

**\* Le fonctionnement  
rénal chez le sujet âgé**

**\* Rein et médicament  
chez le sujet âgé**

Professeur Jacques Chanard

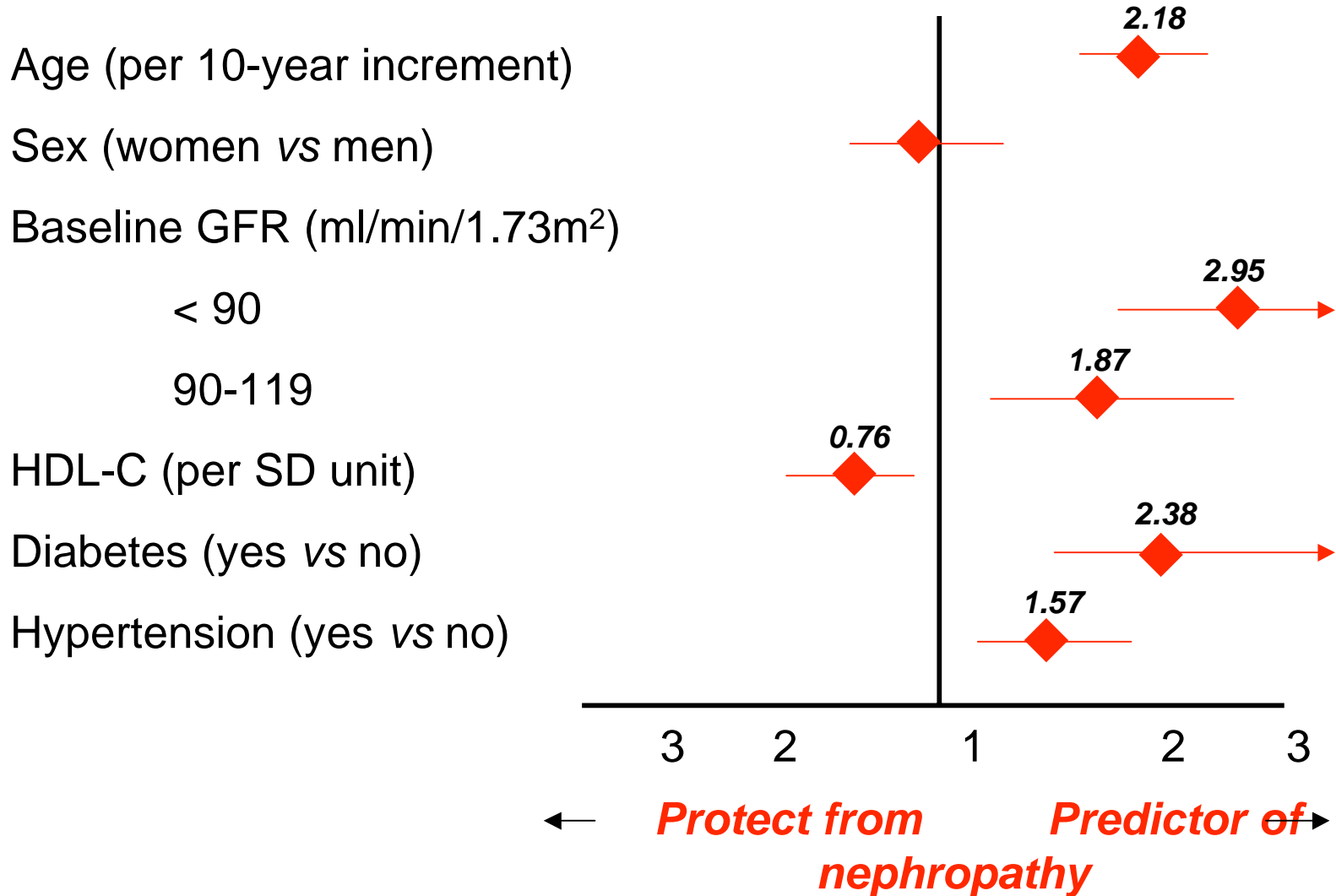
Enseignement de la Gériatrie, mars 2005, REIMS



## Ranking of cardiovascular risk factors

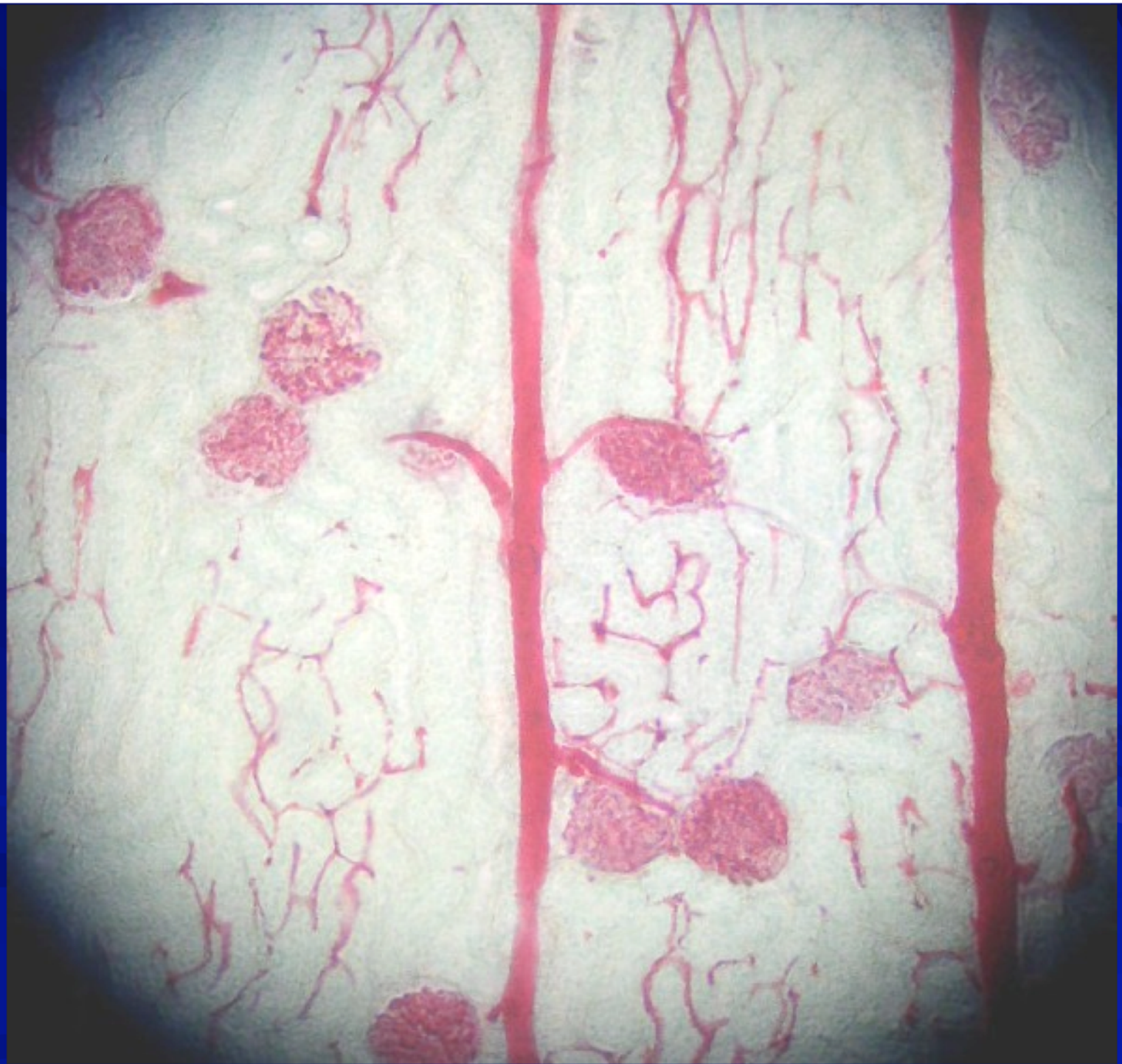
1	Age	0.2395
2	LDL-C	0.2096
3	smoking	0.1309
4	HDL-C	- 0.1018
5	systolic blood pressure	0.0955
6	diabetes	0.0635
7	triglycerides	0.0625
8	family history of MI	0.0523

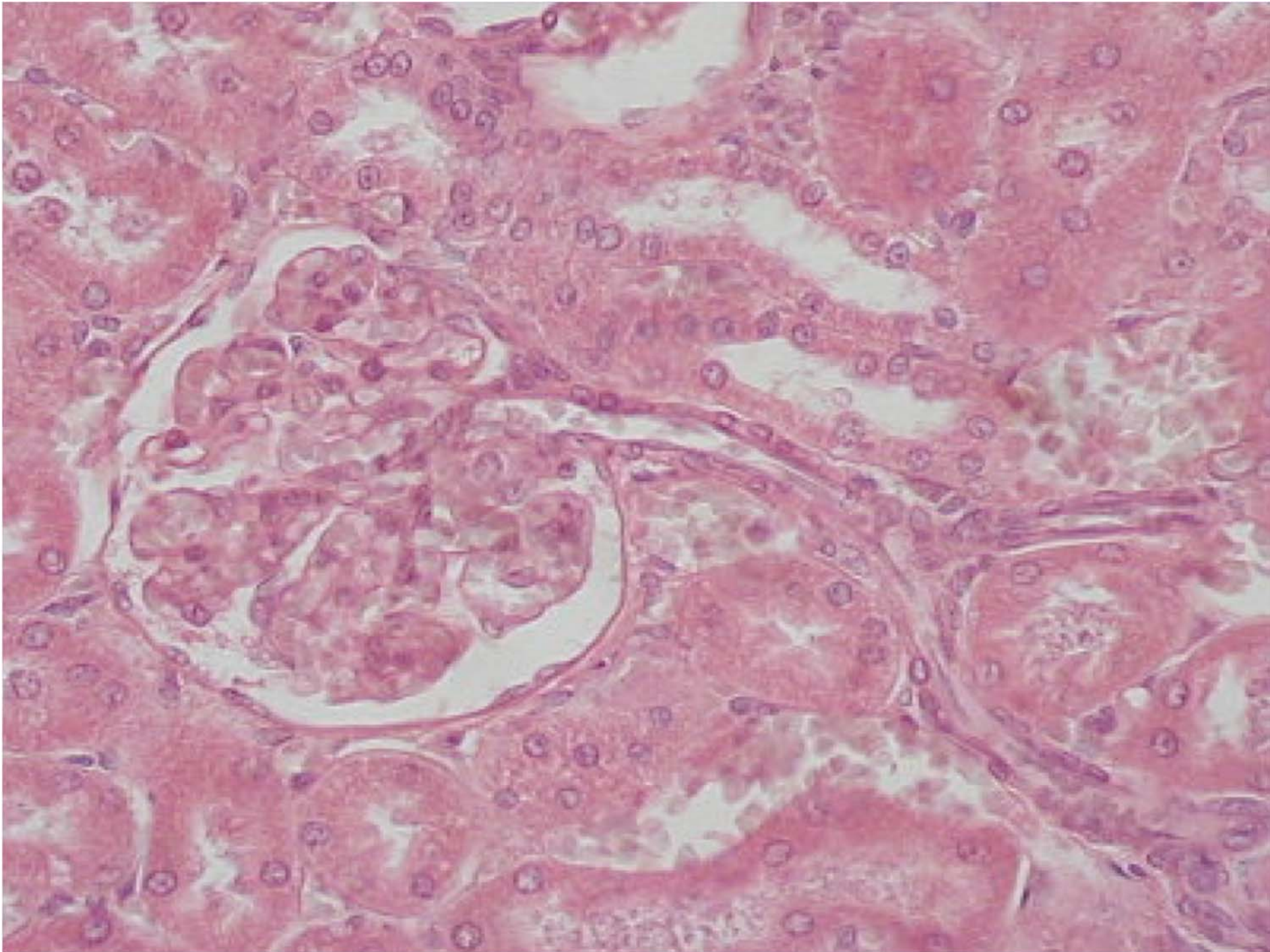
# Multivariable predictors of developing kidney disease after 18.5 years of follow-up (MDRDS, n=2585)

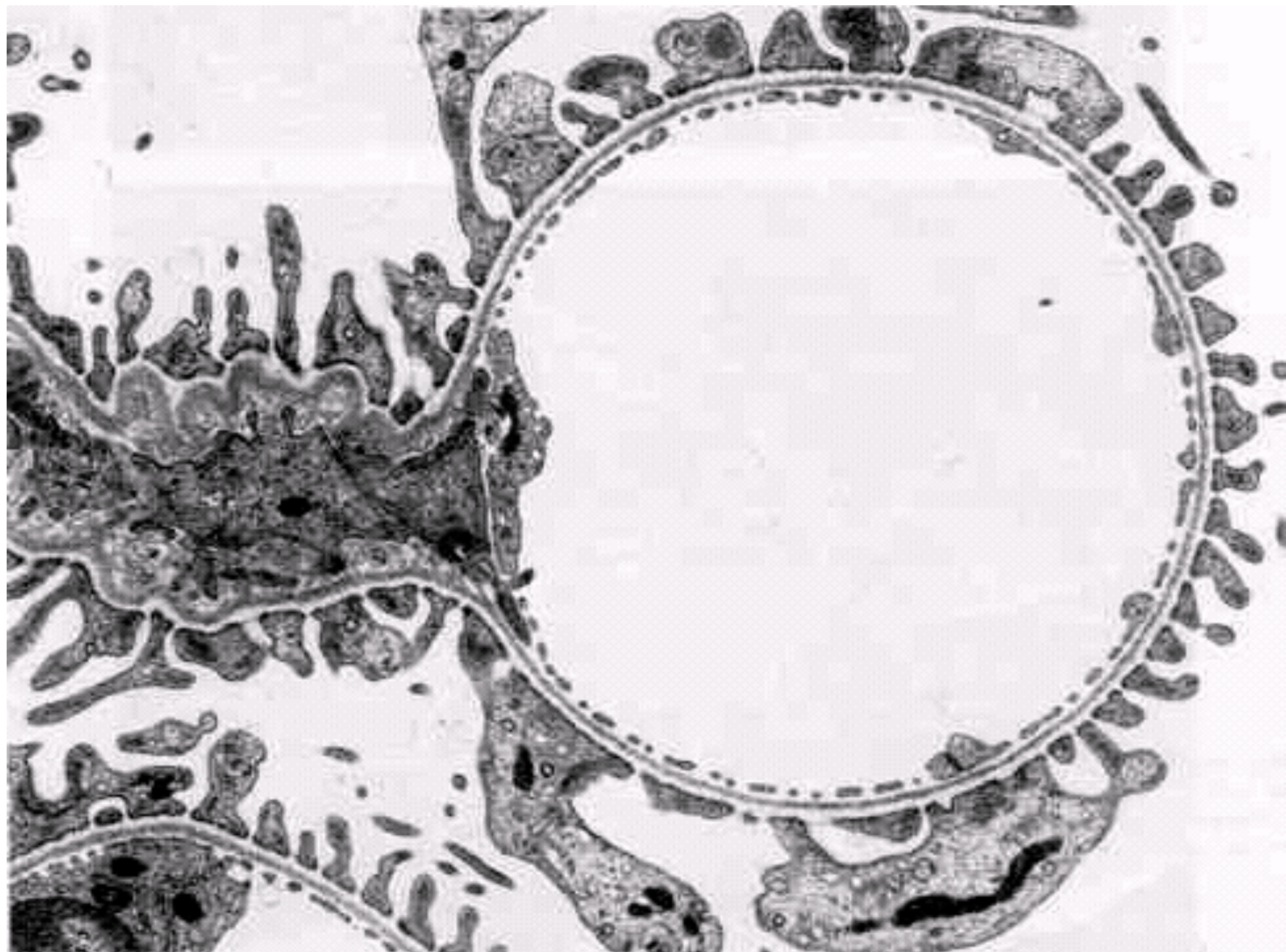


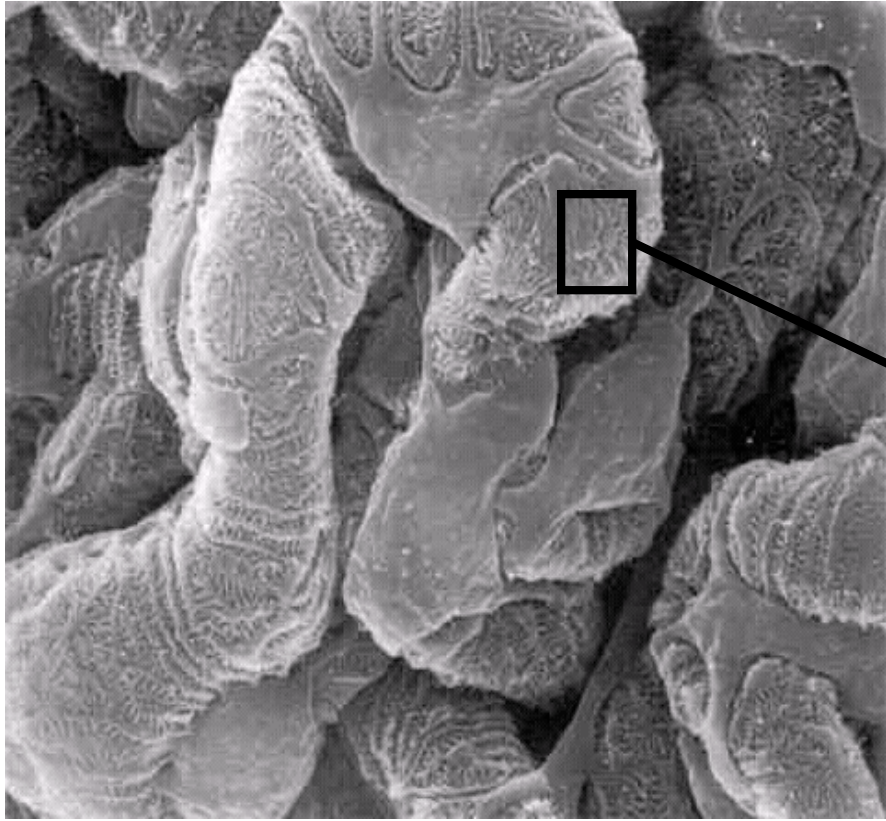
# Comment évaluer le vieillissement rénal ?

- Séméiologie clinique ?
- Séméiologie biologique
- Imagerie rénale et urinaire
- Histologie











# INVOLUTION ATROPHIQUE DES REINS DANS L'IRC

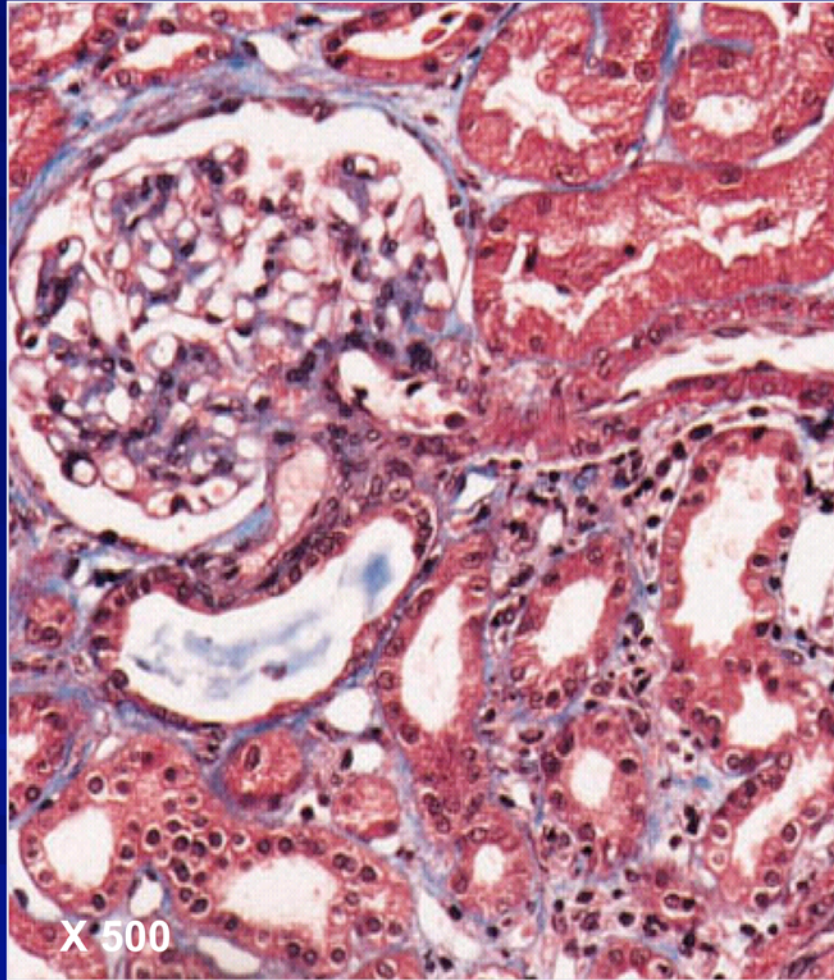


7  
6  
5  
4  
3  
2  
1  
0

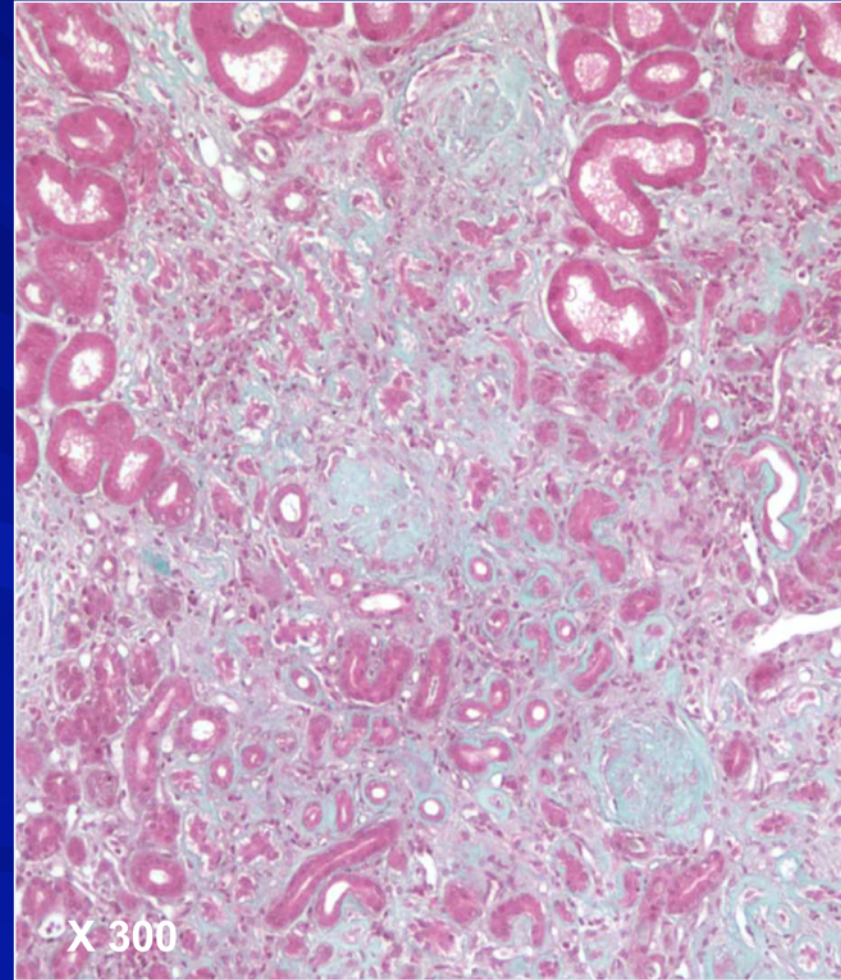


*MAL DE BRIGHT*


## REIN NORMAL

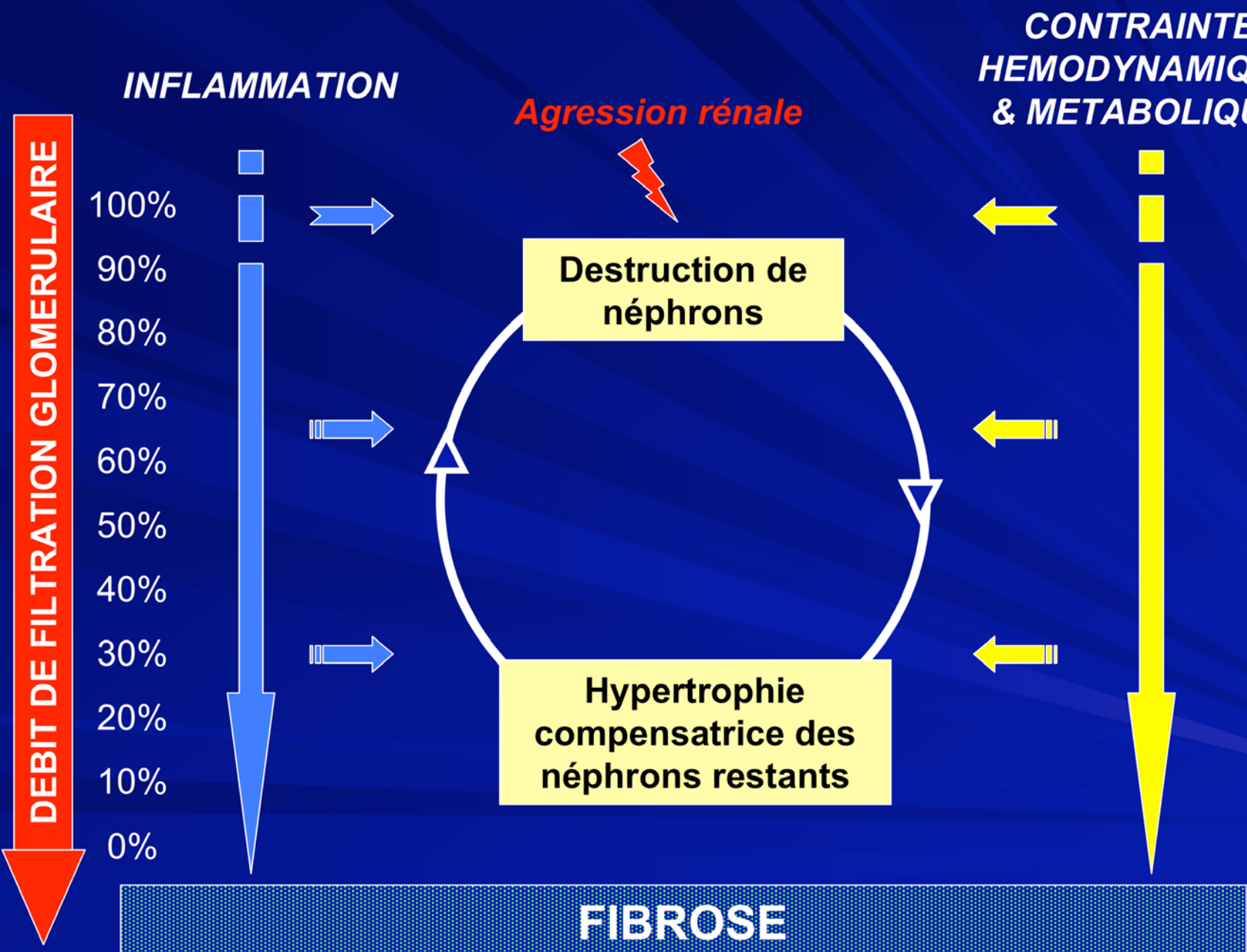


## NEPHROANGIOSCLEROSE



# Quelques évidences:

- 
- ① *Tout néphron altéré, quelle que soit la cause, sera  $\pm$  rapidement détruit ;*
  - ② *Les néphrons sains compensent les néphrons disparus et s'hypertrophient ;*
  - ③ *Des contraintes hémodynamiques et métaboliques excessives, ainsi qu'une inflammation persistante détruisent les néphrons hypertrophiés .*



**INFLAMMATION**

**CONSTRAINTES  
HEMODYNAMIQUES  
& METABOLIQUES**

**Agression rénale**

**DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

100%  
90%  
80%  
70%  
60%  
50%  
40%  
30%  
20%  
10%  
0%

**Destruction de néphrons**

**Hypertrophie compensatrice des néphrons restants**

**FIBROSE**

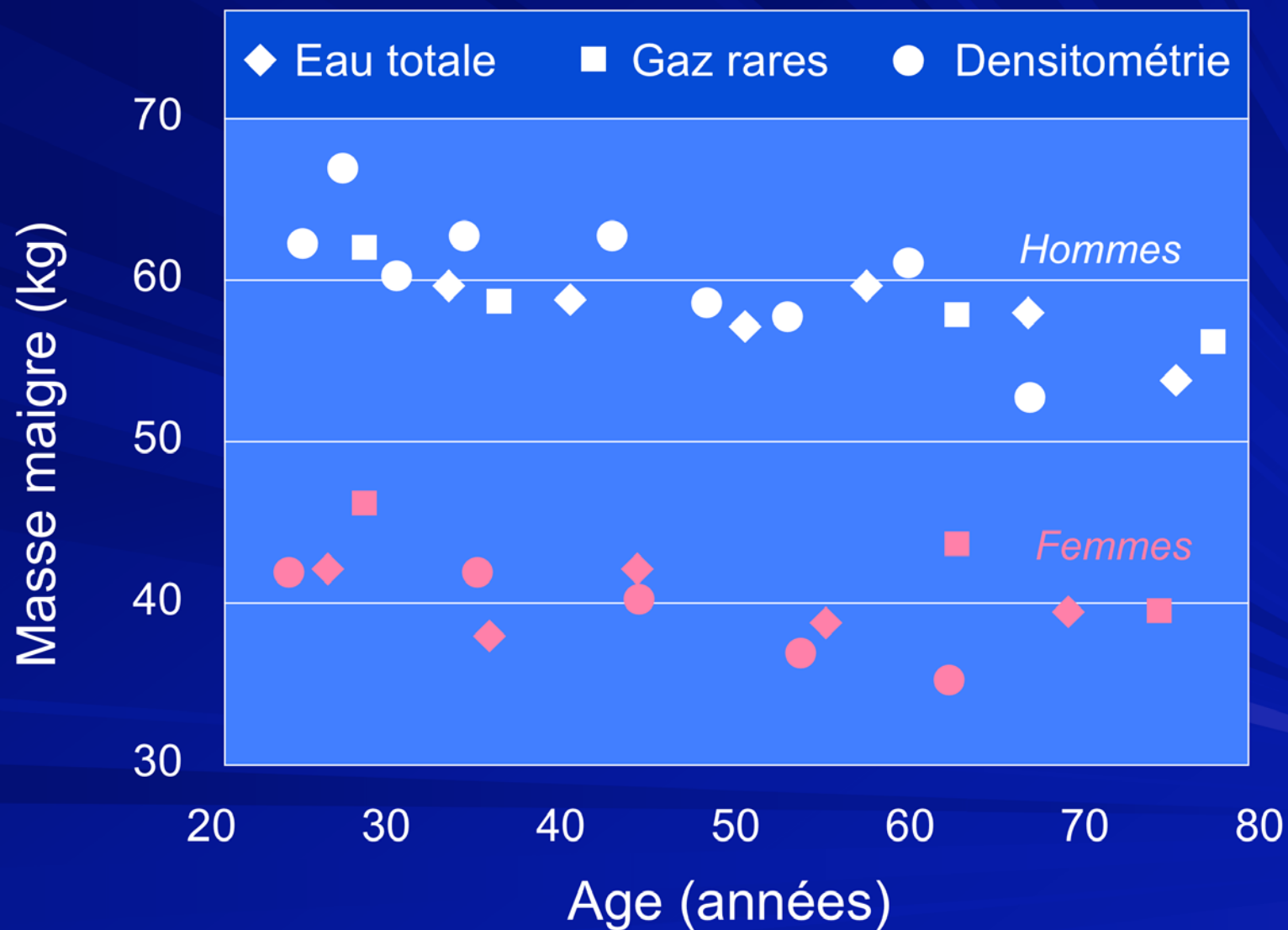
# Fonctions du rein

- 1- Contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{PO}_4^{--}$  ...
- 2- Excrétion des déchets métaboliques et de nombreux médicaments. Catabolismes des protéines de petit poids moléculaire (  $\beta_2$ -microglobuline, chaînes légères des immunoglobulines, hormones polypeptidiques...)
- 3- Fonctions endocrines: EPO, calcitriol, etc.
- 4- Régulation de la tension artérielle (Bilan de l'eau et du sel, système rénine angiotensine).

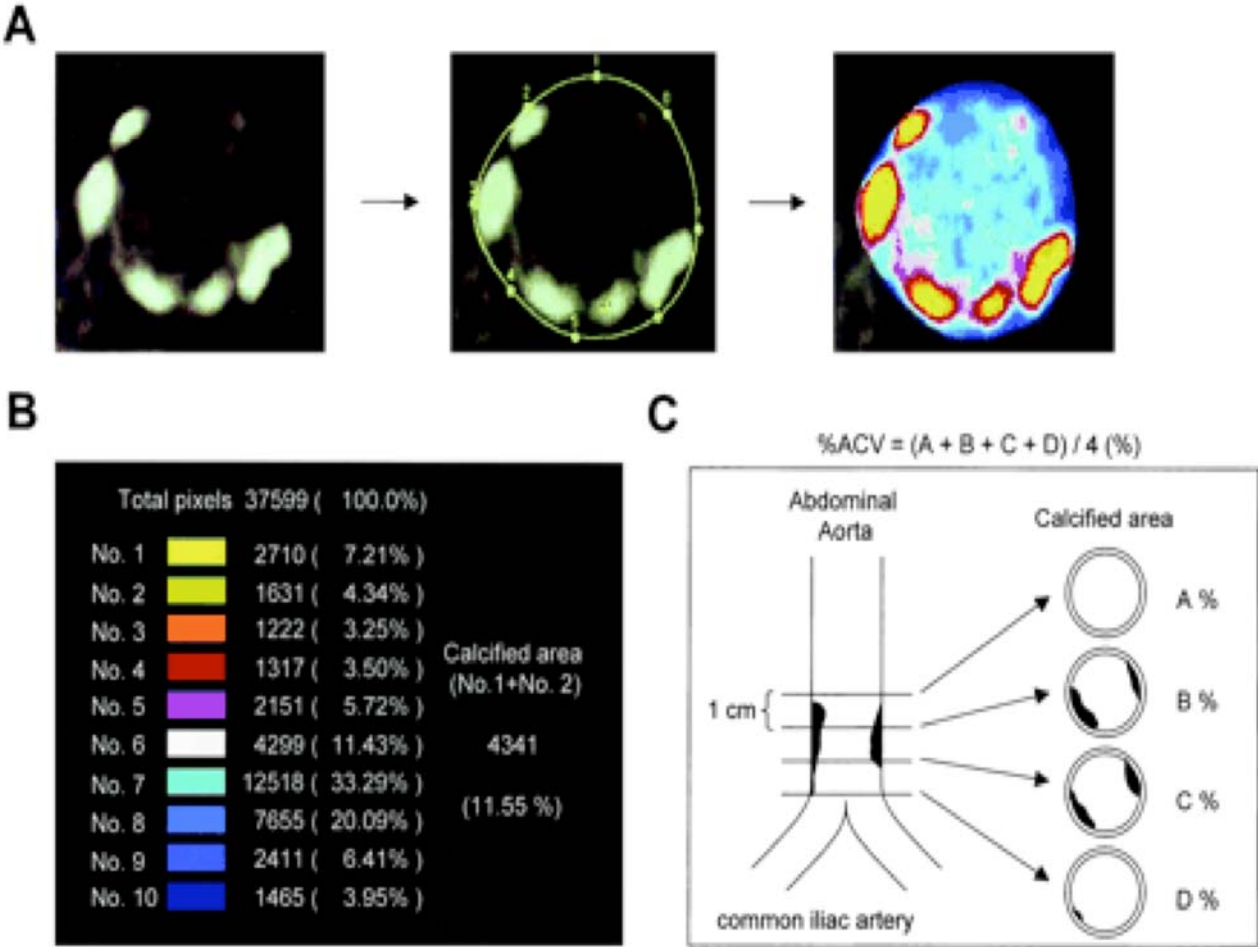
## Principaux facteurs susceptibles d'accélérer l'évolution d'une insuffisance rénale chronique

- Hypertension artérielle
- Protéinurie
- Anémie ?
- Médicaments néphrotoxiques
- Maladie rénale surajoutée :  
obstacle  
pyélonéphrite aiguë
- Grossesse
- Tabagisme
- Régime trop riche en protides et facteurs métaboliques
- Dyslipidémie et athérome
- Facteurs génétiques

# Mesure de la masse maigre corporelle

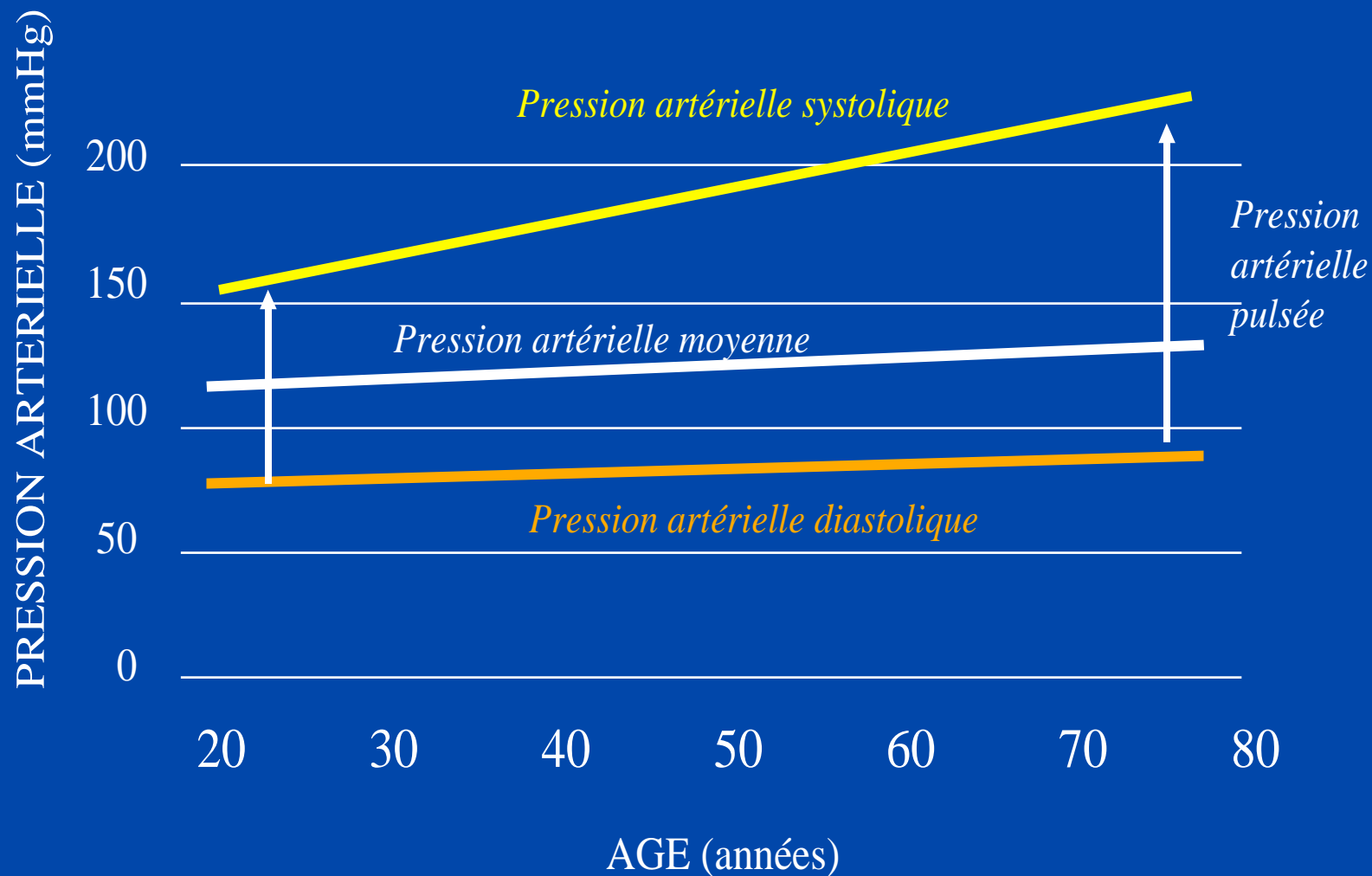


# Pulse pressure is a predictor for the progression of aortic wall calcification in patients with controlled hyperlipidemia





# MODIFICATIONS DE LA PRESSION ARTERIELLE AVEC L'AGE



# LA PLAQUE D'ATHEROME CORONAIRE

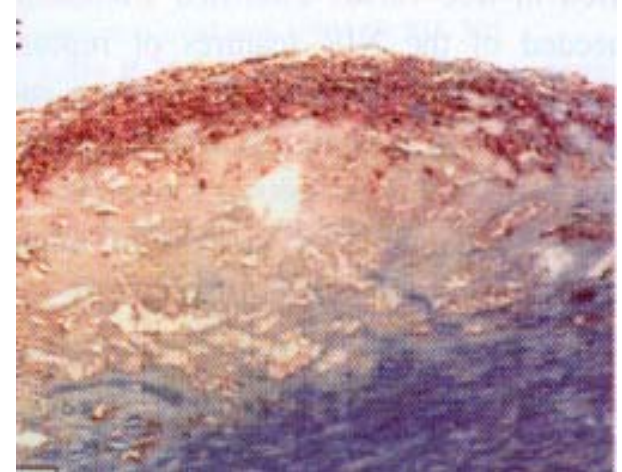
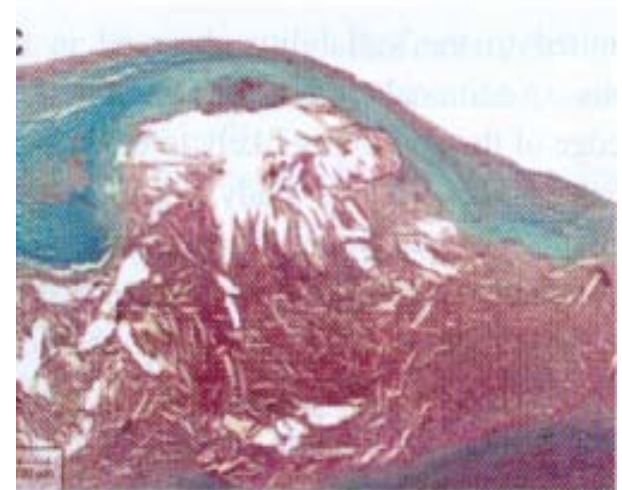
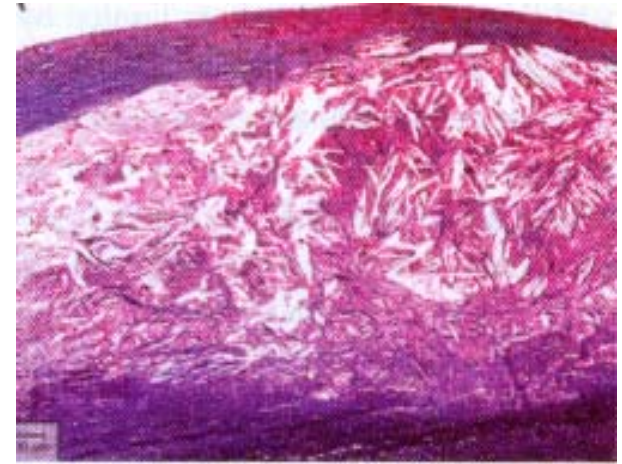
*est associée à une  
réaction inflammatoire dont rendent  
compte:*

*\* une prolifération cellulaire intimale et  
musculaire lisse*

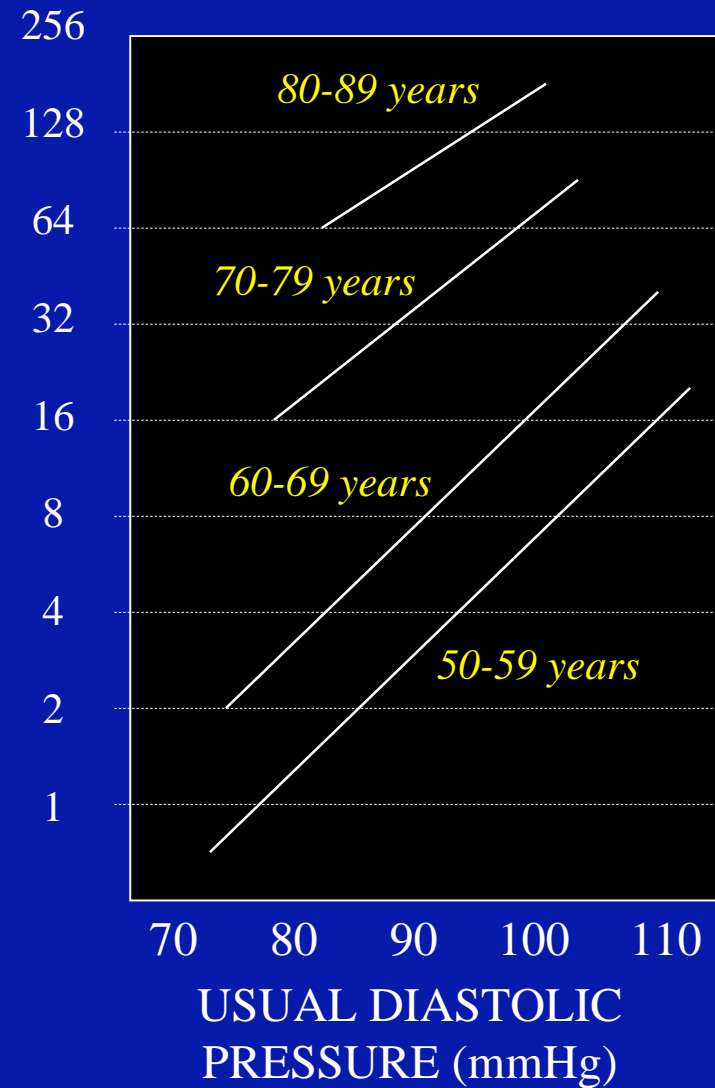
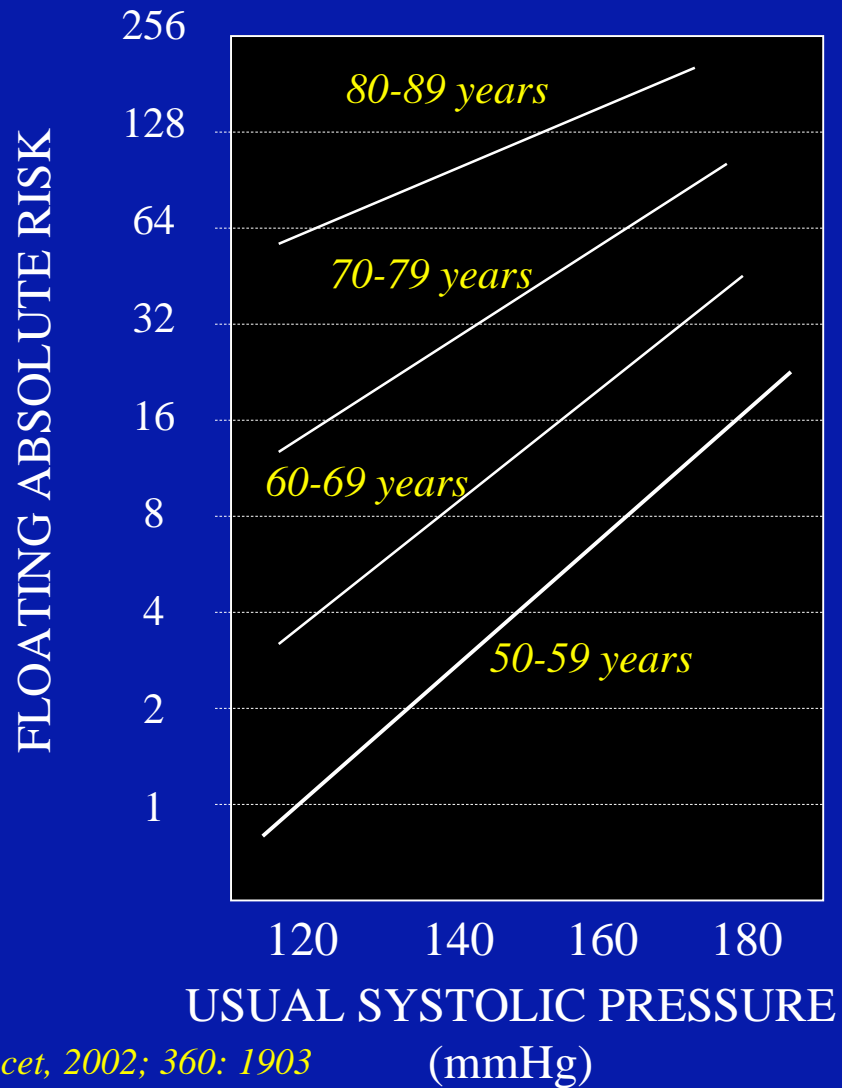
*\* une fibrose collagénique*

*\* un envahissement macrophagique et  
Lymphocytaire*

*\*une accélération de l'apoptose cellulaire*

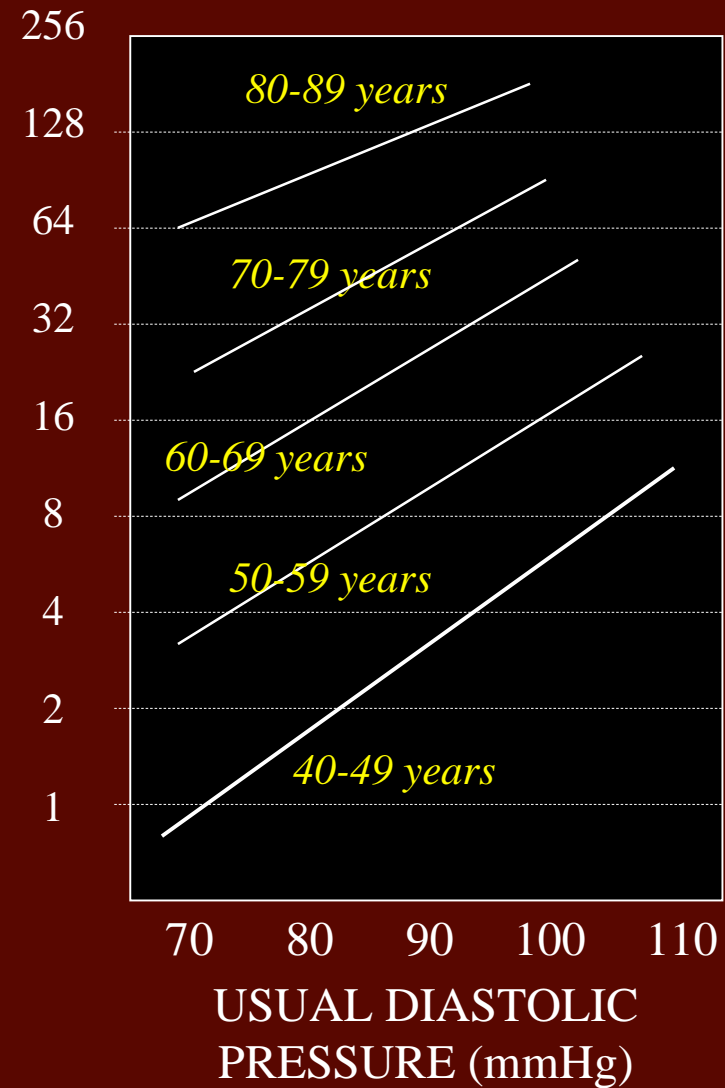
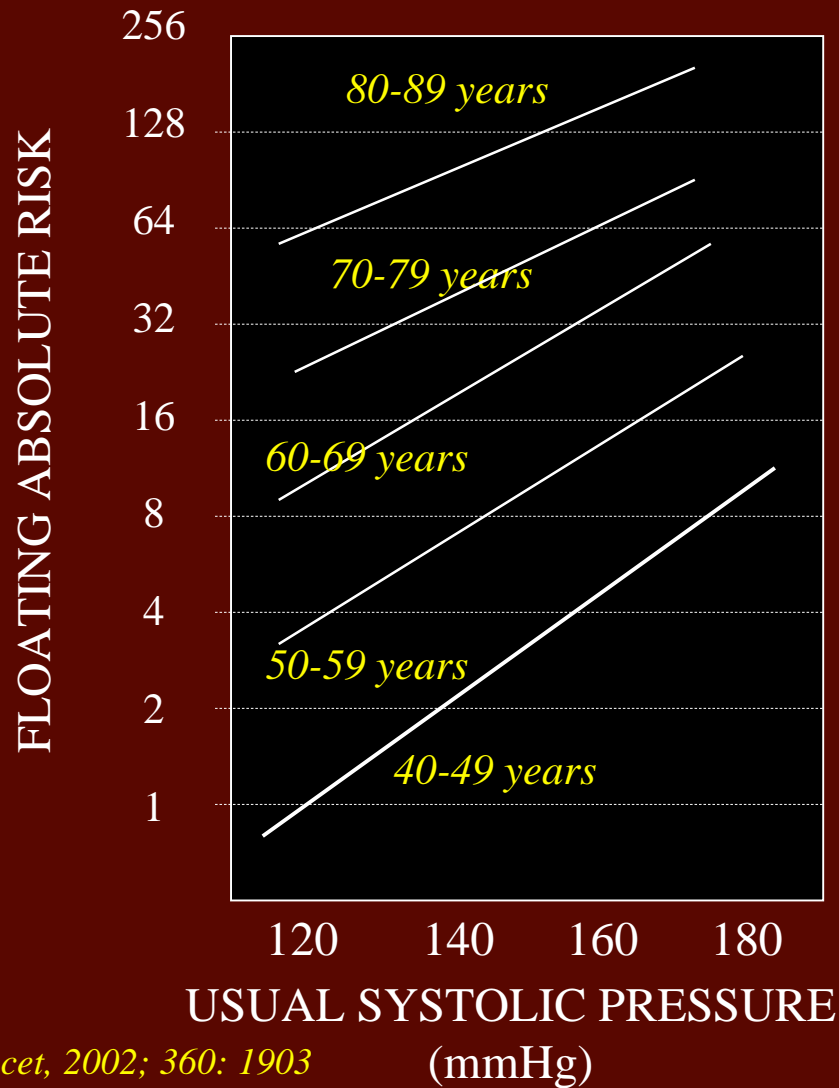


# RISK OF STROKE MORTALITY ACCORDING TO AGE



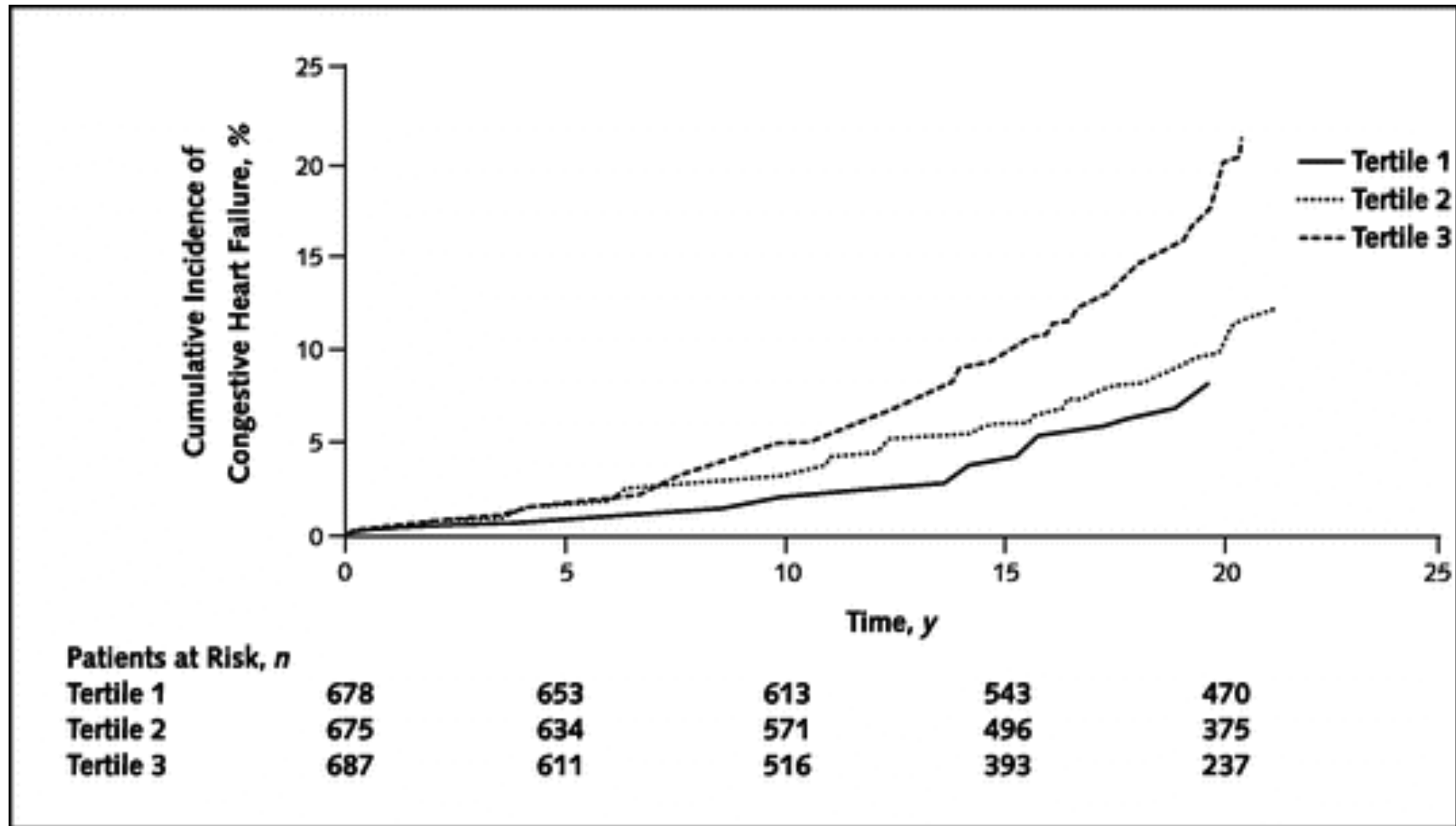
*Lancet, 2002; 360: 1903*

# RISK OF IHD MORTALITY ACCORDING TO AGE



*Lancet, 2002; 360: 1903*

# INCIDENCE CUMULEE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE vs PRESSION PULSEE



*Tertile 1: 26-48 mmHg; tertile 2: 49-60 mmHg; tertile 3: 61-150 mmHg*

## Adjusted Relative Risk for Kidney Disease Progression by SBP

Systolic Blood Pressure ( <i>mmHg</i> )	Relative Risk (95% CI)
< 110	2.48 (1.07-5.77)
110-119	1.00
120-129	1.23 (0.63-2.40)
130-139	1.83 (0.97-3.44)
140-159	2.08 (1.13-3.86)
≥ 160	3.14 (1.64-5.99)

## Adjusted Relative Risk for Kidney Disease Progression by Urine Protein Excretion

Urine Protein Excretion (g/J)	Relative Risk (95% CI)
< 0.50	1.00
0.5-0.9	0.96 (0.63-1.49)
1.0-1.4	0.89 (0.54-1.47)
1.5-1.9	1.21 (0.74-1.96)
2.0-2.9	1.67 (1.09-2.54)
3.0-3.9	2.25 (1.43-3.53)
4.0-4.9	3.43 (2.09-5.64)
5.0-5.9	3.41 (1.91-6.06)
≥ 6.0	4.77 (2.92-7.81)

# Mesurer la créatininémie, c'est bien !

- ① ⇒ Homme de 20 ans, 100 Kg,  
Créatininémie = 120  $\mu\text{M}$ ,  
Insuffisance rénale ?
- ② ⇒ Femme de 60 ans, 40 kg,  
Créatininémie = 120  $\mu\text{M}$ ,  
Insuffisance rénale ?

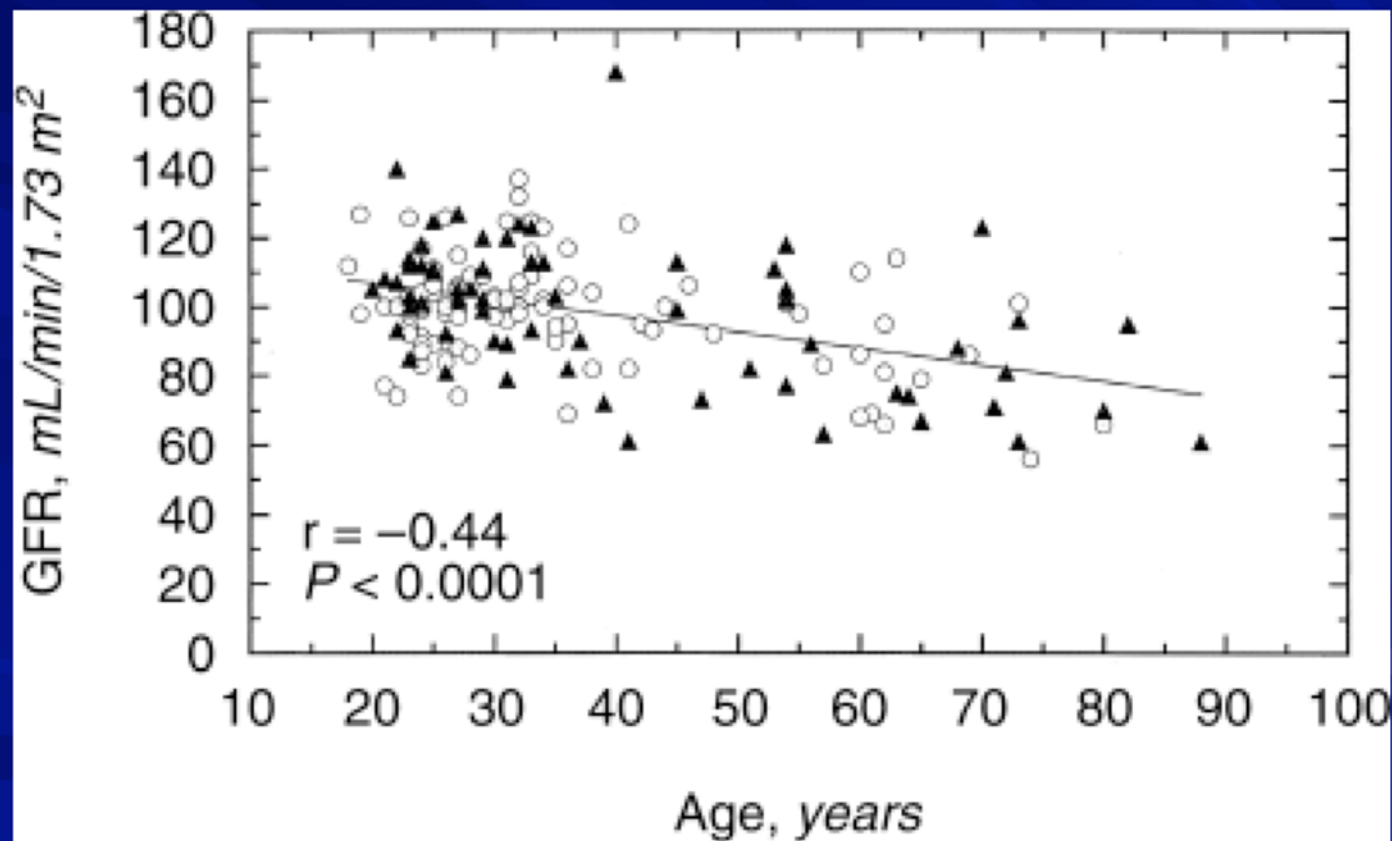


# Calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft, c'est mieux...

$$\text{Clairance de la créatinine} = \frac{(140 - \hat{\text{âge}}) \times \text{Poids}}{\text{créatininémie}} \quad (\times 1,23 \text{ homme})$$

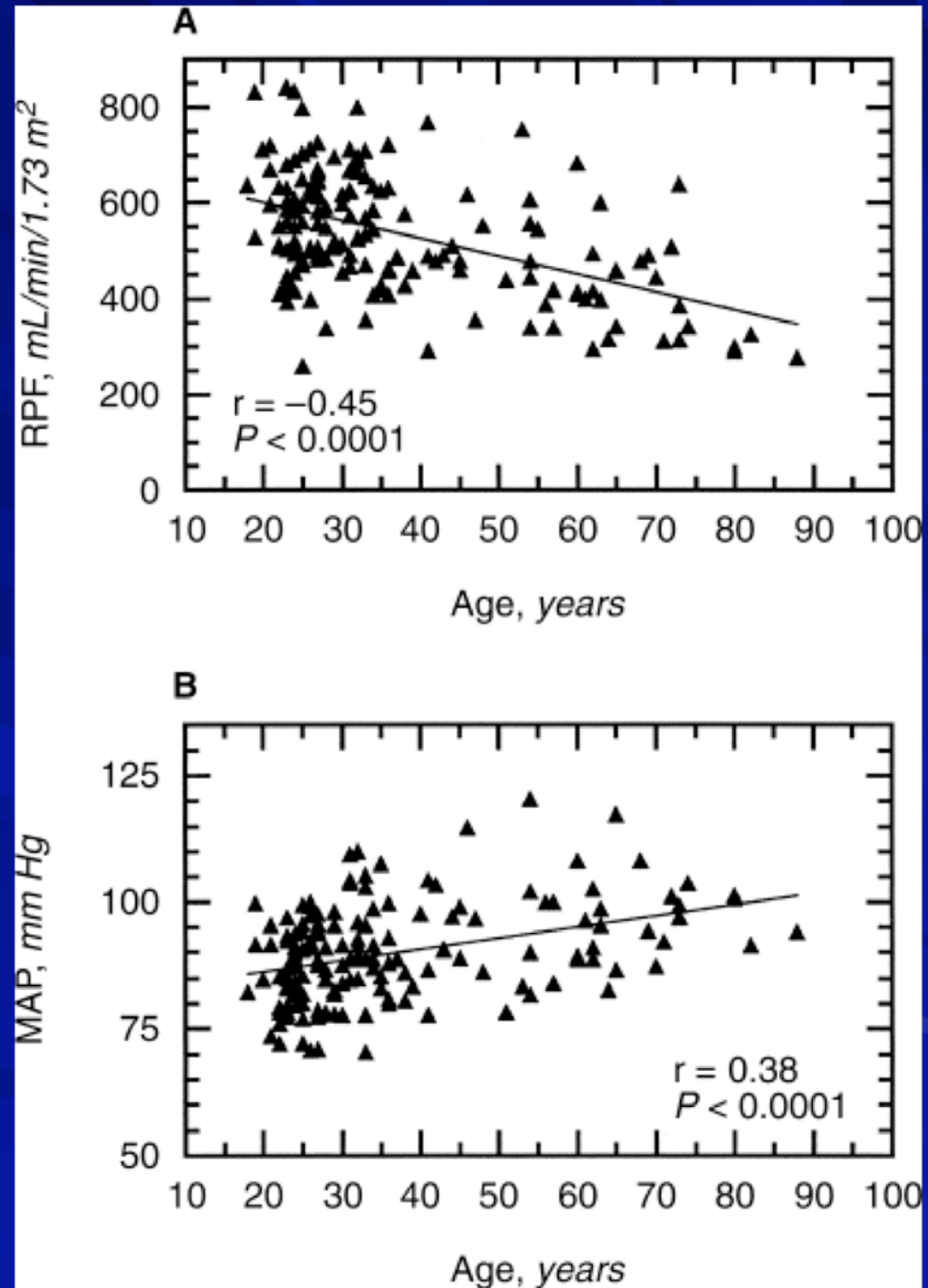
- 1**  $\Rightarrow$  Homme de 20 ans, 100 Kg,  
Créatininémie = 120 mM,  
Clairance de la créatinine = 123 ml/mn
  
- 2**  $\Rightarrow$  Femme de 60 ans, 40 kg,  
Créatininémie = 120 mM,  
Clairance de la créatinine = 26 ml/mn

# Glomerular filtration rate as a function of age ( $n=164$ )



Renal plasma flow rate  
as a function of age  
( $n=164$ )

Mean arterial pressure  
as a function of age  
( $n=164$ )

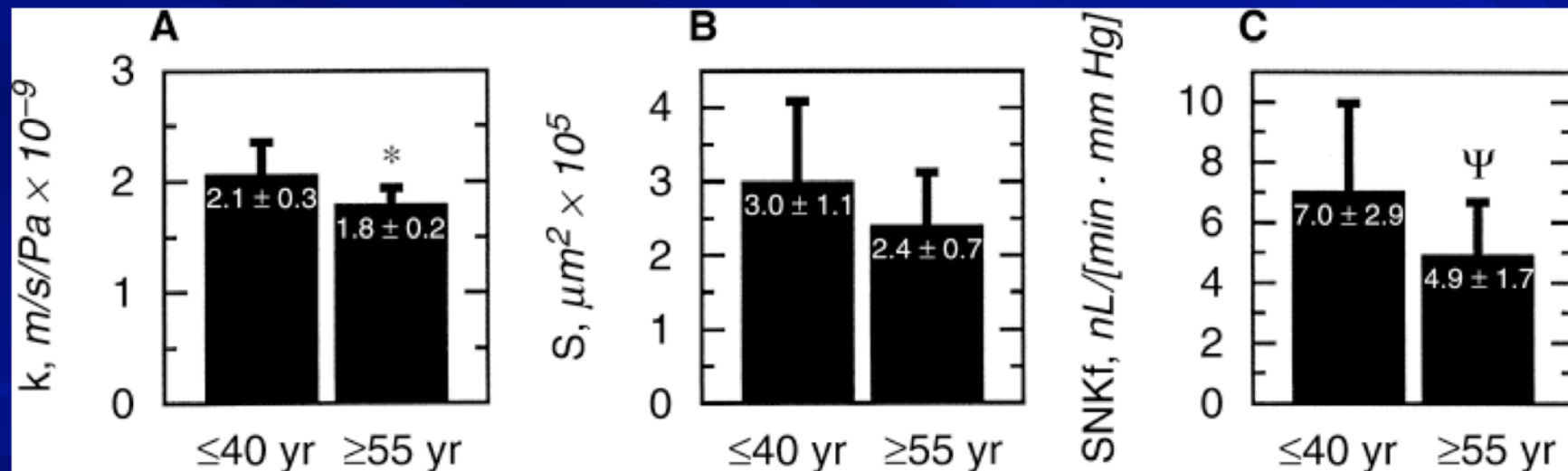


# Renal hemodynamics in healthy youthful and aged subjects

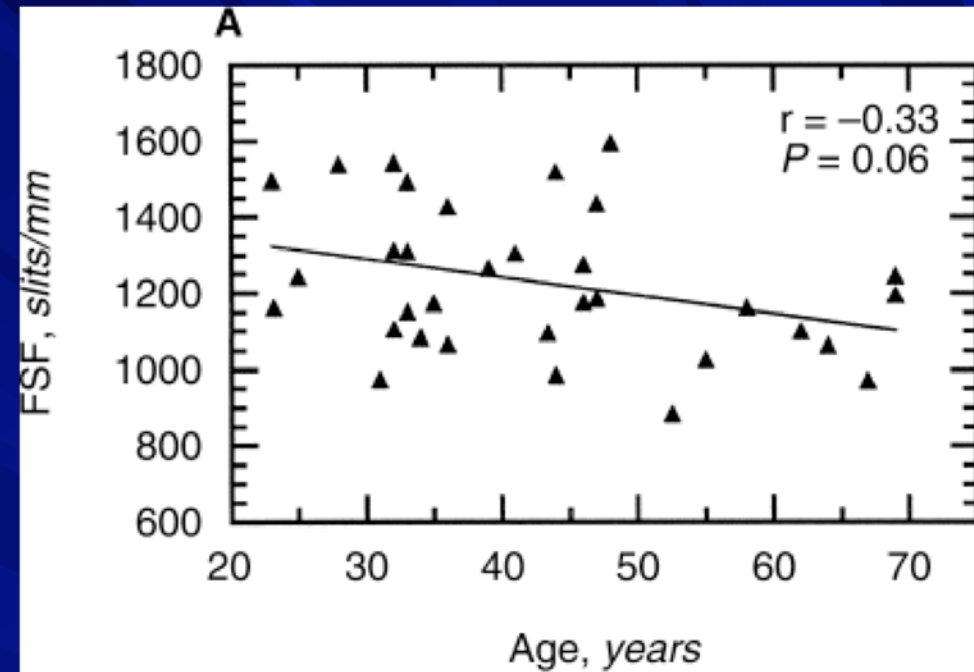
*Hydraulic permeability*

*Filtration surface area*

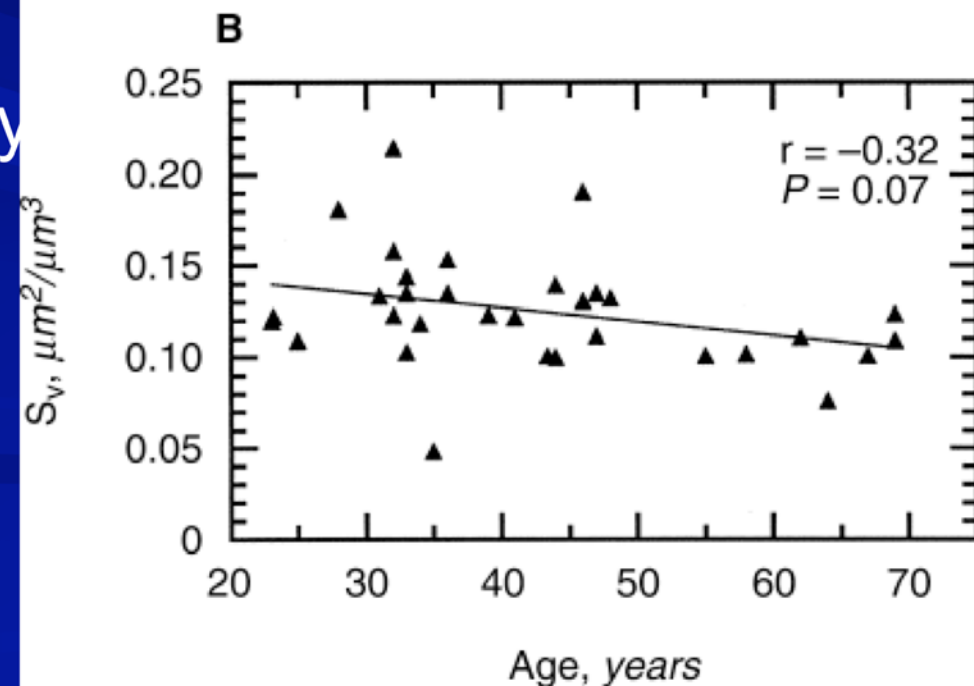
*Single-nephron UF K*



Filtration slit frequency  
as a function of age  
( $n=164$ )

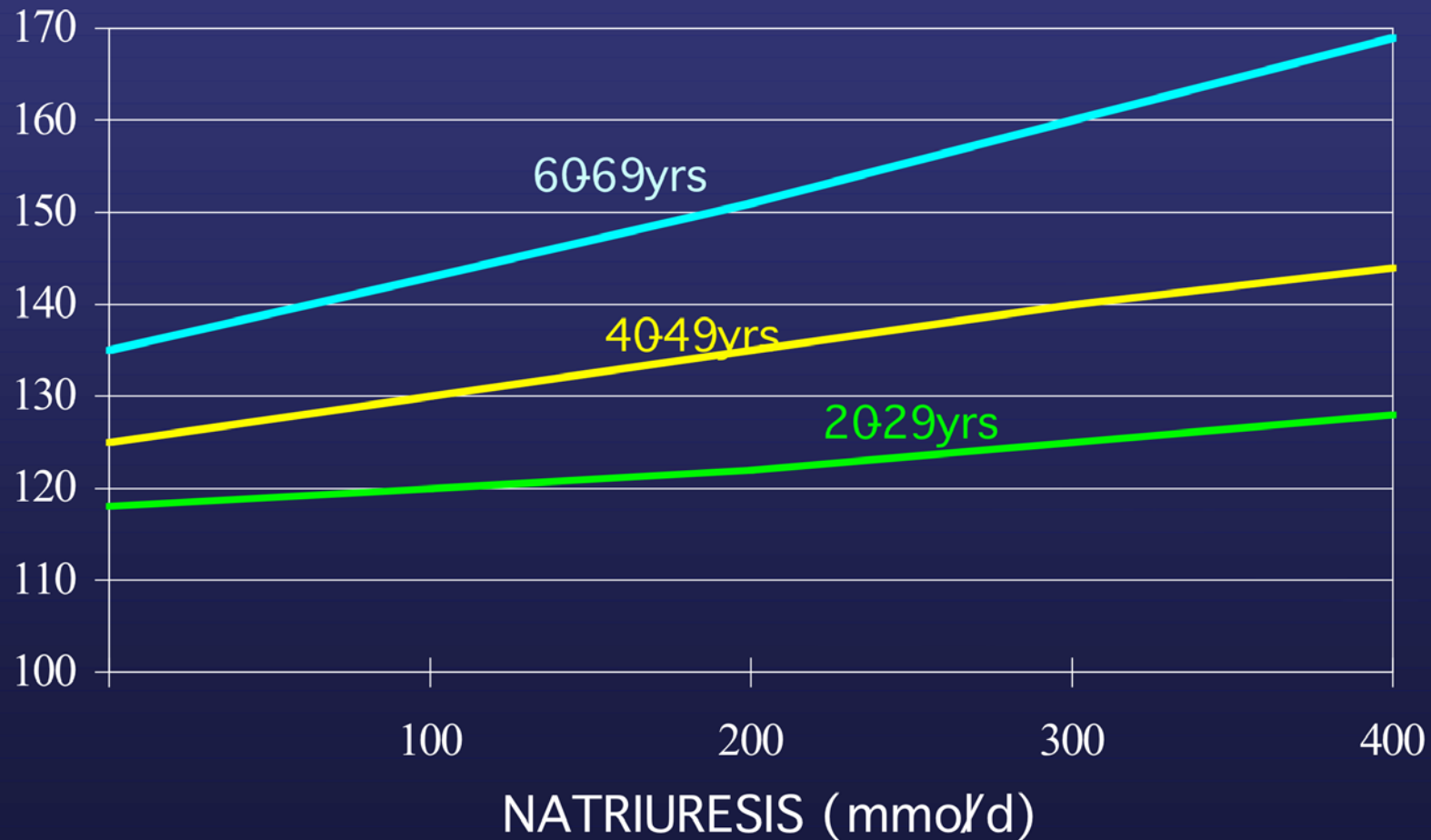


Filtration surface density  
as a function of age  
( $n=164$ )

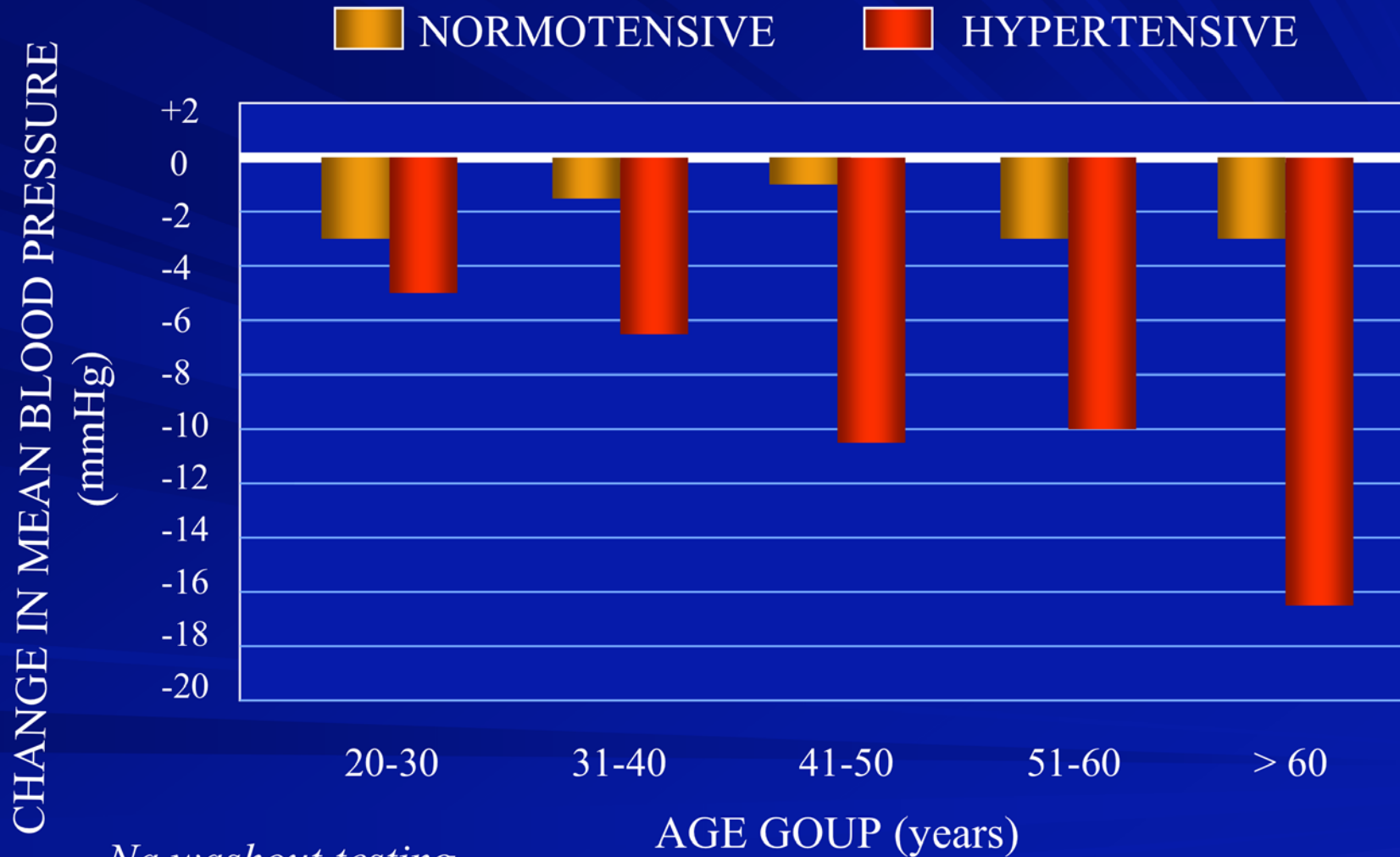


# PRESSURE NATRIURESIS IN HEALTHY CONTROLS EFFECTS OF AGE

SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)



# SALT-SENSITIVITY INCREASES WITH AGE

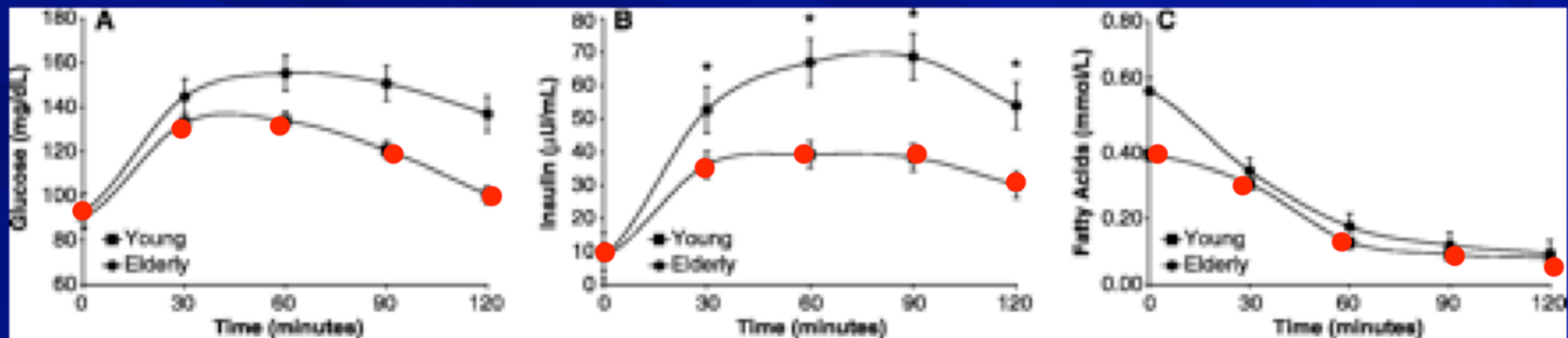


*Na washout testing*

*Wienberger, Hypertension, 1991*

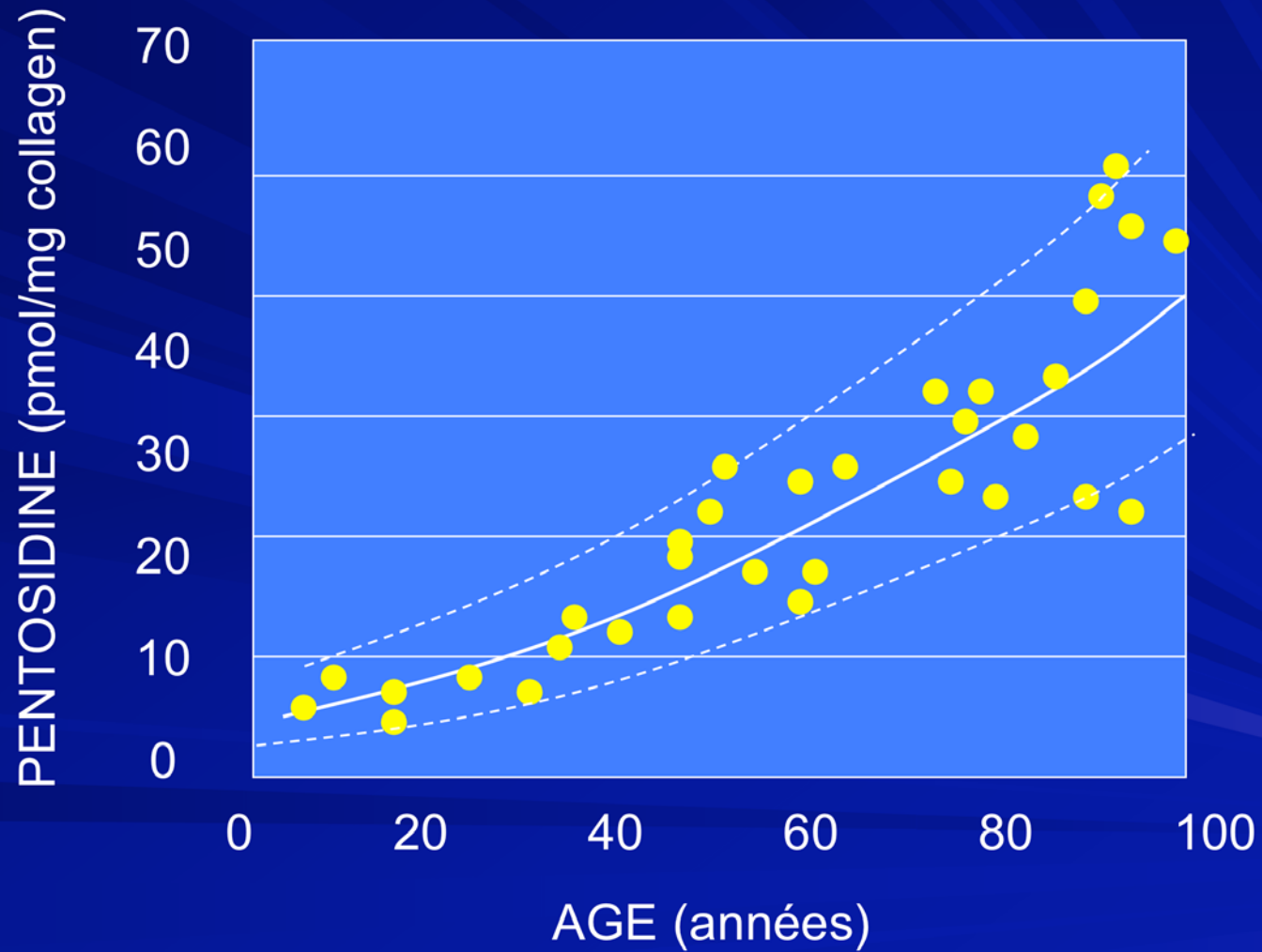
## Mitochondrial dysfunction in the elderly (> 75 y): possible role of insulin resistance

### *Oral glucose tolerance test*





# Glycation avancée du collagène type 1 vs âge



# Mutational pathways involved in ageing

<b>Mutated protein</b>	<b>Effects</b>
Lamin A/C (ref. 11)	Defective inner nuclear membrane
Ku86, XPD (refs 12, 13)	Defective metabolism of nuclear DNA
DNA polymerase- $\gamma$ (ref. 2)	Defective metabolism of mitochondrial DNA
Telomerase (ref.14)	Defective regulation of chromosome caps
p53 (ref. 15)	Altered regulation of cell-division cycle and cell death
Klotho (ref. 16)	Impaired calcium and vitamin D metabolism?

# La prescription de médicament chez le sujet âgé

# Traitement médicamenteux chez le sujet âgé

- ❑ En 2003, plus de 15% de la population a plus de 65 ans et consomme près de 50% des ressources allouées aux médicaments;
- ❑ Chez le sujet âgé les effets indésirables des médicaments sont x 3-5;
- ❑ Un tiers des plus de 75 ans ont une quadrithérapie;
- ❑ 60% des plus de 75 ans font des erreurs de prise de médicaments ou de compliance.

# Toutes les phase du traitement médicamenteux sont perturbées par le vieillessement

- ❑ Facteurs galéniques:

*mode d'administration*

- ❑ Facteurs pharmacocinétiques:

*absorption,  
distribution,  
métabolisme,  
excrétion*

- ❑ Facteurs pharmacodynamiques:

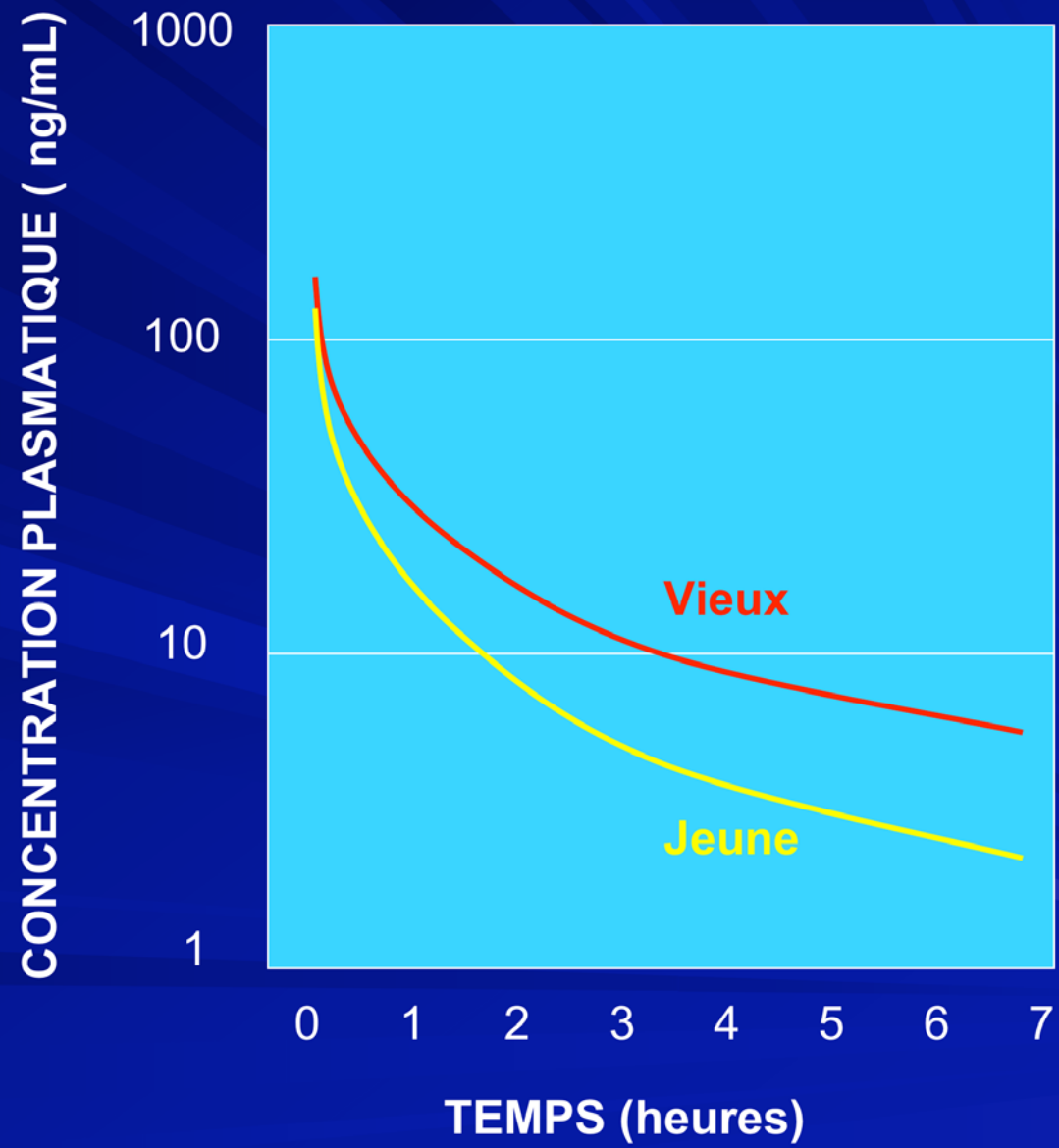
*sensibilité aux médicaments*

- ❑ Facteurs thérapeutiques et toxiques

- ❑ Facteurs pratiques: *présentation, compréhension, protocoles, etc...*

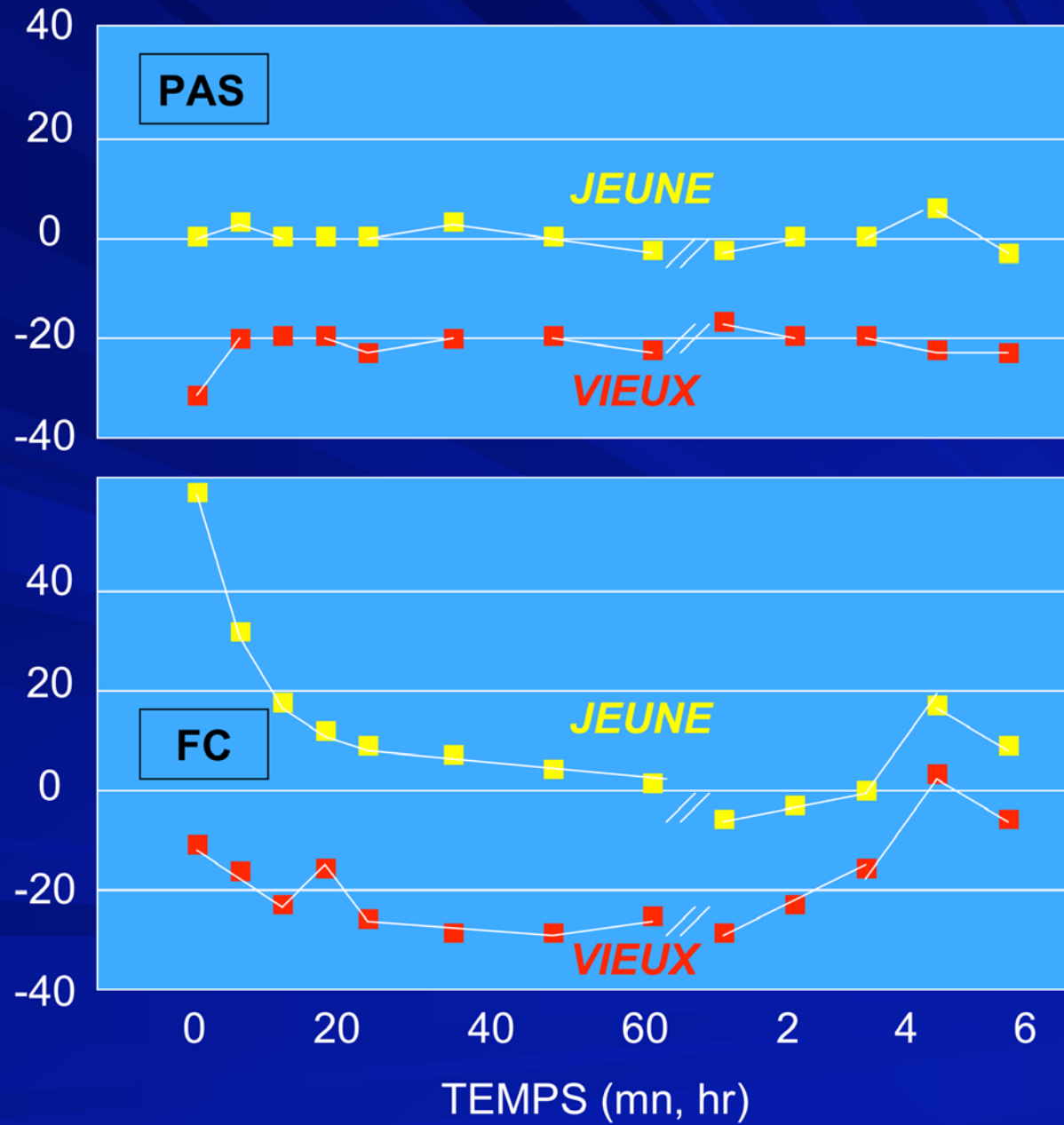
L'insuffisance rénale  
chronique  
vient amplifier les  
anomalies  
"physiologiques" du  
vieillessement

**NIFEDIPINE**  
**2.5 mg IV**



# VARIATION (%)

**NIFEDIPINE**  
**2.5 mg IV**





## Médicaments néphrotoxiques et/ou s'accumulant dans l'insuffisance rénale (*exemples*)

<b>ANTIBIOTIQUES</b>	<i>lésion rénale</i>	<i>lésion extrarénale</i>
Aminonucléosides	nécrose tubulaire	oreille
Amphotéricine	nécrose tubulaire	SNC
Pénicillines	néphrite interstitielle	SNC, hémolyse
Quinolones	obstruction tubulaire	cristaux
Tétracyclines	néphrite interstitielle	antimétabolique
Vancomycine	néphrite interstitielle	oreille
<b>AUTRES</b>		
Antiinflammatoires NS	néphrite interstitielle	ulcère gd
Phenformine		acidose
Sulfamides hypoglycémiants		hypoglycémie
Diurétiques d'épargne K <sup>+</sup>		hyperkaliémie
Fibrates		myolyse

***En pratique:***

Toujours vérifier sur le Vidal ou autre dictionnaire pharmaceutique les recommandations de bonnes pratiques et d'adaptations posologiques

Si besoin téléphoner au néphrologue de garde (CHU) ou consulter le site de la Société de Néphrologie:

***[www.soc-nephrologie.org](http://www.soc-nephrologie.org)***