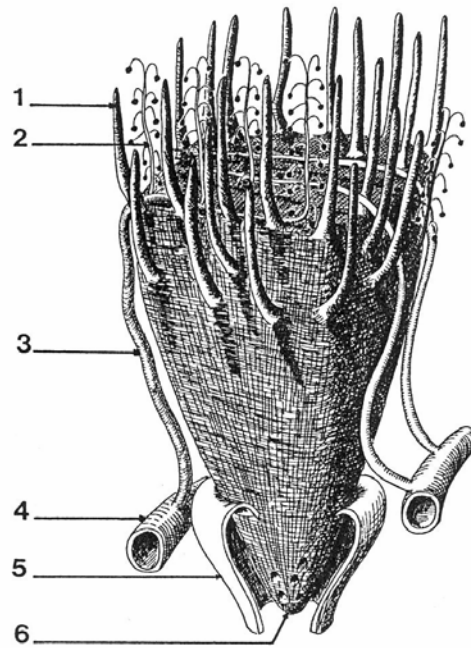


Figure 2 : Vue très schématique d'une pyramide de Malpighi surmontée des rayons médullaires.
1, rayon médullaire ; 2, artère interlobulaire ; 3, artère arquée ; 4, artère interlobulaire ; 5, fornix ; 6, papille avec l'area cribosa.

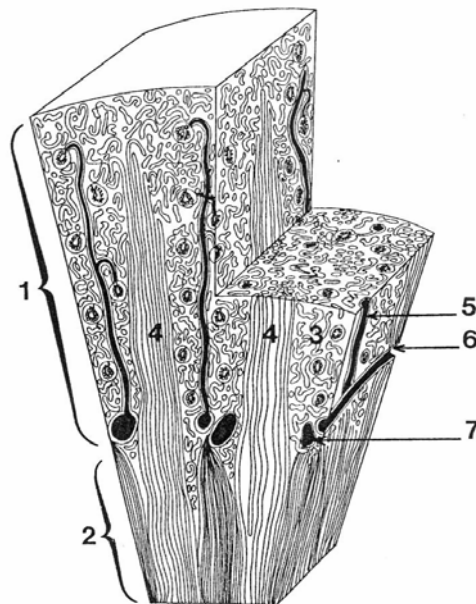


Figure 3 : Vue en fuite d'une partie du lobe rénal.
1, cortex ; 2, médulla ; 3, labyrinthe ; 4, rayon médullaire ; 5, artère interlobulaire ; 6, artère arquée ; 7, veine arquée.

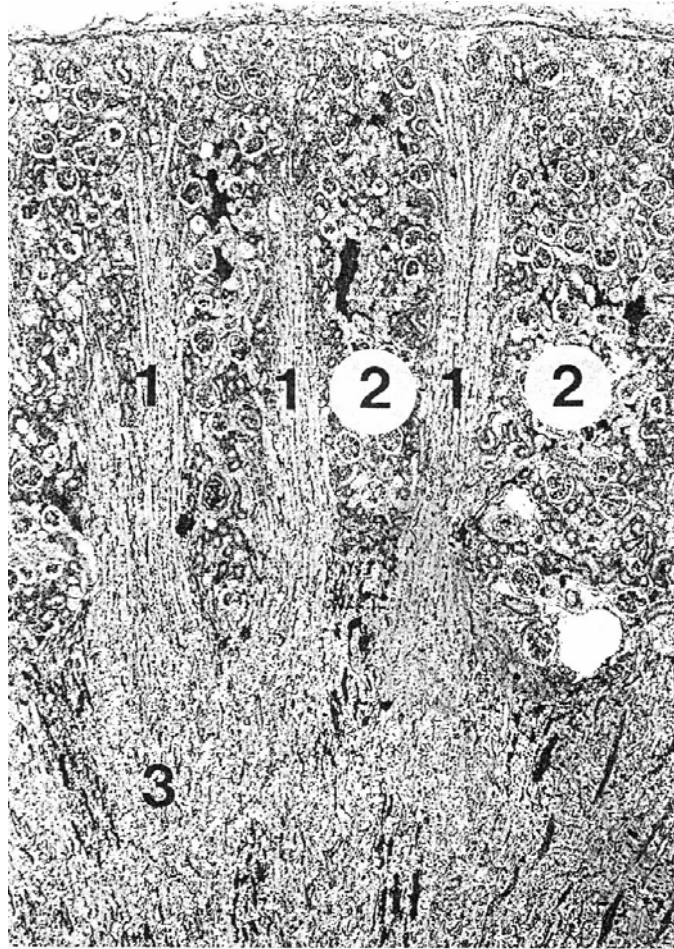


Figure 4 : Rein de nourrisson : cortex et médullaire externe vus en microscopie optique (x 38).
1, rayon médullaire ; 2, labyrinthe ; 3, médullaire externe.

2.1.2.2 Les néphrons

Les reins sont constitués par une population d'unités fonctionnelles, appelés néphrons au nombre d'un million environ pour chaque rein.

Les néphrons sont enrobés dans le tissu interstitiel où cheminent vaisseaux et nerfs.

On distingue dans chaque néphron : le glomérule, le tube proximal avec un tube contourné puis un tube droit, le tube intermédiaire (portion fine, branche fine descendante et ascendante de l'anse de Henlé), le tube distal avec un tube droit, puis

la macula densa et un tube contourné qui se jette dans le système des canaux collecteurs (figure 5).

Les glomérules et les tubes contournés proximaux et distaux sont dans le cortex.

Les divers segments du néphron occupent une place particulière dans le lobe rénal.

Dans le labyrinthe sont situés les glomérules, les tubes contournés proximaux et distaux pelotonnés autour et/ou au-dessus du glomérule dont ils sont issus.

Les rayons médullaires contiennent la partie initiale des tubes droits proximaux, la partie terminale des tubes droits (3).

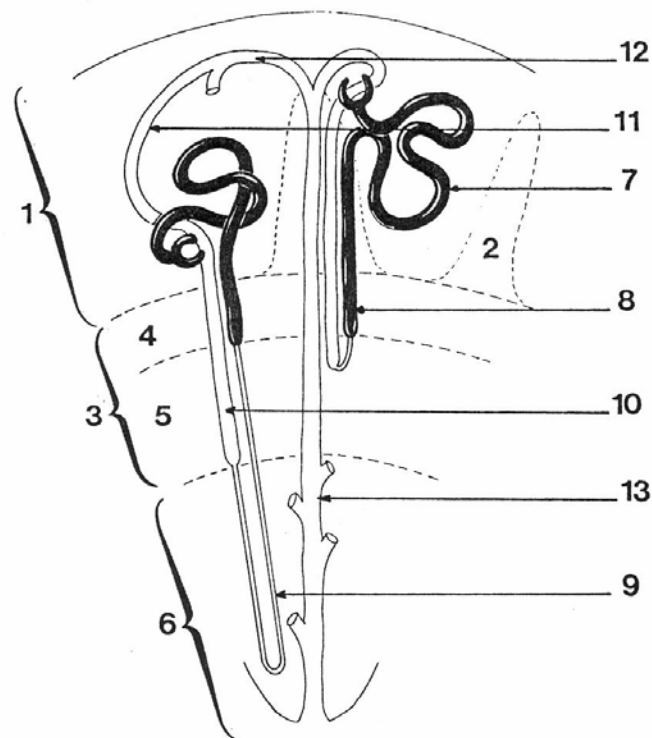


Figure 5 : Disposition schématique des néphrons superficiels (à droite) et profonds (à gauche).
 1, cortex ; 2, rayon médullaire ; 3, médulla externe avec sa couche externe (4) et sa couche interne (5) ; 6, médulla interne ; 7, tube contourné proximal ; 8, tube droit proximal ; 9, tube intermédiaire ; 10, tube droit distal ; 11, tube contourné distal ; 12, tube connecteur formant une arcade ; 13, canal collecteur.

2.1.2.3. Les glomérules

Le glomérule est une sphère dont le diamètre est de 150 à 250 μm (figures 6 et 7).

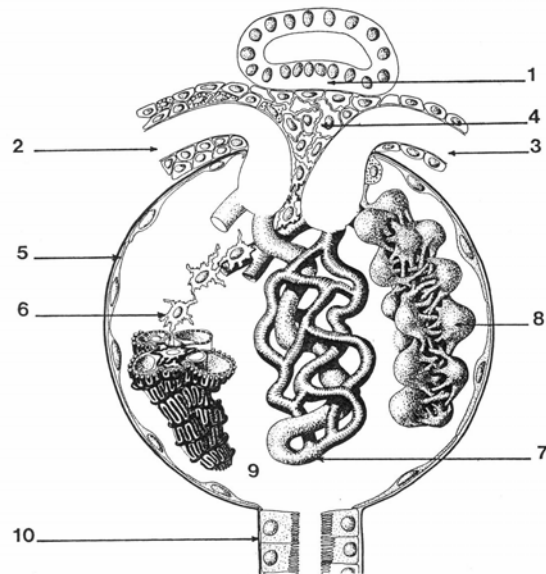


Figure 6 : Disposition schématique du glomérule rénal.
L'appareil juxtaglomérulaire comprend la *macula densa* (1), l'artériole afférente (2), l'artériole efférente (3), le mésangium extraglomérulaire (4), la capsule de Bowman (5).
Trois lobules du flocculus sont schématisés : dans le lobule de gauche est représenté le mésangium intraglomérulaire (6), la coupe transversale de ce lobule étant grossie figure 1.7 ; le lobule du centre représente le trajet des capillaires (7) ; à droite, vue externe d'un lobule tel qu'il peut être observé en microscopie à balayage, montrant la disposition des podocytes (8) ; (9), espace urinaire ; (10), tube contourné proximal.

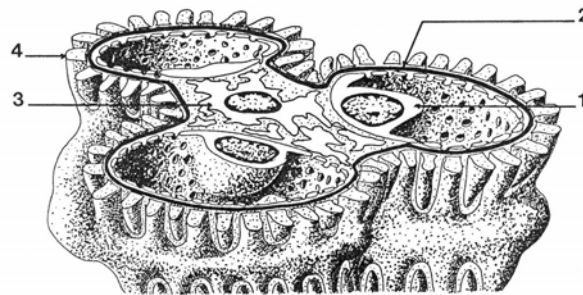


Figure 7 : Coupe schématique transversale d'un lobule glomérulaire.
1, cellule endothéliale ; 2, membrane basale glomérulaire ; 3, cellule mésangiale entourée de sa matrice ; 4, pédicelle épithélial.

Il possède un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal et un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente. De ce pôle sort également l'artériole efférente qui forme avec le mésangium extra glomérulaire et la macula densa l'appareil juxtaglomérulaire.

Le glomérule comprend : une enveloppe, la capsule de Bowman et un système de capillaires, le flocculus. L'espace urinaire compris entre la capsule de Bowman et le flocculus communique avec la lumière du tube contourné proximal (2).

2.1.3. Les vaisseaux

2.1.3.1. Disposition artérielle

L'artère rénale se divise en deux branches principales : l'une antérieure, pré-pyélique ; l'autre postérieure rétro-pyélique.

La branche antérieure se divise en quatre artères segmentaires qui irriguent respectivement le pôle supérieur, les segments supérieurs et moyens de la partie antérieure, le pôle inférieur du rein.

La branche postérieure se poursuit en une artère segmentaire qui irrigue le segment du rein.

Les artères segmentaires donnent naissance aux artères inter-lobaires puis aux artères arquées et enfin aux artères inter-lobulaires (figure 8).

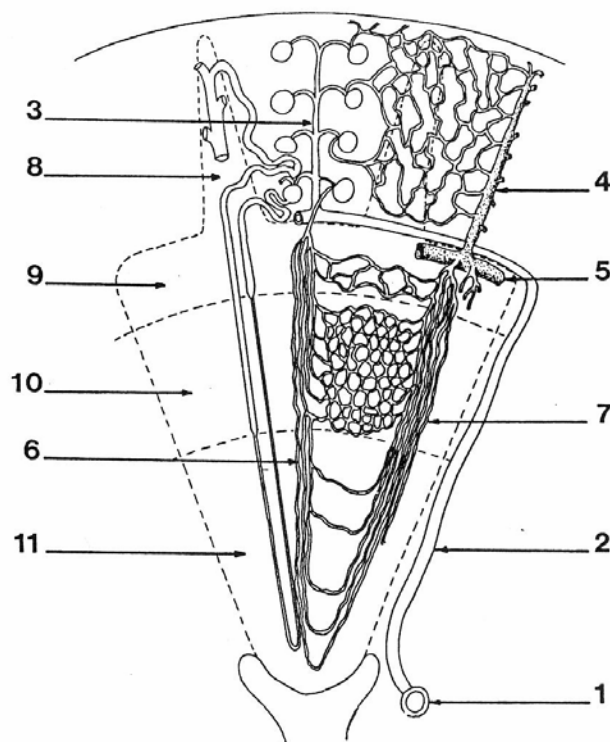


Figure 8 : Schéma de la vascularisation rénale.
1, artère interlobaire ; 2, artère arquée ; 3, artère interlobulaire ; 4, veine interlobulaire ; 5, veine arquée ; 6, vasa recta descendants ; 7, vasa recta ascendants ; 8, rayon médullaire ; 9, 10, respectivement couches externe et interne de la médulla externe ; 11, médulla interne.

Les artères inter-lobulaires donnent à leur tour naissance aux artérioles afférentes dont chacune irrigue un glomérule. L'artériole efférente fait suite aux capillaires glomérulaires pour ensuite donner un réseau dense de capillaires péri-tubulaires qui perfusent les tubules (3).

2.1.3.2. Dispositions veineuses

La disposition veineuse est sensiblement calquée sur la disposition artérielle à partir des capillaires péri-tubulaires (3).

2.1.3.3. Les lymphatiques

Les lymphatiques drainent la lymphe d'une part de la région sous-capsulaire, d'autre part du cortex et de la médullaire, selon une disposition proche de la systématisation artérielle et veineuse (3).

2.1.4. Innervation

Il existe des fibres nerveuses cholinergiques, adrénergiques, non cholinergiques et non adrénergiques dans le parenchyme rénal. Elles suivent habituellement les vaisseaux artériels dans le cortex et dans la couche externe de la médullaire superficielle. Des fibres nerveuses sont associées à l'appareil juxta-glomérulaire et aux tubes. Les artérioles efférentes et les vasa-recta-artériolaires nées des glomérules juxta-glomérulaires ont une double innervation adrénergique et cholinergique (2).

2.1.5. Tissu interstitiel

Dans le cortex, le tissu interstitiel est peu abondant et riche en collagènes I et IV (2).

2.1.6. Opposition cortex médullaire

Le cortex contient tous les glomérules, la partie contournée des tubes proximaux et distaux, les vaisseaux inter-lobulaires et les capillaires péri-tubulaires.

A l'opposé, la médullaire contient dans un tissu interstitiel abondant des éléments disposés en parallèle : portion droite des tubes proximaux et distaux, anse de Henlé et tubes collecteurs, vaisseaux droits.

Le débit sanguin cortical est très élevé : 80 à 90% du débit rénal. Il intervient directement dans les phénomènes de filtration et de réabsorption tubulaire proximale.

Le débit sanguin médullaire est lent et beaucoup moins important, environ 10% du débit rénal. Il intervient dans les phénomènes de concentration – dilution (2).

2.1.7. Hétérogénéité de la population néphronique

Les néphrons corticaux (85% des néphrons) sont composés de glomérules petits et nombreux, l'anse de Henlé correspondante est courte, elle plonge à peine dans la médullaire.

2.2. *Rappel de la fonction du rein*

Le rein a pour fonction essentielle de former l'urine. L'urine est constituée essentiellement d'éléments d'origine plasmatiques et accessoirement d'éléments fournis par l'activité métabolique des cellules rénales (3).

2.2.1. Formation de l'urine

La formation de l'urine passe par deux étapes successives :

- La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire est un transfert d'une grande quantité de plasma sanguin dépourvu de protéines de haut poids moléculaire, depuis les capillaires glomérulaires vers les tubes urinifères.

L'ultra filtrat constitue l'urine primitive.

- Les ajustements tubulaires

Des ajustements tubulaires s'exercent tout le long du néphron sur l'urine primitive et déterminent la composition des urines finalement excrétées. Ce sont des transferts bi-

directionnels de matière entre d'une part la lumière tubulaire, et d'autre part le tissu interstitiel rénal et les capillaires péri-tubulaires.

Les transferts depuis les capillaires péri-tubulaires vers la lumière tubulaire, sont appelés sécrétions. Ces appellations ne préjugent en rien du caractère actif ou passif du transfert. Chez l'homme la réabsorption l'emporte largement sur la sécrétion.

2.2.2. Fonction d'épuration sélective

La composition des urines diffère largement de celle du plasma sanguin. En effet certaines substances présentes dans le plasma ne sont pas retrouvées dans les urines (glucose, protéines).

Certaines substances présentes dans le plasma sont retrouvées en plus grandes quantités dans les urines (urée, créatinine) alors que d'autres substances absentes du plasma sont présentes dans les urines (l'ammoniac synthétisé par le rein).

Les concentrations plasmatiques et urinaires peuvent donc être très différentes. Les urines contiennent de plus des métabolites hormonaux et des vitamines.

La fonction apparente du rein est une fonction d'épuration.

3. Modifications du rein avec l'âge

3.1. *Modifications morphologiques*

3.1.1. Macroscopie

On observe en macroscopie une diminution du poids des reins avec l'âge allant d'une moyenne de 270g entre 30 et 40 ans à 185g à l'âge de 90 ans, soit une perte de 30% (4,5,6,7). On note également une diminution du volume du rein de 33% entre 40 et 70 ans, ainsi que de la taille de 0.5 cm par 10 ans après 40 ans.

Cette diminution de taille se fait surtout au détriment du parenchyme cortical, zone où se trouvent les glomérules.

Inversement, la graisse du sinus augmente.

3.1.2. Microscopie optique

3.1.2.1. Les glomérules

Le nombre de glomérules qui est entre 1 000 000 et 1 200 000 par rein subit une baisse à partir de 40 ans et ce jusqu'à 30 à 50% après 80 ans (8, 9).

La lobulation du glomérule est moins importante, le nombre de cellules épithéliales du glomérule diminue et ont tendance à s'atrophier, alors que le nombre de cellules mésangiales augmente.

Le nombre de glomérules en transformation hyaline passe de moins de 5% à l'âge de 40 ans à 40% à l'âge de 80 ans (10).

La membrane basale glomérulaire s'épaissit et le nombre de glomérules sclérosés augmente à partir de l'âge de 50 ans (11) pour atteindre 20% du nombre total des glomérules à 80 ans (12).

La sclérose glomérulaire s'accompagne d'une fibrose interstitielle.

La dégénérescence scléreuse ne se fait pas de la même façon dans les glomérules de la corticale et dans les glomérules juxta glomérulaires. Cela a été démontré par micro angiographie. Dans la corticale, l'atrophie aboutit à un arrêt de la circulation glomérulaire

dans chacun des floculus détruits. A l'inverse, dans les glomérules juxta glomérulaires, ce processus entraîne une simplification de la microcirculation glomérulaire qui aboutit à mettre en continuité l'artériole afférente et efférente.

3.1.2.2. Les tubules

Les modifications apparaissant avec l'âge se font surtout au dépend du tube proximal (13).

On observe une baisse du nombre de cellules de l'épithélium tubulaire, avec dans le même temps une hypertrophie et une hyperplasie cellulaire.

De même, on note un épaississement de la membrane basale et une diminution de la lumière tubulaire avec parfois la présence de cylindres.

Les modifications s'accompagnent d'une fibrose tubulo-interstitielle avec un remplacement progressif du tissu cellulaire par du tissu conjonctif par prolifération de myofibroblastes, un élargissement de l'interstitium et la présence d'infiltrat inflammatoire.

C'est pourquoi avec l'âge le volume du tube proximal d'un néphron passe en moyenne de 0.076 mm³ entre l'âge de 20 à 39 ans à en moyenne de 0.059 mm³ entre 80 et 101 ans (14).

L'atteinte tubulo-interstitielle est corrélée à l'insuffisance rénale.

3.1.2.3. La vascularisation intra-rénale

Les modifications anatomiques sont surtout en rapport avec une hyperplasie des artères de petit calibre et des artérioles qui s'installe progressivement avec l'âge.

Le diamètre de la lumière des vaisseaux diminue par épaississement de la paroi des vaisseaux intra-rénaux.

Cet épaississement est essentiellement dû à la prolifération de la média par hyperplasie du tissu élastique qui la constitue ainsi qu'au dépôt de collagène et de la hyalinisation (6).

Les altérations des vaisseaux varient selon leur calibre. Dans les artères interlobulaires, l'intima s'épaissit et devient fibreuse tandis que la média s'atrophie. Des dépôts hyalins et de collagène sous endothéliaux apparaissent dans les artérioles afférentes glomérulaires. Dans les artères de plus gros calibres apparaît une duplication des limitantes

élastiques, un épaissement de l'intima et des dépôts hyalins sous endothéliaux. La traduction de ces lésions en micro angiographie est une moindre opacification du cortex et un aspect tortueux des artérioles.

Les lésions vasculaires les plus précoces sont au niveau des artères arquées.

Par ailleurs, on peut distinguer au niveau des glomérules profonds des shunts entre artérioles afférentes et efférentes.

Les altérations histologiques observées avec les années, pratiquement constantes sont cependant difficiles à distinguer de celles qu'occasionne l'hypertension artérielle. Il semble que le vieillissement rénal entraîne des modifications vasculaires qui ne sont pas strictement superposables à celles de l'hypertendu. Des études anatomocliniques ont montré qu'il existe deux variantes de néphroangiosclérose, avec hyperplasie fibroblastique de l'intima et atrophie de la média. L'une affecte les vaisseaux proximaux, l'autre les vaisseaux distaux. Si l'on considère les lésions de l'intima, on constate que chaque année d'âge ajoute 0.15 μm d'épaisseur aux vaisseaux proximaux et 0.11 μm aux vaisseaux distaux. Si l'on considère l'hypertension artérielle évaluée en mmHg de TA moyenne, on constate que chaque mmHg au delà des chiffres limites d'hypertension artérielle ajoute l'équivalent d'un an d'âge aux vaisseaux proximaux et de deux ans d'âge aux vaisseaux distaux.

3.1.3. Microscopie électronique

Il existe un épaissement de la membrane basale des glomérules et des tubules du à une accumulation de collagène IV (15) (figure 9 issue de 16).

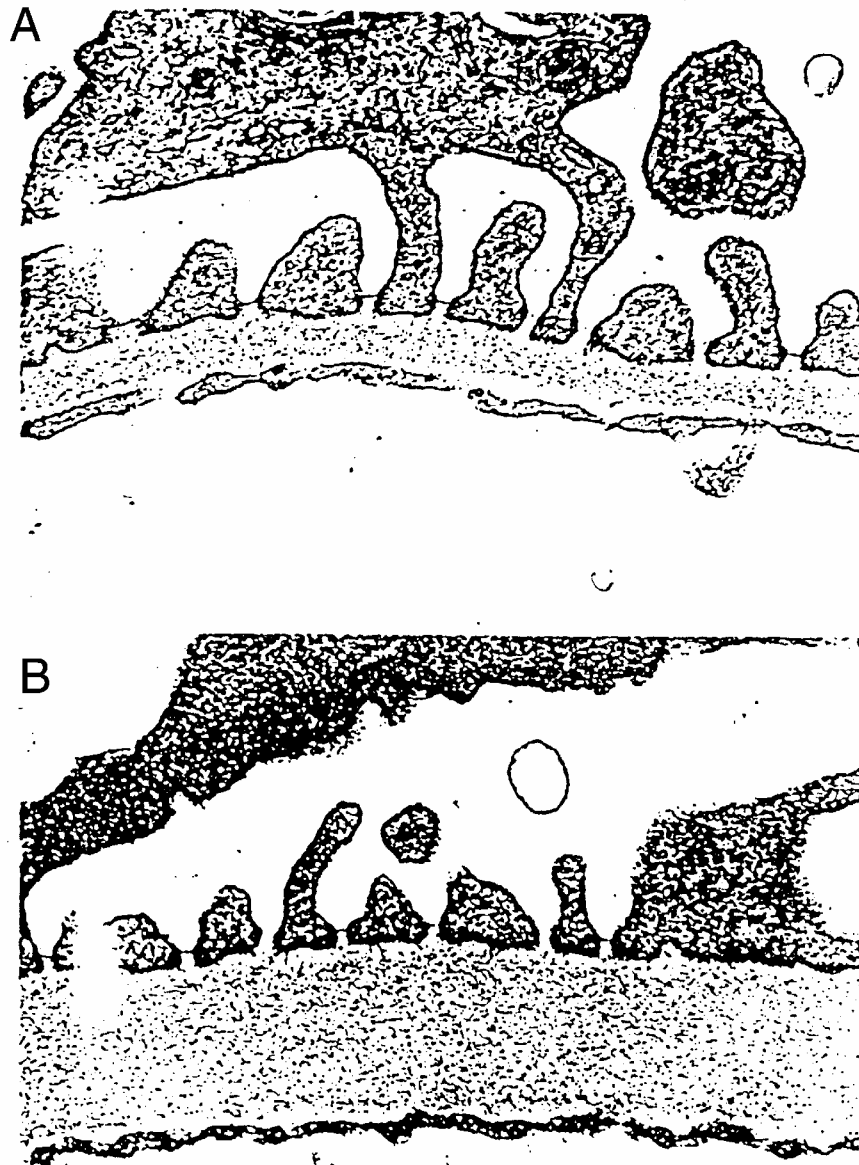


Figure 9 Electron micrographs of GBM at 6 (B) mo (control rats). With age, GBM significantly increased in size.

Le collagène total contenu dans la membrane basale augmente avec l'âge. Ceci peut être apprécié par la concentration de l'hydroxy-proline qui augmente (17) (figure 10 issue de 17).

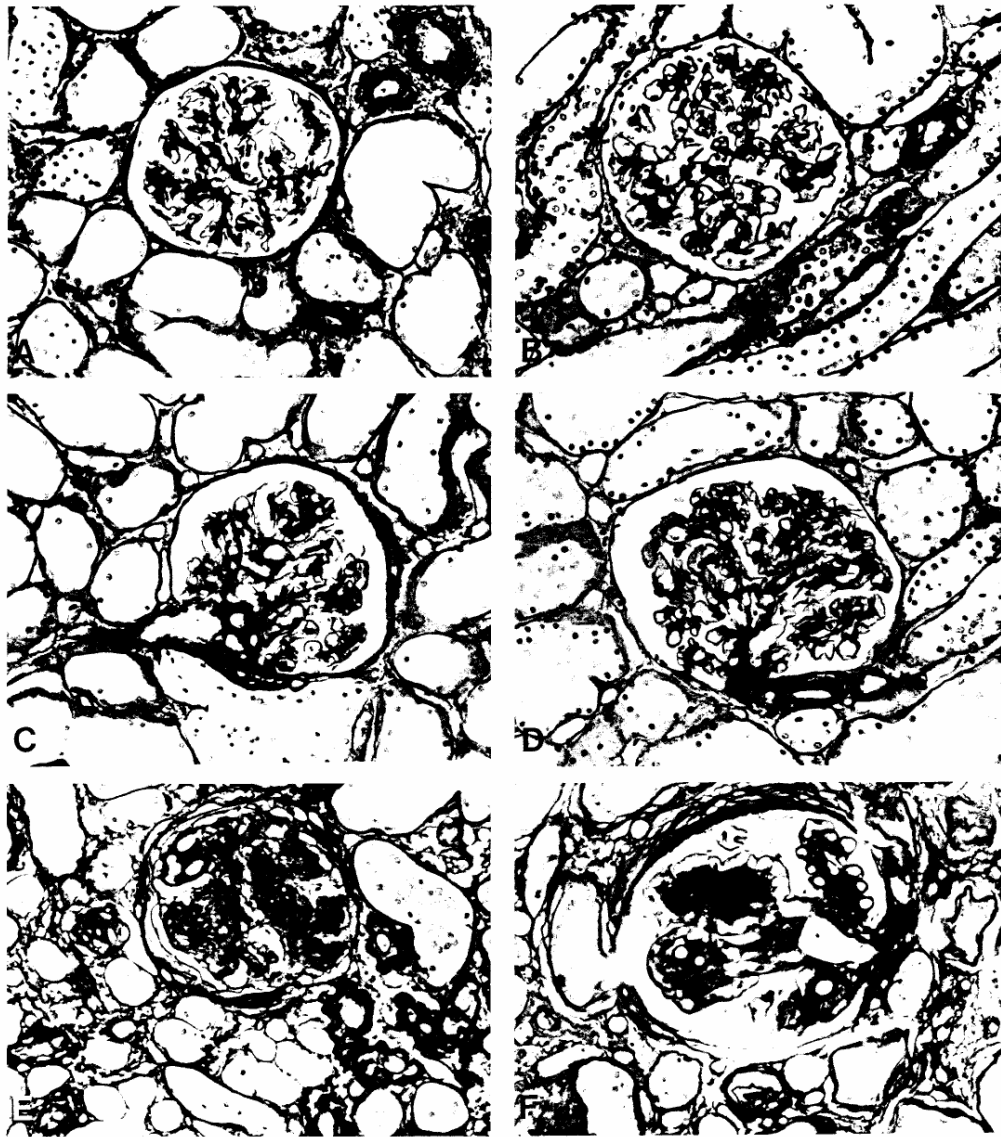


Figure 10

Sections of human kidney cortex stained for type IV collagen (A, C, E) and laminin (B, D, F). A and B are from a 18-year-old, C and D from a 71-year-old, and E and F are from a type 1 diabetic, aged 28 years. Slightly accentuated staining of type IV collagen is present in the mesangium and Bowmans capsule of the 71-year-old individual (C). All the basement membrane in diabetic the kidney are irregularly thickened and basement membrane proteins are present in the widened mesangial areas (E, F). Magnification $\times 180$.

Au microscope électronique on observe une augmentation avec l'âge des gouttelettes d'albumine dans les podocytes (figure 11 issue de 16).

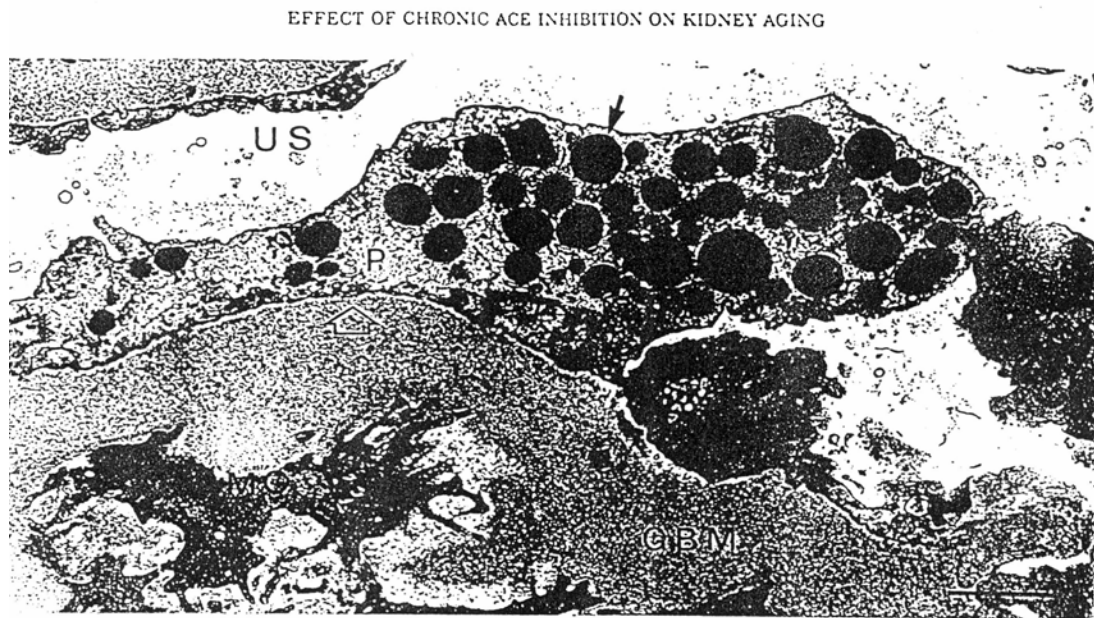


Figure 11

Electron micrograph of 30-mo-old control kidney. With age, numerous droplets (dark arrow) accumulated in podocytes (P), which spread down (open arrow) onto GBM, producing loss of slit diaphragms. US, urinary space; MC, mesangial cell. Bar = 1 μ m.

3.1.4. Les différentes étapes de l'involution du glomérule

Dans un premier temps, il y a une diminution du diamètre du capillaire glomérulaire par épaissement de la membrane basale, suivi d'une diminution du diamètre des artérioles et des vaisseaux de plus gros calibre.

Puis, il y a un dépôt hyalin dans la paroi des vaisseaux, du glomérule notamment dans l'artériole afférente et de la capsule de Bowman aboutissant à une ischémie du glomérule et enfin à sa sclérose.

Ce phénomène est important dans le cortex superficiel, il est compensé par une augmentation de la fraction de filtration des néphrons profonds.

Rapidement, les structures identifiables disparaissent et le glomérule sclérosé est éliminé.

Au niveau de la corticale ne subsiste qu'une artériole et au niveau de la juxta-médullaire, le capillaire glomérulaire persiste en réalisant un shunt entre l'artériole afférente et efférente (4,18,19) (figure 12 issue de 4).

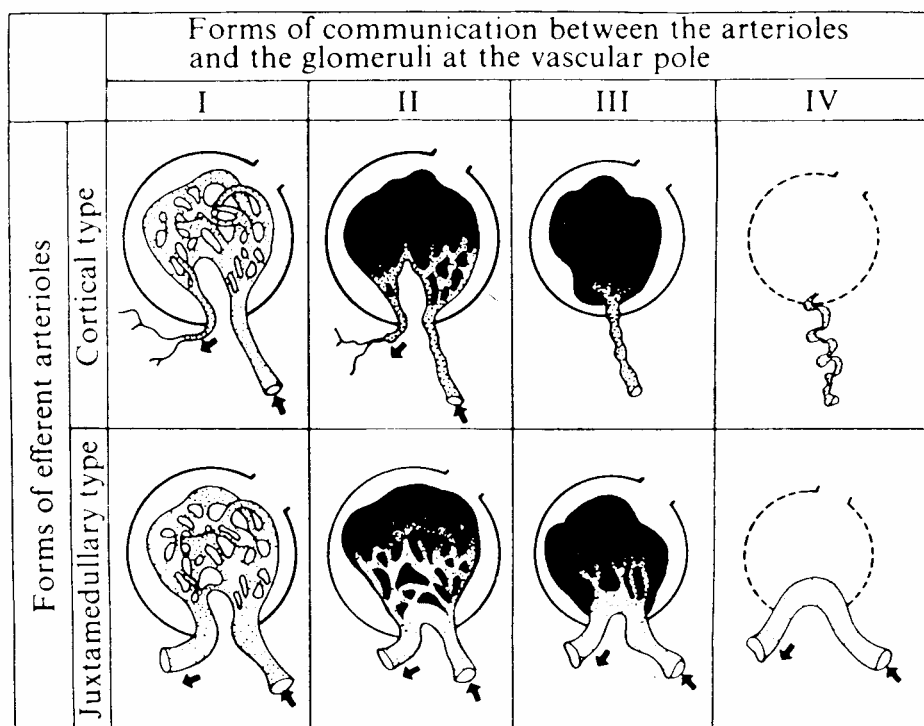


Figure 12 Structure and classification of the arteriole-glomerular units are classified into two basic types, cortical and juxtamedullary, depending on the form of the efferent arterioles. Cortical types were arranged in various stages of degeneration terminating in complete atrophy of the arteriole-glomerular units. The juxtamedullary type departed from this basic pattern to become continuous where the afferent and efferent arterioles formed a direct connection. (Reprinted by permission from Takazakura *et al. Kidney Int.* 2,224-230, 1972).

3.1.5. Les kystes corticaux

Les kystes corticaux unis ou bilatéraux réalisant au maximum des multikystoses rénales augmentent avec l'âge et peuvent conduire à un certain degré d'insuffisance rénale.

Ces multikystoses sont bien différentes de la polykystose rénale qui est une maladie héréditaire.

3.2. Modifications physiologiques

3.2.1. Le flux sanguin rénal

Le flux sanguin rénal mesuré par la clairance de l'acide para amino hippurique (PAH) diminue progressivement et approximativement de 10% tous les dix ans à partir de l'âge de 40 ans. La baisse de la perfusion est plus importante dans la corticale que dans la médullaire (20).

Le mécanisme ne semble pas être en rapport avec une diminution du débit cardiaque, mais plutôt à une origine anatomique par modification de la vascularisation intra-rénale.

Comme nous l'avons vu précédemment, cette modification est due à une hyperplasie des artères de petit calibre et des artérioles qui s'installe progressivement avec l'âge. Ce phénomène est particulièrement prononcé dans les vaisseaux de la corticale (21).

Cette modification est peut être en rapport avec une augmentation des résistances vasculaires dues à une vasoconstriction par l'angiotensine.

De fait, cette baisse semble intéresser surtout le cortex et peut conduire à la « mort fonctionnelle » du glomérule.

3.2.2. La filtration glomérulaire

On estime qu'à partir de l'âge de 30 ans la filtration glomérulaire décline de 7.5 à 8ml/min tous les 10 ans (7,22).

Cependant, cette diminution de la filtration glomérulaire concerne une population générale et ne peut être appliquée à tous les individus.

3.2.2.1. Sujets sains

L'une des études la plus connue portant sur une population de sujets sains (indemne de toute pathologie et ne prenant pas de traitement), est dans la Baltimor Longitudinal Study of Aging.

Les sujets sains avaient pu être suivis sur 2, 3 ou 4 décades.

L'étude transversale de cette population par Rome et Al montre une diminution de la filtration glomérulaire modérée, la clairance de la créatinine passant de 140 à 80 ml/min entre

20 et 80 ans, n'entraînant pas de trouble métabolique majeur et n'étant pas responsable d'une mortalité particulière (23).

Dans cette population, une étude longitudinale réalisée par le Dr Lindeman distingue un premier groupe dont la fonction rénale ne se modifie pas au cours des ans, un deuxième groupe dans lequel elle s'altère légèrement et un troisième groupe où elle diminue de manière significative suggérant ainsi un vieillissement inégal entre les sujets (24).

3.2.2.2. Sujets au domicile non sélectionnés

Une seule étude transversale portant sur 4000 sujets de plus de 70 ans vivant au domicile tient compte de l'influence de l'état de santé et des prescriptions médicamenteuses sur la fonction rénale (25).

La détérioration de la fonction rénale est bien plus importante chez les sujets non sélectionnés puisque la clairance de la créatinine passe chez l'homme de 60 ml/mn à 71-75 ans à 32.4 ml/mn à 90 ans et chez la femme de 53.8 ml/mn à 71-75 ans à 28.6 ml/mn à 90 ans.

Des taux de créatinine plus élevés sont trouvés dans cette étude chez les sujets noirs, et les sujets ayant une limitation des activités de la vie quotidienne, une hypertension artérielle, un diabète, une maladie cardiaque, des diurétiques, des médicaments cardio-vasculaires.

3.2.2.3. Patients hospitalisés non sélectionnés

La fonction rénale des patients non sélectionnés et hospitalisés pour des raisons non néphrologiques, ont une altération de la fonction rénale plus importante.

En effet, dans l'étude de Charmes et Merles portant sur 544 patients âgés de 84.8 ± 6.4 ans, la clairance de la créatinine (estimée par la formule de Cockcroft et Gault) est de 33 ± 14 ml/min (26).

Quoi qu'il en soit, le rein du sujet âgé a de forts risques de voir sa fonction diminuer avec l'âge. Par ailleurs, il est très sensible aux différentes formes d'agressions qui peuvent survenir. Les expériences faites sur le rat avec un modèle d'insuffisance rénale ischémique, montrent qu'après un clampage des artères rénales de 45 minutes,

l'insuffisance rénale qui apparaît est plus prononcée et dure plus longtemps chez les animaux âgés que chez les animaux jeunes (27).

3.2.3. Fonction tubulaire : contrôle rénal du métabolisme de l'eau, du Na⁺ et de l'équilibre acido-basique

3.2.3.1. Métabolisme de l'eau

3.2.3.1.1. *Concentration des urines*

Il y a une diminution de la capacité à concentrer les urines avec l'âge (4).

La baisse de la fonction de concentration de l'urine s'apprécie par la mesure de l'osmolalité urinaire maximale dans les urines du matin ou mieux encore après une injection de 1-désamino-8-D-angiotensine-vasopressine (dDAVP).

La concentration maximale des urines après restriction hydrique qui est de 1200 mosm/l chez l'adulte jeune, ne dépasse pas 800 mosm/l après 65 ans, indépendamment de toute réduction de la fonction rénale (28) (figure 13 issue de 29).

En cas de déshydratation, la réabsorption de l'eau est limitée dans le tube collecteur malgré une sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) normale et des taux plasmatiques plus élevés que chez l'adulte (30,31).

Des études effectuées chez l'animal montrent que le nombre et l'affinité des récepteurs V2 de l'ADH ne semble pas diminuer au cours du vieillissement alors que l'AMPC intracellulaire, résultant de la stimulation des récepteurs, est diminué et l'expression des aquaporines permettant le passage de l'eau à travers la paroi du tube collecteur est réduite (32)

Les diurétiques de l'anse régulièrement prescrits chez bon nombre de sujets âgés, perturbent le quotient osmolaire cortico-papillaire dont la création dans l'anse de Henlé est indispensable à la réabsorption de l'eau dans le tube collecteur.

3.2.3.1.2. Dilution des urines

A l'inverse, la capacité du rein à diluer l'urine chez le sujet âgé est conservée en cas de charge hydrique mais la réponse se fait plus lentement que chez le sujet jeune (7) (figure 13 issue de 29).

Une charge en eau de 15 ml/kg après 65 ans est éliminée plus lentement (6 à 8 heures) que chez l'adulte jeune où 80% de la quantité d'eau ingérée doit être éliminée en 4 heures (28) (figure 13 issue 29).

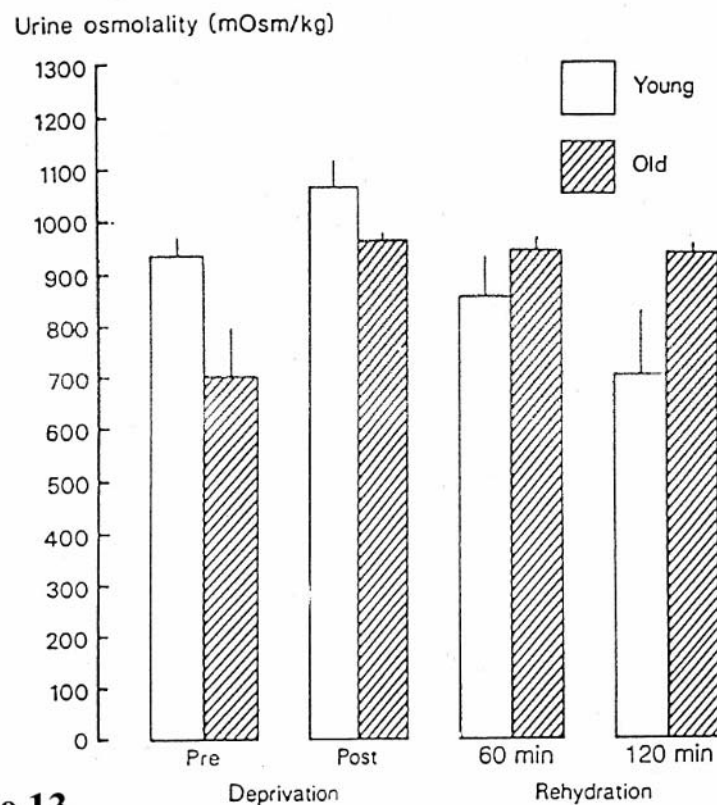


Figure 13

Urinary Osmolality in the Old (N = 7) and Young (N = 7) Groups.
Values are means $\pm$ S.E.M.

3.2.3.2. Métabolisme du Na⁺

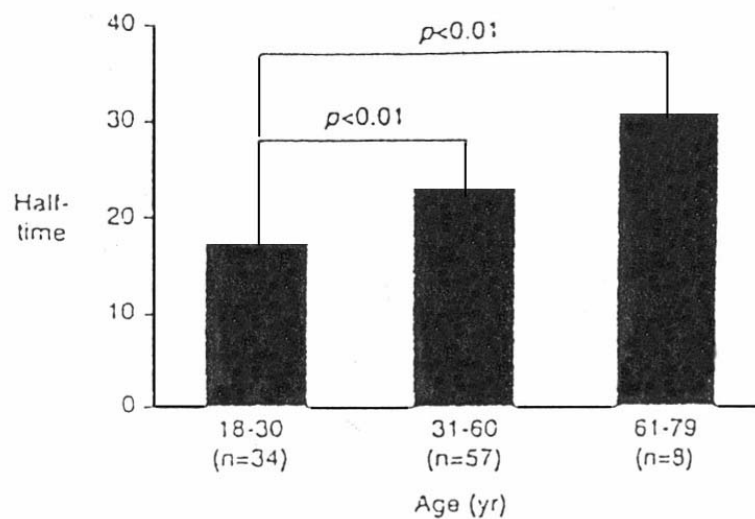
Il n'y a pas de modification du pool de sodium avec l'âge mais la régulation de son métabolisme est limitée chez le sujet âgé.

3.2.3.2.1. *Altération de la capacité rénale à conserver le sodium*

Chez l'homme, une réduction drastique de l'apport sodé de 150 à 10 mmol/L est associée à une diminution régulière et exponentielle de la natriurèse. Celle-ci atteint en 4 à 5 jours un niveau équivalent à l'apport sodé.

La capacité du rein à conserver le sodium selon l'âge suite à un régime pauvre en sel a été étudiée chez l'homme par Epstein et Hollenberg sur 89 sujets exempts de toute pathologie cardiaque ou rénale (figure 14 issue de 29).

Half-time for Reduction in Sodium Excretion
During Salt Restriction: Effects of Age



Values are mean $\pm$ SEM.

Epstein M, Hollenberg NK. *J Lab Clin Med.* 1976;87:411-417.

Figure 14

La capacité à conserver le sodium est déterminée par le temps moyen nécessaire au rein en heure afin d'abaisser la natriurèse jusqu'à 10 mEq/j.

Le temps moyen nécessaire au rein est de 17.6 ± 0.7 heures chez les moins de 25 ans et de 30.9 ± 2.8 heures chez les plus de 60 ans. Il y a donc chez la personne âgée un retard d'adaptation à la restriction sodée (figure 15 issue de 29).

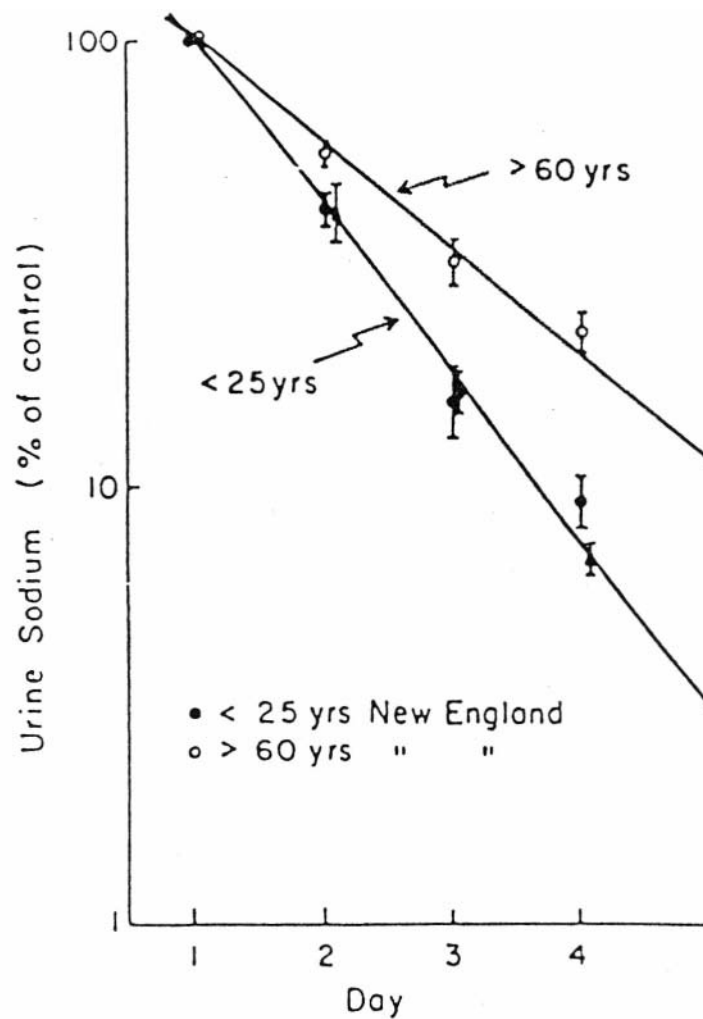


Figure 15

Response of urinary Na^+ excretion to restriction of sodium intake in normal humans. The mean half-time for eight subjects older than age 60 years was -30.9 ± 2.8 hours, which exceeded the mean half-time of -17.6 ± 0.7 hours for subjects younger than age 25 years ($P < .01$). When the younger subjects were separated according to geographic area, the mean half-time for the Texas group (-17.9 ± 0.7 hours) was similar to that for the New England group (-15.6 ± 1.4 hours; $P < .3$). (From Epstein M, Hollenberg N: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 87:411-417, 1976.)

Cette difficulté de régulation de métabolisme s'explique en grande partie par une altération du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'activité de la rénine plasmatique et de l'aldostérone sont diminuée au repos et les réponses aux stimulations habituelles que sont l'orthostatisme, la déplétion volémique, l'expansion sodée sont émoussées par rapport à celles des sujets plus jeunes (33,34) (figure 16 issue de 33).

Response of Plasma Renin Activity and Plasma Aldosterone to Salt Intake: Effects of Age

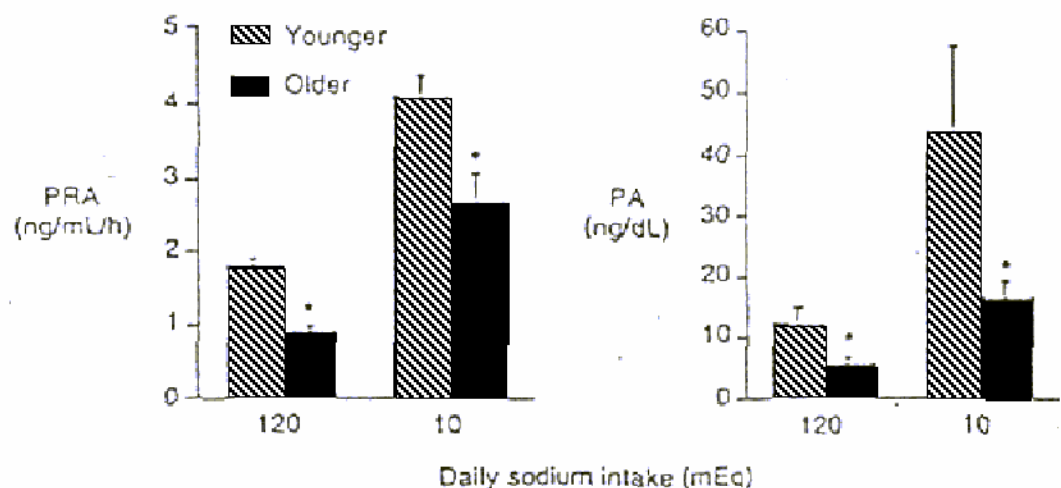


Figure 16

Values are mean ± SEM.
 * $p < 0.05$ vs younger.
 Weidmann P et al. *Kidney Int.* 1975;8:325-333.

Cette baisse de sécrétion de rénine peut être expliquée par une altération de la production d'angiotensinogène par le foie, des modifications anatomiques de la macula densa liées à l'âge et par la diminution de la sécrétion de progestérone et d'œstradiol (35).

De plus, il y a une diminution de la Kallicréine qui doit activer la transformation de la rénine inactive en rénine active dans le plasma (36).

Au maximum, un syndrome d'hyporénine-hypoaldostéronisme peut s'installer en cas de circonstances favorisantes tel qu'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Du fait de ces modifications, la tolérance à un régime désodé strict chez la personne âgée est très médiocre, aboutissant rapidement à une déshydratation extracellulaire (7).

3.2.3.2.2. *Limitation de la capacité d'excrétion d'une charge sodée*

Inversement, une surcharge hydrosodée sera éliminée mais avec retard, grâce à l'élévation du Facteur Atrial Natriurétique lié à l'âge dont l'action sur l'excrétion sodée dans le tube contourné proximal est important en cas de surcharge hydrosodée (37) (figure 17 issue de 37).

Plasma ANP response to 500 ml saline infusion

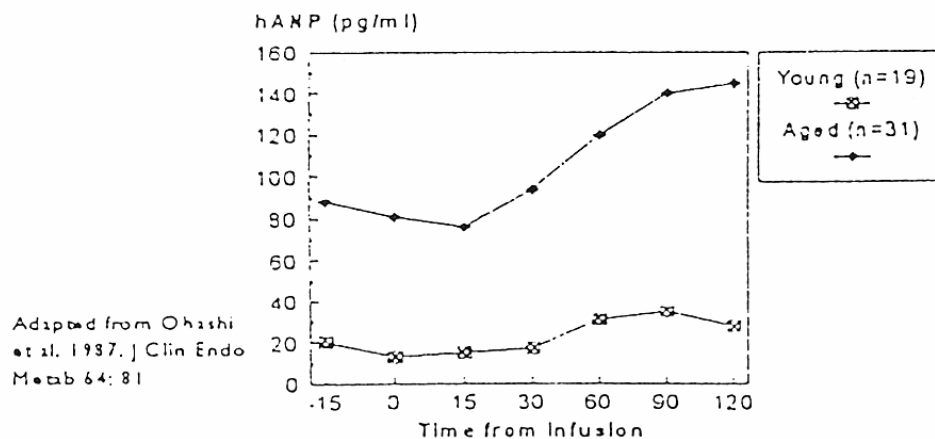


Figure 17

Le Facteur Atrial Natriurétique augmente au cours du vieillissement, en compensation du nombre de récepteurs ou de la sensibilité des récepteurs rénaux à ce peptide, qui se modifie avec l'âge (figure 18 issue de 38).

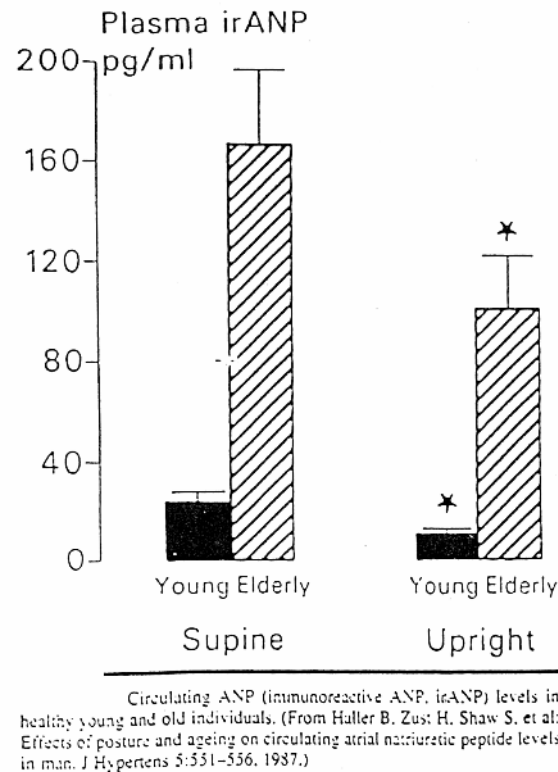


Figure 18

3.2.3.3. Bilan du potassium

Il y a une diminution du pool de potassium de l'organisme qui pourrait être expliqué par la perte de masse musculaire avec l'âge, néanmoins le taux sérique de potassium chez la personne âgée est identique à celle du sujet jeune (8).

Par ailleurs, chez le sujet âgé, il existe un plus grand risque d'hyperkaliémie par diminution de l'excrétion rénale de potassium du fait de l'hyporéninisme-hypoaldostéronisme et de la baisse de la filtration glomérulaire avec l'âge. Ceci est démontré chez le rat par Bengel et son équipe qui ont étudié l'évolution de la kaliémie dans le temps après injection d'une charge de K+Cl par voie intraveineuse (39).

Après l'injection de K+Cl, on observe dans un premier temps une élévation identique de la kaliémie chez le rat jeune et âgé jusqu'à un pic puis l'élimination du potassium est plus

lente chez le vieux rat entraînant un taux sérique de potassium plus élevé. La même expérience fut réalisée après néphrectomie bilatérale : chez le vieux rat, l'élévation de la kaliémie est plus rapide avec un pic plasmatique plus élevé ainsi qu'une élimination plus lente (figure 19 issue de 39).

Epreuve de charge IV en K

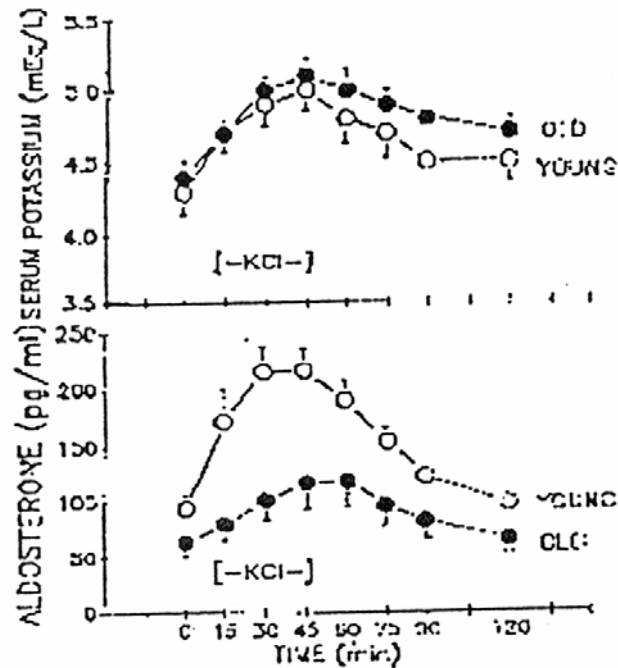


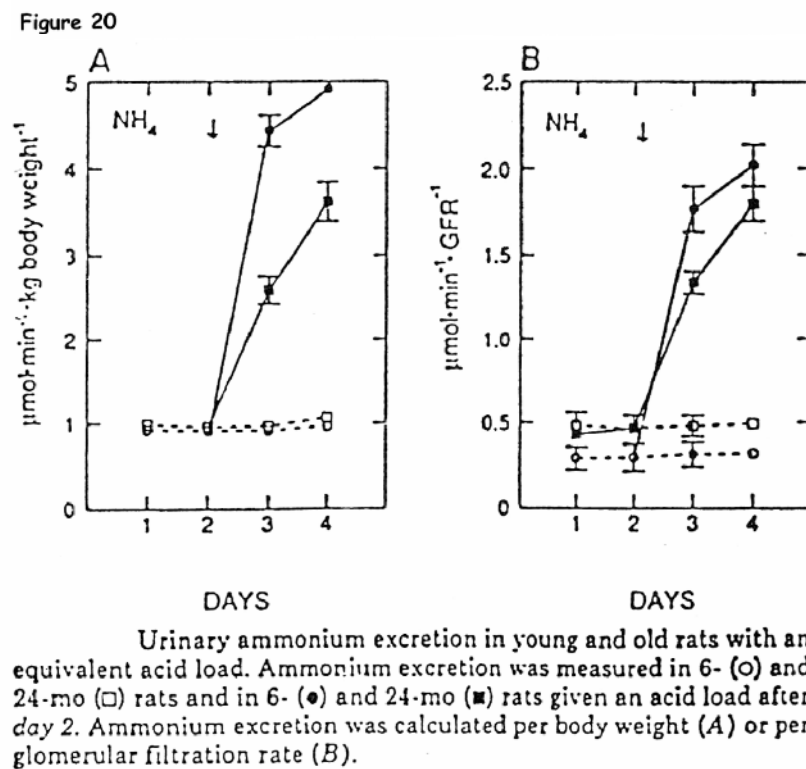
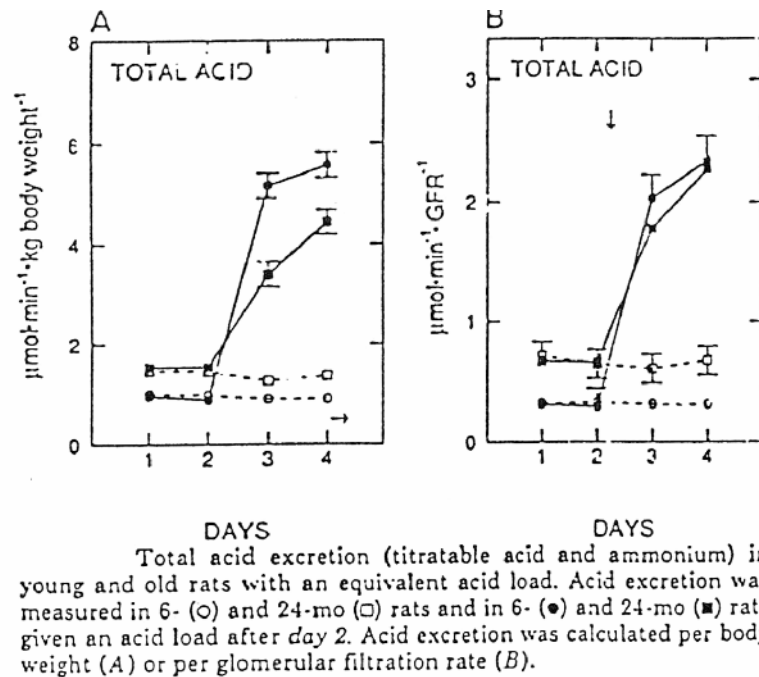
Figure 19

Cette anomalie d'adaptation de l'élimination du potassium chez le rat semble donc être rénale et extra rénale par diminution de l'activité Na⁺K⁺ATPase rénale et colique. C'est pourquoi, si on extrapole ces résultats expérimentaux à la personne âgée, on doit prescrire avec précaution tout médicament qui pourrait augmenter la kaliémie comme le KCl, les diurétiques épargneurs potassiques etc....

3.2.3.4 Métabolisme acido-basique

Le contrôle rénal de l'équilibre acido-basique est globalement conservé chez la personne âgée. Certains auteurs décrivent une capacité moindre à excréter l'ammonium, ce

qui se traduit si on soumet une charge acide à des sujets par un retard d'élimination de la charge acide des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Ceci s'explique par la difficulté à diminuer la réabsorption des phosphates par le tubule (7) (40) (figure 20 et 21 issues de 40).



De plus, ce retard d'élimination semble être lié à la diminution de la masse rénale active plus qu'à un défaut particulier de l'excrétion des ions H^+ dû au vieillissement.

Il n'y a pas de modification de la capacité tubulaire à réabsorber le bicarbonate.

Chez les sujets ayant un hyporénine-hypo-aldostéronisme, une acidose tubulaire de type IV peut être observé associant un pH urinaire normal et une diminution de l'acidité titrable.

3.2.3.5 Bilan phosphocalcique

Le sujet âgé a un risque accru d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'hypocalciurie et d'hyperphosphaturie.

Il semble qu'avec l'âge, il existe un risque en déficit en Vitamine D par carence d'apport (ensoleillement) et par défaut d'hydroxylation rénale.

En effet, le 1-25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol, qui est le métabolisme actif de la vitamine D est synthétisé par le rein. La réduction néphronique entraîne donc une diminution de la synthèse de calcitriol qui est responsable d'une tendance à l'hypocalcémie et au maximum d'une ostéomalacie (41).

L'hypocalcémie, consécutive à la diminution de l'absorption digestive du calcium, stimule la sécrétion de parathormone. De plus, la baisse du calcitriol circulant entraîne une perturbation directe de la production de PTH, qui est moins bien freinée par le stimulus calcémique. Lorsque l'insuffisance rénale progresse, l'augmentation de la phosphatémie induit une diminution de la calcémie ionisée et stimule encore d'avantage la sécrétion de PTH, responsable d'une résorption osseuse accrue ; c'est l'hyperparathyroïdie secondaire. La PTH augmente avec l'âge avec pour certains auteurs jusqu'à deux fois la normale par rapport aux sujets jeunes (42,8).

Au niveau du calcium, il y a une diminution de l'absorption intestinale avec l'âge dépendante en grande partie de la vitamine D, alors que la réabsorption tubulaire du calcium est intacte.

Avec l'âge il peut y avoir une augmentation des phosphates intracellulaires puis une hyperphosphorémie par diminution de la capacité d'adaptation tubulaire du transport des phosphates intra cellulaires. Cette perte de capacité est corrélée à des modifications de l'activité du transport des cellules tubulaires secondaires à

l'enrichissement en cholestérol et à une moindre fluidité membranaire au cours du vieillissement. De plus, il y a une diminution de la quantité de transport membranaire Na-Pi2.

Tout ceci pourrait expliquer en partie le risque d'ostéoporose et de fracture plus élevé chez la personne âgée.

3.2.3.6. La réserve fonctionnelle rénale

La réserve fonctionnelle rénale mesurée après perfusion d'acides aminés diminue chez les sujets âgés dans certaines études (43). Pour d'autres auteurs, des mesures effectuées sur des sujets particulièrement autonomes ayant un bon état nutritionnel et une activité physique régulière montrent que nombre d'entre eux n'ont pas de diminution significative de la fonction rénale et que la réserve fonctionnelle peut même rester normale (44).

3.3. Mécanisme et progression du vieillissement rénal

3.3.1. Vieillissement cellulaire

Le vieillissement cellulaire et notamment rénal est défini par la perte progressive des capacités physiologiques d'où une altération fonctionnelle de la cellule dans le temps.

Des cellules épithéliales des tubules rénaux ont été étudiées en milieu de culture et l'on a pu observer parallèlement au vieillissement cellulaire une baisse de la production d'énergie des mitochondries, une concentration enzymatique moindre, une diminution de l'activité et du nombre des pompes Na⁺, K⁺, ATPase ainsi qu'une baisse du transport d'oxygène et du sodium.

Différentes hypothèses peuvent expliquer le vieillissement cellulaire rénal. L'une d'entre elle est l'accumulation passive d'anomalies des constituants cellulaires et notamment l'accumulation des produits de la dégradation dont les AGE (Advanced Glycation End Products ou produits de glycosilation avancés).

3.3.1.1. Produit de la glycation

Il a été mis en évidence une accumulation rénale et vasculaire d'AGE au cours du vieillissement (45).

La sclérose glomérulaire et interstitielle pourrait être en rapport avec la toxicité des produits de la glycation résultant des interactions glucose-protéines de structure, dont les taux plasmatiques et tissulaires augmentent avec l'âge. Les AGE induisent des modifications du collagène du tissu conjonctif et de la matrice extra-cellulaire (45)(figure 22 issue de 46) et interfèrent avec la synthèse de l'oxyde nitrique (45) entraînant un défaut de la relaxation vasculaire et une hypertension artérielle (47).

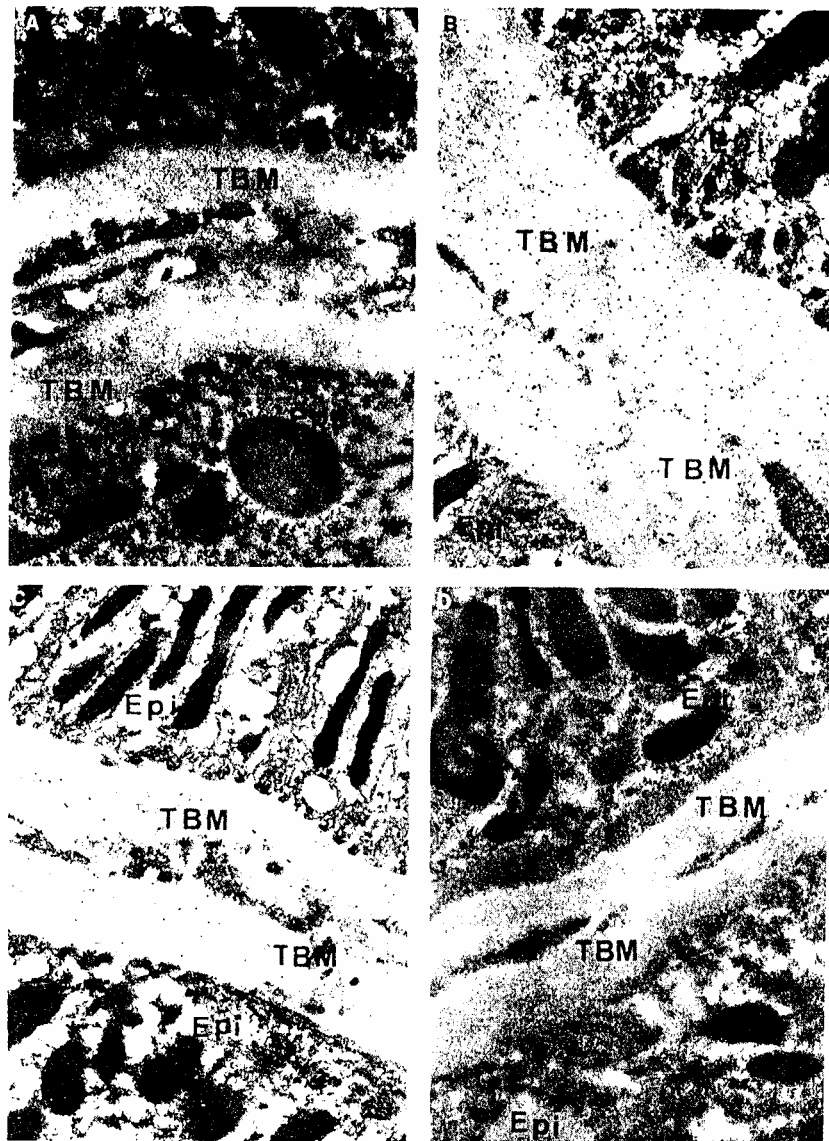


Figure 22 Ultrastructural localization of AGE by immunogold labeling in the tubular basement membrane of 10-mo-old (A) and 30-mo-old (B) female WAG/Rij rats fed *ad libitum* and 30-mo-old animals food-restricted by 30% (C). Negative control in the absence of AGE antibody (D). TBM, tubular basement membrane; Epi, epithelial cells. Magnification: $\times 10,000$.

3.3.1.2. Rôle de la télomérase

La télomérase est une enzyme permettant la réplication des télomères (séquences TTAGGG), nécessaire à la stabilité des chromosomes.

L'absence de télomérase dans les cellules somatiques occasionne un raccourcissement progressif des télomères à chaque mitose cellulaire. Lorsque les télomères ont atteint une certaine taille minimale (critique), il y a un arrêt du cycle cellulaire et donc un déclenchement de la sénescence.

L'équipe d'Anette Melk a procédé à la mesure de la longueur des télomères dans le cortex et à la médullaire de reins âgés de 49 jours à 88 ans, et a constaté une diminution de la taille des télomères corrélée à l'âge dans le cortex (48). Il n'a pas été mis en évidence de modification de longueur des télomères dans la médullaire.

3.3.2. Facteurs génétiques

Des études comparatives menées sur des animaux maintenus dans les mêmes conditions sanitaires leur vie durant ont montrées que certaines souches de rats comme les Brown Norway ont une propension à développer des hydronéphroses sévères avec l'âge contrairement au rat Wistar (10).

3.3.3. Facteurs hémodynamiques

3.3.3.1. Diminution du flux sanguin rénal

La diminution progressive de la filtration glomérulaire associée au vieillissement est à priori la conséquence d'une réduction parallèle mais plus prononcée du flux plasmatique rénal : la résultante est une élévation progressive de la fraction de filtration.

La diminution du flux plasmatique rénal est le résultat d'une réduction progressive mais cependant moins marquée du débit cardiaque comme le suggère l'existence d'une corrélation négative entre l'âge et la fraction du débit cardiaque perfusant le rein chez le sujet normal (49).

3.3.3.2. Agents vasodilatateurs et constricteurs

A côté des modifications fonctionnelles rénales qui viennent d'être décrites, le vieillissement est associé également à une atténuation sensible de la réponse hémodynamique rénale aux agents vasodilatateurs tels que l'acétylcholine ou la dopamine. Il y a par ailleurs une baisse de la concentration de la prostacycline qui a un pouvoir vasodilatateur (50).

Certains auteurs ont fait l'hypothèse que la vasoconstriction des vaisseaux est en partie due à l'augmentation de l'activité nerveuse rénale et de l'action de l'angiotensine II avec l'âge (50).

3.3.4. Facteurs diététiques

3.3.4.1. Protides

Le nombre de glomérules sclérosés pourrait être augmenté par un régime trop riche en protéine.

Un modèle expérimental a été validé chez le rat. En effet de nombreux auteurs ont démontré que chez cet animal un régime riche en protéines oblige le rein à être constamment en état d'hyper filtration et hyper perfusion. Cette surcharge de travail permanente conduit progressivement à la sclérose glomérulaire (12, 51). Chez l'animal il a été prouvé qu'un régime hypo protidique ralenti la progression de l'insuffisance rénale.

C'est pourquoi un certain nombre d'équipe ont voulu transposer le modèle animal à l'homme en instaurant une restriction protidique modérée chez l'insuffisant rénal. Mais cette théorie est encore très controversée quant à sa validité chez l'homme ; par ailleurs un régime hypo protidique est difficile à mettre en place chez la personne âgée car le risque majeur est d'aboutir à la dénutrition.

3.3.4.2. Les lipides

Les rôles de perturbations lipidiques dans la progression de la glomérulosclérose ont été mis en évidence dans certains modèles expérimentaux. L'administration d'un régime riche en lipides accélère le développement de la glomérulosclérose chez le rat. Les lipoprotéines

pourraient stimuler la prolifération cellulaire et l'hypertrophie de la matrice extracellulaire (52).

3.3.5. Maladies rénales du sujet âgé

L'altération de la fonction rénale est fonction de processus pathologiques intermittents, aigu ou chroniques au cours de l'existence (glomérulonéphrite, infections, atteinte tubulaire et interstitielles médicamenteuses, atteintes ischémiques ou vasculaires).

3.3.5.1. Hypertension artérielle et néphropathies vasculaires

L'hypertension artérielle atteint plus de 40% des sujets après 65 ans. Cette hypertension artérielle qui porte préférentiellement sur la systolique en raison de la diminution de la compliance artérielle, est un facteur de risque important de mortalité cardiovasculaire. Lorsque l'hypertension artérielle se transmet aux capillaires glomérulaires, elle aggrave l'hypertension intra glomérulaire. Cette transmission est facilitée par la vasodilatation quasi constante de l'artériole afférente.

Parmi les facteurs susceptibles de favoriser la détérioration de la filtration glomérulaire associée au vieillissement, l'hypertension artérielle est probablement l'un des plus important (53).

L'administration d'anti-hypertenseurs à des animaux ayant une réduction néphronique et une hypertension artérielle diminue de façon plus ou moins importante la sclérose glomérulaire et la progression de l'insuffisance rénale.

Dans la plupart des protocoles expérimentaux, l'effet néphroprotecteur de inhibiteurs de l'enzyme de conversion s'est révélé supérieur à celui des autres anti-hypertenseurs, pour un même degré d'abaissement de la pression artérielle. Cet effet a été attribué à une diminution élective de la pression capillaire glomérulaire par vasodilatation de l'artériole efférente. Témoignant indirectement de cette action, la protéinurie diminue à contrôle tensionnel équivalent (une modification du coefficient de perméabilité de la paroi capillaire glomérulaire intervient partiellement dans cette diminution de la protéinurie). Il est vraisemblable que d'autres effets des I.E.C. jouent un rôle dans le mécanisme de cette

néphroprotection, notamment par inhibition de la sécrétion de certains facteurs de croissance stimulés par l'angiotensine II.

Une attention particulière doit être portée à la recherche de sténose artérielle rénale fréquente chez le sujet âgé lors d'une insuffisance rénale et particulièrement en cas d'œdème pulmonaire récidivant.

3.3.5.2. Glomérulopathie

Avec l'allongement de la durée de vie et l'amélioration de la prise en charge des diabétiques, la néphropathie du diabète de type II en particulier s'observe de plus en plus fréquemment chez le sujet âgé (54).

L'amylose est également observée avec une certaine fréquence, qu'elle soit de type immunoglobulinique et dénommée A.A. ou autre et dénommée A.L.. Plus de 10% des syndromes néphrotiques survenant chez les sujets de plus de 60 ans sont liés à l'amylose.

Les glomérulonéphrites post-streptococciques peuvent être observées chez le sujet âgé, notamment après une infection cutanée. Les glomérulonéphrites rapidement progressives sont beaucoup plus fréquentes chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Elles peuvent être liées à des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (souvent sans atteinte pulmonaire) ou à des vascularites, dont la principale manifestation peut être une altération de l'état général ; devant une manifestation de ce genre, la créatinémie et la recherche de protéinurie sont indiquées. Les glomérulonéphrites paranéoplasiques sont moins rares chez le sujet âgé que chez le patient plus jeune (54).

3.3.5.3. Néphropathies interstitielles

La prévalence de l'infection urinaire chez le sujet âgé est nettement augmentée en raison d'une incontinence urinaire, d'affections prostatiques, de désordres immunitaires. Cette augmentation de prévalence de l'infection urinaire ne semble pas responsable d'une augmentation de la fréquence des pyélonéphrites chroniques. La lithiase rénale est généralement moins active chez le sujet âgé, mais l'hyperparathyroïdie est plus souvent rencontrée. Les néphrites interstitielles aiguës sont par contre relativement fréquentes (54).

3.3.5.4. Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est particulièrement fréquente chez le sujet âgé (55). Il peut s'agir notamment d'une insuffisance rénale fonctionnelle induite par une déshydratation extracellulaire souvent provoquée par des diurétiques ou d'une insuffisance rénale médicamenteuse. On doit souligner que la déshydratation extracellulaire potentialise la néphrotoxicité notamment des anti-inflammatoires et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'obstacle urinaire est particulièrement fréquent par obstacle prostatique ou néoplasique du petit bassin. Les néphropathies vasculaires avec embols de cholestérol peuvent également être en cause ainsi que les glomérulonéphrites rapidement progressives citées plus haut (54).

3.3.6. Concept de néphron hyper filtrant ou mécanisme d'auto aggravation

Nous savons que toutes les lésions rénales, même séquellaires, sont susceptibles d'évoluer pour leur propre compte vers l'insuffisance rénale chronique avec constitution de lésions de glomérulosclérose segmentaire ou diffuse.

Les mécanismes conduisant à l'auto aggravation ont d'abord été mis en évidence chez le rat par Barry Brenner et son équipe (51). L'hypothèse étudiée est que certains néphrons compenseraient l'inaptitude d'autres unités à assurer une filtration satisfaisante. Il a été constaté chez le rat qu'après néphrectomie partielle, la diminution de néphrons fonctionnels s'accompagne d'une augmentation de la pression intra-glomérulaire entraînant une hyper filtration dans les néphrons restants.

Cette sollicitations exagérée de chaque néphron à plus ou moins long terme a un effet délétère sur la structure du floculus glomérulaire : le nombre et l'importance des gloméruloscléroses augmente au cours du temps proportionnellement à l'importance de l'ablation.

Par ailleurs, ce phénomène est accompagné d'une augmentation de facteurs activants la prolifération des cellules mésangiales, endothéliales et épithéliales dont le résultat est une augmentation de la perméabilité aux protéines.

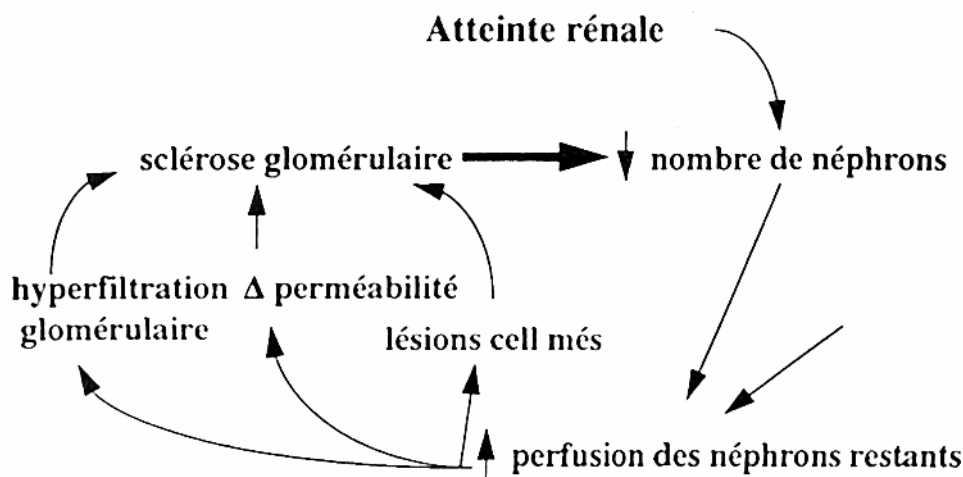
L'hyper filtration, l'augmentation de la perméabilité glomérulaire et la prolifération mésangiale entraîne une sclérose glomérulaire entretenant un cercle vicieux.

Dans l'expérience de Brenner l'évolution vers la glomérulosclérose pouvait être ralentie soit par un régime en basse teneur en protéine qui modérait l'hyperfiltration des néphrons restants, soit par l'administration chronique d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui diminuait l'hypertension intraglomérulaire.

Ces données ont été utilisées pour développer un modèle du vieillissement rénal reposant sur le développement spontané de gloméruloscléroses avec l'âge. Les glomérules les plus atteints verraient diminuer leur filtration au prorata de la réduction de la surface des capillaires glomérulaires, ce qui induirait une hyperfiltration compensatrice des glomérules intacts. Dans un premier stade, la filtration totale du rein serait inchangée. Ultérieurement l'hyperfiltration de ces néphrons accélérerait leur évolution vers une forme sclérotique entraînant le rein dans un cycle d'autodestruction (56).

Même si ce modèle de vieillissement rénal n'est pas applicable à tous les rats et notamment aux Wistar (57), les observations réalisées avec ce modèle peuvent être prises en considération en tant qu'un des mécanismes du vieillissement rénal.

• Mécanismes: le modèle d'hyperfiltration (Brenner)



4. Mesure de la fonction rénale chez la personne âgée

La fonction rénale est estimée par la mesure du débit de la filtration glomérulaire qui est proportionnel à la masse néphrotique active.

La clairance d'une substance éliminée par le rein s'exprime en général en millilitre par minute (ml/min) et se définit comme le volume de plasma épuré totalement de cette substance par le rein en une minute.

Cette substance doit posséder certaines propriétés comme être capable d'atteindre une concentration stable dans le plasma, être librement filtrée dans le glomérule et n'être ni réabsorbée, ni sécrétée, ni synthétisée ou métabolisée par le rein.

La méthode de référence est la mesure de substances excrétées par filtration glomérulaire exclusive comme l'inuline ou d'autres molécules marquées par isotopes (EDTA, DTPA ou iothalamate de sodium).

Bien sûr cette méthode est difficile à réaliser en pratique courante et trop onéreuse, c'est pourquoi elle est réservée au cadre de la recherche.

Pour estimer la fonction rénale chez l'homme c'est la créatinine qui a été choisie.

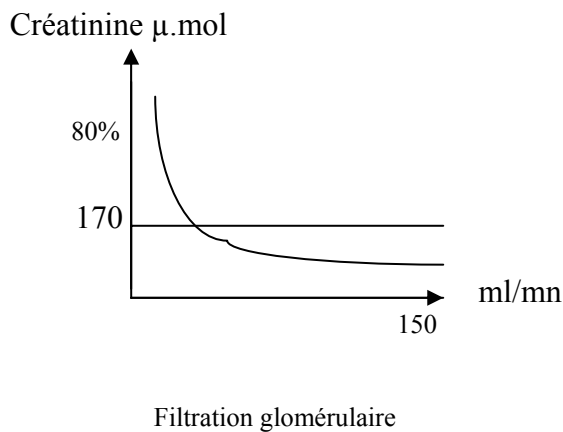
En effet, la créatinine est un produit du catabolisme musculaire et son taux sanguin est fixe pour un individu donné et elle est éliminée par l'organisme essentiellement par filtration glomérulaire et de manière négligeable par sécrétion tubulaire.

C'est pourquoi l'évaluation de la fonction rénale par la créatinine est souvent utilisée chez le patient jeune.

Mais, cette méthode n'est pas adaptée chez le sujet âgé car la créatinine reste longtemps normale en raison de la diminution de la production de créatinine endogène, liée à la fonte musculaire surtout chez la femme (58).

Il n'y a donc pas une relation linéaire entre le taux de créatinine plasmatique et sa clairance rénale (3).

De plus, le taux plasmatique de créatinine est peu performant pour détecter une insuffisance rénale débutante. En effet, lorsque ce taux commence à s'élever, le débit de filtration a déjà chuté de 50%.



La mesure de la clairance de la créatinine sanguine est donc indispensable à l'évaluation précise de la fonction rénale chez la personne âgée.

La clairance de la créatinine endogène des 24 heures n'est pas réalisable en pratique courante et particulièrement dans les services de gériatrie notamment par la difficulté du recueil des urines et donc le risque de sous-estimer le débit de filtration glomérulaire. De plus, cette méthode surestime le débit de filtration glomérulaire chez le patient insuffisant rénal de fait d'une sécrétion tubulaire de créatinine augmentant en fonction des facteurs âge, concentration plasmatique et insuffisance rénale.

La méthode la plus généralement utilisée dans les services est aujourd'hui l'estimation de la clairance de la créatinine par application de la formule de Cockcroft et Gault à partir de la mesure de la créatinémie qui est toujours connue avec précision.

Cette formule est le résultat d'une simplification de formules plus complexes. Elle prend en compte le taux de créatinine sérique en $\mu\text{mol/l}$ ou en mg/l , le poids en Kg, le sexe et l'âge du patient (59).

Formule de Cockcroft et Gault

-avec la créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$:

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k,$$

Avec $k = 1.23$ pour les hommes, 1.04 pour les femmes, poids en kg, âge en années

-avec la créatininémie exprimée en mg/l :

chez l'homme :

$$\text{DFG (ml/min)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 7.2 \times \text{créatininémie en mg/l},$$

Chez la femme :

$$\text{DFG (ml/min)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 7.2 \times \text{créatininémie en mg/l} \times 0.85.$$

Les valeurs normales de la clairance de la créatinine chez l'adulte jeune sont de 120 ± 20 ml/min chez l'homme et de 95 ± 20 ml/min chez la femme.

La formule validée dans différentes classes d'âge par de nombreux travaux surestime la clairance de la créatinine de 20 à 30% par rapport à l'inuline du fait de la sécrétion tubulaire (60,61). Cette méthode de calcul permet une estimation de la filtration glomérulaire avec une approximation d'environ 35% chez 95% des sujets et de 20% chez 67% des sujets quelque soit la valeur de la filtration glomérulaire estimée par la clairance de la créatinine endogène.

Par ailleurs, la formule est soumise à critiques par certains auteurs du fait que la créatinine peut varier de 15% en 24 heures pour un régime constant. Chez le sujet âgé, une concentration plasmatique de créatinine considérée comme normale est en fait associée à une réduction significative de la filtration glomérulaire. Cela est lié à la réduction de l'excrétion urinaire de créatinine associée à l'âge (de 50 à 60% entre la 20ème et la 90ème année). Cette modification de l'excrétion urinaire de la créatinine est la conséquence d'une diminution de production endogène de créatinine secondaire à la diminution de la masse musculaire (corticothérapie, maladie musculaire squelettique, para et tétraplégie, amputation...). A titre d'exemple, une élévation modérée de la créatinine de l'ordre de $175 \mu\text{mol/l}$ correspond à une réduction de moitié du débit de filtration glomérulaire chez un adulte et une réduction plus

sévère à environ un quart de la valeur normale chez le sujet âgé à masse musculaire réduite. De plus, le vieillissement est associé à une majoration de la variabilité de l'excrétion urinaire de créatinine par un facteur 3 à 10 d'une semaine à l'autre. Ce taux peut varier selon le régime protéique (61).

La formule est également difficile à utiliser chez les obèses ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) et les cachectiques ou en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère.

Enfin, selon certains auteurs, la formule après 65 ans a tendance à surestimer la clairance de la créatinine quand la fonction rénale est altérée et à la sous-estimer lorsque la fonction rénale est bonne. Ceci a pour conséquence au niveau thérapeutique d'entraîner un risque de surdosage pour des clairances basses et des doses insuffisantes pour de bonnes clairances (62). Il est important de noter que certains médicaments tels que la cimetidine, le probenecide, le triméthoprime, l'amiloride, la spironolactone et le triamtérène inhibent la sécrétion tubulaire de la créatinine. En présence de ces médicaments la clairance de la créatinine tend à refléter fidèlement la valeur réelle de la filtration glomérulaire.

La formule de Cockcroft et Gault est donc soumise à de nombreuses critiques car elle est établie d'après une population plus jeune et plutôt masculine (96% d'hommes) elle est donc inadaptée chez la personne âgée.

La formule de Cockcroft permet une estimation acceptable de la filtration glomérulaire pour des valeurs moyennes et basses mais non pour des valeurs $\geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ donc pour une insuffisance rénale débutante.

Quoi qu'il en soit, la formule de Cockcroft et Gault est à ce jour l'outil le plus performant en pratique courante.

5. Modification pharmacocinétique au cours de l'insuffisance rénale et particularité chez la personne âgée

Un médicament une fois administré va connaître 4 phases :

- *l'absorption* ou phase d'entrée dans le compartiment central (le sang)
- *la distribution* vers les compartiments périphériques (les tissus)
- *le métabolisme* (spontané, cellulaire, hépatique ou enzymatique ou non)
- *l'élimination* du médicament sous forme inchangée ou de métabolites vers l'extérieur de l'organisme (urine, bile, fèces).

5.1. Absorption digestive

5.1.1. Chez le sujet insuffisant rénal en général

L'insuffisance rénale peut donc provoquer une modification de la pharmacocinétique des médicaments par action directe sur la phase d'absorption, indépendamment de son action sur l'élimination.

L'absorption d'un médicament dépend de plusieurs facteurs : le type de membrane à traverser pour atteindre la circulation sanguine, le débit sanguin au site d'absorption, la surface et le temps de contact entre le médicament et la zone ou fenêtre d'absorption.

Il existe chez le patient insuffisant rénal de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments (63). Ainsi, les oedèmes périphériques vont ralentir l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire en constituant une barrière supplémentaire entre la circulation

sanguine et le site d'administration. De même, les manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhées), ainsi que l'élévation du pH gastrique du à l'hypersécrétion d'urée dans la salive ensuite déglutie, peuvent modifier l'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Les vomissements et les diarrhées vont provoquer une élimination précoce du médicament, diminuant ainsi la quantité disponible au site d'absorption.

L'élévation du pH gastrique est susceptible de modifier l'ionisation des médicaments et de provoquer ainsi une altération de leurs caractéristiques physico chimiques qui peut entraîner une modification de leur absorption. La perturbation du péristaltisme du tube digestif par neuropathie végétative peut aussi modifier l'absorption.

Le ralentissement de l'élimination par voie urinaire peut aussi provoquer une modification de la biodisponibilité du fait de l'accumulation du médicament dans le compartiment central.

5.1.2. Particularité chez la personne âgée

5.1.2.1. Vidange gastrique

Le temps moyen de demi vidange gastrique est allongé chez les personnes âgées par rapport à celui des sujets jeunes (123 min versus 47 min). Cet allongement a pour conséquence un retard à l'absorption (Tmax plus long) et une diminution de la concentration plasmatique maximale (Cmax), l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pouvant rester normale.

5.1.2.2. Acidité gastrique

La sécrétion acide de l'estomac diminue avec l'âge. Une achlorhydrie serait notée chez 68% des 275 patients âgés de plus de 65 ans (étude réalisée par l'équipe de BIRD) (64). Les médicaments se comportant comme des acides faibles auraient une absorption ralentie (par exemple salicylé ou barbiturique). Ces médicaments seront absorbés en partie dans l'intestin et apparaîtront plus tardivement dans le sang. A l'inverse, les médicaments se comportant comme des bases faibles seront d'avantage réabsorbés.

5.1.2.3. Surface digestive

La muqueuse gastrique peut devenir atrophique, la taille des villosités intestinales diminue avec l'âge. Il s'ensuit une diminution de la surface d'absorption. En fait, ce facteur joue peu car les médicaments sont résorbés essentiellement par un mécanisme passif (65).

5.1.2.4. Débit sanguin

Le débit sanguin intestinal diminue au cours du vieillissement (65). Les facteurs précédemment énumérés auraient tendance à favoriser une diminution de la biodisponibilité des médicaments. Ceci pourrait apparaître en contradiction avec ce que nous énoncerons plus loin : c'est-à-dire la constatation parfois des concentrations plasmatiques plus élevées chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Il faut intégrer les variations d'un paramètre en fonction de tous les autres. Ainsi une concentration plasmatique plus élevée n'est vraisemblablement pas en rapport avec une absorption augmentée mais plutôt avec une diminution de volume de distribution ou une diminution de l'effet du premier passage hépatique.

5.2. La distribution

5.2.1. Chez le sujet insuffisant rénal en général

La distribution d'un médicament dans l'organisme est estimée par son volume de distribution.

Le volume de distribution d'un médicament peut se modifier selon les circonstances et cela a d'autant plus d'importance qu'un tableau clinique peut rapidement s'installer chez le patient âgé.

Par exemple, l'œdème et l'ascite peuvent provoquer une augmentation du volume de distribution par diffusion des médicaments hydrophiles dans ces liquides, les rendant ainsi

moins disponibles au site d'action. A l'inverse, la déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre.

De plus, la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut être modifiée chez le patient insuffisant rénal et particulièrement chez le sujet âgé (66).

Il existe deux types de protéines plasmatiques : l' α_1 glycoprotéine et l'albumine. Chez l'insuffisant rénal, il y a une augmentation du taux circulant d' α_1 glycoprotéine acide qui va favoriser la fixation de médicaments basiques. Alors que le taux d'albumine chez l'insuffisant rénal est en général inférieur par rapport au sujet sain et ceci est particulièrement vrai chez le sujet âgé. Les modifications de la fixation aux protéines plasmatiques concernent principalement les médicaments comme les acides faibles.

De plus il se produit des anomalies structurales de l'albumine secondaire à l'insuffisance rénale chronique. Il a été écrit que l'état d'urémie provoquait la fabrication de cyanates qui se fixent sur l'albumine en la carbamylant, ce qui diminuerait la capacité de fixation du site I de l'albumine. Il se produit également une diminution de la fixation des médicaments acides faibles sans qu'il y ait une modification structurale par certaines substances endogènes inhibitrices. C'est le cas de nombreux acides organiques comme les acides gras (66).

La baisse d'albumine entraîne une diminution de la liaison des médicaments acides faibles aux protéines plasmatiques d'où une augmentation de leur fraction libre qui est pharmacologiquement active, induisant donc un risque non négligeable de surdosage.

Ce risque est important pour des traitements à forte liaison aux protéines comme les hypoglycémiant de synthèse, les anti-vitamines K, les salicylés, la phénylbutazone, les barbituriques etc....

5.2.2. Particularités chez le sujet âgé

La distribution d'un médicament dans l'organisme chez le sujet âgé dépend non seulement de ses propriétés physico-chimiques comme la liposolubilité ou l'hydrosolubilité mais aussi des modifications de composition de certains secteurs, des variations de fixation du médicament aux protéines plasmatiques, des modifications de l'hémodynamique locale ou générale.

5.2.2.1. Composition de l'organisme

Elle se modifie chez le sujet âgé. L'eau totale diminue de 10 à 15% à 80 ans. La proportion de la masse grasse augmente aux dépens de la masse maigre. A 85 ans la masse des graisses serait de 36% du poids du corps alors qu'elle ne serait que de 17.8% à 18 ans (67). Des médicaments liposolubles (diazépam, digitoxine) ont alors une distribution augmentée et parfois des effets prolongés. Une diminution du poids corporel est aussi souvent notée chez les sujets très âgés. Elle peut être en rapport avec une diminution de la masse cellulaire. Celle-ci pouvant passer, chez les sujets de 80 ans, de 46 à 36%. Les posologies prescrites en fonction du poids corporel pourront alors entraîner une augmentation des concentrations sanguines.

5.2.2.2. Fixation protéique

Les résultats des travaux sont discordants à ce sujet. Mais, chez le sujet âgé la tendance est à une diminution de liaison du médicament aux protéines plasmatiques : il est souvent constaté une diminution de l'albumine et une augmentation des concentrations en gammaglobulines (68). Un risque plus grand d'effets secondaires indésirables a été observé chez des sujets âgés dont la concentration en albumine sérique était inférieure à 30g/L (69). Il faut aussi savoir que les protéines changent de structure au cours du vieillissement et le nombre de sites pour la fixation diminue. Retenons aussi que toute modification de la fraction libre d'un médicament entraîne une modification du volume de distribution de celui-ci.

5.2.2.3. Capture érythrocytaire

La capture érythrocytaire d'un médicament représente un des aspects de la distribution tissulaire. Une diminution de la fixation globulaire du médicament peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique. Ceci aurait été démontré pour la péthidine (70). On doit retenir que la mesure de concentration libre d'un médicament est importante et malheureusement rarement réalisée. Le résultat fourni est très souvent une mesure de la concentration totale du médicament.

5.2.2.4. Variations hémodynamiques

Le débit cardiaque décroît avec l'âge et se répartit préférentiellement vers le cerveau et le cœur pouvant favoriser une accumulation médicamenteuse dans ces territoires (65).

5.2.2.5. Sensibilité des récepteurs

Il a été remarqué une sensibilité souvent exagérée des personnes âgées pour certains médicaments même en l'absence d'accumulation. On a constaté en effet une augmentation des effets de certains hypnotiques ou sédatifs, l'effet prolongé de certains anesthésiques (66).

5.3. Le métabolisme hépatique

5.3.1. Chez le sujet insuffisant rénal en général

L'insuffisance rénale chronique peut modifier les activités hépatiques d'oxydation (cytochrome P 450), de réduction, d'hydrolyse, de conjugaison et d'acétylation qui rendent compte du métabolisme hépatique des médicaments (71). Par exemple l'oxydation de la phénytoïne est accrue

En outre, l'accumulation d'un médicament ou d'un métabolite à élimination urinaire peut venir saturer les voies métaboliques normales et dévier la molécule vers des voies générant des métabolites absents chez le sujet à fonction rénale normale.

5.3.2. Particularités chez le sujet âgé

5.3.2.1. Biotransformation hépatique

Le débit sanguin hépatique semble diminuer en fonction de l'âge. Il a été remarqué une franche diminution de l'élimination de la bromosulfone-phtaléine avec l'âge (moins 30% à 65 ans, moins 43% à 75 ans). Une diminution du flux hépatique entraînera une modification de la clairance hépatique d'un médicament ayant une forte extraction hépatique. Par exemple,

pour le propranolol la diminution du flux sanguin hépatique et la diminution d'activité enzymatique provoque une diminution de l'effet de premier passage. Il en résulte des concentrations plasmatiques des médicaments beaucoup plus élevées que chez le sujet jeune (72).

5.3.2.2. Activité enzymatique

La masse cellulaire hépatique diminue avec l'âge. Elle est jusqu'à l'âge de 50 ans de 2.5% de la masse corporelle et elle n'est plus que de 1.6% à l'âge de 90 ans. Le métabolisme oxydatif microsomal hépatique, étudié par mesure des clairances de l'antipyrine, est diminué avec l'âge. Dans une population de 307 personnes âgées de 18 à 92 ans, il est noté chez les sujets âgés une diminution de clairance de l'antipyrine de 18% (73). Le vieillissement n'atteint pas de façon uniforme le métabolisme hépatique. Les biotransformations métaboliques non microsomales seraient peu ou pas réduites. Les fonctions d'acétylation, de conjugaison resteraient préservées.

Ce sont principalement les médicaments peu fixés aux protéines plasmatiques qui auront un métabolisme hépatique le plus perturbé s'il existe une diminution d'activité enzymatique chez le sujet âgé : ce qui ne paraît pas encore parfaitement établi.

5.4. L'élimination rénale

Il est important de définir deux termes de base de la pharmacocinétique : l'élimination et l'excrétion.

L'élimination consiste en la disparition d'une substance du compartiment central (le sang), alors que l'excrétion désigne, quant à elle, la sortie de la substance à l'extérieur de l'organisme.

Ainsi, un médicament peut être éliminé par un métabolisme hépatique et ses métabolites excrétés par le rein. De ce fait, le rein joue un rôle essentiel dans la plupart des cas dans l'élimination des médicaments.

L'excrétion rénale est soumise à trois mécanismes principaux distincts : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire passive (74).

Sont éliminés par filtration glomérulaire les médicaments non liés aux protéines et dont la taille est suffisamment réduite pour traverser la membrane basale glomérulaire par diffusion passive.

La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif impliquant des transporteurs différents selon la nature des médicaments.

La réabsorption tubulaire est un phénomène de diffusion passive qui concerne essentiellement les molécules non chargées.

En cas d'insuffisance rénale ces trois mécanismes d'excrétion peuvent être plus ou moins altérés en fonction de la nature de l'atteinte rénale. Les médicaments dont la voie d'élimination principale est rénale auront, bien entendu, les pharmacocinétiques les plus modifiées. La demi-vie d'élimination sera augmentée corrélativement ou non avec le degré d'insuffisance rénale.

En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie, se posent les problèmes de l'élimination secondaire de leur(s) métabolite(s) et/ou de la toxicité éventuelle de ces derniers.

En effet, la pharmacocinétique de la molécule mère ne sera, en général, que peu modifiée par l'insuffisance rénale. En revanche, l'élimination des métabolites peut être ralentie et de ce fait, conduire à une accumulation de ces produits de dégradation induisant un prolongement de l'activité pharmacologique et/ou de l'apparition de phénomènes toxiques.

L'accumulation du médicament et/ou de ses métabolites doit conduire le plus souvent à une adaptation de la posologie chez le patient insuffisant rénal.

On peut retenir que les modifications pharmacocinétiques d'un médicament observé chez un sujet de plus de 75 ans sont le plus souvent en rapport avec une diminution de l'excrétion rénale de celui-ci surtout si le médicament est essentiellement éliminé de l'organisme par voie rénale et peu métabolisé.

6. Conséquences cliniques du vieillissement rénal

Les différentes conséquences cliniques liées au vieillissement rénal qui vont être citées sont valables pour une population générale y compris celle des patients âgés hospitalisés non sélectionnés.

6.1. Prévention de l'aggravation des lésions rénales existantes

Nous avons vu que 20% environ des glomérules sont détruits à 80 ans, ce qui entraîne une réduction néphronique modérée. Cette altération est essentiellement liée à l'augmentation de la pression intra-glomérulaire entraînant une hyper filtration dans les glomérules fonctionnels restants et de facteurs activants la prolifération des cellules mésangiales, endothéliales et épithéliales.

Le traitement préventif est un enjeu majeur de la prise en charge des lésions rénales des sujets âgés. La diminution de la pression intra-glomérulaire est obtenue par un bon contrôle de la pression artérielle systémique, un régime pauvre en protéines, un contrôle du taux de lipides et la prescription d'inhibiteur d'enzymes de conversion (IEC) (52). Si plusieurs études ont prouvées qu'une restriction protidique retardait l'évolution de l'insuffisance rénale terminale, le gain obtenu avant la mise en dialyse n'est que de quelques mois et un régime hypoprotidique strict chez le sujet âgé risque d'entraîner rapidement une dénutrition protidoénergétique sévère source de fonte musculaire, perte de la marche, chutes et restriction des activités de la vie quotidienne.

L'effet des IEC sur l'évolution de la néphropathie du diabète insulino-dépendant est connu depuis longtemps. L'extrapolation des données au diabète non insulino-dépendant est probablement abusive en l'absence des résultats d'études spécifiques actuellement en cours.

L'effet des IEC sur la progression de l'insuffisance rénale dans les autres néphropathies a été étudié dans une méta-analyse récente qui montre une diminution des morts rénales chez les patients traités ainsi qu'un excellent contrôle de l'HTA (47).

Dans l'étude de REIN (83), l'effet positif du Ramipril sur la fonction rénale est lié à la diminution de la protéinurie chez les patients ayant une protéinurie supérieure à 3g/24h.

Un contrôle rigoureux de la pression artérielle par un IEC associé à un régime modérément restreint en protides est donc la base du traitement préventif de l'aggravation rénale.

6.2. Le risque de déshydratation

Une déshydratation le plus souvent globale est susceptible de s'installer rapidement chez le sujet âgé au cours de circonstances particulières.

Le régime sans sel est à proscrire chez le sujet âgé sauf en cas de grand syndrome œdémateux. Chez les insuffisants cardiaques en état stable, mieux vaut contrôler le bilan hydrosodé par des diurétiques mais laisser un régime libre pour assurer une alimentation de qualité (7).

L'anorexie de plusieurs jours est une situation particulièrement fréquente au cours d'épisodes dépressifs, de troubles digestifs et d'infection.

L'infection broncho-pulmonaire représente un modèle quasiment expérimental d'installation d'une déshydratation en quelques heures. En effet, dans cette circonstance s'associent des pertes cutanées d'eau et de sel liées à la fièvre, des pertes respiratoires d'eau liées à la dyspnée et une insuffisance d'apport en sel et eau du fait de l'anorexie et une diminution de la sensation de soif avec l'âge (7).

Souvent ces patients ont des traitements diurétiques qu'ils continuent scrupuleusement aggravant ainsi leur déshydratation. Par ailleurs, la quantité d'eau totale étant essentiellement liée à la masse maigre, celle-ci diminue au cours de toute anorexie prolongée et de tout syndrome infectieux entraînant une dénutrition endogène.

Ces deux déshydratations se présentent sous deux formes :

- avec hyponatrémie chez les patients dont les pertes sodées sont supérieures aux pertes hydriques (diurétiques de l'anse) ou que l'on réhydrate avec des solutés hypotoniques en excès. L'hyponatrémie s'explique en effet, le plus souvent par une réhydratation inappropriée, parfois par une sécrétion inappropriée d'ADH liée à une pneumopathie ou à des psychotropes (28).
- Avec hypernatrémie lorsque les pertes d'eau sont supérieures à celles de sel mais surtout chez les patients ayant un trouble de la soif ou de la régulation centrale de la soif ou de la régulation d'ADH (30). Sont particulièrement concernés les patients hospitalisés ayant des maladies neurologiques dégénératives ou des séquelles d'accident vasculaire cérébral.

6.3. L'insuffisance rénale fonctionnelle et les tubulopathies aiguës

Elles sont très fréquentes chez les sujets âgés. Les circonstances d'apparition habituelles sont :

- Les infections localisées ou généralisées s'accompagnant d'un grand syndrome inflammatoire où la déshydratation s'associe à une vasoconstriction rénale liée aux sécrétions de cytokine
- les associations médicamenteuses empêchant la régulation normale de la filtration glomérulaire : IEC, diurétiques. La iatrogénie apparaît lorsqu'un facteur nouveau survient : troubles digestifs responsables d'une déshydratation, prescription d'AINS en prise importante ou prolongée qui entraîne une vasoconstriction
- les injections de produit de contraste iodé chez les diabétiques mal équilibrés ou chez les patients ayant un myélome méconnu
- la décompensation cardiaque aiguë ou les traitements de l'insuffisance cardiaque chronique : nombre de sujets âgés sont traités par IEC pour insuffisance cardiaque, au prix d'une élévation modérée de la créatininémie.

Les insuffisances rénales disparaissent vite avec la réhydratation et la suppression temporaire des associations médicamenteuses toxiques et/ou le traitement de l'infection.

Les facteurs favorisant l'insuffisance rénale aiguë sont souvent présents chez les sujets âgés : hypoperfusion rénale, sepsis, médicaments néphrotoxiques (aminosides), altération chronique de la fonction rénale (47).

La décision de transférer en réanimation et de dialyser un patient très âgé n'est pas facile à prendre et la réflexion doit porter sur l'état de santé antérieur du patient, les pathologies associées à l'insuffisance rénale aiguë et les critères de gravité présents.

7. Analyse de la population hospitalisée en médecine gériatrique aiguë de Saint-Nazaire

7.1. Objectif

Nous avons vu dans la littérature que dans la population générale, les reins subissent avec l'âge des altérations anatomiques et fonctionnelles.

Pour notre part, nous nous sommes attaché à étudier une population bien précise qui est celle des patients âgés hospitalisés. Nous avons voulu savoir quel était l'état de leur fonction rénale, déterminer la prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez cette population en se fondant sur la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault.

En France, les néphropathies vasculaires représentent 15 à 20% des causes d'insuffisances rénales chroniques et l'HTA est la deuxième cause d'insuffisance rénale terminale après le diabète et les glomérulopathies (75). Nous avons voulu savoir si sur cette population de personnes hospitalisées, l'hypertension artérielle, le diabète et les pathologies vasculaires athéromateuses étaient aussi des facteurs de risques d'altération de la fonction rénale.

Un contrôle rigoureux de la pression artérielle par un IEC associé à un régime modérément restreint en protides (qui est habituel chez la plupart des personnes âgées) est donc la base du traitement préventif de l'aggravation des lésions rénales. Nous avons décidé d'étudier nos patients ayant une hypertension artérielle et traités par des IEC pour les comparer au reste des patients hospitalisés.

Dans un second temps, nous avons comparé la prévalence de l'insuffisance rénale chronique des patients, estimée par la clairance de la créatinine à l'aide de la méthode de Cockcroft et Gault par rapport à la prévalence de l'insuffisance rénale chronique estimée par des médecins généralistes avec une méthode de leur choix.

Et enfin, nous savons que chez le sujet âgé, les variations du fonctionnement rénal justifient l'utilisation de posologies adaptées pour les médicaments à élimination rénale, ou dont le métabolite actif est éliminé par le rein. Nous avons donc voulu savoir en prenant

l'exemple des antibiotiques si ce principe d'adaptation des posologies en fonction de l'état rénal était appliqué dans le service.

7.2. Présentation des services et des modes d'admission

7.2.1. Mode d'admission

Le recrutement des patients étant fait au sein du service de gériatrie de Saint-Nazaire en voici la présentation. Le service de gériatrie aiguë de Saint-Nazaire est actuellement constitué de trois unités (gériatrie I, II et III) ; à l'époque de notre étude seules deux unités existaient. Ces deux premières unités (gériatrie I et II), sont situées en dehors de l'enceinte du Centre Hospitalier principal de Saint-Nazaire, à environ 2 km de celui-ci. Les unités I et II de gériatrie aiguë sont regroupées avec un centre de gériatrie et de psychiatrie au sein du parc nommé « Heinlex ».

La population accueillie dans le service de gériatrie doit relever d'une pathologie aiguë et avoir au minimum 75 ans. Mais parfois des patients de moins de 75 ans sont également acceptés s'ils révèlent d'un « profil gériatrique » ; par exemple : un patient âgé et polypathologique relevant d'une prise en charge globale.

Les patients proviennent soit du domicile (entrée direct), soit le plus généralement des urgences. Tous les patients provenant des urgences passent obligatoirement par la C.G.O..

La C.G.O. (Consultation Gériatrique d'Orientation) est une structure composée de médecins gériatres et d'assistantes sociales intervenant principalement aux urgences et parfois dans les services, examinant tous les patients de 75 ans et plus adressés aux urgences pour motif médical. Les patients examinés dans les autres services sont soit des patients en suroccupation soit des patients ayant fait l'objet d'un avis de médecin gériatre par les collègues des autres spécialités.

A l'aide d'une fiche de renseignement (annexe 1), l'assistante sociale note les données administratives et sociales. Le médecin gériatre rédige son examen clinique, sa conduite à tenir et remplit une grille d'évaluation de l'autonomie comportant 5 items : la toilette, la marche, l'alimentation, la continence urinaire, l'existence de trouble du comportement.

Au vu de cet examen, si le patient relève de gériatrie et qu'il nécessite une hospitalisation, le médecin gériatre l'adressera dans l'une des unités d'aigu. Dans la mesure

du possible, le médecin gériatre tentera de conduire le patient dans l'unité la plus proche de son domicile ; c'est-à-dire Heinlex pour les patients de Saint-Nazaire et sa région, ainsi que ceux du pays de Retz et l'unité de gériatrie III de Guérande pour les patients de la presqu'île guérandaise.

Les week-end et jours fériés, la C.G.O. est fermée, le gériatre de garde intervient seul aux urgences et sur demande.

7.2.2. Les services de médecine aiguë gériatrique

Le service de gériatrie comportait à l'époque de l'étude 62 lits.

Le corps médical est représenté par des gériatres, des assistants et des internes. Des médecins spécialistes interviennent lorsque leur avis est sollicité (neurologues, cardiologues, pneumologues dermatologues, rhumatologues).

Son personnel médical est réparti de la manière suivante en équivalent temps plein (etp) : 1 praticiens hospitalier etp ; 0.3 praticiens temps partiel ; 0.5 assistant etp ; 0.37 attaché hospitalier etp ; 4 internes etp.

Son personnel soignant et paramédical est réparti de la façon suivante en équivalent temps plein : 1.5 surveillants etp ; 13 infirmiers etp ; 19.2 aides soignants etp ; 0.25 orthophoniste etp ; 0.9 ergothérapeute etp.

Pour chaque unité, il existe une assistante sociale qui partage son temps entre les unités de gériatrie aiguë et les autres structures gériatriques.

3 kinésithérapeutes interviennent, ils occupent la majorité de leur temps dans les unités d'aigu mais également en hôpital de jour et dans les autres structures gériatriques.

7.3. Méthode

Pour les 122 dossiers retenus dans notre étude, nous avons procédé à une analyse rétrospective des dossiers médicaux.

Puis pour chaque patient, nous avons regroupé l'ensemble des renseignements au sein d'une observation type représenté en annexe 2. Dans cette observation type était noté : l'âge, le sexe, le poids en Kg, le nom du médecin traitant, les antécédents médicaux et chirurgicaux, le lieu de vie, le terrain (fonction supérieure et état nutritionnel), le diagnostic

retenu, la créatinine, la clairance, le traitement d'entrée (le nombre + les familles + la posologie avec une attention particulière aux IEC), traitement par antibiotique à élimination rénale utilisé dans le service, le compte rendu de sortie et le devenir du patient.

Après avoir réalisé l'observation type, nous avons déterminé la prévalence de l'insuffisance rénale chez cette population de manière générale. Puis dans un deuxième temps, nous avons également déterminé la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients hypertendus, diabétiques, ayant une pathologie vasculaire et athéromateuse ou traité par IEC pour hypertension artérielle (traitement instauré au domicile).

La fonction rénale a été estimée par le calcul de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft et Gault. Nous rappelons que la formule repose sur l'âge, le poids en Kg, et la créatinine en $\mu\text{mol/l}$ en fonction du sexe du sujet.

$$\text{Cl cr (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k$$

Avec $k = 1.23$ pour les hommes, 1.04 pour les femmes.

A partir des résultats du calcul de la clairance, chaque patient était classé dans l'un des 4 groupes suivant à partir de la classification de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (76) :

Cl cr ≥ 60 : aucune altération

Cl cr ≥ 30 et < 60 ml/min : insuffisance rénale chronique modérée

Cl cr ≥ 15 et < 30 ml/min : insuffisance rénale sévère

< 15 ml/min : insuffisance rénale terminale

Dans un second temps, nous avons voulu comparer la prévalence de l'insuffisance rénale chronique estimée par nos soins à l'aide la méthode de Cockcroft et Gault et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique estimée par les médecins généralistes par la méthode de leur choix. Nous avons préféré dans notre étude une enquête téléphonique afin d'obtenir un taux de réponse plus élevé et mettre le praticien en situation pour qu'il estime de manière subjective (selon la méthode de son choix : clairance, créatinine, urée, clinique...)

l'état de la fonction rénale de ses patients, puis nous lui avons demandé de placer chaque patient dans l'un des 4 groupes qui lui était proposé (annexe 3) :

- Aucune altération de la fonction rénale ;
- Insuffisance rénale chronique modérée ;
- Insuffisance rénale chronique sévère
- Insuffisance rénale chronique terminale.

L'utilisation de réglette de calcul de la clairance de la créatinine ou de calculatrice étaient bien sûre autorisées. Le médecin généraliste était informé de la présence d'un dosage de la créatinine dans le courrier de sortie.

Et enfin, pour chaque antibiotique à élimination rénale prescrit dans le service, nous avons regardé si les praticiens hospitaliers ou les internes tenaient compte de la fonction rénale pour adapter la posologie du traitement. Pour la posologie des antibiotiques, nous avons suivi les recommandations du Vidal.

7.3.1. Sélection des dossiers

Nous avons effectué cette étude à partir des dossiers de patients âgés de 74 ans et plus, ayant été hospitalisés du 1^{er} janvier 2002 au 31 mars 2002 dans le service de gériatrie aiguë de Saint-Nazaire.

Le nombre de patients hospitalisés durant cette période étant relativement important nous avons sélectionné de façon aléatoire 122 dossiers médicaux, en ayant au préalable vérifié sur le courrier de sortie que le sujet n'avait pas été hospitalisé pour insuffisance rénale aigue afin de ne pas fausser l'étude sur l'évaluation de la fonction rénale.

7.3.2. Statistiques

Les résultats de l'analyse descriptive sont exprimés par la moyenne $\pm$ écart type pour les données quantitatives, en pourcentage pour les variables qualitatives.

Les analyses comparatives entre sous groupes ont été réalisés par les comparaisons de moyennes, analyse de variance, test de Student, test du χ^2 et test de Fisher.

La concordance entre l'état de la fonction rénale estimée par le médecin traitant et établi après le calcul de la clairance de la créatinine a été comparée. Les sujets étaient considérés comme concordants si leur fonction rénale calculée et estimée était dans la même classe.

7.4. Résultats

7.4.1. Comparaison de l'échantillon à la population de gériatrie en médecine aiguë

Pour savoir si notre échantillon est représentatif nous avons comparé les patients choisis à ceux hospitalisés entre janvier et mars et également à la population totale de 2002. Comme notre étude concerne les patients hospitalisés non sélectionnés (sauf pour insuffisance rénale aiguë), nous avons comparé les patients uniquement sur l'âge, le sexe et leur provenance. La grande majorité des patients viennent de leur domicile (99.1%).

Quand on compare la provenance de notre échantillon entre janvier et mars, par rapport à la population réellement hospitalisée entre janvier et mars 2002 puis à la population totale en 2002, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de différence significative (tableau 1), ils proviennent en majorité du domicile [p =non significatif (ns)].

L'âge moyen des patients est de 85.09 ans $\pm$ 5.85 ans, là encore, il n'y a pas de différence significative par rapport à la population hospitalisée entre janvier et mars et à celle de la population totale de 2002 (p =ns) (tableau 2 et 3).

Dans notre échantillon il y a 68% de femmes, 67.4% des patients hospitalisés entre janvier et mars 2002 étaient des femmes et représentaient 65.7% de la population pour l'année 2002 : il n'y a pas de différence significative (p =ns)

TABLEAU 1
COMPARAISON DE LA REPARTITION PAR MODE D'ENTREE DE L'ECHANTILLON A CELLE DE LA POPULATION DE GERIATRIE EN 2002

Provenance	Echantillon	Année 2002
Domicile + Maison de retraite + foyer logement	121 (99,1%)	1 716 (97,1%)
Longue durée	0 (0%)	34 (1,9%)
Soins de Suite	1 (0,8%)	6 (0,3%)
Psychiatrie	0 (0%)	5 (0,3%)
Transfert court séjour	0 (0%)	6 (0,3%)
Total	122	1 767

$\chi^2 = 3,87$

$p = 0,42$

On accepte l'hypothèse H_0 d'égalité des proportions des 2 groupes

On ne peut pas conclure à une différence entre la provenance de l'échantillon et celle des patients de gériatrie pour l'année 2002

**COMPARAISON DE LA MOYENNE D'AGE DE L'ECHANTILLON A
CELLE DE LA POPULATION DE GERIATRIE EN 2002**

TABLEAU 2
<u>Test d'égalité des variances (F-Test)</u>

	AGE 2002	AGE ECHAN
Moyenne	84,29	85,09
Variance	38,01	34,21
Observations	1767,00	122,00
Degré de liberté	1766,00	121,00
F	1,11	
P(F<=f) unilatéral	0,23	
Valeur critique pour F (unilatéral)	1,26	

On accepte l'hypothèse H_0 d'égalité des variances

**COMPARAISON DE LA MOYENNE D'AGE DE L'ECHANTILLON A
CELLE DE LA POPULATION DE GERIATRIE EN 2002**

TABLEAU 3

Test d'égalité des espérances: deux observations de variances égales

	<i>AGE 2002</i>	<i>AGE ECHAN</i>
Moyenne	84,28749293	85,09016393
Variance	38,00563624	34,21494377
Observations	1767	122
Variance pondérée	37,76256587	
Différence hypothétique des moyennes	0	
Degré de liberté	1887	
Statistique t	-1,395368904	
P(T<=t) unilatéral	0,081534404	
Valeur critique de t (unilatéral)	1,645662451	
P(T<=t) bilatéral	0,163068808	
Valeur critique de t (bilatéral)	1,961220732	

On accepte l'hypothèse H0 d'égalité des moyennes

**La test ne nous permet pas de conclure à une différence entre la moyenne d'âge de
L'échantillon et celle des patients de gériatrie hospitalisés au cours de l'année 2002**

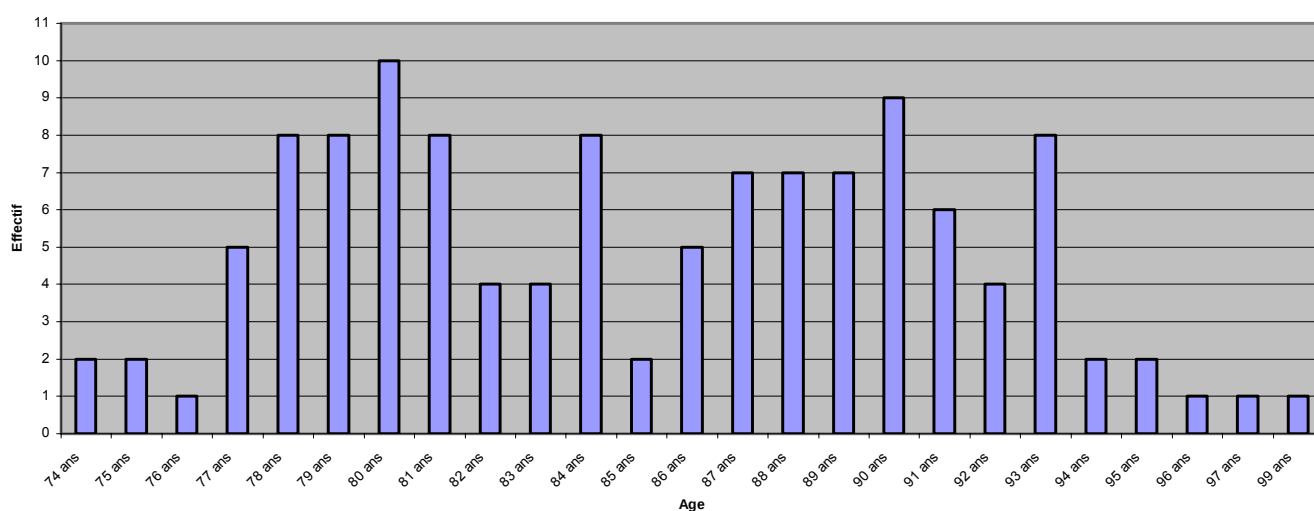
7.4.2. Caractéristiques générales des patients

7.4.2.1. Age

L'âge moyen des patients est de 85.09 ans $\pm$ 5.85 ans (tableau 4). Les moins de 80 ans ne représentent que 21%. Les plus de 90 ans quant à eux représentent plus d'un tiers de la population (28%). La majorité de la population se situe entre 77 ans et 93 ans avec un pic d'âge à 80 ans et 90 ans (graphique 1).

TABLEAU 4			
Caractéristiques de la population étudiée			
	Femmes	Hommes	Total
Nombre de patients	83,00	39,00	122,00
Age			
Moyenne d'âge	85,48	84,26	85,09
Ecart-Type âge	5,90	5,72	5,85

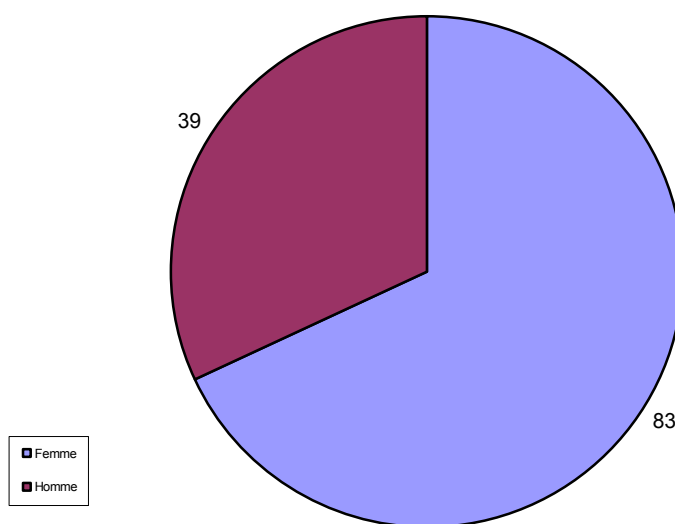
GRAPHIQUE 1 : REPARTITION PAR AGE DES PATIENTS



7.4.2.2. Sexe

La population se compose principalement de femmes (68.03%) et elle provient essentiellement du domicile (graphique 2).

GRAPHIQUE 2 : REPARTITION PAR SEXE DES PATIENTS



7.4.2.3. Poids

Les valeurs des données anthropométriques sont significativement plus élevées chez les hommes. Le poids moyen est de 60.85 ± 15.91 kg. Le poids de la population diminue avec l'âge (tableau 5 et 6).

TABLEAU 5			
Caractéristiques de la population étudiée			
	Femmes	Hommes	Total
Nombre de patients	83,00	39,00	122,00
Poids			
Poids moyen	56,91	69,22	60,85
Ecart-Type du poids	15,82	12,68	15,91

TABLEAU 6
CARACTERISTIQUE DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE

<i>Pour tous les patients</i>	Entre 74 et 79 ans	Entre 80 et 84 ans	Entre 85 et 89 ans	Plus de 90 ans	Total
NB TRANCHE AGE	26	34	28	34	122
Moyenne Poids (Kg)	64,48	62,30	57,76	59,15	60,85

7.4.3. Terrain

TABLEAU 7	
Terrain	
	Nombre de patients/122 (%)
<u>Pathologies associées</u>	
Insuffisance rénale chronique	11 (9,01%)
Insuffisance cardiaque	40 (32,78%)
HTA	75 (61,47%)
Pathologies vasculaires athéromateuses :	49 (40,16%)
Cardiopathie ischémique, n =	25 (20,49%)
AOMI, n =	6 (4,91%)
AVC, n =	18 (14,75%)
Dyslipidémie traitée	10 (8,19%)
Diabète :	
DNID, n =	6 (4,91%)
DID, n =	2 (1,63%)
Pic monoclonale	1 (0,81%)
Cancer évolutif	6 (4,91%)
Myelodysplasie	2 (1,63%)
Tabac	1 (0,81%)
<u>Troubles neuropsychiatriques chroniques</u>	
Dépression	25 (20,49%)
Démence	14 (11,47%)
Autres	3 (2,45%)
<u>Troubles nutritionnels</u>	
Albuminémie , albumine ≥ 35 g/l	34 (27,86%)
35g/l <albumine ≥ 30g/l	50 (40,98%)
30/l <albumine ≥ 25g/l	29 (23,77%)
albumine < 25g/l	9 (7,37%)

7.4.3.1. Pathologies associées

Parmi les pathologies associées, on note que 61.47% des patients avaient une hypertension artérielle, 40.16% une pathologie vasculaire athéromateuse, 32.78% une insuffisance cardiaque, 8.19% une dyslipidémie traitée et 6.5% un diabète.

Seulement 9.01% avaient un terrain d'insuffisance rénale chronique (tableau 7).

7.4.3.2. Troubles psychiatriques chroniques

Ces troubles étaient essentiellement représentés par les dépressions et les démences ($\approx 34\%$, dont 20.49% de dépression et 11.47% de démence) (tableau 7).

7.4.3.3. Troubles nutritionnels

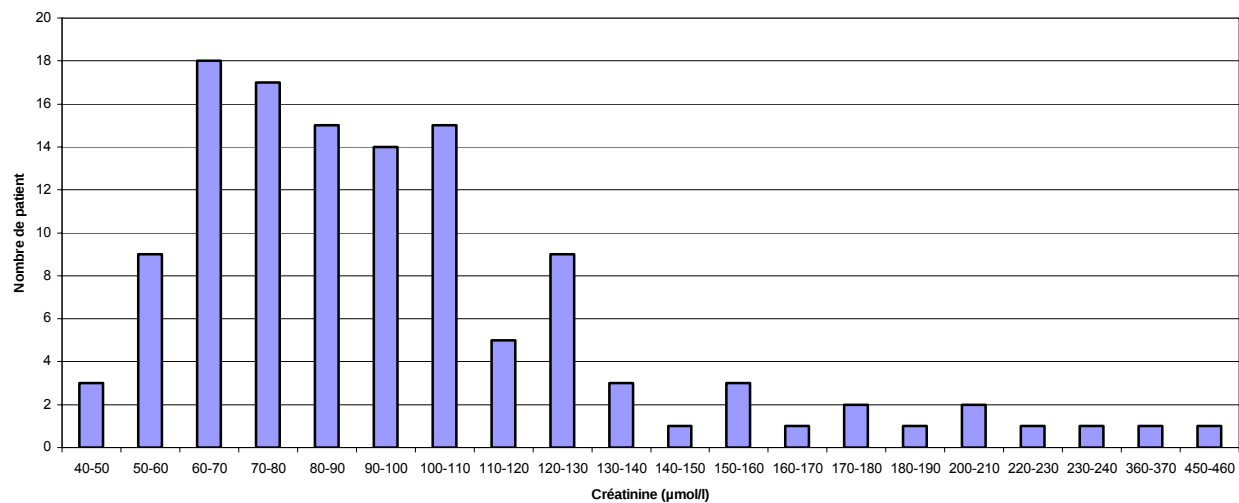
72% des patients présentaient une dénutrition, dont 31% une malnutrition sévère (77) (tableau 7).

7.4.4. Evaluation de l'état rénal par la clairance de la créatinine calculée selon la méthode de Cockcroft et Gault

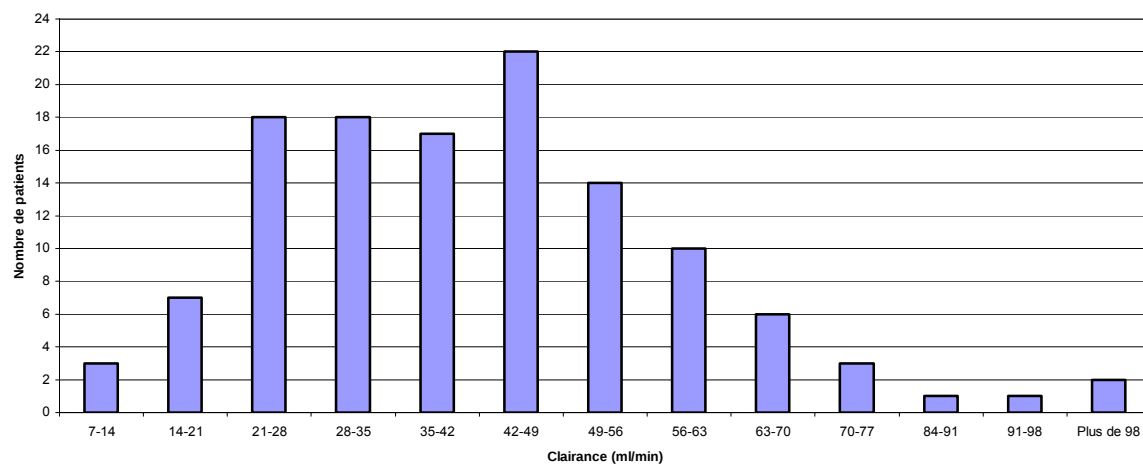
La créatinine moyenne est de $132.28 \pm 77.77 \mu\text{mol/l}$ chez les hommes et $86.15 \pm 29.29 \mu\text{mol/l}$ chez les femmes, correspondant à des clairances moyennes calculées respectivement de $44.19 \pm 20.96 \text{ml/min}$ et de $40.9 \pm 15.75 \text{ml/min}$ (tableau 8, graphique 3 et 4). Ces valeurs sont significativement différentes et plus élevées chez l'homme (tableau 8).

TABLEAU 8			
Caractéristiques de la population étudiée			
	femmes	hommes	total
Nombre de patients	83	39	122
Créatinine			
Créatinine moyenne	86,15	132,28	100,90
Ecart-Type Créatinine	29,29	77,77	54,29
Clairance			
Clairance moyenne	40,90	44,19	41,95
Ecart-Type Clairance	15,75	20,96	17,56

GRAPHIQUE 3
Répartition de la créatinine



GRAPHIQUE 4
Répartition de la clairance

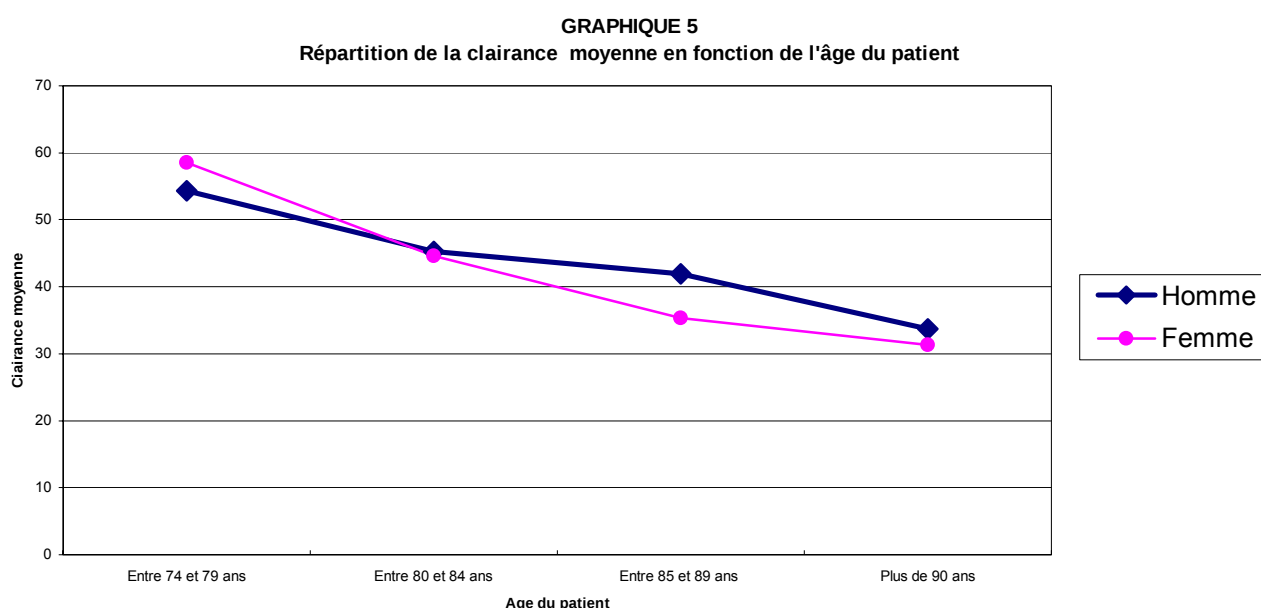


La créatinémie moyenne augmente avec l'âge (tableau 9). Pour les femmes cette évolution est évidente, elle est moins visible chez l'homme du fait de leur faible nombre. Un graphique n'est pas réalisable car il y a une trop grande dispersion des résultats.

TABLEAU 9
CARACTERISTIQUE DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE

<i>Pour tous les patients</i>	Entre 74 et 79 ans	Entre 80 et 84 ans	Entre 85 et 89 ans	Plus de 90 ans	Total
NB TRANCHE AGE	26	34	28	34	122
Moyenne Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	103,12	92,71	99,15	108,82	100,90
Moyenne Clairance	56,59	44,75	36,96	32,08	41,95

La clairance de la créatinine diminue avec l'âge du patient quelque soit le sexe (graphique 5).



Le calcul de la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault indique un fonctionnement rénal normal chez 13.3% des patients.

Les patients dont la fonction rénale est altérée ; selon les termes de l'ANAES (clairance calculée inférieure à 60ml/min), représentent 96.7%.

10% ont une insuffisance rénale légère, 59% une insuffisance rénale modérée, 24% une insuffisance rénale sévère et 3% une insuffisance rénale préterminale (tableau 15 page 80).

Lorsque la fonction rénale est évaluée sur la seule valeur de la créatinine, on observe une prévalence de l'insuffisance rénale, définie par une créatinine supérieure à 137 $\mu\text{mol/l}$ (15.4 mg/l) pour l'homme et 104 $\mu\text{mol/l}$ (11.7 mg/l) pour la femme, **de seulement 30% (76).**

7.4.5. Rôle du terrain et des médicaments sur la fonction rénale

63% des patients ont entre 2 et 4 pathologies associées (tableau 10). Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de pathologies associées et l'état fonctionnel du rein. Il n'y a pas de différence significative statistiquement. De plus, il y a une telle dispersion des résultats qu'un test de comparaison n'est pas nécessaire (tableau 11 et graphique 6). Cette observation est valable pour les 2 sexes (tableau 11, graphique 7).

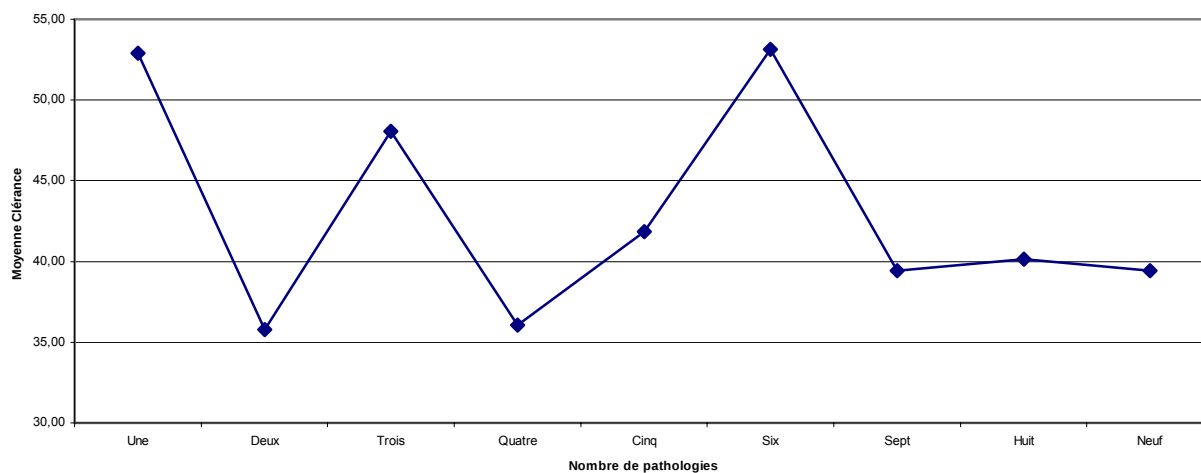
TABLEAU 10	
Répartition des patients en fonction du nombre de pathologies	

Nombre de pathologies	Femme	Homme	Total
Un	7	4	11
Deux	18	7	25
Trois	15	8	23
Quatre	18	11	29
Cinq	13	3	16
Six	4	4	8
Sept	3	1	4
Huit	2	1	3
Neuf	3	0	3
Total	83	39	122

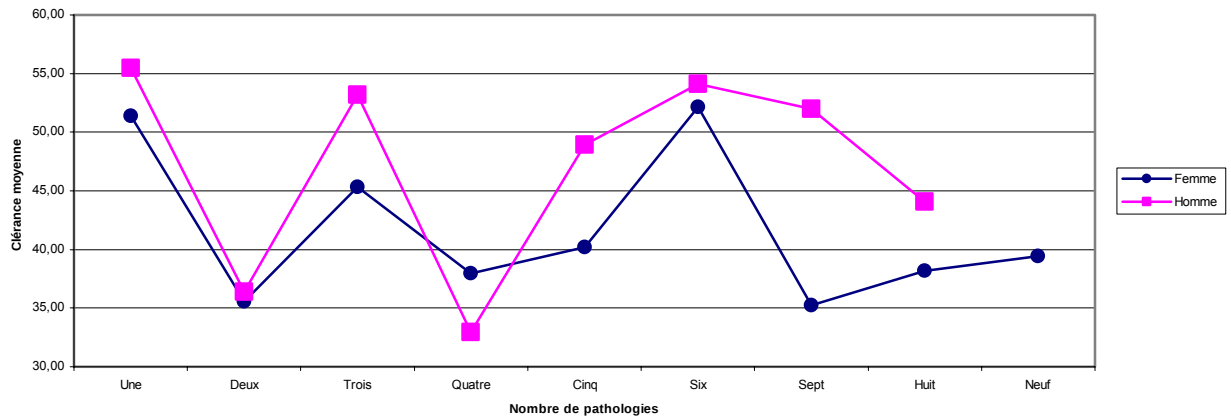
TABLEAU 11
Clairance moyenne en fonction du nombre de pathologies

Nombre de pathologies	Femme	Homme	Total
Une	51,40	55,50	52,89
Deux	35,54	36,38	35,78
Trois	45,35	53,16	48,07
Quatre	37,97	32,94	36,07
Cinq	40,22	48,91	41,85
Six	52,16	54,09	53,12
Sept	35,23	51,96	39,41
Huit	38,17	44,08	40,14
Neuf	39,42		39,42
Total	40,90	44,19	41,95

GRAPHIQUE 6
Clairance moyenne du patient en fonction du nombre de pathologies



GRAPHIQUE 7
Répartition par sexe et nombre de pathologies
de la clairance moyenne du patient



7.4.5.1. Evaluation de l'état de la fonction rénale par la clairance de la créatinine en fonction d'un terrain d'hypertension artérielle

Les valeurs de la clairance moyenne de la créatinine en cas d'hypertension artérielle, sont significativement moins élevées que chez les patients indemnes d'une hypertension artérielle respectivement à 39.04ml/min et 46.61 ml/min (tableau 12).

Les patients atteints d'une HTA ont une fonction rénale plus altérée que ceux non atteints d'HTA. (p=non significatif (ns))

TABLEAU 12
Clairance moyenne selon le terrain

	Femmes (n=83)	Homme (n=39)	Total
HTA			
Non (0)	43,03	52,94	46,61
Oui (1)	39,70	37,43	39,04
<i>Total</i>	<i>40,90</i>	<i>44,19</i>	<i>41,95</i>
Diabète			
Non (0)	41,13	43,80	41,93
Oui (1)	34,83	46,86	42,35
<i>Total</i>	<i>40,90</i>	<i>44,19</i>	<i>41,95</i>
IDM			
Non (0)	40,55	45,29	41,98
Oui (1)	43,84	39,14	41,79
<i>Total</i>	<i>40,90</i>	<i>44,19</i>	<i>41,95</i>
IEC			
Non (0)	40,38	43,59	41,35
Oui (1)	43,51	46,19	44,56
<i>Total</i>	<i>40,90</i>	<i>44,19</i>	<i>41,95</i>

7.4.5.2. Evaluation de l'état rénal par la clairance de la créatinine en fonction d'un terrain de pathologies vasculaires athéromateuses

40% des patients étaient atteints d'une pathologie vasculaire athéromateuse.

La clairance moyenne est de 40.37ml/min, il n'y a pas de différence significative avec la population générale de l'échantillon (p=ns).

16 patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, cette pathologie n'a pas d'influence dans notre étude sur la fonction rénale (tableau 12).

7.4.5.3. Evaluation de l'état rénal par la clairance de la créatinine en fonction d'un terrain diabétique

Dans la littérature, les patients souffrants de diabète (I et II) ont une fonction rénale plus altérée par rapport à ceux indemnes de cette pathologie, malheureusement le nombre de patients diabétique est insuffisant dans notre échantillon (n=8) (tableau 12). C'est pourquoi, si

on réalise un test statistique de comparaison, on s'aperçoit qu'il n'y a pas de différence significative.

7.4.5.4. Evaluation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine en fonction de la prise d'IEC en cas d'hypertension artérielle

Dans notre étude les patients avaient en moyenne 5.7 médicaments et il n'y avait pas de relation entre le nombre de médicaments pris par les patients et leur fonction rénale (tableaux 13, 14, graphique 8 et 9).

Dans l'échantillon, il y avait 23 patients traités par IEC. Les patients traités par IEC ont une fonction rénale comparable à ceux non traités par IEC (tableau 12).

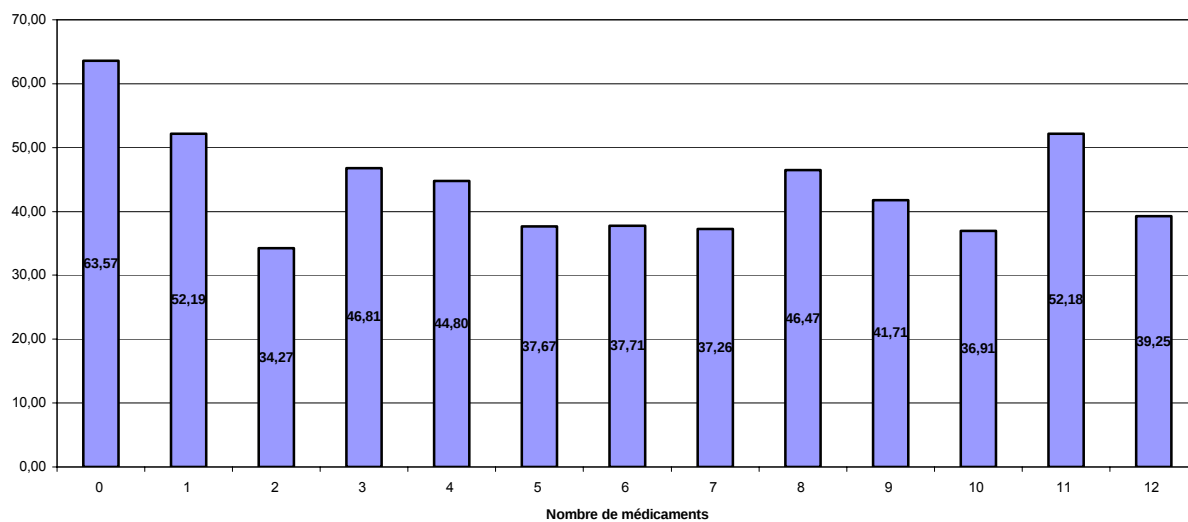
TABLEAU 13			
Répartition des patients en fonction du nombre de médicaments			
Nombre de Médicaments	Femme	Homme	Total
Aucun	2	0	2
Un	4	2	6
Deux	9	1	10
Trois	8	9	17
Quatre	10	4	14
Cinq	17	10	27
Six	10	2	12
Sept	5	3	8
Huit	6	4	10
Neuf	4	1	5
Dix	4	1	5
Onze	2	2	4
Douze	2	0	2
Total	83	39	122

TABLEAU 14
Clairance moyenne fonction du nombre de médicaments

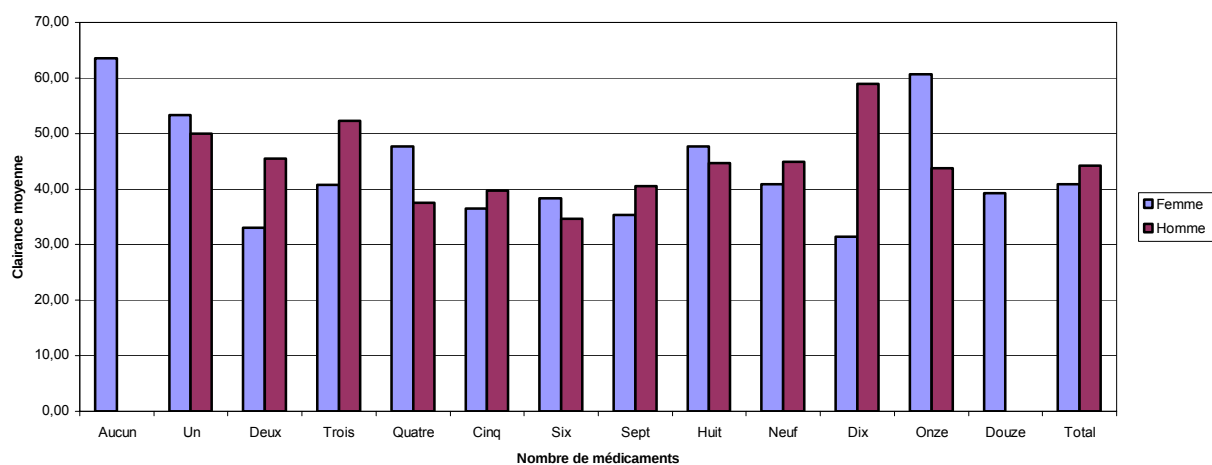
Nombre de Médicaments	Femme	Homme	Total
Aucun	63,57		63,57
Un	53,31	49,97	52,19
Deux	33,02	45,50	34,27
Trois	40,74	52,22	46,81
Quatre	47,72	37,50	44,80
Cinq	36,46	39,71	37,67
Six	38,32	34,64	37,71
Sept	35,29	40,53	37,26
Huit	47,66	44,70	46,47
Neuf	40,91	44,92	41,71
Dix	31,39	59,00	36,91
Onze	60,65	43,70	52,18
Douze	39,25		39,25
Total	40,90	44,19	41,95

GRAPHIQUE 8
Clairance moyennne en fonction du nombre de médicaments

Moyenne Clairance



GRAPHE 9
Répartition par sexe de la clairance moyenne
en fonction du nombre de médicaments



7.4.6. Fonction rénale estimée par le médecin généraliste selon une méthode personnelle

TABLEAU 15				
Fonction rénale estimée par le médecin traitant et fonction rénale calculée selon la formule de Cockcroft et Gault chez 120 patients				
Fonction rénale	Aucune altération	IRC modérée	IRC sévère	IRC terminale
Calculée (Cockcroft et Gault)	16 (13,3%)	71 (59,1%)	29 (24,1%)	4 (3,3%)
Estimée par le médecin traitant (méthode personnelle)	97 (80,8%)	15 (12,5%)	8 (6,6%)	0
Concordance (proportion de patients dont la fonction est correctement estimée)	4 (4,12%)	6 (40%)	6 (75%)	0
Surestimée (proportion de patients dont la fonction rénale est meilleure qu'elle ne l'est)	93 (95,8%)	7 (46,6%)	0	0
Sous-estimée (proportion de patients dont la fonction rénale est estimée moins bonne qu'elle ne l'est)	0	2 (13,3%)	2 (25%)	0

Dans notre étude 85 médecins généralistes ont été sollicités, 2 n'ont pas voulu participer à l'enquête, ils avaient chacun un patient. Les patients étudiés sont donc au nombre de 120.

Selon l'estimation des médecins généralistes, 19.1% des patients ont une fonction rénale altérée. La majorité de ces patients (12.5%) sont classés au stade d'insuffisance rénale modérée 6.6% des patients ont une insuffisance rénale sévère et il n'y a pas de patient au stade d'insuffisance terminale.

Ainsi, selon l'estimation des médecins généralistes, 80.8% des patients ont une fonction rénale normale alors que le calcul de la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault révélait une fonction rénale normale chez 13.3% des patients, de même, seuls 6.6% sont considérés par les médecins comme insuffisant rénaux sévères ou terminaux alors qu'ils le sont en réalité dans 27.3% des cas, **soulignant une sous-estimation de l'atteinte rénale** (tableau 15).

7.4.7. Concordance entre l'estimation de l'état de la fonction rénale par le médecin généraliste et le calcul de la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault

Les médecins généralistes ont surestimés la proportion de patients dont la fonction rénale est normale. **L'estimation des médecins généralistes s'est révélée strictement exacte dans 13.3% des cas** (n=16) et concorde avec l'état de la fonction rénale évaluée selon le calcul de la clairance de la créatinine de Cockcroft et Gault. La fonction rénale est surestimée dans 83.33% des cas (estimée meilleure qu'elle ne l'est en réalité) et sous-estimée dans 3.3% des cas. **Ainsi, 80.8% des patients dont la fonction rénale est estimée normale ont en réalité une altération de cette fonction** (clairance calculée inférieure à 60ml/min). La concordance est la meilleure au stade d'insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement à 40% et 75%.

La concordance est de 4.12% lorsque la fonction rénale est normale.

La plus mauvaise concordance est retrouvée lorsque les patients ont une insuffisance rénale terminale (0%) (tableau 15).

Dans l'étude la fonction rénale a été estimée par la créatinine pour 103 patients. Sur les 103 estimations, il y avait seulement 4 bonnes réponses. Par contre, quand la fonction rénale a été estimée par la clairance de la créatinine (17 patients), il y a eu un meilleur taux de réponse (70.5% de bonnes réponses). Pour ces 17 patients et il y a eu 12 bonnes réponses (c'est-à-dire que la fonction rénale estimée par le médecin généraliste se situait dans le même groupe que la fonction rénale calculée par nos soins à l'aide de la méthode de Cockcroft et Gault).

Aucun médecin n'a utilisé une règlette de calcul de clairance. Toutes les clairances ont été évaluées par la formule de Cockcroft à l'aide d'une calculatrice. Sur le courrier de sortie il n'était pas mentionné le poids des malades, nous l'avons communiqué seulement quand il nous était demandé. Nous avons donc donné le poids des patients à 14 reprises. Sur les 14 poids donnés, la clairance évaluée était correcte à 12 reprises (2 erreurs de calcul).

Pour 3 patients, les praticiens ont utilisés le dernier poids dont ils disposaient, soit, plus d'un an après. La clairance évaluée est incorrecte pour les 3 patients.

7.4.8. Etude du comportement des médecins du service lors de prescriptions d'antibiotiques en fonction de l'état rénal des patients

Au cours de cette étude, 8 antibiotiques ont été utilisés. Sur les 72 fois où l'on a utilisé un antibiotique il a été prescrit en grande majorité de l'Augmentin et de l'Oflocet respectivement 60% et 21%.

Sur 72 prescriptions, seulement 46 posologies correspondaient aux recommandations du Vidal, soit 36% de prescriptions erronées.

Pour les 2 antibiotiques les plus utilisés que sont l'Oflocet et l'Augmentin, le pourcentage de posologies correctes est de seulement 40% et 74.4%.

Quand il y a une erreur de prescription, la tendance est plus au surdosage (84% des cas des erreurs de prescriptions).

53% des prescriptions d'Oflocet sont surdosées alors que pour l'Augmentin il y a 18% de surdosage et 7% de sous dosage. En tout, pour les pénicillines, il y a 25% de surdosage et

6% de sous dosage, soit 31% d'erreurs de prescriptions. Le taux d'erreurs dans la prescription d'Oflocet monte à 60% (tableau 16).

TABLEAU 16				
Nombre de posologie correcte et d'erreurs de prescriptions				
	Nombre de fois d'utilisation	Posologie correcte	Surdosage	Sous dosage
Pénicilline G	2	1	1	0
Clamoxyl	6	2	4	0
Augmentin	43	32	8	3
Claforan	1	1	0	0
Oflocet	15	6	8	1
Ciflox	1	0	1	0
Nebcine	3	3	0	0
Bactrim	1	1	0	0

8. Limites et difficultés de notre étude

8.1. Estimation de l'insuffisance rénale

L'ANAES propose 4 groupes pour classer l'insuffisance rénale chronique selon sa sévérité. Pour elle, tous les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieure à 60 ml/min/1.73m², ont une insuffisance rénale chronique indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques).

Par contre, pour les patients ayant un DFG entre 60 et 89 ml/min/1.73m², plusieurs critères sont à tenir en compte. En effet, si les marqueurs d'atteinte rénale persistent plus de 3 mois les patients sont considérés comme porteurs de maladies rénale chronique (marqueurs d'atteinte rénale : microalbuminurie, protéinurie hématurie pathologique, leucocyturie pathologique, anomalie morphologique à l'échographie rénale). Annexe 4

Si les marqueurs d'atteinte rénale ne sont pas présents, les patients doivent avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale car les données épidémiologiques sont insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique.

Dans notre étude rétrospective, il nous a été impossible de réunir tous les marqueurs d'atteinte rénale car ils ne font pas partie du bilan standard d'entrée en médecine gériatrique. Par ailleurs, nous ne pouvions pas réaliser une surveillance sur trois mois de ces marqueurs du fait notamment que notre étude porte sur un service de médecine aiguë. Nous avons donc considéré de manière arbitraire que tout patient ayant un DFG $\geq$ à 60 ml avait une fonction rénale normale pour ne pas avoir de faux positifs.

8.2. Limite de l'échantillon

Nous sommes conscients que pour l'étude statistique le nombre de patients diabétiques, de patients atteints d'une pathologie vasculaire athéromateuse ou de patients

traités par IEC pour HTA, est relativement faible pour le comparer à notre échantillon et donc d'en tirer des conclusion.

8.3. *Difficultés d'évaluations avec les médecins généralistes*

De plus, durant le questionnaire téléphonique, on peut supposer qu'un certain pourcentage d'erreur peut être commis par les médecins traitants par manque de temps, de concentration, etc. ... puisqu'en effet, les appels téléphoniques étaient donnés en fin d'après midi et en pleine consultation. Nous n'avons pas voulu faire un questionnaire écrit de peur d'avoir un taux de réponse insuffisant ou qu'ils se contentent de lire la conclusion du compte rendu de l'hospitalisation et de nous donner la clairance calculée à l'époque.

8.4. *Utilisation des antibiotiques*

Concernant les antibiotiques, nous avons bien remarqué que certains étaient utilisés trop peu de fois (par exemple une fois seulement pour le Claforan) mais notre but n'est pas de réaliser des statistiques mais uniquement des observations sur la pratique du service.

9. Discussion

9.1. *Modification de la fonction rénale avec l'âge*

Dans notre étude nous avons vérifié que la fonction rénale diminue avec l'âge.

Dans la littérature, il est démontré que la filtration glomérulaire diminue avec l'âge, mais les résultats sont très variables d'une population à l'autre.

En effet la détérioration de la fonction rénale **est plus importante** chez les sujets **non sélectionnés** et particulièrement chez les patients hospitalisés non sélectionnés.

Dans l'étude de Rowe et al, la clairance de la créatinine passe de 140 à 80ml/min entre 20 et 80 ans. (23). Pour notre part la clairance moyenne est évaluée à 42 ml/min, estimée à 44 ml/min pour la tranche d'âge entre 80 et 84 ans. La différence entre nos résultats et ceux de Rowe peut paraître énorme (pour une tranche d'âge équivalente, la fonction rénale est divisée par 2) mais dans cette étude et dans la plupart des études épidémiologiques, les sujets atteints de diabète, d'HTA sont exclus ce qui représente un biais de sélection évident pour étudier le vieillissement commun puisque le diabète de type 2 et l'HTA sont des maladies particulièrement fréquentes dans la population âgée et leur retentissement rénal bien connu (25).

Nos patients étaient âgés en moyenne de 85.09 ± 5.58 ans et avaient une clairance moyenne de 41.95 ± 17.56 ml/min.

L'étude de Charmes et Merles qui portait sur le même type de population (544 patients âgés (84.8 ± 6.4 ans) hospitalisés non sélectionnés et non hospitalisés pour raison néphrologique) confirme nos résultats avec des fonctions rénales relativement altérées (clairance moyenne à 33 ± 14 ml/min) (26).

Nous avons vu dans la littérature qu'en France les néphropathies vasculaires représentent 15 à 20% des insuffisances rénales chroniques et l'hypertension artérielle est la deuxième cause d'insuffisance rénale terminale après le diabète et avant les glomérulopathies. Une étude réalisée en 1996 par Salive et al., montre qu'il y a une relation entre le taux de créatinine sérique de la personne âgée et son statut médical, autrement dit que l'état rénal du patient âgé est relié au terrain. Cette étude portait sur 3999 patients hospitalisés dans des services de gériatrie. On notait que les patients atteints de diabète de type II, d'hypertension

artérielle, et d'infarctus du myocarde avaient une fonction rénale significativement altérée par rapport à une population indemne de ces pathologies (25). Cette étude soulignait la nécessité de la prise en charge, en particulier en cas d'insuffisance rénale, de l'HTA et des autres facteurs de risques cardiovasculaires, essentiellement le diabète. L'étude que nous avons réalisée le montre également pour l'hypertension artérielle, mais pas pour le diabète, ni pour les pathologies vasculaires athéromateuses (même cas pour l'infarctus du myocarde) car notre échantillon est trop faible du point de vue statistique.

L'effet néphroprotecteur des IEC est connu notamment pour les néphropathies diabétiques. Dans notre étude nous n'avons pas pu vérifier cela. Il n'y a pas de différence avec la population témoin, probablement là encore du fait d'un échantillon trop petit.

9.2. Difficultés d'évaluation de la fonction rénale chez le sujet âgé

Nos résultats soulignent la difficulté d'une évaluation exacte de la fonction rénale chez le sujet âgé. En effet, lorsqu'elle est calculée selon la méthode de Cockcroft et Gault, la prévalence de l'insuffisance rénale (clairance $< 60\text{ml/min}$) est de 86.7% et 27.4% au stade d'insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance $< 30\text{ml/min}$), alors qu'elle n'est respectivement que de 19.2% et de 6.6% lorsqu'elle est évaluée par le médecin généraliste par la méthode de son choix.

L'estimation de la fonction rénale par les médecins généralistes indique une concordance avec le calcul utilisant la méthode de Cockcroft et Gault dans seulement 13.3% des cas. Dans la majorité des cas, l'état de la fonction rénale a été surestimée puisque chez 83.3% des patients, les praticiens l'ont estimé meilleure qu'elle ne l'était en réalité.

Une étude réalisée par Olivier Haron en mars 2001 dans les services de gériatrie réparti dans toute la France métropolitaine, montre que les principaux facteurs de discordances entre les fonctions rénales estimées et calculées sont le sexe féminin, l'âge et le poids, qui sont des variables intervenant dans le calcul de la clairance par la méthode de Cockcroft et Gault (78). Ces résultats indiquent que « l'estimation subjective » ne permet pas d'évaluer de façon suffisamment précise la sévérité de l'atteinte rénale et que notamment, la simple interprétation du niveau de la créatinine plasmatique ne reflète pas la fonction rénale. Une étude menée aux Etats-Unis sur une cohorte de 3999 patients âgés vivant en institution a

confirmé la forte association entre un niveau de créatinine sérique élevé, le sexe masculin et l'âge (79). Cependant chez le sujet âgé, le niveau de créatinine ne suffit pas à évaluer correctement l'état de la fonction rénale. Ainsi, dans notre étude, lorsque la fonction rénale est évaluée sur la seule valeur de la créatinine on observe une prévalence de l'insuffisance rénale, définie par une créatinine supérieure à $137\mu\text{mol/l}$ pour l'homme et $104\mu\text{mol/l}$ pour la femme, de seulement 30%. De même, les données épidémiologiques américaines indiquent que chez les hommes de plus de 70 ans une prévalence de l'insuffisance rénale est de 32%, lorsqu'elle est définie par une créatinine plasmatique $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$ (79). Dans ce cadre, l'évaluation de la fonction rénale chez le sujet âgé doit passer par le calcul systématique de la clairance de la créatinine. La méthode la plus simple repose sur le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault, et il est nécessaire de définir des moyens permettant la diffusion d'outils de calcul (logiciels ou règlette) afin de pouvoir adapter l'information médicale aux besoins et à la demande des médecins.

Notre étude a été réalisée avec l'aide des médecins de famille, mais nous tenons à souligner la difficulté de l'évaluation de la fonction rénale également chez les spécialistes quand il n'y a pas recours systématique au calcul selon la formule de Cockcroft et Gault. En effet, une étude récente réalisée avec l'aide de médecins gériatres montre que quand ils utilisent une méthode de leur choix pour évaluer la fonction rénale, il y a une concordance avec le calcul utilisant la méthode de Cockcroft et Gault de seulement 35%. Une autre étude menée auprès des cardiologues pour l'évaluation de l'état de la fonction rénale chez les hypertendus ambulatoires âgés en moyenne de soixante six ans, indique une importante sous-estimation de la fonction rénale par le médecin. Dans cette population, 67 % des patients dont la fonction rénale était estimée normale auraient en réalité une altération de la fonction rénale (clairance $< 80 \text{ ml/min}$) (80).

9.3. Prise en compte de la fonction rénale en cas de prescription de médicaments à élimination rénale chez la personne âgée

La prise en compte de la fonction rénale est particulièrement nécessaire chez le sujet âgé lors de toute prescription de médicaments à élimination rénale. En effet, il a déjà été démontré que près de 40% des intoxications médicamenteuses concernent les personnes âgées (81).

Le déclin de la fonction rénale avec l'âge en est l'une des causes majeures, à laquelle s'ajoute l'exposition à des pathologies chroniques. L'insuffisance rénale aiguë du sujet âgé trouve le plus souvent son origine dans la prise médicamenteuse ; les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques et les diurétiques sont le plus souvent mis en cause. Dans ce cadre, une évaluation correcte de la fonction rénale s'avère indispensable à la prise en charge et à l'adaptation des thérapeutiques chez les sujets âgés. Il a été démontré qu'en l'absence de calcul de la clairance de la créatinine, il existe des erreurs dans la prescription des doses d'antibiotiques chez un patient sur trois après 80 ans (82). Dans notre étude le résultat est sensiblement le même avec 36% de prescriptions erronées.

Ainsi, la **connaissance** de l'état rénal des sujets âgés permet d'adapter **les différentes prescriptions**.

9.3.1. Règle d'emploi des médicaments chez la personne âgée avec une fonction rénale altérée

Au vu de cette étude, on s'aperçoit que les praticiens au sein du service, ont un comportement paradoxal. En effet, ils semblent conscients que les patients peuvent avoir une fonction altérée et qu'il faille la surveiller au cours de l'hospitalisation. Pour cela, ils font l'effort de peser les malades et prennent la peine de calculer la clairance de la créatinine à l'aide de réglettes mais malheureusement ils n'ajustent pas systématiquement la posologie des traitements en fonction de l'état rénal de leurs patients.

Partant de ce constat, nous allons proposer dans ce qui suit une conduite à tenir vis-à-vis des prescriptions médicamenteuses en fonction de la clairance de la créatinine.

9.3.1.1. Adaptation des traitements à élimination rénale

Les personnes âgées qui ont une altération de la fonction rénale, ont un ralentissement de l'élimination des médicaments à excrétion rénale prépondérante.

En effet, la réduction de la masse néphronique entraîne un allongement de la demi-vie d'élimination, proportionnelle à la réduction du débit de filtration glomérulaire.

Si la demi-vie d'un médicament est de 2 heures chez un patient à fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire de 100ml/min), elle sera de 6 heures chez une personne âgée

avec une insuffisance rénale modérée ayant un débit de filtration glomérulaire de 33 ml/min. Cette demi-vie sera de 20 heures si le débit de filtration est de 10 ml/min.

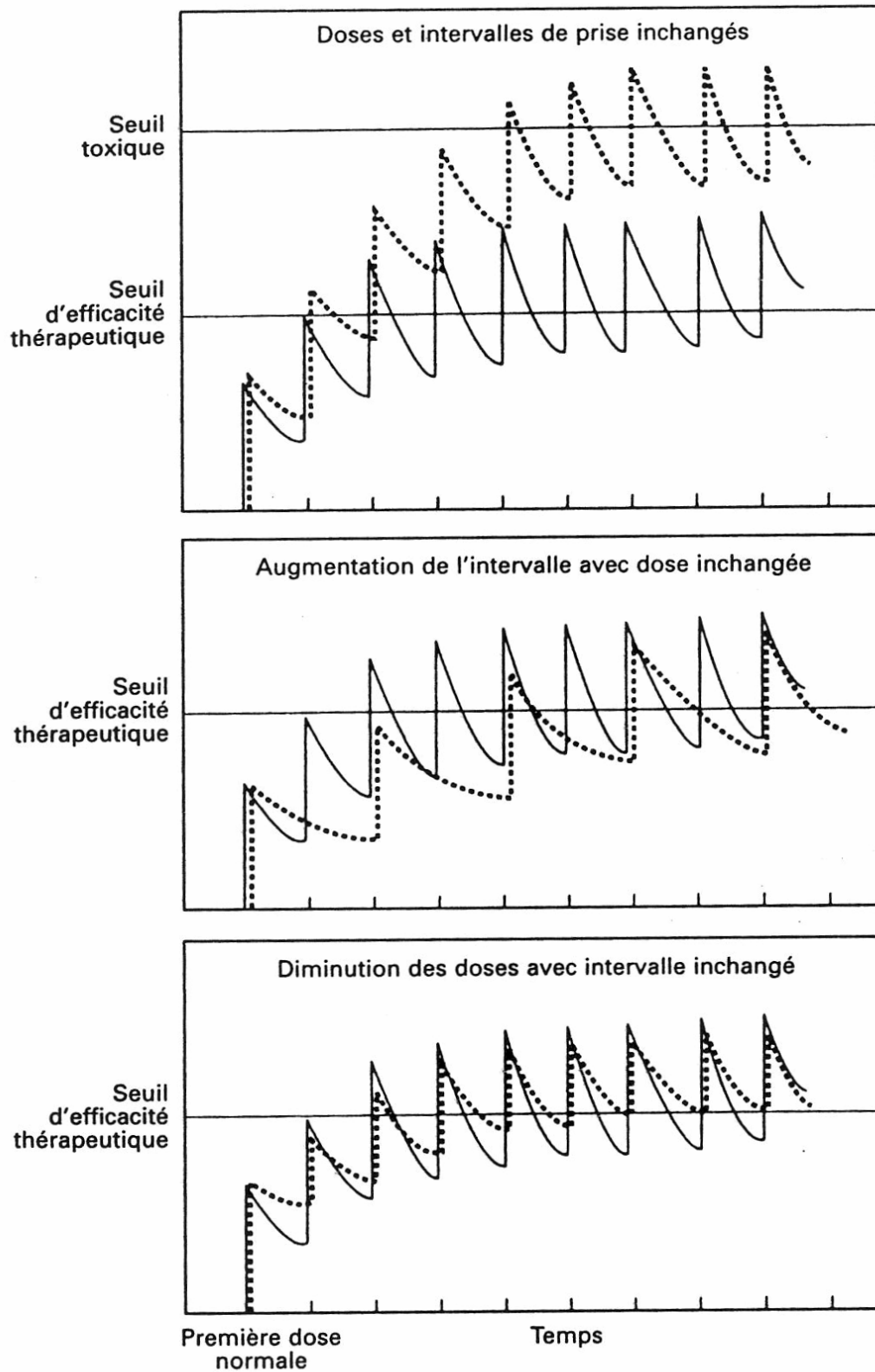
Les sujets âgés ont une réduction physiologique de la fonction rénale dont l'effet peut s'ajouter à celui d'une réduction pathologique.

Ces personnes ont de plus, une baisse du débit sanguin hépatique qui réduit d'autant la clairance globale des médicaments.

Il faut donc être particulièrement vigilant et prudent dans le maniement des médicaments chez la personne âgée.

L'adaptation d'un traitement sera nécessaire quand l'administration d'une dose normale de médicament génère des concentrations plasmatiques en médicaments et/ou en métabolites supérieur à celles observées habituellement chez l'adulte jeune.

Pour cela on peut s'aider de 2 méthodes pour adapter la posologie des traitements au degré de réduction de la fonction rénale : soit en augmentant l'intervalle entre les prises ou en réduisant les doses sans modification du rythme d'administration (graphique 10 issue de 84).



graphique 10

La méthode de l'intervalle doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (concentration maximale en médicament) et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre une concentration maximale suffisamment élevée. Ceci est le cas par exemple **pour les antibiotiques** pour lesquels on doit conserver une concentration maximale élevée afin d'atteindre des concentrations bactéricides.

La méthode de la dose est appliquée lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir la concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement.

Dans tous les cas la dose initiale ou dose d'attaque doit être identique à celle utilisée chez le sujet à fonction rénale normale. L'ajustement de la posologie ne concerne que les doses suivantes : doses d'entretien.

La dose de charge a pour but d'atteindre rapidement la zone de concentration plasmatique efficace et la dose d'entretien permet de maintenir les taux circulants dans la fourchette thérapeutique.

Il convient alors de déterminer la dose quotidienne d'entretien adaptée au niveau de la fonction rénale du patient et de répartir ensuite les prises en fonction de la demi-vie du médicament.

9.3.1.2. Conduite à tenir en fonction de la clairance de la créatinine

Un grand nombre d'accidents iatrogènes observés chez les sujets âgés sont dus à la méconnaissance des modifications de la fonction rénale.

La clairance de la créatinine doit être systématiquement calculée chez la personne âgée à son entrée dans le service et recontrôlée lorsque l'on prescrit des drogues potentiellement néprotoxiques.

En effet en cas de maladie aiguë, surtout s'il s'agit d'une infection, il ne faut pas se contenter d'un dosage de créatininémie antérieure car l'association sepsis, déshydratation, médication a pu en quelques jours modifier considérablement la fonction rénale.

La conduite à tenir pour l'adaptation thérapeutique en fonction de la clairance de la créatinine suggérée par le Docteur Rainfray et son équipe nous a paru intéressante. Nous nous proposons donc de l'exposer. On remarquera que les valeurs seuil de clairance pour lesquelles il faut adapter la posologie des traitements sont proche de celles des recommandations du Vidal.

Clairance inférieure à 50 ml/min et inférieure à 30ml/min :

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50ml/min 2 mesures sont indispensables (47).

La première mesure est de réduire les doses de médicaments à élimination rénale et ayant une marge thérapeutique étroite (ex : *digoxine, dépakine, aminoxyde, vancomycine*) en fonction de la clairance de la créatinine. Pour cela, on peut s'aider de dosage sérique.

La plupart des antibiotiques doivent être utilisés à moindre dose (ex : *amoxiciline, quinolone*) ou en espaçant les prises pour les amino-glycosides (ex : *gentamicine, amikacine, tobramycine etc. ...*). La néphrotoxicité des aminoglycosides est plus importante chez les sujets âgés avec une majoration du risque s'il y a association avec du furosémide (85).

La plupart des anticancéreux sont également à élimination rénale et doivent être réduits : méthotrexates, bléomycine, cyclophosphamide, melphalan.

La deuxième mesure est de diminuer ou de supprimer les médicaments réduisant le flux sanguin rénal, en cas de maladie aiguë : diurétique, antihypertenseur, I.E.C..

Clairance inférieure à 30ml/min :

A ce stade chez la personne âgée, il faut une baisse des doses de médicaments à élimination rénale mais aussi de ceux à élimination non rénale du fait de la diminution du volume de distribution et des fixations protéiques induites par l'insuffisance rénale.

10. CONCLUSION

Le vieillissement physiologique entraîne des modifications anatomiques et fonctionnelles rénales qui doivent être différenciées de celles provoquées par des maladies liées au vieillissement qui nécessitent un diagnostic et un traitement propre.

Le vieillissement rénal est très variable d'un individu à l'autre et d'une population de sujets à une autre.

Notre étude se veut une analyse de pratiques et non une étude statistique. Nous avons pu montrer dans une population de sujets hospitalisés en médecine aiguë la très forte prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients âgés hospitalisés, avec seulement 13,3% des patients gardant une fonction rénale normale après 74 ans.

L'évaluation « subjective » de la fonction rénale par les médecins, par une méthode de leur choix (en majorité par la créatinémie) a une très mauvaise concordance avec le calcul de la clairance de la créatinine par la formule Cockcroft et Gault et expose au risque de sous-estimation de l'atteinte rénale. Ces résultats suggèrent que l'appréciation de l'état rénal du sujet âgé doit reposer sur le calcul de la clairance afin de pouvoir définir une meilleure prise en charge thérapeutique. La diffusion d'outils de calcul simples pourrait faciliter l'application systématique de cette formule afin de répondre aux besoins et à la demande des médecins.

Enfin, les sujets âgés sont très souvent polypathologiques et polymédiqués. De nombreux médicaments sont éliminés au moins en partie par le rein. Le vieillissement de la fonction rénale et les altérations de la fonction rénale risquent donc d'avoir un retentissement important dans le métabolisme de ces médicaments. L'administration chez les personnes âgées des médicaments qui utilisent la voie rénale pour leur métabolisme, aux doses usuelles utilisées chez l'adulte, entraîne des taux sériques élevés et un risque de toxicité.

Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont particulièrement perturbées chez les sujets âgés lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 50 ml/min ce qui est une situation fréquente et qui nécessite une adaptation des posologies.

L'estimation de la clairance de la créatinine est indispensable chez la personne âgée, si l'on veut prescrire des médicaments à élimination rénale (recommandations ANAES pour

patients supérieurs à 75 ans) et d'autant plus s'il se greffe un épisode médical aigu (en particulier lorsqu'il s'agit d'une infection).

Cette étude montre que l'état rénal des personnes âgées en service de médecine gériatrique aigue est en parti pris en compte. Il reste cependant des efforts à faire pour les prescriptions médicamenteuses à élimination rénale. En ville il faut d'avantage sensibiliser les praticiens pour calculer la clairance de leurs patients âgés.

Pour finir il serait intéressant de savoir ce qu'il en est en service de soins de longue durée quant à l'évaluation de la fonction rénale et des prescriptions médicamenteuses à élimination rénale.



N°Finess 440000057

CONSULTATION GERIATRIQUE d'ORIENTATION (C.G.O.)

N° DOSSIER C.G.O.

--	--

ETIQUETTE**SIGMA**

DATE d'HOSPITALISATION : / / / /

DATE de la C.G.O. : / / / /

NOM : _____ PRENOM : _____

NOM de JEUNE FILLE : _____ DATE de NAISSANCE : / / / /

ADRESSE HABITUELLE : _____



REMARQUES : _____

Service demandeur : _____ N° ancienne fiche C.G.O. : _____ Date : _____

Motif d'entrée : _____

SITUATION SOCIO-FAMILIALE**ETAT CIVIL** :Célibataire ☐ Marié(e) ☐ Divorcé(e) ☐ Veuf(ve) ☐ Vie maritale ☐

Etat du conjoint : _____

PERSONNES A PREVENIR : _____

FAMILLE VUE : OUI ☐ NON ☐ CONTACT TELEPHONIQUE : OUI ☐ NON ☐LOGEMENT : Foyer Logement ☐ Maison de Retraite ☐ Soins Longue Durée ☐Maison ☐Appartement ☐ Etage : _____ Ascenseur ☐**MAINTIEN A DOMICILE** :

	SOINS	MENAGE	COURSES	REPAS
QUI				
Nombre de passages				

Télé-Alarme ☐ Autre : _____

Validation : Dr LEROUX, Dr MAROT, Chefs de service G-GM/-DE-002 B Mise à jour le 03/07/02 I

NOM : _____

Prénom : _____

DOSSIER MEDICAL (C.G.O.)

Médecin qui adresse : _____ ☒ / / / / / / / / / / / / / / /

Médecin traitant : _____ ☒ / / / / / / / / / / / / / / /

ANTECEDENTS	THERAPEUTIQUE ACTUELLE

NOM du MEDECIN GERIATRE : _____

REMARQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES : _____

OBJECTIFS DE L'HOSPITALISATION : _____

ORIENTATION	Proposée	Effective	ORIENTATION	Proposée	Effective
Gériatrie 1			Psychiatrie		
Gériatrie 2			H.A.D.		
Gériatrie 3			Retour à Domicile		
Hôpital de Jour De Gériatrique			Hébergement Temp. - Définitif		
Médecine (CHG) :			Convalescence		
-			-		
Méd. Périphérique			Réanimation		
-					
-					
Chirurgie :			Autre		
-			-		
Cardiologie			Décès		

ANNEXE 2 : Observation type

Nom, prénom :

Age :

Sexe :

Poids en Kg :

Créatinémie en μmol :

Clairance de la créatine ml/min :

Albuminémie g/l :

ATCD : -médicaux :

-chirurgicaux :

Autonomie :-lieu de vie

-aide au domicile

-IDE

TTT d'entrée :

TTT utilisé pendant l'hospitalisation

Diagnostic retenu sur le compte rendu de sortie :

TTT de sortie :

Médecin traitant :-nom :

-adresse :

-tél. :

ANNEXE 3 : Enquête téléphonique auprès des médecins traitants entre juin juillet 2003.

Votre patient a été hospitalisé dans le service de gériatrie aiguë de St Nazaire entre janvier et mars 2002.

1-Savez-vous si votre patient(e) avait une altération de sa fonction rénale à l'époque ?

Si oui, vous diriez qu'il ou elle avait une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou préterminale.

2-Pour vous aidez, vous pouvez utiliser le courrier de sortie de l'époque où sont mentionnés des résultats biologiques.

Pour estimer la fonction rénale vous pouvez utiliser la méthode de votre choix (poids, créatinine, sexe etc....). Vous pouvez également utiliser les outillages dont vous disposez au cabinet (réglette de calcul, calculatrice etc. ...)

Quelle méthode avez-vous choisi ?

Avez-vous utilisé un instrument de calcul ?

Annexe 4

Définition : l'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins trois mois et est irréversible.

Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique .

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1.73m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale**	<15

*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

**le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par la clairance de la créatinine estimée <15 ml/min/1.73m² indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

Définition des marqueurs d'atteinte rénale :
protéinurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1, hématurie,
leucocyturie, anomalies morphologiques

Microalbuminurie : 20-200µg/min ou 30-300 mg/24h ou rapport albuminurie/créatininurie >2mg/mmol

Protéinurie : >300 mg /24 h ou : rapport protéinurie/créatininurie > 200mg/g

Hématurie pathologique : GR > 10/mm³ ou 10 000/ml

Leucocyturie pathologique : GB> 10/mm³ ou 10 000/ml

Anomalie morphologiques à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1.ELBAUM M.

Etudes et résultats : Vieillissement et protection sociale : une projection comparée pour six pays de l'Union européenne.
Paris : Direction de la Recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 2001:134.

2.FRIES D, DRUET P, FOURNIER A et al.

Physiologie rénale et désordres électrolytiques.
Paris : Hermann,1992.

3.LEGRAIN M, SUC JM.

Néphrologie.
Paris:Abrégés, 1985:1320.

4.LINDEMAN RD, GOLDMANN R.

Anatomic and physiologic age changes in the kidney.
Exp Gerontol 1986;**21**:379-84.

5.TACHI H,TSUBOI K, OKUTOMI J.

Age changes in the human kidney of the different races .
Gerontologie 1971;**17**:87-97.

6.TAKEDAT, IMADA A. KIMURA Met al.

Age-related changes in the morphological studies in the rat and human kidney.
Nippon Jinzo Gakkai Shi 1996;**38**:555-562.

7.ROBERT D, LINEMAN MD.

Overview : Renal physiology and pathophysiology of aging.
Am J of Kidney Dis 1990;**16**:275-282.

8.PORUSH JG, FAUBERT PF.

Renal disease in the aged.
Boston: Little, Brown, 1991.

9.NYENGUARD JR, BENDTSEN TF.

Glomerular number and size in relation to age, kidney weight and body surface in the normal man.
Anat Rec 1992;**232**:194-201.

10.CORMAN B, MEYRIER A.

Vieillessement de la fonction rénale.

In Maugourd M.F. G rontologie, Sauramps M dical, Ed, 1992.

11.ANDERSON S, BRENNER BM.

Effects of aging on the renal glomerulus.

Am J Med 1986;43:5-42.

12.KASISKE BL.

Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney.

Kidney Int 1987;31:11153-9.

J Lab Invest 1994;70:138-51.

13.MUHLBERG W, PLATT D.

Age-Dependent changes of the kidney : Pharmacological implications.

Gerontology 1999;45:243-253.

14.DARMADY EM, OFFER J, WOODHOUSE MA.

The parameters of aging kidney.

J Patol 1973;109:195-207.

15.LANGEVELD JP, VEERKAMP JH, DUYF CM.

Chemical characterization of glomerular and tubular basement membrane of men of different ages.

Kidney Int 1981;20:104-114.

16.VERBEKE P, PERICHON M, BOROT-LALOI C et al.

Accumulation of advanced glycation and products in the rat nephron : Link with circulation ages during aging.

J Histochem Cytochem 1997;45:1059-68.

17.KARTUNNEN T, RISTELI J, AUTIO-HERMAINEN H et al.

Effect of age and diabetes on type IV collagen and laminin in human kidney cortex.

Kidney Int 1986;30:586-591.

18.MAC CALUM DB.

The bearing of degenerating glomerul on the problem of the vascular supply of the mammalian kidney.

Am J Anat 1939;65:69-103.

19.MC Manus JFA, LUPTON CHJr.

Ischemic abolesence of renal glomeruli.

Lab Invest 1960;9:413-434.

20.BAUER JH, REAMS GP, WU Z.

The aging hypertensive kidney : Pathophysiology and therapeutic options.

Am J Med 1991;90(suppl):21-27.

- 21.HOLLENBERG NK, ADAMS DF, SOLOMAN HS et al.**
Senescence and the renal vasculature in normal man.
Circ Res 1974;**34**:309-316.
- 22.DAVIES DF, SHOCK NW.**
Age changes in glomerular filtration rate : Effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adults males.
J Clin Invest 1950;**29**:496-507.
- 23.ROWE JW, ANDERS R, TOBIN JD.**
The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectionnal and longitudinal study.
J Gerontol 1979;**31**:155-63.
- 24.LINDEMAN RD, TOBIN J, SHOCK NW.**
Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age.
J AM Geriatric Soc 1985;**33**:278-85.
- 25.SALIVE ME, JONES CA,GURALNIK and al.**
Serum creatinine levels in olders adults: relationship with heath status and medications.
Age Ageing 1995;**24**:142-150.
- 26.CHARMES JP,MERLE L.**
Conséquences du vieillissement rénal en thérapeutique.
La revue de gériatrie 1996 ;**21**:447-52.
- 27.MIURA K, GOLDSTEIN RS, MORGAN DG and Al.**
Age related differences in susceptibility to renal ischemia in rats .
Toxicol Appl Pharmacol 1987;**87**:284-296.
- 28.MILLER M, GOLD GC, FRIEDLANDER DA.**
Physiological changes of aging effecting salt and water balance.
Rev Clin Gerontol 1991;**1**:215-30.
- 29.EPSTEIN M, HOLLENBERG NK.**
Age as determinant of renal sodium conservation in normal man.
J Lab Clin Med 1976;**76**:411-7.
- 30.HELDERMAN JH, VESTAL RE, ROWE JW, et al.**
The reponse of aging vasopression to intravenous ethanol and hypertonie saline in man. The impact of aging.
J Gerontol 1978;**33**:39-47.
- 31.FAULT CM, HOLMES C, BAYLIS PH.**
Water balance in elderly people. Is there a defieny of vasopression?
Age Ageing 1993;**22**:114-20.
- 32.TEILLET L, PRESSER L,VERBAVATZ JM et al.**
Vieillissement rénal : mécanismes cellulaires des troubles de l'équilibre hydrique.
Thérapie 1999 ;**54**:147-154.

- 33.WEIDMANP, DE MYTTENAERE-BUZTEIN S, MAXWELL NH et Al.**
Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man.
Kidney Int 1975;**8**:325-33.
- 34.CRANE MG, HARRIS JJ.**
Effects of aging on renin activity and aldosterone excretion.
J Lab Clin Med 1976;**87**:947-59.
- 35.BEMIN J, LEVY B, MICHEL JB.**
Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in the later life.
Drugs Aging 1994;**5**:391-400.
- 36.NAKA T, OGIHARA T, HATA T et al.**
The effect of aging on urinary kallikrein excretion in normotensive subjects and in patients with essential hypertension.
J Clin Endocrinol Metab 1981;**52**:1023-6.
- 37.OKASHI M, FUJIO N, NAWATA H.**
High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged man.
J Clin Endocr Metab 1987;**64**:81-5.
- 38.HALLER B, ZUST H, SHAW S et al.**
Effect of posture and ageing on circulating atrial natriuretic peptide level in man.
J Hypertens 1987;**5**:551-6.
- 39.BEGELE HH, MATHIAS R, PERKINS JH et al.**
Impaired renal and extrarenal potassium adaptation in old rats.
Kidney Int 1983;**23**:684-90.
- 40.SARRIBAS V, LOTSCHER M, LOFFING J et al.**
Cellular mechanisms of the age-related decrease in renal phosphate reabsorption.
Kidney Int 1996;**50**:855-63.
- 41.MEYERS BR.**
Renal function in aging.
J Am Geriatr Soc 1989;**37**:791-800.
- 42.CHAPUY MC, DURR F, CHAPUY P.**
Age-related changes in parathyroid hormone and 25-hydroxycholecalciferol levels.
J Gerontol 1983;**38**:19-22.
- 43.EPSTEIN M.**
Aging and the kidney.
J Am Soc Nephrol 1996;**7**:1106-22.
- 44.FLIESER D, ZEIER M, NOWACK R et al.**
Renal functional reserve in healthy elderly subjects.
J Am Soc Nephrol 1993;**3**:1371-3.

45.VLASSARA H, BUCALA R, STRICKER L.

Pathogenic effects of the advanced glycosilation: biochemical, biologic and clinical implication for diabets and aging.

J Lab Invest 1994;**70**:138-51.

46.TEILLET M, VERBEKE P, GOURAUD S et al.

Food restriction prevents advanced glycation end product accumulation and retard kidney aging in lean rats.

J Am Soc Nephrol 2000;**11**:1488-97.

47.RAINFRAYM, RICHARD-HARTSON S, SALLIS-MONTAUDON N et al.

Les effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. Presse Med 2000;**29**:1373-8.

48.MELK A, RAMASSAR V, HELMS LMH et al

Telomere shortening in kidneys with age.

J Am Soc Nephro 2000;**11**:444-53.

49.LEE DD, LIDEMAN RD, YIENGST MJ et al.

Influence of age on the cardiovascular and renal responses to tilt.

J Appl Physiol 1966;**21**:51-61.

50.BAYLIS C, SCHMIDT R.

The aging glomerulus.

Semin Nephrol 1996;**16**:265-276.

51.BRENNER B, MEYER TW, HOSTETTER TH.

Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in the aging, renal ablation and intrinsic renal disease.

N Engl Med 1982;**307**:652-659.

52.KLOHR S, harris k;

Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal desease.

Kidney Int 1989;**36**:527-31.

53.WANG J, STEASSEN JA.

Antihypertensive drug in older patients.

J Am Soc Nephrol 2001;**10**:263-69.

54.FRIES D, DRUET P, FOURNIER A et al.

Maladie rénale.

Paris : Hermann,1992:345-52.

55.PASCUAL J, LIARRO F,ORTUNO J.

The elderly patient with acute renal failure.

J Am Soc Nephrol 1995;**6**:144-5.

56.ANDERSON S, BRENNER BM.

Effect of aging on the renal glomerulus.
Am J Med 1986;**80**:435-42.

57.CORMAN B, ROINEL N.

Single nephron filtration rate and proximal reabsorption in aging rats.
Am J Physiol 1991;**29**:75-80.

58.SHIGEMATSU Y, HAMADA M, HIASA G et al.

Serum creatinine level underestimates hypertensive renal involvement in elderly patients with essential hypertension.
Hyper Res 1999;**22**:297-301.

59.COCKCROFT DW, GAULT MH.

Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.
Nephron 1976;**16**:31-41.

60.GAULT MH, LONGERICH LL, HAMET JD.

Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine.
Nephron 1992;**62**:249-56.

61.MICKAEL M, LUBRAN MD et al.

Renal function in the elderly.
Ann Clin Lab Sci 1995;**25**:122-31.

62.MICALL SR, SAINSBURY R, BAILEY RR.

Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age.
Nephron 1991;**59**:621-25.

63.CRAIG RM, MURPHY P, GIBSON TP et al.

Kinetic analysis of D-Xylose absorption in normal subjects and in patients with chronic renal failure.
J Lab Clin Med 1983;**101**:496-506.

64.BIRD T, HALL MRP, SHADE R.

Geriatric histology and its relation to anemia in the elderly.
Gerontology 1997;**23**:309-21.

65.FILLASTRE JP, MOULIN B, DHIB M.

Pharmacocinétique et sujet âgé.
Néphrologie 1990;**11**:285-7.

66.GOLDBERG JP, ANDERSON RJ.

Renal metabolism and excretion of drug.
In : SELDIN DW and GIEBRISH G: The kidney : Physiology and pathophysiology.
New York : Raven Press, 1985:2097-2110.

67.NOVAK LP.

Aging, total body potassium, fat free mass and cellmass in males and females between the ages 18 and 85 years.

J Gerontol 1972;**27**:438-43.

68.WOODFORD-WILLIAM E, ALVARES AS, WBSTER D et al.

Serum protein patterns in “normal” and pathological aging.

Gerontologia 1964;**10**:86-99.

69.GREENBALT DJ, DIVOLL M, ABERNETHY DR et al.

Antipyrine kinetics in the elderly.

J Am Soc Nephrol 1982;**220**:120-6.

70.CHAN K, KENDALL MJ, MITCHARD M et all.

The effect of aging on plasma pephthidine concentration.

Br Clin Pharmacal 1975;**2**:297-302.

71.ELSTON AC, BAYLISS MK GR.

Effect of renal failure on drug metabolism by the liver.

Br J Anaesth 1993;**71**:282-90.

72.CASTELDEN CM, GEORGE CF.

The effect of aging on the hepatic clearance of propranolol.

Br J Clin Pharmacal 1974;**7**:49-54.

73.SWIFT CG, HOMEIDA M, HALLIWELL M et al.

A study of antipyrine in relation liver size in the elderly.

Eur J Clin Pharmacal 1978;**14**:149-52.

74.SCHUCK O, GRAFNETTEROVA J, NADVORNIKOVA H, PRAT V.

Urinary excretion of drugs in chronic renal impairment with respect to changes their tubular handling by residual nephrons.

Int J Clin Pharm Biopharm 1976;**14**:149-54.

75.POUTEUIL-NOBLE C, VILLAR E.

Epidémiologie et étiologie de l'insuffisance rénale chronique.

La revue du praticien 2001;**51**:365-71.

76.RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES.

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Texte de recommandations.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé 2002:7-22.

77.FERRY M, ALIX E, BROCHER P.

Nutrition de la personne âgée.

Paris : Berger-Levrault,1996:89.

78.HARRON O, RIGAUD AS, FORETTE F.

Difficultés de l'évaluation de la fonction rénale chez l'hypertendu âgé.

Presse Med 2002;**31**:1071-80.

79.JONES CA, MC QUILLAN GM, KUSEK JW e al.

Serum creatinine levels in the US population : third National Health and Nutrition Examination Survey.

Am J Kidney Dis 1998;**32**:992-9.

80.CHENARD J.

Insuffisance rénale chronique en pratique cardiologique de ville.

Presse Med 2001 ;**30** :1288-94.

81.MUHBERG W, PLATT D.

Age-dependant changes of the kidneys and pharmacological implications.

Gerontol 1999;**45**:243-53.

82.HU KT, MATAYOSKY A, STEVENSON FT.

Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient.

Am J Med Sci 2001;**322**:133-6.

83.THE GISEN GROUP.

Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline of glomerular filtration rate and risk of terminal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy.

Lancet 1997;**344**:1857-63.

84.GODEAU et al.

Traité de médecine: Prescription des médicaments chez l'insuffisant rénal chronique.

Paris : Flammarion,1996:1102-05.

85.YOSHOKAWA TT.

Antimicrobial therapy for the elderly patients.

J Am Geriatr Soc 1996;**38**:1353-72.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse : Le sujet âgé hospitalisé et la fonction rénale : impact sur la pratique médicale.

RESUME

Nous avons réalisé une étude rétrospective afin de déterminer la prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients âgés hospitalisés en médecine gériatrique aiguë à Saint-Nazaire. Pour estimer la fonction rénale nous nous sommes basé sur le calcul de la clairance de la créatinine, par la méthode de Cockcroft et Gault. Nous avons demandé aux médecins traitants de ces patients d'évaluer leur fonction rénale selon une méthode de leur choix. Dans la majorité des cas, l'insuffisance rénale est sous-estimée par les médecins généralistes. Nous avons étudié les prescriptions d'antibiotiques en fonction du statut rénal des patients pendant leur hospitalisation. Une estimation de la clairance de la créatinine se révèle indispensable durant un épisode médical aigu notamment lors d'une infection. Il est nécessaire d'adapter la prescription des traitements à élimination rénale et d'ajuster régulièrement les doses.

MOTS-CLES

**Vieillessement rénal
Patient âgé hospitalisé
Clairance créatinine
Insuffisance rénale chronique**